

分科会報告品目（農薬関係）

・パクロブトラゾール（魚介類＋暫定基準の見直し）	1
・プロポキシカルバゾン（暫定基準の見直し）	49
・フルフェンピルエチル（暫定基準の見直し）	82
・フルジオキサニル（暫定基準の見直し）	115
・ジクロスラム（暫定基準の見直し）	221
・チアゾピル（暫定基準の見直し）	255
・クロルエトキシホス（暫定基準の見直し）	289
・エトプロホス（暫定基準の見直し）	319

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）

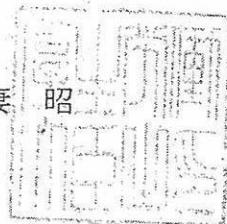
と2文書がございます。

大

厚生労働省発食安0323第14号
平成22年3月23日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻 昭



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

パクロブトラゾール

平成22年7月2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22年3月23日付け厚生労働省発食安0323第14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項の規定に基づくパクロブトラゾールに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

パクロブトラゾール

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

1. 概要

(1) 品目名：パクロブトラゾール [Paclobutrazol (ISO)]

(2) 用途：植物成長調整剤

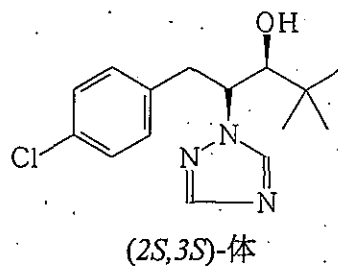
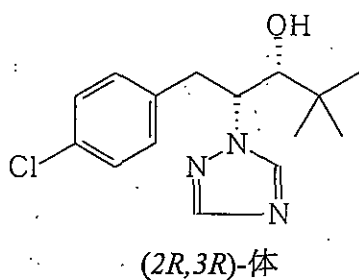
トリアゾール系植物成長調整剤である。植物体内におけるジベレリンの生合成を阻害して矮化作用を発現する。

(3) 化学名：

(2*RS*,3*RS*)-1-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-2-(1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)pentan-3-ol
(IUPAC)

(*R**,*R**)-(±)-β-[(4-chlorophenyl)methyl]-α-(1,1-dimethylethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-ethanol
(CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{15}H_{20}ClN_3O$

分子量 293.5

水溶解度 2.29×10^{-2} g/L (20.0°C)

分配係数 $\log_{10}Pow = 3.11$ (23.0°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本薬の適用範囲および使用方法は以下のとおり。

① 0.6%パクロブトラゾール粒剤

作物名	使用目的	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	パクロブトラゾールを含む農薬の総使用回数
水稲	節間短縮による倒伏軽減	2~3 kg/10a	出穂 7~20 日前	1回	灌水 散布	1回
	登熟歩合向上	3 kg/10a	出穂 10~20 日前			

② 21.5%パクロブトラゾールフロアブル

作物名	使用目的	使用量		使用時期	本剤の使用回数	使用方法	パクロブトラゾールを含む農薬の総使用回数
		薬量	希釈水量				
もも	新梢伸長抑制	1000~ 2000 倍	200~300 L/10a	満開後 3~12 週間 (但し収穫 14 日前まで)	4回 以内	茎葉 散布	4回以内
おうとう				1000 倍	満開後 3~6 週間 (但し収穫 14 日前まで)		2回 以内
温州みかん		250~ 500 倍			新梢発芽前 (1月下旬) ~新梢発芽 5 mm 以下 (春期)		1回
やまもも		500 倍		新梢伸長開始期 又は剪定後 新梢伸長開始期 (但し収穫 60 日前まで)			

3. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

パクロブトラゾール

② 分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、ジクロロメタンに転溶する。凝固法あるいはフロリジルカラムで精製し、ガスクロマトグラフで定量する。

定量限界 パクロブトラゾール：0.005 ～ 0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要を、別紙1にまとめた。

4. 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^{※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PECTier2^{※2)}及び非水田PECTier1^{※3)}を算出したところ、水田PECTier2は0.21 ppb、非水田PECTier1は0.041 ppbとなったことから、水田PECTier2の0.21ppbを採用した。

(2) 生物濃縮係数

パクロブトラゾール（0.5 mg/L）を用いた14日間の取込期間及び7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。パクロブトラゾール濃度分析の結果から、BCFss^{※4)}=34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：0.21 ppb、BCF：34 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.21 \text{ ppb} \times (34 \times 5) = 35.7 \text{ ppb} \approx 0.036 \text{ ppm}$$

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設定法」報告書)

5. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたパクロブトラゾールに係る食品健康影響評価について、以下の通り評価されている。

無毒性量: 2.0 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった)

(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: 0.02 mg/kg 体重/day

6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はされておらず、国際基準は設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリアおよびニュージーランドについて調査したところ、EUにおいていちご、ラズベリー、ブラックベリー等に、オーストラリアにおいてアボガド、マンゴー等に、ニュージーランドにおいて核果類等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

パクロブトラゾールとする。

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、食品中の暴露評価対象物質としてパクロブトラゾール(親化合物のみ)と設定されている。

(2) 基準値案

別紙2の通りである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までパクロブトラゾ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無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)	9.7
妊婦	3.0
高齢者 (65歳以上)	3.5

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

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

パクロブトラゾールの国内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(注1) (ppm) [パクロブトラゾール]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稲 (玄米)	2	0.6%粒剤	4 kg/10 a 湛水散布	1	47日	圃場A: <0.01 (#) (注2)
					55日	圃場B: <0.01 (#)
水稲 (稲わら)	2	0.6%粒剤	4 kg/10 a 湛水散布	1	47日	圃場A: 0.08 (#)
					55日	圃場B: 0.26 (#)
水稲 (玄米)	2	0.6%粒剤	3 kg/10 a 湛水散布	1	55日	圃場A: <0.005
					38日	圃場B: <0.005
水稲 (稲わら)	2	0.6%粒剤	3 kg/10 a 湛水散布	1	55日	圃場A: 0.20
					38日	圃場B: 0.21
もも (果肉)	2	21.5%フロアブル剤	1000倍 180、200 L/10 a 茎葉散布	4	14、21、28日	圃場A: 0.012
					18、24、31日	圃場B: 0.026 (4回、24日)
もも (果皮)	2	21.5%フロアブル剤	1000倍 180、200 L/10 a 茎葉散布	4	14、21、28日	圃場A: 0.16
					18、24、31日	圃場B: 1.01 (4回、24日)
もも (果肉)	2	21.5%フロアブル剤	1000倍 400 L/10 a 土壌灌注	1	95日	圃場A: <0.01 (#)
					103日	圃場B: <0.01 (#)
もも (果皮)	2	21.5%フロアブル剤	1000倍 400 L/10 a 土壌灌注	1	95日	圃場A: <0.01 (#)
					103日	圃場B: <0.01 (#)
おうとう (果実)	2	21.5%フロアブル剤	1000倍 200、450 L/10 a 茎葉散布	2	14、21、28日	圃場A: 0.05
					13、19日	圃場B: 0.16 (#)
おうとう (果実)	1	21.5%フロアブル剤	1000倍 400 L/10 a 土壌灌注	1	76日	圃場A: <0.01 (#)
おうとう (果実)	1	21.5%フロアブル剤	500倍 180 L/10 a 土壌灌注	1	56日	圃場A: <0.01 (#)
温州みかん (果肉)	2	21.5%フロアブル剤	250倍 300 L/10 a 茎葉散布	1	261日	圃場A: <0.005
					272日	圃場B: <0.005
温州みかん (果皮)	2	21.5%フロアブル剤	250倍 300 L/10 a 茎葉散布	1	261日	圃場A: <0.04
					272日	圃場B: <0.04
やまもも(果実)	2	21.5%フロアブル剤	500倍 300 L/10 a 茎葉散布	1	60、75日	圃場A: 0.02
						圃場B: 0.06

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。

(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日付け「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」）

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

(注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。なお、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。

農産物名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米	0.05	0.1	○			<0.005,0.005/<0.01(#),<0.01(#)
すいか		0.2				
メロン類果実		0.2				
まくわうり		0.2				
みかん	0.02	0.5	○			<0.005,<0.005
りんご	0.5	0.5				
日本なし	1	1				
西洋なし	1	1				
マルメロ	1	1				
びわ	1	1				
もも	0.2	0.5	○			0.012,0.026(\$)/<0.01(#),<0.01(#)
ネクタリン	0.05	0.05				
あんず(アブリコットを含む)	0.05	0.05				
すもも(ブルーンを含む)	0.05	0.05				
うめ	0.05	0.05				
おうとう(チェリーを含む)	0.5	0.5	○			0.05,0.16(#)/<0.01(#)/<0.01(#)
いちご		0.5				
ラズベリー		0.5				
ブラックベリー		0.5				
ブルーベリー		0.5				
クランベリー		0.5				
ハuckleベリー		0.5				
その他のベリー類果実	0.5	0.5	○	0.5	EU	0.02/0.06(果実)(やまもも)
ぶどう		0.5				
かき		0.01		0.01	オーストラリア	
バナナ	0.01	0.01				
キウイ	0.01	0.01				
パパイヤ	0.01	0.01				
アボカド	0.01	0.01				
パイナップル	0.01	0.01				
グアバ	0.01	0.01				
マンゴー	0.01	0.01				
パッションフルーツ	0.01	0.01				
なつめやし	0.01	0.01				
その他の果実	0.01	0.01				
アーモンド	0.05	0.05				
その他のスパイス	0.2	0.5	○			<0.04,<0.04(みかん果皮)
魚介類	0.04					推:0.036

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 (\$)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。
 「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

(別紙3)

パクロブトラゾール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米 (玄米をいう。)	0.05	9.3	4.9	7.0	9.4
みかん	0.02	0.8	0.7	0.9	0.9
りんご	0.5	17.7	18.1	15.0	17.8
日本なし	1	5.1	4.4	5.3	5.1
西洋なし	1	0.10	0.10	0.10	0.10
マルメロ	1	0.1	0.1	0.1	0.1
びわ	1	0.1	0.1	0.1	0.1
もも	0.2	0.1	0.1	0.8	0.0
ネクタリン	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
アンズ (アプリコットを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
すもも (プルーンを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
うめ	0.05	0.1	0.0	0.1	0.1
おうとう (チェリーを含む。)	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のベリー類果実	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
バナナ	0.01	0.1	0.1	0.1	0.2
キウイ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
パパイヤ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
アボカド	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
パイナップル	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
グアバ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
マンゴー	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
パッションフルーツ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
なつめやし	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の果実	0.01	0.0	0.1	0.0	0.0
アーモンド	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のスパイス	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
魚介類	0.04	3.8	1.7	3.8	3.8
計		37.4	30.6	33.5	37.7
ADI比 (%)		3.5	9.7	3.0	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

- 平成 元年 3月24日 初回農薬登録
平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成19年10月 4日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼(魚介類)
平成19年12月 4日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第1204002)
平成21年 4月 2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22年 3月23日 薬事・食品衛生審議会への諮問
平成22年 6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

●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
○太野 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
佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
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
永山 敏廣 東京都健康安全研究センター医薬品部長
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執行役員組織推進本部長
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 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
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)

パクロブトラゾール

食品名	残留基準値
	ppm
米(玄米をいう。)	0.05
みかん	0.02
りんご	0.5
日本なし	1
西洋なし	1
マルメロ	1
びわ	1
もも	0.2
ネクタリン	0.05
あんず(アクリコトを含む。)	0.05
すもも(プルーンを含む。)	0.05
うめ	0.05
おうとう(チェリーを含む)	0.5
その他のベリー類果実 ^(注1)	0.5
バナナ	0.01
キウイ	0.01
パパイヤ	0.01
アボカド	0.01
パイナップル	0.01
グアバ	0.01
マンゴー	0.01
パッションフルーツ	0.01
なつめやし	0.01
その他の果実 ^(注2)	0.01
アーモンド	0.05
その他のスパイス ^(注3)	0.2
魚介類	0.04

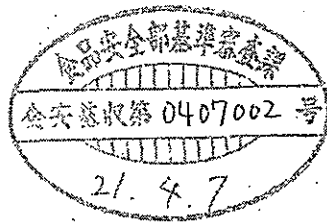
(注1)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。

(注2)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

(注3)「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、しょうが、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。

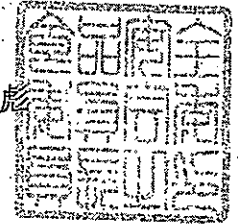


府食第 312 号
平成 21 年 4 月 2 日



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 19 年 12 月 4 日付け厚生労働省発食安第 1204002 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パクロブトラゾ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

パクロブトラゾールの一日摂取許容量を 0.02 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

パクロブトラゾール

2009年4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
○ 食品安全委員会農業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) 吸収	7
(2) 分布	7
(3) 代謝物同定・定量	8
(4) 排泄	8
2. 植物体内運命試験	9
(1) 水稻	9
(2) りんご	10
(3) なたね	10
3. 土壌中運命試験	11
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験①	11
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験②	11
(3) 好氣的土壌中運命試験①	12
(4) 好氣的土壌中運命試験②	12
(6) 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(緩衝液)	13
(3) 水中光分解試験(自然水)①	14
(4) 水中光分解試験(自然水)②	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. 後作物残留試験	15
8. 一般薬理試験	15
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)①	18
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	19
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	19
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	19
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	20
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	20
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	20
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	21
13. 生殖発生毒性試験	21
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	21
(2) 発生毒性試験(ラット)①	22
(3) 発生毒性試験(ラット)②	22
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	23
14. 遺伝毒性試験	23
III. 食品健康影響評価	25
・別紙1:代謝物/分解物等略称	29
・別紙2:検査値等略称	30
・別紙3:作物残留試験成績	31
・別紙4:後作物残留試験成績	33
・参照	34

＜審議の経緯＞

- 1989年 3月 24日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2007年 10月 4日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2007年 12月 4日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1204002号）、関係書類の接受（参照2～4）
2007年 12月 6日 第218回食品安全委員会（要請事項説明）（参照5）
2008年 1月 28日 第11回農薬専門調査会確認評価第三部会（参照6）
2008年 8月 19日 第42回農薬専門調査会幹事会（参照7）
2009年 2月 19日 第274回食品安全委員会（報告）
2009年 2月 19日 より3月20日 国民からの御意見・情報の募集
2009年 4月 1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 4月 2日 第280回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2008年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	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
小林裕子

納屋聖人
西川秋佳

若栗 忍

(2008年4月1日から)

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

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

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

*: 2009年1月19日まで

要 約

トリアゾール系植物成長調整剤である「パクロブトラゾール」(CAS No. 76738-62-0)について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稲、りんご及びなたね)、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、マウス、ウサギ及びモルモット)、亜急性毒性(ラット、イヌ及びウサギ)、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、パクロブトラゾ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。発がん性、繁殖能に対する影響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2.0 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数100で除した0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1. 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：パクロブトラゾール

英名：paclobutrazol (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(2*RS*,3*RS*)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ペンタン-3-オール

英名：(2*RS*,3*RS*)-1-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-2-(1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)pentan-3-ol

CAS (No. 76738-62-0)

和名：(*R**,*R**)-(±)-β-[(4-クロロフェニル)メチル]-α-(1,1-ジメチルエチル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-エタノール

英名：(*R**,*R**)-(±)-β-[(4-chlorophenyl)methyl]-α-(1,1-dimethylethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-ethanol

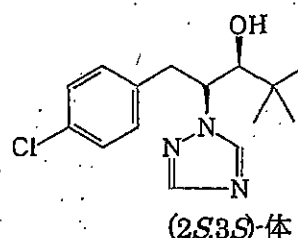
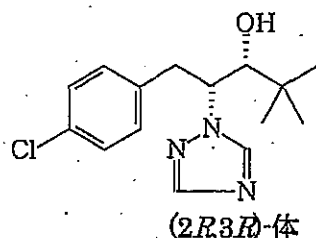
4. 分子式

C₁₅H₂₀ClN₃O

5. 分子量

293.5

6. 構造式



※存在比不明

7. 開発の経緯

パクロブトラゾールは、英国 ICI 社 (現 シンジェンタ社) によって開発 (1986 年より販売) されたトリアゾール系植物成長調整剤であり、植物体内のジベレリン生合成を阻害することにより、植物に矮化作用を示す。2007 年時点で、米国、英国等 20 カ国以上で登録が取得されている。

日本においては 1989 年 3 月 24 日に初めて農薬登録された。今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2）

各種運命試験（II.1~4）は、パクロブトラゾールのフェニル基の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（[phe-¹⁴C]パクロブトラゾール）、トリアゾール環の3位及び5位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[tri-¹⁴C]パクロブトラゾール）及び3-ペンタノールの2位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[pen-¹⁴C]パクロブトラゾール）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はパクロブトラゾールに換算した。代謝物/分解物等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) 吸収

①血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各6~15匹）に [phe-¹⁴C]パクロブトラゾールを5または250 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。

5 mg/kg 体重投与群では、最高血中濃度到達時間（ T_{max} ）は雌雄とも投与2時間後であった。250 mg/kg 体重投与群では、 T_{max} は雄では投与4時間後、雌では投与7時間後（動態モデルにより算出）であった。（参照2）

表1 血中放射能濃度推移

投与量(mg/kg 体重)	5		250	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (時間)	2	2	4	8
C_{max} (µg/g)	0.784	1.72	57.0	27.6
$T_{1/2}$ (時間)	8.4	6.2	8.9	12

②吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]より得られた胆汁中排泄率及び尿中排泄率から、吸収率は、81~95%と算出された。

(2) 分布

Wistar ラット（一群雌雄各15匹）に [phe-¹⁴C]パクロブトラゾールを5または250 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

5 mg/kg 体重投与群では、ほとんどの組織で投与2~8時間後に放射能濃度が最高値に達し、その後減衰した。250 mg/kg 体重投与群の雄では、すべての組織で投与6時間後の放射能濃度が最も高く、雌では、放射能濃度は大部分の組織で投与7~16

時間後に最高値に達した（肝のみ投与26時間後に最高値に達した）。

いずれの投与群も、肝臓で放射能濃度が高く、5 mg/kg体重投与群では、最高値が6.71~12.0 µg/g、250 mg/kg体重投与群では、最高値が120~137 µg/gに達した。放射能濃度はその後減衰し、肝臓における推定消失半減期は、5及び250 mg/kg体重投与群でそれぞれ13.3~13.5及び12.7~13.7時間と算出された。250 mg/kg体重投与群では脂肪組織の放射能濃度も高く、最高値が144~212 µg/gであったが、消失は速やかであった。

その他の組織では、5 mg/kg体重投与群では雌雄で腎臓、雌で性腺、副腎及び脂肪組織に、250 mg/kg体重投与群では雌雄で副腎に、残留放射能が比較的多く認められた。

また、Wistar ラット（雌雄各3匹）に[tri-¹⁴C]パクロブトラゾールを10 mg/kg体重で単回経口投与した試験[1. (4)①]の試験終了時（投与96時間後）の組織中放射能を測定したところ、肝臓に総投与放射能（TAR）の0.05~0.08%（0.08~0.18 µg/g）の放射能が認められたが、他の組織においてはいずれも0.01%TAR未満であった。（参照2）

(3) 代謝物同定・定量

Wistar ラット（雌雄各4匹）に[tri-¹⁴C]パクロブトラゾールを250 mg/kg体重で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後96時間の尿中に、親化合物は痕跡程度存在した。尿中に認められた代謝物はBの抱合体（グルクロン酸抱合体及び未同定抱合体）及びCであり、雄ではC（39%TAR）が最も多く、Bの抱合体が7%TAR存在した。雌ではBの抱合体（31%TAR）が最も多く、Cは14%TARであった。

投与後96時間の糞中には、親化合物が雌雄とも5%TAR存在した。検出された代謝物はB、Bの抱合体及びCであった。代謝物の存在量に性差はなく、Bの抱合体が7~26%TAR、Cが2~13%TAR、Bが1~6%TAR存在した。

胆汁中排泄試験[1. (4)②]における胆汁中には、親化合物の存在量は痕跡程度であり、代謝物は、雌雄でBの抱合体（50~51%TAR）及びC（2~6%TAR）が、雄でCの抱合体（10%TAR）が検出された。

ラットにおけるパクロブトラゾールの代謝経路は、*tert*-ブチル基の酸化による代謝物B及びCならびにそれらの抱合体の生成と考えられた。（参照2）

(4) 排泄

①尿及び糞中排泄

Wistar ラット（雌雄各3匹）に[tri-¹⁴C]パクロブトラゾールを10 mg/kg体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与放射能は速やかに尿及び糞中に排泄され、投与後48時間で80.0~87.1% TARが、投与後96時間で90.4~93.5%TARが排泄された。投与後96時間の排泄

は、雄で尿中に 39.2%TAR、糞中に 53.5%TAR、雌で尿中に 52.6%TAR、糞中に 37.0%TAR であり、雌雄で尿及び糞中への排泄比率が異なっていた。(参照 2)

また、Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [tri-¹⁴C] パクロブトラゾールを 5 または 250 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の累積排泄率に、投与量及び性別による差は認められず、尿中に 47.9~75.2%TAR、糞中に 20.2~47.6%TAR が排泄された。(参照 2)

②胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雌雄各 2 匹) に [tri-¹⁴C] パクロブトラゾールを 250 mg/kg 体重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 96 時間の胆汁中には、雄で 73.0~76.3%TAR、雌で 46.4~63.7%TAR が排泄された。尿中には、雄で 18.2~21.9%TAR、雌で 30.3~34.9%TAR が排泄され、糞中排泄は、雄で 2.5~3.0%TAR、雌で 3.6~9.4%TAR と低値であったことから、投与放射能の大部分が吸収された後、胆汁を経て糞中に排泄されると考えられた。

(参照 2)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

粒剤化した [tri-¹⁴C] パクロブトラゾール、[pen-¹⁴C] パクロブトラゾールまたは [phe-¹⁴C] パクロブトラゾールを、ポット移植後 (出穂 26 日前) の水稻 (品種: イシカリ) に 190 g ai/ha の処理量 (約 1.63 mg) で散布し、植物体内運命試験が実施された。

処理 83 日後 (収穫期) の水稻試料中放射能分布は表 2 に示されている。

表 2 水稻試料中放射能分布 (mg/kg)

標識体	稲わら	玄米
[tri- ¹⁴ C] パクロブトラゾール	2.40	0.21
[pen- ¹⁴ C] パクロブトラゾール	1.69	0.05
[phe- ¹⁴ C] パクロブトラゾール	1.36	0.04

稲わら中では、いずれの標識体処理区でも親化合物、代謝物 B 及び D が認められ、このうち代謝物 B (遊離体及び抱合体の合計) が最も多く、総残留放射能 (TRR) の 46.4~50.9% (0.68~1.22 mg/kg) 存在した。親化合物は 18.3~27.8%TRR、代謝物 D は 0.2~0.6%TRR であった。[tri-¹⁴C] パクロブトラゾール処理区では、代謝物 E 及び F がそれぞれ 1.6 及び 1.9%TRR 存在した。

玄米中では、いずれの標識体処理群でも親化合物、代謝物 B (遊離体及び抱合体の合計) 及び D が存在した。[pen-¹⁴C] パクロブトラゾール及び [phe-¹⁴C] パクロブ

トラゾール処理区では代謝物 B が 20.0~22.2%TRR (0.009~0.010 mg/kg)、親化合物が 16.4~17.3%TRR (0.008~0.009 mg/kg)、代謝物 D が 0.6~1.0%TRR (0.001 mg/kg 未満) 存在した。[tri-¹⁴C]パクロブトラゾール処理区では親化合物及び代謝物 B はそれぞれ 3.7 及び 2.3%TRR であり、また代謝物 E、F 及び G が認められ、それぞれ 34.5%TRR (0.072 mg/kg)、31.9%TRR (0.067 mg/kg) 及び 1.0%TRR (0.002 mg/kg) 存在した。

水稻におけるパクロブトラゾールの主要代謝経路は、稲わらでは *tert*ブチル基の酸化による代謝物 B (パクロブトラゾールジオール) の生成及びその抱合体の生成、玄米では代謝物 B を経て、その抱合体及び E (トリアゾールアラニン) 及び F (トリアゾール酢酸) の生成と考えられた。(参照 2)

(2) りんご

フロアブルに調製した [tri-¹⁴C]パクロブトラゾールまたは [phe-¹⁴C]パクロブトラゾールを、りんご樹 (品種: Cox's Orange Pippin) に 600~650 mg ai/ha の処理量で、緑化期から収穫 21 日前まで 4 回散布し、植物体内運命試験が実施された。

収穫時 (最終散布 21 日後) のりんご果実試料中放射能分布は表 3 に示されている。

表 3 りんご果実試料中放射能分布 (mg/kg)

標識体	果実全体	果皮	果肉	種子
[tri- ¹⁴ C]パクロブトラゾール	0.32	0.99	0.12	0.42
[phe- ¹⁴ C]パクロブトラゾール	0.23	0.83	0.079	0.11

果実全体では、54~66%TRR が親化合物であった。また、両標識体処理区で代謝物として B、C 及び D が検出され、このうち最も多かったのは代謝物 B (6~9%TRR) であり、代謝物 C 及び D は 0.4~1%TRR であった。[tri-¹⁴C]パクロブトラゾール処理区では代謝物 E 及び F が検出され、それぞれ 6 及び 10%TRR 存在した。

りんごにおける主要代謝経路は、ほとんどが親化合物のまま、一部が B、E 及び F へと代謝されると考えられた。(参照 2)

(3) なたね

フロアブルに調製した [tri-¹⁴C]パクロブトラゾールまたは [phe-¹⁴C]パクロブトラゾールを、茎の伸長期から花蕾出現期のなたね (品種: Global) に、約 60 g ai/ha の処理量で噴霧し、植物体内運命試験が実施された。噴霧 90 日後の未成熟なたね植物体及び噴霧 117~125 日後の成熟なたね種子を採取し、試料とした。

処理後のなたね試料中放射能分布は表 4 に示されている。

表4 なたね試料中放射能分布 (mg/kg)

標識体	未成熟植物体	成熟種子
[tri- ¹⁴ C]パクロブトラゾール	0.199	0.167
[phe- ¹⁴ C]パクロブトラゾール	0.030	0.004

未成熟植物体中には、親化合物が 0.003~0.005 mg/kg (2.7~10.9%TRR) 存在した。

成熟種子中の代謝物は、[tri-¹⁴C]パクロブトラゾール処理した種子のみ分析した。種子中に親化合物はごく少量 (0.0001 mg/kg、0.03%TRR) 検出された。代謝物は多数存在したが、最も多かったのは代謝物 E (0.058 mg/kg、31.1%TRR) であり、その他 5%TRR を超える代謝物は存在しなかった。

なたねにおける主要代謝物 E は、トリアゾールとセリンの抱合により生成したものと考えられた。(参照2)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験①

[tri-¹⁴C]パクロブトラゾールを砂壤土 (茨城) に乾土あたり 0.145 mg/kg (最大慣行処理量の 0.18 kg ai/ha に相当) の濃度で表層水に添加して水及び土壌中に均一に分布させ、25°Cの暗条件で、120 日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

添加 0 日後には土壌中に 96.1% TAR の放射能が存在し、水相から土壌中への移行が急速であったことが示された。試験終了時の土壌中放射能は 96.2% TAR であった。添加 0 日後の水中の放射能は 4.5% TAR、試験終了時 (120 日後) には 0.9% TAR であった。揮発性物質は生成されなかった。

抽出物中の主要成分は親化合物であり、試験終了時の水中に 0.6% TAR、土壌中に 83.6% TAR 存在した。代謝物 D が添加 63 日後以降検出されたが、0.7~0.9% TAR であった。また、分解物 G が痕跡程度検出された。

パクロブトラゾールの土壌中及び湛水土壌系全体での推定半減期は、それぞれ 734 及び 639 日と算出された。(参照2)

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験②

[pen-¹⁴C]パクロブトラゾールまたは[tri-¹⁴C]パクロブトラゾールを砂壤土 (英国) に、[tri-¹⁴C]パクロブトラゾールをシルト質埴壤土 (茨城) に、それぞれ 1 kg ai/ha 相当量となるよう添加した後、2 cm の深さまで湛水し、20±1°C、12 カ月間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

試験終了時、放射能は水中に 1.6~6.1% TAR、土壌抽出物中に 73.2~83.5% TAR 存在した。¹⁴CO₂ の生成量は 4.6% TAR 以下であった。水中及び土壌抽出物中で最

も多い成分は親化合物であり、試験終了時に水中及び土壌抽出物中の合計で 60.5～73.4% TAR 存在した。土壌及び水中では分解物 D が経時的に増加し、総量で最大 8.4% TAR 存在した。土壌中では分解物 G 及び高極性代謝物が検出された試験区もあったが、いずれの時期でも 10% TAR 未満であった。

パクロブトラゾールの推定半減期は、砂壤土における [pen-¹⁴C] パクロブトラゾール及び [tri-¹⁴C] パクロブトラゾールでそれぞれ 759 及び 1,470 日、シルト質埴壤土における [tri-¹⁴C] パクロブトラゾールで 728 日と算出された。

なお、[tri-¹⁴C] パクロブトラゾールをシルト質埴壤土（茨城）に 1 kg ai/ha 相当量となるよう添加した後、2 cm の深さまで灌水し、20±1℃、12 カ月間、通気せず静置したままインキュベートする灌水土壌中運命試験が実施され、パクロブトラゾールの推定半減期は 1,340 日と算出された。（参照 2）

（3）好氣的土壌中運命試験①

[tri-¹⁴C] パクロブトラゾールを砂質壤土及び石灰質埴壤土（ともに英国）に 1.91 mg/kg（0.448 kg ai/ha 相当）の濃度で表面処理し、25℃、20 週間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌中の親化合物は処理直後に砂質壤土及び石灰質埴壤土でそれぞれ 81.4 及び 81.0% TAR であったが、試験終了時にはそれぞれ 51.8 及び 16.5% TAR と減少した。土壌抽出物中には、親化合物以外に分解物 D が同定され、両土壌で処理 12 週後に最大値 11.3～13.9% TAR 存在した。¹⁴CO₂ 発生量は試験終了時に砂質壤土で 0.8% TAR、石灰質埴壤土で 10.7% TAR であった。非抽出性放射能は、試験終了時に砂質壤土で 16.9% TAR、石灰質埴壤土で 35.9% TAR であった。

パクロブトラゾールの推定半減期は、砂質壤土及び石灰質埴壤土で、それぞれ 214 及び 63.5 日と算出された。（参照 2）

（4）好氣的土壌中運命試験②

[pen-¹⁴C] パクロブトラゾールまたは [tri-¹⁴C] パクロブトラゾールを砂壤土（英国）に 1 kg ai/ha 相当量となるよう添加し、20±1℃、12 カ月間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

試験終了時、放射能は土壌抽出物中に 76.6～89.1% TAR 存在し、非抽出性放射能は 4.4～5.4% TAR であった。¹⁴CO₂ 生成量は [pen-¹⁴C] パクロブトラゾール添加区で試験終了時に 10.5% TAR であったが、[tri-¹⁴C] パクロブトラゾール添加区では 1.0% TAR であった。土壌抽出物中で最も多い成分は親化合物であり、試験終了時に 53.3～54.0% TAR 存在した。分解物は、D が経時的に増加し、試験終了時には 15.8～16.8% TAR であった。[tri-¹⁴C] パクロブトラゾール添加区では分解物 G が試験終了時に 2.3% TAR 存在した。

パクロブトラゾールの推定半減期は、[pen-¹⁴C] パクロブトラゾール及び [tri-¹⁴C] パクロブトラゾールで、それぞれ 445 及び 558 日と算出された。（参照 2）

(5) 嫌氣的湛水土壌中運命試験

[tri-¹⁴C]パクロブトラゾールを砂壤土（英国）及びシルト質壤土（宮城）に 0.6 mg/kg の濃度で表層水に添加し、21℃の暗条件で、120 日間インキュベートする嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

親化合物は、添加直後には水中に 23.6～44.1%TRR、土壌中に 55.3～75.8%TRR 存在したが、試験終了時には水中及び土壌中にそれぞれ 1.5～4.3%TRR 及び 91.5%TRR 存在した。非抽出性放射能は 4.2～7.0%TRR であった。分解物は検出されず、嫌氣的条件下でパクロブトラゾールは安定であることが示された。

土壌中運命試験に関して、好氣的条件下ではパクロブトラゾールは比較的安定であるが、一部は酸化されて分解物 D（パクロブトラゾールケトン）を生成後、G（1,4,5,8-トリアゾール）を経て土壌結合残留物あるいは CO₂ へと分解されると考えられた。一方、嫌氣的条件下ではパクロブトラゾールは安定であった。（参照 2）

(6) 土壌吸着試験

3 種類の海外土壌 [砂壤土（米国）、シルト質埴壤土（英国）、埴壤土（英国）] 及び 1 種類の国内土壌 [砂壤土（鹿児島）] 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 0.79～2.66、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 40.4～263 であった。

以上の結果から、パクロブトラゾールは土壌中で中程度から高い移行性を示すと考えられた。（参照 2）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[tri-¹⁴C]パクロブトラゾールを pH 4、7 及び 9 の各滅菌緩衝液（組成不明）に 10.2 mg/L の用量で添加し、25℃の暗所、30 日間における加水分解試験が実施された。

パクロブトラゾールはいずれの pH 条件下においても試験期間中安定であり、分解されなかった。（参照 2）

(2) 水中光分解試験（緩衝液）

[tri-¹⁴C]パクロブトラゾールを、pH 7 の滅菌緩衝液（組成不明）に 10.4 mg/L の用量で添加し、25±2℃でキセノンランプ光（光強度：1.94～2.50 W/m²、測定波長：420 nm）を 10 日間照射（東京における春の太陽光下での 100 日間に相当すると推定）し、水中光分解試験が実施された。

試験終了時に検出された放射性成分は親化合物のみであり、パクロブトラゾールはキセノンランプ光の連続照射によって分解を受けないものと考えられた。（参照 2）

(3) 水中光分解試験 (自然水) ①

[tri-¹⁴C]パクロブトラゾールを、滅菌自然水 (池水、スイス、pH 8.4) に 1.15 mg/L の用量で添加し、23.9±0.3°Cでキセノンランプ光 (光強度: 39.9 W/m²、測定波長: 300~400 nm) を 20 日間照射し、水中光分解試験が実施された。

パクロブトラゾールの推定半減期は 23.9 日と算出され、東京における春の太陽光下に換算すると 123 日であった。

試験終了時に親化合物は 55.0% TAR に減少していた。多くの分解物が存在し、最も多い画分 (試験終了時に最大値 14.4% TAR) には分解物・H (4F1,2,4-トリアゾール) が含まれていた。(参照 2)

(4) 水中光分解試験 (自然水) ②

非標識パクロブトラゾールを、滅菌自然水 (河川水、英国、pH 7.46) に 2.0 mg/L の用量で添加し、25±2°Cでキセノンランプ光 (光強度: 37.6 W/m²、測定波長: 300~400 nm) を 7 日間照射し、水中光分解試験が実施された。

パクロブトラゾールの推定半減期は 12.4 日と算出され、東京における春の太陽光下に換算すると 59.9 日であった。(参照 2)

5. 土壌残留試験

沖積土・壤土 (富山)、洪積土・埴壤土 (①大分、②三重)、火山灰土・軽埴土 (茨城)、沖積土・砂壤土 (香川) 及び火山灰土・砂壤土 (千葉) を用いて、パクロブトラゾール及び分解物 D 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 5 に示されている。(参照 2)

表 5 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期 (日)	
			パクロブトラゾール	パクロブトラゾール +分解物 D
容器内 試験	0.3 mg/kg	沖積土・壤土	191	
		洪積土・埴壤土①	361 以上	
	0.2 mg/kg	火山灰土・軽埴土	280 以上	280 以上
		沖積土・砂壤土	280 以上	280 以上
	2.5 mg/kg	火山灰土・砂壤土②	40	59
		洪積土・埴壤土	120	146
圃場 試験	240 ^a g ai/ha	沖積土・壤土	30	
		洪積土・埴壤土①	64	
		火山灰土・軽埴土	19	21
		沖積土・砂壤土	178	198

	畑地	2,150 ^{SC}	火山灰土・砂壤土	47	100 以内
		g ai/ha	洪積土・埴壌土②	45	100 以内
		7500 ^G	火山灰土・砂壤土	16	18
		g ai/ha	洪積土・埴壌土②	136	139

※圃場試験では G：粒剤、SC：フロアブル、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

パクロブトラゾール、代謝物 B、D、E 及び F 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。

可食部においては、パクロブトラゾールの最高値は、最終散布 60 日後に収穫したやまもも（果実）の 0.06 mg/kg であった。代謝物の最高値は、最終散布 261 日後に収穫した温州みかん（果肉）における代謝物 E の 0.98 mg/kg であった。（参照 2）

(2) 魚介類における最大推定残留値

パクロブトラゾー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推定された。

パクロブトラゾールの水産 PEC は 0.21 µg/L、BCF は 34（試験魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は 0.036 mg/kg であった。（参照 4）

7. 後作物残留試験

パクロブトラゾール及び代謝物 D を分析対象とした後作物残留試験が実施された。その結果は別紙 4 に示されている。

残留値はすべて定量限界未満であった。（参照 2）

8. 一般薬理試験

ラット、モルモット、イヌ、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 6 に示されている。（参照 2）

表6 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 群	投与量 (mg/kg体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg体重)	最小作用量 (mg/kg体重)	結果の概要
中枢神経系	一般症状	Wistar ラット	雄2 0、100、500、 1,000 (経口) ¹⁾	1,000	—	影響なし
	前後肢 握力	Wistar ラット	雄10 0、100、500、 1,000 (経口) ¹⁾	1,000	—	影響なし
	ハロタン 麻酔睡眠 時間	Wistar ラット	雄3 0、100、500、 1,000 (経口) ¹⁾	100	500	睡眠時間の延長(20%程 度)が認められた
末梢神経系	摘出 輸精管	Wistar ラット	雄4 294mg/L (<i>in vitro</i>)	2.94 mg/L	—	投与による影響なし
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄4 294mg/L (<i>in vitro</i>)	2.94 mg/L	—	投与による影響なし
	摘出気管	Hartley モルモット	雄4 294mg/L (<i>in vitro</i>)	2.94 mg/L	—	投与による影響なし
末梢 神経 筋接 合部	摘出横隔 膜	Wistar ラット	雄4 294mg/L (<i>in vitro</i>)	2.94 mg/L	—	投与による影響なし
呼吸 ・ 循環 器系	血圧 心拍数 心電図 呼吸	ビーグル犬	雄3 300 (カプセル経口)	300	—	投与による影響なし
消化 器系	炭末輸 送能	Swiss マウス	雄10 100 (経口) ²⁾	100	—	投与による影響なし
血液	溶血作用	NZW ウサギ	4 0.01、0.03、0.1% (<i>in vitro</i>)	0.03	0.1	溶血が認められた

—：最小作用量を設定できなかった。

1) 溶媒は0.5%Tween80を用いた。 2) 溶媒は0.5%CMC溶液を用いた。

9. 急性毒性試験

パクロブトラゾール及び原体混在物①、代謝物 D、E 及び F を用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 7 及び表 8 に示されている。(参照 2)

表 7 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	Wistar ラット (雌雄各 10 匹)	3,630	2,880	行動の不活発化、無力性歩行、歩行困難、昏睡及び流涙 死亡例で肺のうっ血及び水腫
	Wistar ラット (雌雄各 5~10 匹)	1,950	1,340	自発運動低下、よろめき歩行、正向反射消失、体温低下、昏睡、立毛、呼吸困難及び尿失禁
	ICR マウス (雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000	立毛、行動の不活発化、鎮静、体重増加及び減少、死亡動物で肝及び腎の退色、胃の赤色点
	Swiss マウス (雌雄各 5~10 匹)	490	1,220	自発運動低下、立毛、よろめき歩行、体温低下及び昏睡
	NZW ウサギ (雌雄各 5 匹)	835	937	体重増加抑制、自発運動低下、よろめき歩行
	Hartley モルモット (雌雄各 5 匹)	542	400~ 640*	自発運動低下、よろめき歩行
経皮	Wistar ラット (雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	Wistar ラット (雌雄各 5~10 匹)	>1,000	>1,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ (雌雄各 5 匹)	>1,000	>1,000	症状及び死亡例なし
腹腔内	Wistar ラット (雌雄各 5~10 匹)	160~ 250*	99	自発運動低下、流涙、体温低下、昏睡、立毛、呼吸困難及び尿失禁
吸入	Wistar ラット (雌雄各 5 匹)	LC ₅₀ (mg/L)		体重増加抑制、呼吸数の減少、呼吸深度の増加及び音に対する反応性の鈍化、肺絶対及び比重量の増加
		>4.79	>3.13	

* : LD₅₀ は算出不可であったので、95%信頼限界値の推定値を示した。

表 8 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①	経口	Wistar ラット (雌 3 匹)	/	>250	症状及び死亡例なし
	経皮	Wistar ラット (雌 3 匹)		>1,000	症状及び死亡例なし
代謝物 D	経口	Wistar ラット (雌雄各 5 匹)	713	568	安定性の低下、正向反射の遅れ、異常呼吸、削腹、剖検時に肝の異常
代謝物 E	経口	Wistar ラット (雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000	雄で排尿増加、呼吸停止、運動失調、立毛 死亡例なし
		NMRI マウス (雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	腹腔内	Wistar ラット (雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000	痙攣性歩行、立毛、嗜眠及び下痢、剖検時に肝の結合組織繊維膜 死亡例なし
代謝物 F	経口	SD ラット (雌雄各 3 匹)	>5,000	>5,000	呼吸困難、眼球突出、立毛及び背彎姿勢 死亡例なし

/ : 試験実施せず

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験、Wistar ラットを用いた皮膚刺激性試験が実施された。その結果、パクロブトラゾールはウサギの眼に対して軽度～中等度の刺激性を有し、またウサギ及びラットの皮膚に対し軽度の刺激性を有すると考えられた。

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。その結果、皮膚感作性は陰性であった。

パクロブトラゾールの原体混在物①に関して、NZW ウサギを用いた眼刺激性試験が実施された結果、軽度の刺激性が認められた。また、Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (stevens の耳/脇腹法の改良法) が実施された結果、皮膚感作性は陰性であった。(参照 2)

11. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、250 及び 1,250 ppm)

投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、1,250 ppm 投与群の雄で肝絶対重量の増加、肝アミノピリン N-デメチラーゼ (APDM) 活性上昇及び尿タンパクの増加が、同群の雌で体重増加抑制、摂餌量減少ならびに PT 及び APTT の延長が、250 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量¹増加、肝 APDM 活性上昇が認められたので、無毒性量は雄で 250 ppm (27.7 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (8.15 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット(一群雌雄各 20 匹)を用いた混餌(原体:0、50、250 及び 1,250 ppm) 投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、1,250 ppm 投与群の雌雄で肝絶対重量増加が、同群の雄で血中リンの減少、肝比重量増加、腎絶対及び比重量増加ならびに肝細胞脂肪変性が、同群の雌で RBC 及び Ht 増加、血中カリウム減少、T.Chol、TP 及び Alb 増加が認められた。また、250 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加が、50 ppm 以上投与群の雌で肝細胞脂肪変性が認められたので、無毒性量は雄で 250 ppm (16.0 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm 未満 (3.54 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 2)

(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いたカプセル経口(原体:0、3、15 及び 450 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。

450 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、Alb 減少、ALP 増加、肝 APDM 活性上昇及び肝絶対重量増加が、同群の雄で TG 増加及び肝細胞脂肪変性が認められた。

本試験において、450 mg/kg 体重/日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 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

(4) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌雄各 10 匹)を用いた経皮(原体:0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週) 投与による21日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

検体投与による全身的な影響は認められなかったが、投与部位の皮膚では重度の変化として、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、重度の刺激性変化(紅斑及び浮腫)、痂皮形成、潰瘍、過角化症、真皮表層の炎症性細胞浸潤及び浮腫が認められた。100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、軽度の刺激性変化(紅斑及び浮腫)が認められた。

¹ 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

本試験における一般毒性の無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。皮膚に対す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 2)

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 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、15、75 及び 300 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 9 に示されている。

15 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝 APDM 活性上昇が認められたが、対照群と比較してわずかな上昇であり、また、肝臓に病理組織学的変化は認められなかったため、この用量群での APDM 活性上昇は適応性変化であり、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、75 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝 APDM 活性上昇等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 9 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
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 消瘦 ・ 体重増加抑制 ・ TG 増加、TP、Alb、カルシウム減少 ・ 肝細胞腫大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 消瘦 ・ Alb、カルシウム減少、CK 増加 ・ 副腎絶対重量、肝絶対及び比重量増加
75 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 肝 APDM 活性上昇 ・ 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP、TG 増加 ・ 肝 APDM 活性上昇 ・ 肝風船細胞
15 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)

SD ラット (慢性毒性試験群: 一群雌雄各 10 匹、発がん試験群: 一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、250 及び 1,250 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

1,250 ppm 投与群の雌雄で肝比重量増加が、同群の雄で肝絶対重量増加が、同群の雌で摂餌量及び飲水量の減少、体重増加抑制、TG 減少、BUN 増加、脂肪変性を伴う肝細胞肥大が認められた。250 ppm 以上投与群の雄で脂肪変性を伴う肝細胞肥大が認められた。

対照群と投与群で死亡率に有意な差は認められなかった。

50 ppm 以上投与群の雌で、子宮内膜間質ポリープの発生頻度が、傾向検定及び対照群との比較において統計学的に有意に増加したが、これは対照群における発生頻度 (0%) が背景データ (1.1~10%、平均 4.05%) に比べ、偶発的に低い値であったことに起因するもので、用量相関性も明確でなかったことから、検体投与の影響によるものではないと考えられた。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雄で脂肪変性を伴う肝細胞肥大が、1,250 ppm 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 50 ppm (2.0 mg/kg 体重/日)、雌で 250 ppm (13.3 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 2)

(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (慢性毒性試験群 : 一群雌雄各 12 匹、発がん試験群 : 一群雌雄各 51 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、25、125 及び 750 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

750 ppm 投与群の雌雄で TG 減少及び肝絶対重量増加が、同群の雄で T.Chol 低下及び肝細胞脂肪変性の程度の増加が認められた。

対照群と投与群で死亡率に有意な差は認められず、また、検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 125 ppm (雄 : 15.0 mg/kg 体重/日、雌 : 19.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

1.3. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雄各 15 匹、雌 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、250 及び 1,250 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代は 2 回交配を実施し (児動物 : F_{1a}、F_{1b})、F_{1a} を F₁ 世代親動物とし、交配後、出産させた (児動物 : F_{2a})。

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 10 に示されている。

本試験において、親動物では 1,250 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 250 ppm 以上で紅涙及び眼瞼肥厚等が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも 250 ppm (P 雄 : 24.4 mg/kg 体重/日、P 雌 : 25.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 23.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 24.8 mg/kg 体重/日)、児動物で雌雄とも 50 ppm (P 雄 : 4.85 mg/kg 体重/日、P 雌 : 5.13 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 4.72 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 5.14 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2)

表 10 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 _{1a} 、F _{1b}		親：F _{1a} 、児：F _{2a}	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝表面斑紋、肝小葉の明瞭化 ・小葉中心性の肝脂肪変性 	1,250 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・紅涙、眼瞼肥厚 ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加
	250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	1,250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量増加（雌）、比重量増加（雌雄） ・低体重（雌） ・不整咬合 ・肝臓の網状隆起、肝臓表面の斑紋 ・小葉中心性肝脂肪変性 		<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量増加、比重量増加（雌） ・体重増加抑制 ・不整咬合 ・小葉中心性肝脂肪変性 	
	250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・紅涙、眼瞼肥厚 		<ul style="list-style-type: none"> ・紅涙、眼瞼肥厚 ・肝比重量増加（雌） 	
	50ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、40、100 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群の 5 例が死亡した。死亡した 5 例を含め、同群で生殖器周辺及び腹部の被毛の汚れの増加が認められた。また、同群で肝の退色、小葉明瞭化及び肥大が認められた。100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、摂餌量減少及び食餌効率の低下が認められた。

胎児では、250 mg/kg 体重/日投与群で骨化の程度の異常が認められ、全投与群で骨格変異の発生率が用量相関性に増加した。

本試験における無毒性量は、母動物で 40 mg/kg 体重/日、胎児で 40 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 2）

(3) 発生毒性試験（ラット）②

胎児に対する無毒性量を求めるために、Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、2.5、10、40 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、40 mg/kg 体重/日以上投与群で腎盂拡張、尿管拡張、尿管屈曲等の内臓異常及び過剰肋骨等の骨格変異が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、25、75 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、125 mg/kg 体重/日投与群で投与期間初期に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。

胎児では、125 mg/kg 体重/日投与群で、前肢の屈曲及び内臓の異常 (脾臓の退色) の発生率増加が認められ、骨格変異 (過剰肋骨) の発生率増加も認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 75 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

1.4. 遺伝毒性試験

パクロブトラゾールの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 11 に示されており、すべて陰性であったことから、パクロブトラゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

表 11 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	10~5,000 µg/ℓ 又は	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~5,000 µg/ℓ 又は (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	50~500 µg/mL (+/-S9) (処理時間 3 時間)	陰性
in vivo	小核試験	Swiss マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	0、233、375 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24、48 及び 72 時間後と殺)	陰性
	染色体異常試験	Wistar ラット (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	0、250 mg/kg 体重 (1 日 1 回 5 日間連続投与)	陰性
		Wistar ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 8~12 匹)	① 0、300 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 12 及び 48 時間後と殺) ② 0、30、150、300 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24 時間後と殺)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 D、E 及び F の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 12 に示されている通り、試験結果はすべて陰性であり、遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

表 12 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

試験	対象	処理濃度	結果	
代謝物 D	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	20~5,000 µg/l ⁺ イソ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~5,000 µg/l ⁺ レト (+/-S9)	陰性
代謝物 E	DNA 修復試験	<i>E. coli</i> (pol A ⁺ , pol A ⁻ 株)	62.5~1,000 µg/l ⁺ イソ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	20~12,500 µg/l ⁺ レト (+/-S9)	陰性
代謝物 F	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	20~5,120 µg/l ⁺ レト (+/-S9)	陰性

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「パクロブトラゾール」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、吸収されたパクロブトラゾールは肝臓、腎臓、副腎及び脂肪組織に比較的高く分布したが、消失半減期は短く、速やかに排泄された。糞中及び尿中への排泄は同程度であり、また、糞中排泄の大部分は胆汁を介するものであった。排泄物及び組織中の主要成分は代謝物 B の抱合体及び C であり、親化合物は尿中には存在量は痕跡程度であり、糞及び胆汁中でも 5% TAR 以下であった。

植物体内運命試験の結果、主要成分は親化合物及び代謝物 B であり、また、[tri-¹⁴C]パクロブトラゾール処理区では代謝物 E 及び F も主要成分として存在した。

パクロブトラゾール及び代謝物 B、D、E 及び F を分析対象化合物として作物残留試験が実施された。可食部において、パクロブトラゾールの最高値は、最終散布 60 日後に収穫したやまもも（果実）の 0.06 mg/kg であった。代謝物の最高値は、最終散布 261 日後に収穫した温州みかん（果肉）における代謝物 E の 0.98 mg/kg であった。また、魚介類におけるパクロブトラゾールの最大推定残留値は 0.036 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、パクロブトラゾ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。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発生毒性試験において、ラット及びウサギでは骨格変異及び内臓異常が認められたが、奇形の増加はいずれも認められなかった。これらのことから、パクロブトラゾールに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をパクロブトラゾール（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 13 に示されている。

ラットを用いた発生毒性試験①において、胎児に対する無毒性量が設定できなかったが、より低用量の濃度を設定した発生毒性試験②の結果を考慮すると、胎児に対する無毒性量は 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。

食品安全委員会は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験②において雌の無毒性量が設定できなかったが、90 日間亜急性毒性試験①では雌の無毒性量は 8.15 mg/kg 体重/日であり、また、各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いたより長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.0 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.02 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)	2.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 13 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			農薬抄録
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0, 50, 250, 1,250 ppm 雄: 0, 5.46, 27.7, 139 雌: 0, 8.15, 39.6, 205	雄: 27.7 雌: 8.15 雌雄: 肝 APDM 活性上昇等
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0, 50, 250, 1,250 ppm 雄: 0, 3.21, 16.0, 81.6 雌: 0, 3.54, 17.9, 90.7	雄: 16.0 雌: - 雄: 肝絶対及び比重量増加等 雌: 肝脂肪変性
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 50, 250, 1,250 ppm 雄: 0, 2.0, 10.0, 50.2 雌: 0, 2.6, 13.3, 69.0	雄: 2.0 雌: 13.3 雄: 脂肪変性を伴う肝細胞肥大 雌: 体重増加抑制 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0, 50, 250, 1,250 ppm P雄: 0, 4.85, 24.4, 121 P雌: 0, 5.13, 25.9, 126 F ₁ 雄: 0, 4.72, 23.2, 117 F ₁ 雌: 0, 5.14, 24.8, 124	親動物 P雄: 24.4 F ₁ 雄: 23.2 P雌: 25.9 F ₁ 雌: 24.8 児動物 P雄: 4.85 F ₁ 雄: 4.72 P雌: 5.13 F ₁ 雌: 5.14 親動物雌雄: 体重増加抑制等 児動物: 紅涙、眼瞼肥厚等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験①	0, 40, 100, 250	母動物: 40 胎児: - 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 骨格変異発生率増加
	発生毒性 試験②	0, 2.5, 10, 40, 100	母動物: 100 胎児: 10 母動物: 毒性所見なし 胎児: 腎盂拡張、尿管拡張等
	発生毒性 試験③	0, 2.5, 10, 40, 100	母動物: 100 胎児: 10 母動物: 毒性所見なし 胎児: 腎盂拡張、尿管拡張等
マウス	2年間 発がん性 試験	0, 25, 125, 750 ppm 雄: 0, 3.0, 15.0, 90.4 雌: 0, 3.8, 19.6, 119	雄: 15.0 雌: 19.6 雌雄: TG 減少、肝絶対重量増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0, 25, 75, 125	母動物及び胎児: 75 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 前肢の屈曲及び内臓異常の発生率 増加
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0, 3, 15, 450	雌雄: 15 雌雄: 体重増加抑制等

	1年間 慢性毒性 試験	0、15、75、300	雌雄：15 雌雄：肝 APDM 活性上昇等
ADI			NOAEL：2.0 ADI：0.02 SF：100
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

—：無毒性量を設定できず

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙1：代謝物/分解物等略称>

記号	略称	化学名
B	パクロブトラゾール ジオール	5-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-4-(1 <i>H</i> 1,2,4- トリアゾール-1-イル) ペンタン-1,3-ジオール
C	パクロブトラゾール酸	5-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル -4-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル) ペンタン酸
D	パクロブトラゾール ケトン	1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1 <i>H</i> 1,2,4- トリアゾール-1-イル) ペンタン-3-オン
E	トリアゾールアラニン	2-アミノ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル) プロピオン酸
F	トリアゾリル酢酸	3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル) 酢酸
G		1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール
H		4 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール
原体混在物①		(パクロブトラゾール異性体)

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APDM	アミノピリンNデメチラーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BCF	生物濃縮係数
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
CK	クレアチンキナーゼ
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
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
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

<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 (g ai/ha) 処理方法	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)																			
					パクロブトラゾール				抱合体*		B		D				E				F			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		公的分析機関		公的分析機関		社内分析機関		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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1986年度	1	240 ^G	1	47	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	0.36	0.35	0.17	0.16	0.15	0.14	0.09	0.08
	1		1	55	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	0.06	0.06	<0.05	<0.05	0.02	0.02	0.09	0.08
水稲 (玄米) 1992年度	1	180 ^G	1	55	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	1		1	38	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
水稲 (稲わら) 1986年度	1	240 ^G	1	47	0.09	0.08	0.07	0.07	0.08	0.08	0.09	0.08	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	/	/	0.20	0.19	/	/
	1		1	55	0.26	0.26	0.23	0.21	0.23	0.22	0.23	0.22	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	/	/	<0.04	<0.04	/	/
水稲 (稲わら) 1992年度	1	180 ^G	1	55	0.20	0.20	0.21	0.20	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	1		1	38	0.15	0.14	0.21	0.21	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
温州みかん (果実) 1989年度	1	2,580 ^{SC}	1	261	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	/	/	0.98	0.96	/	/	0.05	0.04	/	/
	1		1	272	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	/	/	0.61	0.60	/	/	<0.02	<0.02	/	/
温州みかん (果皮) 1989年度	1		1	261	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	0.17	0.17	/	/	0.07	0.07	/	/
	1		1	272	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	0.35	0.34	/	/	<0.02	<0.02	/	/
もも (果肉) 1986年度	1	430 ^{SC}	4	14	0.01	0.01	0.012	0.012	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	0.26	0.26	0.14	0.14	<0.02	<0.02	/	/
			4	21	<0.01	<0.01	0.006	0.006	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	0.22	0.22	0.11	0.10	<0.02	<0.02	/	/
			4	28	<0.01	<0.01	0.007	0.006	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	0.20	0.19	0.12	0.10	<0.02	<0.02	/	/
	1	387 ^{SC}	4	18	0.01	0.01	0.008	0.008	0.01	0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	/	/	0.30	0.29	0.25	0.24	<0.02	<0.02	/	/
			4	24	0.01	0.01	0.026	0.026	0.01	0.01	0.04	0.04	<0.01	<0.01	/	/	0.25	0.25	0.14	0.11	<0.02	<0.02	/	/
			4	31	<0.01	<0.01	0.007	0.007	0.01	0.01	0.03	0.02	<0.01	<0.01	/	/	0.30	0.30	0.16	0.16	<0.02	<0.02	/	/
もも (果皮) 1986年度	1	430 ^{SC}	4	14	0.15	0.14	0.16	0.16	0.14	0.13	0.05	0.05	<0.01	<0.01	/	/	0.48	0.46	0.34	0.28	<0.02	<0.02	/	/
			4	21	0.04	0.03	0.11	0.10	0.04	0.04	0.03	0.03	<0.01	<0.01	/	/	0.37	0.36	0.29	0.26	<0.02	<0.02	/	/
			4	28	0.06	0.06	0.07	0.07	0.05	0.04	0.04	0.04	<0.01	<0.01	/	/	0.52	0.50	0.25	0.25	<0.02	<0.02	/	/

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha) 処理方法	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)																					
					パクロブトラゾール				抱合体*				B		D				E				F			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		公的分析機関		公的分析機関		社内分析機関		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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
もも (果皮) 1986年度	1	387 ^{SC}	4	18	0.13	0.13	0.11	0.10	0.13	0.12	0.07	0.07	<0.01	<0.01	/	/	0.60	0.58	0.25	0.22	<0.02	<0.02	/	/		
			4	24	0.42	0.42	1.02	1.01	0.25	0.25	0.17	0.17	<0.01	<0.01	/	/	0.57	0.56	0.37	0.34	0.02	0.02	/	/		
			4	31	0.36	0.36	0.33	0.32	0.30	0.30	0.19	0.19	<0.01	<0.01	/	/	0.59	0.58	0.41	0.40	0.02	0.02	/	/		
もも (果肉) 1986年度	1	860 ^{SC}	1	95	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	0.30	0.30	/	/	<0.02	<0.02	/	/		
	1		103	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	0.33	0.32	/	/	<0.02	<0.02	/	/		
もも (果皮) 1986年度	1		1	95	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	0.24	0.24	/	/	<0.02	<0.02	/	/		
	1		103	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	0.52	0.50	/	/	0.02	0.02	/	/		
おうとう (果実) 1986年度	1	430 ^{SC}	2	14	0.05	0.05	0.050	0.048	0.04	0.04	0.02	0.02	<0.01	<0.01	/	/	0.03	0.03	<0.05	<0.05	<0.02	<0.02	/	/		
			2	21	0.01	0.01	0.014	0.014	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	0.03	0.03	<0.05	<0.05	<0.02	<0.02	/	/	
			2	28	0.01	0.01	0.011	0.010	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	0.05	0.05	<0.05	<0.05	<0.02	<0.02	/	/	
おうとう (果実) 1986年度	1	968 ^{SC}	2	19	0.01	0.01	0.015	0.014	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	0.03	0.03	<0.05	<0.05	<0.02	<0.02	/	/		
	1	860 ^{SC}	1	76	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	<0.02	<0.02	/	/	<0.02	<0.02	/	/		
やまもも (果実) 1994年度	1	1,290 ^{SC}	1	60	0.02	0.02	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
			1	75	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
			1	60	0.06	0.06	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
やまもも (果実) 1994年度	1	1,290 ^{SC}	1	75	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			

*: パクロブトラゾールを抱合体を含めて分析したもの
 ・G: 粒剤、SC:フロアブル
 ・定量限界未満のデータは定量限界値にくを付した。

<別紙4：後作物残留試験成績>

前作			作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
作物名	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)				パクロブトラゾール (抱合体を含む)		D	
						最高値	平均値	最高値	平均値
水稻	180 ^G	1 (単年)	にんじん (根部) 1988年度	1	279	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			さやえんどう (さや) 1998年度	1	279	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
		4 (4年 連続)	にんじん (根部) 1998年度	1	279	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			さやえんどう (さや) 1998年度	1	279	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02

注) G: 粒剤

・定量限界未満のデータは定量限界値にくを付した。

<参照>

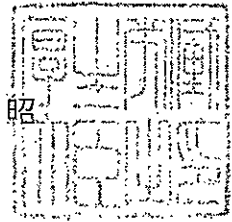
- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件
（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録パクロブトラゾール（植物成長調整剤）（平成 19 年 7 月 31 日改定）：シ
ンジェンタジャパン株式会社、一部公表予定
- 3 食品健康影響評価について
（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-paclobutrazol-191204.pdf>）
- 4 パクロブトラゾールの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 5 第 218 回食品安全委員会
（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai218/index.html>）
- 6 第 11 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3_dai11/index.html）
- 7 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）



厚生労働省発食安0628第7号
平成22年6月28日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻 昭



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

プロボキシカルバゾン

平成22年7月28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22年6月28日付け厚生労働省発食安0628第7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ポキシカルバゾンに係る食品規格（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)

プロポキシカルバゾン

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

1. 概要

(1)品目名：プロポキシカルバゾンナトリウム塩 [Propoxycarbazone-sodium (ISO)]

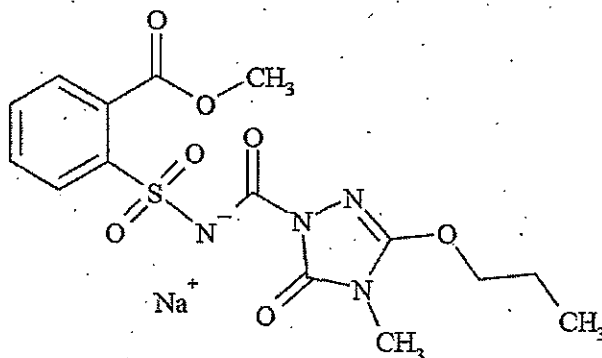
(2)用途：除草剤

スルホニルウレア系除草剤である。通常、ナトリウム塩（プロポキシカルバゾンナトリウム塩）として用いられる。作用機構は分岐鎖アミノ酸の生合成に関するアセトラクテート合成酵素(ALS)を阻害するものと考えられている。

(3)化学名：

sodium (4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-3-propoxy-1*H*-1,2,4-triazol-1-ylcarbonyl)
(2-methoxycarbonylphenylsulfonyl)azanide (IUPAC)
methyl 2-[[[(4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-3-propoxy-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)
carbonyl]amino]sulfonyl]benzoate, sodium salt (CAS)

(4)構造式及び物性



分子式	C ₁₅ H ₁₇ N ₄ O ₇ SNa
分子量	421
水溶解度	42 g/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = -1.55 (20°C)

(米国評価書より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

本剤の海外での適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

【海外での使用方法(米国)】

70%プロポキシカルバゾンナトリウム塩顆粒水和剤

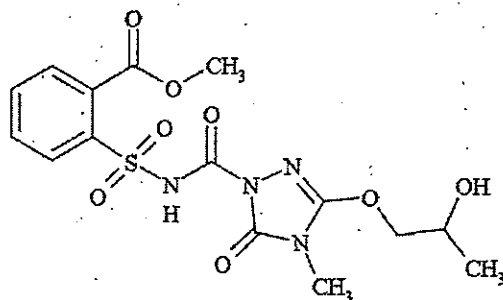
作物名	適用雑草	本剤の使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
秋播き小麦 春播き小麦 (デュラム小麦を含む)	イネ科雑草 広葉雑草	0.027-0.040 lb ai/A	収穫 71 日前まで	1 回	散布
秋播き小麦 春播き小麦 (デュラム小麦を含む)		0.027-0.040 lb ai/A	第 2 本葉展開期～ 主桿が第 4 葉期と なり 2 本の分けつ を生じるまで	2 回 (秋 1 回、 春 1 回)	
春播き小麦 (デュラム小麦を含む)		0.027-0.04 lb ai/A		1 回	

3. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

- ・プロポキシカルバゾン
- ・メチル 2-[[[4,5-ジヒドロ-3-(2-ヒドロキシプロポキシ)-4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]スルホニル]ベンゾエート
(代謝物 A)



代謝物 A

②分析の方法

試料にケイソウ土を加え、0.05mol/L アンモニア水で抽出後、酸性下において C18 ミニカラムで精製し、液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計 (LC/MS/MS) を用いて定量する。代謝物 A については、換算係数 0.99 を用いてプロポキシカルバゾンに換算する。

定量限界：0.01～0.05ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の概要を別紙1にまとめた。

4. 乳牛における残留試験

乳牛9頭(各群3頭)に対し、飼料中濃度として、0.70, 2.07, 7.23ppmに相当する量のプロポキシカルバゾンナトリウム塩をゼラチンカプセルに封入して29日間連続して経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるプロポキシカルバゾンの濃度が測定された。

高用量群(7.23ppm)から投与の全期間にわたって採取した乳に含まれるプロポキシカルバゾンの残留濃度は、4日でプラトーに達し、最高値は0.0044ppmであった。28日時点での乳中の残留量は、高用量群が最も高く、それ以外の用量群では定量限界未満(<0.002ppm)であった。高用量群28日目の乳から分離した乳清と乳脂肪の分析の結果、乳脂肪への濃縮はなかった。

高用量群における肝臓、筋肉、脂肪に含まれるプロポキシカルバゾンの残留量は、<0.05ppmであった。腎臓中の残留量は、高用量群の1試料でのみ0.053ppmであった。その他のすべての高用量群および中間用量群(2.07ppm)の試料では、<0.05ppmであった。

殆どの高用量群組織試料が定量限界未満であったため、用量と残留量との相関は明確にできなかった。

上記の結果に関連して、米国の肉牛及び乳牛における最大理論的飼料由来負荷(MTDB)^{注1)}はそれぞれ17ppm及び41ppmと評価されている。

^{注1)} 最大理論的飼料由来負荷(Maximum Theoretical Dietary Burden: MTDB)：飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。

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

5. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたプロポキシカルバゾンに係る食品健康影響評価について、プロポキシカルバゾンナトリウム塩のADIとして以下のとおり評価されている。

無毒性量：43 mg/kg 体重/day(発がん性は認められなかった。)

(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

安全係数：100

ADI : 0.43 mg/kg 体重/day

6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、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、米国において小麦等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

農産物はプロポキシカルバゾン及び代謝物A、畜産物はプロポキシカルバゾンとする。

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、農産物中の暴露評価対象物質をプロポキシカルバゾンナトリウム塩（親化合物）及び代謝物A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プロポキシカルバゾ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無いとの仮定の下におこなった。

また、暴露評価には、プロポキシカルバゾンナトリウム塩のADI（0.43 mg/kg 体重/day）に0.95を掛け、プロポキシカルバゾンに換算した値（0.41 mg/kg 体重/day）を用いた。

	TMDI / ADI (%) ^{注)}
国民平均	0.1
幼小児（1～6歳）	0.3
妊婦	0.1
高齢者（65歳以上）	0.1

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。なお、

高齢者については畜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。

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

(別紙1)

プロポキシカルバゾン海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm)	各化合物の残留量(ppm) 【プロポキシカルバゾン /代謝物A】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
小麦 (冬小麦)	16	—	0.054-0.068 lb ai/A 散布	—	81-124日	<0.02	<0.01/<0.01
小麦 (冬小麦と春小麦)	21	—	0.040-0.042 lb ai/A 散布	—	71-124日	<0.02	<0.01/<0.01

最大残留量欄に記載した残留値は、プロポキシカルバゾン及び代謝物Aをプロポキシカルバゾンに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	0.02	0.02			0.02; アメリカ	【<0.02(米国)】
牛の筋肉	0.05	0.05			0.05; アメリカ	
豚の筋肉		0.004				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.05			0.05; アメリカ	
牛の脂肪	0.05	0.05			0.05; アメリカ	
豚の脂肪		0.004				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.05			0.05; アメリカ	
牛の肝臓	0.3	0.05			0.3; アメリカ	
豚の肝臓		0.004				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3	0.05			0.3; アメリカ	
牛の腎臓	0.3	0.05			0.3; アメリカ	
豚の腎臓		0.004				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.3	0.05			0.3; アメリカ	
牛の食用部分	0.3	0.05			0.3; アメリカ	
豚の食用部分		0.004				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3	0.05			0.3; アメリカ	
乳	0.03	0.004			0.03; アメリカ	
鶏の筋肉		0.004				
その他の家きんの筋肉		0.004				
鶏の脂肪		0.004				
その他の家きんの脂肪		0.004				
鶏の肝臓		0.004				
その他の家きんの肝臓		0.004				
鶏の腎臓		0.004				
その他の家きんの腎臓		0.004				
鶏の食用部分		0.004				
その他の家きんの食用部分		0.004				
鶏の卵		0.004				
その他の家きんの卵		0.004				
魚介類(さけ目魚類に限る。)		0.004				
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)		0.004				
魚介類(すずき目魚類に限る。)		0.004				
魚介類(その他の魚類に限る。)		0.004				
魚介類(貝類に限る。)		0.004				
魚介類(甲殻類に限る。)		0.004				
その他の魚介類		0.004				
はちみつ		0.004				

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

(別紙3)

プロポキシカルバゾン推定摂取量 (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
小麦	0.02	2.3	1.6	2.5	1.7
陸棲哺乳類の肉類	0.3	17.3	9.9	18.2	17.3
陸棲哺乳類の乳類	0.03	4.3	5.9	5.5	4.3
計		23.9	17.4	26.1	23.2
ADI比 (%)		0.1	0.3	0.1	0.1

高齢者については畜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17年11月29日 残留農薬基準告示
平成19年 1月12日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年 9月 4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22年 6月28日 薬事・食品衛生分科会への諮問
平成22年 6月30日 薬事・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 |
| 佐藤 清 | 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長 |
| 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 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター医薬品部長 |
| 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執行役員組織推進本部長 |
| 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 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授 |
| 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)

プロポキシカルバゾン

食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.02
牛の筋肉	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^(注1) の筋肉	0.05
牛の脂肪	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3
牛の腎臓	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.3
牛の食用部分 ^(注2)	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3
乳	0.03

※今回残留基準を設定するプロポキシカルバゾンは、農産物にあつてはプロポキシカルバゾン及び代謝物A【メチル 2-[[[4,5-ジヒドロ-3-(2-ヒドロキシプロポキシ)-4-メチル-5-オキソ -1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]スルホニル]ベンゾエート】をプロポキシカルバゾン含量に換算したものの和をいう。畜産物にあつては、プロポキシカルバゾンのみをいう。

(注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

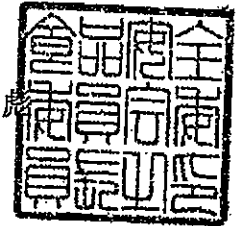
(注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第 956 号
平成 20 年 9 月 4 日

厚生労働大臣
舩添 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 19 年 1 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0112012 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたプロポキシカルバゾ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

プロポキシカルバゾンの一摂取許容量を 0.43 mg/kg 体重/日（プロポキシカルバゾンナトリウム塩として）と設定する。

農薬評価書

プロポキシカルバゾン

2008年9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.....	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) ラット.....	8
(2) 畜産動物.....	8
① ヤギ.....	8
② ニワトリ.....	9
③ ウシ.....	9
2. 植物体内運命試験.....	9
3. 土壌中運命試験.....	9
(1) 土壌中半減期.....	9
(2) 土壌吸着試験.....	10
4. 水中光分解試験.....	10
5. 土壌残留試験.....	10
6. 作物残留試験.....	10
7. 一般薬理試験.....	10
8. 急性毒性試験.....	10
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	10
10. 亜急性毒性試験.....	10
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	10
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	11
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	11
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	11

(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	11
(3)2年間発がん性試験(マウス).....	11
12. 生殖発生毒性試験.....	12
(1)2世代繁殖試験(ラット).....	12
(2)発生毒性試験(ラット).....	12
(3)発生毒性試験(ウサギ).....	12
13. 遺伝毒性試験.....	13
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	14
・別紙1:代謝物/分解物略称.....	17
・別紙2:検査値等略称.....	18
・参照.....	19

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2007年 1月 12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 0112012 号)、関係書類の接受 (参照 2~7)
2007年 1月 18日 第 174 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 8)
2007年 12月 10日 第 10 回農薬専門調査会確認評価第二部会 (参照 9)
2008年 6月 24日 第 40 回農薬専門調査会幹事会 (参照 10)
2008年 7月 24日 第 248 回食品安全委員会(報告)
2008年 7月 24日 より 8月 22日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 9月 1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 9月 4日 第 253 回食品安全委員会(報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

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

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	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
小澤正吾
小林裕子

納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

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

スルホニルウレア系除草剤であるプロポキシカルバゾンナトリウム塩 (CAS No.181274-15-7) について、米国評価書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、ヤギ、ニワトリ及びウシ)、植物体内運命 (小麦)、土壌中運命、水中運命、急性毒性 (ラット)、亜急性毒性 (ラット及びマウス)、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、プロポキシカルバゾンナトリウム塩投与による影響は主に胃腸管及び腎臓に認められた。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 43 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 0.43 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：プロポキシカルバゾンナトリウム塩

英名：propoxycarbazone-sodium

3. 化学名

IUPAC

和名：ソディウム(4,5-ジヒドロ-4-メチル-5-オキソ-3-プロポキシ-1*H*-1,2,4-
-トリアゾール-1-イルカルボニル)(2-メトキシカルボニルフェニル
スルホニル)アザニド

英名：sodium(4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-3-propoxy-1*H*-1,2,4-
-triazol-1-ylcarbonyl)(2-methoxycarbonylphenyl
sulfonyl)azanide

CAS (No.181274-15-7) ※「プロポキシカルバゾン」は No.145026-81-9

和名：メチル 2-[[[(4,5-ジヒドロ-4-メチル-5-オキソ-3-プロポキシ-1*H*-1,2,4-
-トリアゾール-1-イル)カルボニル]アミノ]スルホニル]ベンゾエート
ナトリウム塩

英名：methyl 2-[[[(4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-3-propoxy-1*H*-1,2,4-
-triazol-1-yl)carbonyl]amino]sulfonyl]benzoate,sodium
salt

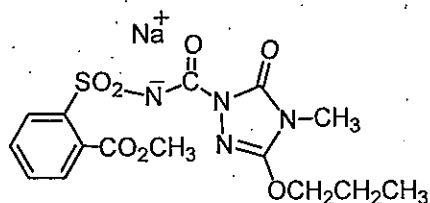
4. 分子式

$C_{15}H_{17}N_4O_7SNa$

5. 分子量

421

6. 構造式



7. 開発の経緯

プロポキシカルバゾン[®]はバイエルクロップサイエンス社によって開発されたスルホニルウレア系除草剤であり、通常、ナトリウム塩（プロポキシカルバゾンナトリウム塩）として用いられる。作用機構は、分岐鎖アミノ酸の生合成に関与するアセトラクテート合成酵素（ALS）阻害である。

米国等で小麦を対象に登録されているが、日本では農薬として登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国評価書（2004 及び 2006 年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。なお、いずれの資料もプロポキシカルバゾンナトリウム塩に関するものであった。代謝物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、プロポキシカルバゾンナトリウム塩のトリアゾール環の炭素を ^{14}C で標識したもの（[tri- ^{14}C]プロポキシカルバゾンナトリウム塩）及びフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（[phe- ^{14}C]プロポキシカルバゾンナトリウム塩）を低用量（2 mg/kg 体重）または高用量（200 mg/kg 体重）単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

雄で総投与放射能（TAR）の約 23～26%（ただし、高用量群では 21%TAR 以下）、雌で約 31%TAR が吸収された。標識位置による吸収への影響は認められなかった。血漿中最高濃度到達時間（ T_{\max} ）は、標識位置に関係なく低用量群では 0.33 時間、高用量群では 0.81 時間と急速であった。全身オートラジオグラフィの結果から、生物濃縮及び組織内蓄積は認められなかった。血漿からの消失は二相性かつ急速であり、 α 相の消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は、用量に関係なく [tri- ^{14}C]プロポキシカルバゾンナトリウム塩では 1.1 時間、[phe- ^{14}C]プロポキシカルバゾンナトリウム塩では 0.6 時間であった。 β 相の $T_{1/2}$ は標識位置による差はなく、低用量群及び高用量群とも 11 時間であった。

投与された親化合物は、ほとんど（75～88%TAR）が未変化のまま尿及び糞中に排泄され、呼気への排泄はなかった。吸収された放射能は、その 90%が尿中に排泄され、残りは胆汁から回収された。

代謝物には標識位置による差が認められた。[phe- ^{14}C]プロポキシカルバゾンナトリウム塩投与群の尿中からは、代謝物 E 及び F がいずれも 2%TAR 以下で同定されたが、[tri- ^{14}C]プロポキシカルバゾンナトリウム塩投与群では代謝物は認められなかった。糞中からは、[phe- ^{14}C]プロポキシカルバゾンナトリウム塩投与群では一種類の代謝物が糞中放射能の 2～9%で認められ、[tri- ^{14}C]プロポキシカルバゾンナトリウム塩投与群では別の 1 種類の代謝物が回収放射能の最大 3%を占めた。小麦における主要代謝物である A は尿及び糞中に認められなかった。（参照 2、3）

(2) 畜産動物

① ヤギ

ヤギにおけるプロポキシカルバゾンナトリウム塩の推定代謝経路は、フェニルスルホニルウレア側鎖の開裂による D 及び G（スルホンアミドメチルエステル）の生成、D のプロピル側鎖の水酸化による C の生成と考えられた。また、F（サ

ッカリン) が G から生成され、それらはタンパク質に結合し、主に肝臓に認められ、腎臓にも少量認められた。(参照 2)

② ニワトリ

産卵鶏におけるプロポキシカルバゾンナトリウム塩の代謝経路は、①親化合物のプロポキシ基の水酸化による A の生成、A の加水分解による C の生成②親化合物の加水分解による G の生成、G から F への直接的あるいはメチルエステル基の加水分解による D の生成を経由した転換であると考えられた。また、親化合物の加水分解によって D が生成し、D のプロポキシ基の水酸化によって C が生成する経路も存在すると考えられた。肝臓では、親化合物のトリアゾリノン部分が、アミノ酸であるセリンの水酸基によって置換され、セリン抱合体が生成すると考えられた。(参照 2)

③ ウシ

泌乳ホルスタイン (一群各 3 匹) に、プロポキシカルバゾンナトリウム塩を 29 日間混餌 (原体: 0.70、2.07 及び 7.23 ppm) 投与し、乳汁への移行試験が実施された。

7.23 ppm 投与群から投与期間にわたって採取した全乳では、 <0.002 (定量限界未満) ~ 0.004 mg/kg のプロポキシカルバゾンナトリウム塩が検出され、同群の 28 日時における乳から作られたホエーには $0.0023 \sim 0.0040$ mg/kg が残留し、クリームでは 0.002 mg/kg 未満であった。0.70 及び 2.07 ppm 投与群の 28 日時の全乳では 0.002 mg/kg 未満であった。全乳における残留は 4 日時点でプラトーに達し、ホエー及びクリームに濃縮されることはないと考えられた。

また、7.23 ppm 投与群において、1 つの腎臓でのみ 0.053 $\mu\text{g/g}$ の残留が認められた以外は、肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪へのプロポキシカルバゾンナトリウム塩の残留は 0.05 $\mu\text{g/g}$ 未満 (定量限界未満) であった。2.07 ppm 投与群の腎臓では全て定量限界未満であった。(参照 2)

2. 植物体内運命試験

小麦におけるプロポキシカルバゾンナトリウム塩の主要代謝経路は、プロポキシ側鎖の水酸化による A の生成と考えられた。続いて A は加水分解されて C となり、中間代謝物である G は加水分解されて E (スルホンアミド酸) になると推定され、E は F と平衡状態で存在した。またその他の経路として、親化合物の脱メチル化による B の生成も考えられた。(参照 2、4)

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中半減期

8 種類の土壌を用いた、 20°C 、好氣的条件下における容器内試験の結果、プロ

ポキシカルバゾンナトリウム塩の推定半減期の平均は 60 日であった。北欧における圃場試験の結果、推定半減期 (field DT₅₀) は 9 日、推定消失半減期 (field dissipation DT₅₀) は 12~56 日であった。(参照 5)

(2) 土壌吸着試験

プロポキシカルバゾンナトリウム塩の土壌吸着試験が 5 種類の土壌を用いて実施された。吸着係数 K_d は 0.2~1.7、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 28.8 であった。(参照 5)

4. 水中光分解試験

プロポキシカルバゾンナトリウム塩の水中光分解試験が実施されており、25℃における推定半減期は 30 日であった。(参照 5)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

ラットを用いた急性毒性試験が実施された。急性経口 LD₅₀ は 5,000 mg/kg 体重超、急性経皮 LD₅₀ は 5,000 mg/kg 体重超、急性吸入 LC₅₀ は 5.03 mg/L 超であった。(参照 2、5)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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ており、いずれに対しても刺激性は認められなかった。

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されており、結果は陰性であった。(参照 2、5)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、250、1,000、4,000 及び 20,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、20,000 ppm 投与群で胃の炎症が認められたことから、無毒

性量は4,000 ppm (雄: 286 mg/kg 体重/日、雌: 351 mg/kg 体重/日) であると
考えられた。(参照 2、3、6)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F₁ マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、625、2,500 及び
10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雄及び 10,000 ppm 投与群の雌で体
重低下、体重増加抑制及び食餌効率低下が認められたことから、無毒性量は雄で
625 ppm (205 mg/kg 体重/日)、雌で 2,500 ppm (1,160 mg/kg 体重/日) である
と考えられた。なお、病理組織学的検査は実施されていない。(参照 2、3、6)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、2,000、10,000 及び
25,000 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったこと
から、無毒性量は雌雄とも 25,000 ppm (雄: 631 mg/kg 体重/日、雌: 606 mg/kg
体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、6)

(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、中間と殺群: 一群雌雄各 10~20 匹)
を用いた混餌 (原体: 0、1,000、10,000 及び 20,000 ppm) 投与による 2 年間慢
性毒性/発がん性併合試験が実施された。

10,000 ppm 以上投与群で体重低下、尿 pH 上昇、腎臓の組織学的変化 (腎盂
の石灰沈着、タンパク円柱による腎尿細管の拡張及び嚢胞化、尿細管上皮再生、
糸球体及び間質の線維化ならびに腎盂上皮過形成) が認められた。

本試験において、10,000 ppm 以上投与群で腎臓の組織学的変化等が認められ
たことから、無毒性量は 1,000 ppm (雄: 43 mg/kg 体重/日、雌: 49 mg/kg 体重
/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3、6)

(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F₁ マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、280、1,400 及び
7,000 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

7,000 ppm 投与群の雄で食餌効率の低下を伴う体重増加抑制が認められた。雌
では、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかった。

腫瘍性病変については、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、雄で 1,400 ppm (369 mg/kg 体重/日)、雌で 7,000
ppm (3,110 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。

(参照 2、3、6)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1,000、4,000 及び 16,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、4,000 ppm 以上投与群の雄及び 16,000 ppm 投与群の雌で胃の組織学的変化が認められた。

児動物では、雌雄とも 16,000 ppm 投与群 F₂ 世代で着床後胚損失の増加及び生存同腹児数減少が認められた。

また、繁殖能については、雄ではいずれの投与群でも影響は認められなかったが、雌では 16,000 ppm 投与群で発情休止期及び発情後期の延長が認められた。

本試験における無毒性量は、親動物では雄で 1,000 ppm (P : 74.8 mg/kg 体重/日、F₁ : 79.6 mg/kg 体重/日)、雌で 4,000 ppm (P : 374 mg/kg 体重/日、F₁ : 414 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄とも 4,000 ppm (P 雄 : 297 mg/kg 体重/日、P 雌 : 374 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 323 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 414 mg/kg 体重/日)、繁殖能に対しては雌で 4,000 ppm (P : 374 mg/kg 体重/日、F₁ : 414 mg/kg 体重/日) であると考えられた。雄では繁殖能に対する影響は認められなかった。

(参照 2、3、6)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 28 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 : CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児ともに毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児で 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 2、3、6)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ヒマラヤウサギ (一群雌 22 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体 : 0、20、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : CMC 水溶液) 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/日以上投与群で体重増加抑制、摂餌量低下、胃腸管毒性、飲水量低下及び尿量減少、1,000 mg/kg 体重/日投与群で流産が認められた。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重、着床前及び着床後胚損失の増加が認められた。

本試験において、母動物では 500 mg/kg 体重/日以上投与群で胃腸管毒性等、

胎児では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重等が認められたことから、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

1 3. 遺伝毒性試験

プロポキシカルバゾンナトリウム塩の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79細胞を用いた突然変異試験及び染色体異常試験、ラット初代肝培養細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験及び NMRI マウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 1 に示されているとおり全て陰性であったことから、本剤に遺伝毒性はないものと考えられた。また、数種の代謝物を用いた遺伝毒性試験においても、結果は陰性であった。(参照 2、3、6)

表 1 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>	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535, TA1537 株)	1.6~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102 TA1535, TA1537 株)	16~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	突然変異試験 (HPRT 遺伝子)	チャイニーズハムスター V79 細胞	500~4,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常 試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	500~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代肝培養細胞	25~4,000 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	2,500 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロポキシカルバゾンナトリウム塩」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、ラットに経口投与されたプロポキシカルバゾンナトリウム塩は速やかに吸収、排泄された。吸収率は約 20～30%と低く、75～88%TAR が未変化のまま尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は尿中であり、吸収された放射能の約 90%が排泄された。尿中からは、代謝物 E 及び F がそれぞれ 2%TAR 以下で検出された。植物体内運命試験の結果、主要代謝物は親化合物のプロポキシ側鎖の水酸化によって生じる A であった。

各種毒性試験結果から、プロポキシカルバゾンナトリウム塩投与による影響は主に胃腸管及び腎臓に認められた。発がん性、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プロポキシカルバゾンナトリウム塩（親化合物）及び代謝物 A と設定した。

各試験の無毒性量等は表 2 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の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 43 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 0.43 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.43 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）	43 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

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

表2 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ^{D)}	
			米国	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 250, 1,000, 4,000, 20,000 ppm 雄：0, 17.4, 73.0, 286, 1,510 雌：0, 21.6, 81.6, 351, 1,770	雄：286 雌：351 胃の炎症	雄：286 雌：351 胃の炎症
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 1,000, 10,000, 20,000 ppm 雄：0, 43, 459, 924 雌：0, 49, 525, 1,050	雄：43 雌：49 腎の組織学的変化等 (発がん性は認められない)	雄：43 雌：49 腎の組織学的変化等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0, 1,000, 4,000, 16,000 ppm P雄：0, 74.8, 297, 1,230 P雌：0, 92.7, 374, 1,610 F ₁ 雄：0, 79.6, 323, 1,310 F ₁ 雌：0, 104, 414, 1,910	親動物 P雄：74.8 P雌：374 F ₁ 雄：79.6 F ₁ 雌：414 児動物 P雄：297 P雌：374 F ₁ 雄：323 F ₁ 雌：414 繁殖能 P雌：374 F ₁ 雌：414 (雄の繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P雄：74.8 P雌：374 F ₁ 雄：79.6 F ₁ 雌：414 児動物 P雄：297 P雌：374 F ₁ 雄：323 F ₁ 雌：414 繁殖能 P雌：374 F ₁ 雌：414 (雄の繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0, 100, 300, 1,000	母動物及び胎児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0, 625, 2,500, 10,000 ppm 雄：0, 205, 860, 3,930 雌：0, 307, 1,160, 5,110	雄：205 雌：1,160 体重増加抑制等	雄：205 雌：1,160 体重増加抑制等
	2年間発がん性 試験	0, 280, 1,400, 7,000 ppm 雄：0, 74.6, 369, 1,880 雌：0, 126, 627, 3,110	雄：369 雌：3,110 雄：体重増加抑制等 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄：369 雌：3,110 雄：体重増加抑制等 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0, 20, 100, 500, 1,000	母動物：100 胎児：500 母動物：体重増加抑制、胃腸管毒性等 胎児：体重低値等 (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：500 母動物：体重増加抑制、胃腸管毒性等 胎児：体重低値等 (催奇形性は認められない)
イヌ	1年間慢性	0, 2,000, 10,000, 25,000 ppm	雄：631 雌：606	雄：631 雌：606

	毒性試験	雄：0、52.2、258、631 雌：0、55.7、236、605	毒性所見なし	毒性所見なし
ADI (cRfD)			NOAEL：74.8 UF：100 cRfD：0.75	NOAEL：43 SF：100 ADI：0.43
ADI (cRfD) 設定根拠資料			ラット2世代繁殖試験	ラット2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

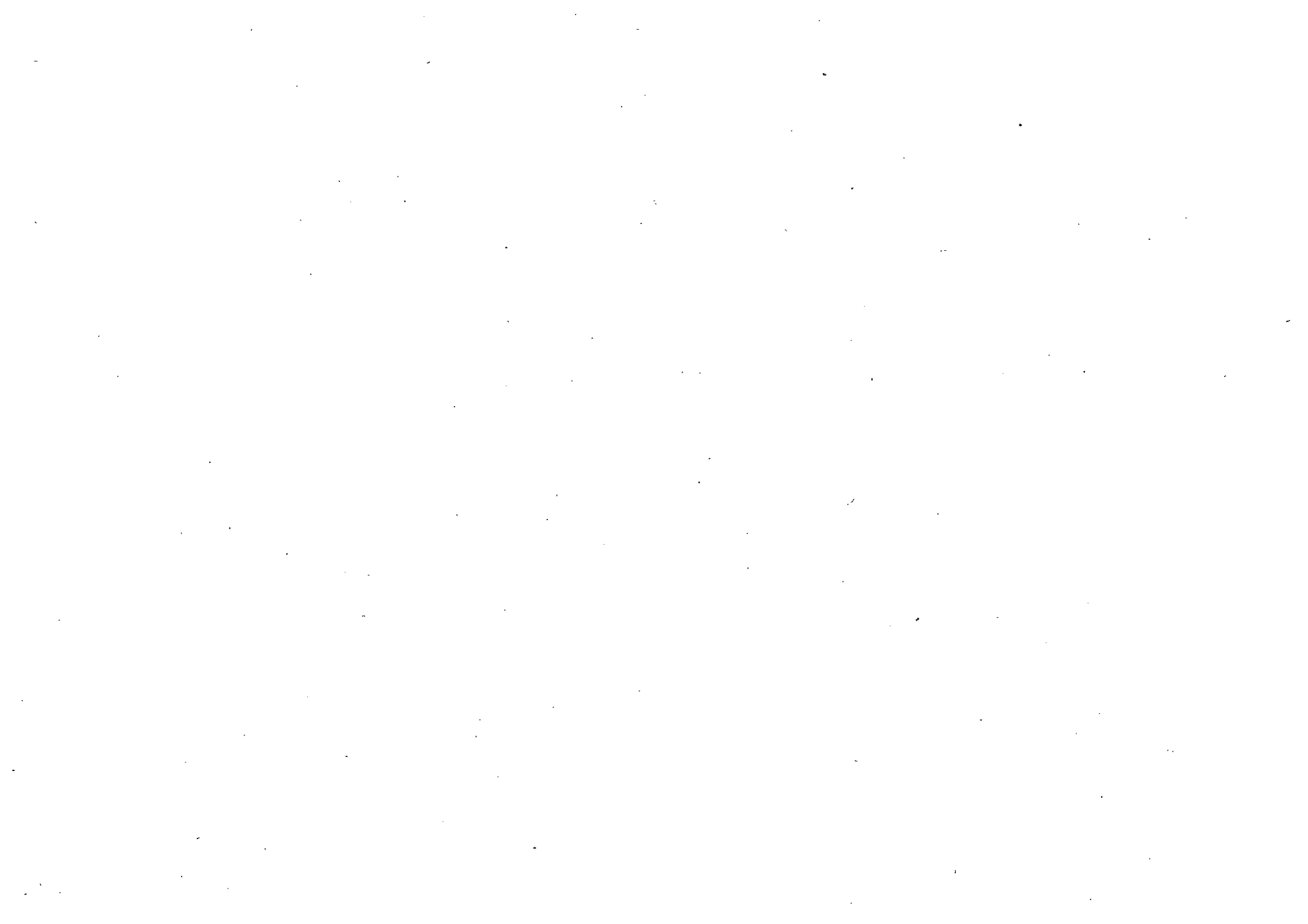
略称	化学名
A (Pr-2-OH MKH 6561)	methyl 2-[[[4,5-dihydro-3-(2-hydroxypropoxy)-4-methyl-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl]carbonyl]amino]sulfonyl]benzoate
B (N-Desmethyl MKH 6561)	methyl 2-[[[4,5-dihydro-5-oxo-3-propoxy-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl]carbonyl]amino]sulfonyl]benzoate
C (Pr-2-OH NMT MKH 6561)	2,4-dihydro-5-(2-hydroxypropoxy)-4-methyl-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-one
D (NMPT MKH 6561)	2,4-dihydro-4-methyl-5-propoxy-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-one
E (MHK 7283)	2-(aminosulfonyl)benzoic acid
F (MHK 7284)	1,2-benzisothiazol-3-(2 <i>H</i>)-one,1,1-dioxide
G (MKH 6561 sulfonamide methyl ester)	2-carbomethoxybenzensulfonamide

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
CMC	カルボキシメチルセルロース
DT ₅₀	土壌中半減期
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
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

<参照>

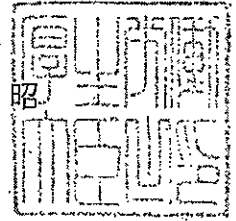
- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA: Propoxycarbazone-sodium in/on Wheat. Health Effects Division (HED) Risk Assessment. (2004)
- 3 US EPA : Federal Register / Vol. 69, No. 129, 40774~40781 (2004)
- 4 US EPA: Propoxycarbazone-sodium on Wheat Forage. Health Effects Division (HED) Risk Assessment. (2006)
- 5 The e-Pesticide Manual (14 edition) ver. 4.0 (British Crop Protection Council): 699 propoxycarbazone-sodium
- 6 California EPA : Summary of Toxicology Data Propoxycarbazone-sodium (2005)
- 7 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-propoxycarbazone-190112.pdf>)
- 8 第 174 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/index.html>)
- 9 第 10 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/kakunin3_dai7/index.html)
- 10 第 40 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_dai40/index.html)



厚生労働省発食安0628第8号
平成22年6月28日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



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

フルフェンピルエチル

平成22年7月28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22年6月28日付け厚生労働省発食安0628第8号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくフルフェンピルエチルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

フルフェンピルエチル

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

1. 概要

(1) 品目名：フルフェンピルエチル [Flufenpyr-ethyl (ISO)]

(2) 用途：除草剤

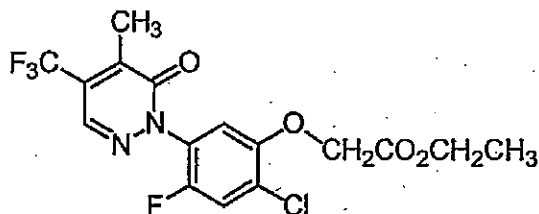
ピリダジン系除草剤である。クロロフィル合成経路中の protoporphyrinogen-IX oxidase を阻害することにより作用するものと考えられている。

(3) 化学名

ethyl 2-chloro-5-[1,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridazin-1-yl]-4-fluorophenoxyacetate (IUPAC)

ethyl [2-chloro-4-fluoro-5-[5-methyl-6-oxo-4-(trifluoro-methyl-1(6H)-pyridazinyl]phenoxy]acetate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₆ H ₁₃ ClF ₄ N ₂ O ₄
分子量	408.74
水溶解度	4.1 mg/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 2.99 (20°C)

(米国評価書より)

2: 適用の範囲及び使用方法

本薬は、国内では農薬登録がなされていない。

海外での適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

【海外での使用方法（米国）】

① 57.6%フルフェンピルエチル水和剤

作物名	使用回数	使用量	使用 間隔	使用時期	使用方法
とうもろこし	2回/年	0.027 lb ai/A /回 0.054 lb ai/A /年	10-14日	第2～10葉期	地上散布 空中散布
大豆	2回/年	0.054 lb ai/A /回 0.054 lb ai/A /年	10-14日	第1葉期	地上散布 空中散布
さとうきび	2回/年	0.027 lb ai/A /回 0.054 lb ai/A /年	10-14日	発芽後～ 収穫前90日まで	地上散布 空中散布

② 1.9%フルフェンピルエチル・75.0%アトラジン水和剤

作物名	使用回数	使用量	使用 間隔	使用時期	使用方法
とうもろこし	2回/年	0.0192 lb ai/A /回 0.0323 lb ai/A /年	10日	発芽後 ～高さ12インチまで	地上散布
さとうきび	2回/年	0.0355 lb ai/A /回 0.0532 lb ai/A /年	10日	高さ12インチ～ 収穫90日前まで	地上散布

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

フルフェンピルエチル

② 分析法の概要

試料から含水アセトンで抽出し、ヘキサンに転溶後、ケイソウ土カラム、シリカゲルカラム等で精製し、ガスクロマトグラフ（NPD）を用いて定量する。

定量限界 フルフェンピルエチル： 0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安

全委員会あて意見を求めたフルフェンピルエチ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：39.9 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) マウス
(投与方法) 混餌
(試験の種類) 発がん性試験
(期間) -

安全係数：100

ADI：0.39 mg/kg 体重/day

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価は行われておらず、国際基準も設定されていない。米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてとうもろこし、大豆等に残留基準が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

フルフェンピルエチルとする。

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フルフェンピルエチル(親化合物のみ)を設定している。

(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フルフェンピルエチ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行った。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	0.003
幼小児(1~6歳)	0.008
妊婦	0.003
高齢者(65歳以上)	0.003

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の摂取量の総和として計算している。

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

(別紙1)

フルフェンピルエチル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)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
とうもろこし	24	—	0.054 lb ai/A 散布	—	58—115日	<0.005
大豆 (種子)	22	—	0.054 lb ai/A 散布	—	42—46日	<0.005
さとうきび	9	—	0.054 lb ai/A 散布	—	89—91日	<0.005

農薬名 フルフェンピルエチル

(別紙2)

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
とうもろこし	0.01	0.01			0.01 米国	【<0.005】(米国)
大豆	0.01	0.01			0.01 米国	【<0.005】(米国)
さとうきび	0.01	0.01			0.01 米国	【<0.005】(米国)
えだまめ	0.01	0.01			0.01 米国	米国の大豆を参照

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

(別紙3)

フルフェンピルエチル推定摂取量 (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
とうもろこし	0.01	0.03	0.04	0.03	0.01
大豆	0.01	0.6	0.3	0.5	0.6
さとうきび	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1
えだまめ	0.01	0.001	0.001	0.001	0.001
計		0.7	0.5	0.6	0.7
ADI比 (%)		0.003	0.008	0.003	0.003

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17年11月29日 残留農薬基準告示
平成19年 1月12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 2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22年 6月28日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年 6月30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 |
| 佐藤 清 | 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長 |
| 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 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター医薬品部長 |
| 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執行役員組織推進本部長 |
| 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 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授 |
| 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)

フルフェンピルエチル

食品名	残留基準値
	ppm
とうもろこし	0.01
大豆	0.01
さとうきび	0.01
えだまめ	0.01

府食第 1042 号
平成 20 年 10 月 2 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 19 年 1 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0112011 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたフルフェンピルエチ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

フルフェンピルエチルの一日摂取許容量を 0.39 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

フルフェンピルエチル

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	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
2. 植物体内運命試験	7
(1)とうもろこし及びびだいず	7
(2)輪作作物	7
3. 土壌中運命試験	8
4. 水中運命試験	8
5. 土壌残留試験	8
6. 作物残留試験	8
7. 一般薬理試験	8
8. 急性毒性試験	9
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	9
10. 亜急性毒性試験	9
(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)①	9
(2)90日間亜急性毒性試験(ラット)②	9
(3)90日間亜急性毒性試験(マウス)	9
(4)90日間亜急性毒性試験(イヌ)	10
(5)28日間亜急性毒性試験(マウス)	10
(6)21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	10
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	10
(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)	10

(2)慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	10
(3)発がん性試験(マウス).....	11
12. 生殖発生毒性試験.....	11
(1)2世代繁殖試験(ラット).....	11
(2)1世代繁殖試験(ラット)①.....	11
(3)1世代繁殖試験(ラット)②.....	11
(4)発生毒性試験(ラット).....	12
(5)発生毒性試験(ウサギ)①.....	12
(6)発生毒性試験(ウサギ)②.....	12
13. 遺伝毒性試験.....	12
 III. 食品健康影響評価.....	 14
・別紙1:代謝物/分解物略称.....	18
・別紙2:検査値等略称.....	19
・参照.....	20

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2007年 1月 12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 0112011 号)、関係書類の接受 (参照 2~5)
2007年 1月 18日 第 174 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 6)
2007年 11月 30日 第 11 回農薬専門調査会確認評価第一部会 (参照 7)
2008年 7月 15日 第 41 回農薬専門調査会幹事会 (参照 8)
2008年 8月 21日 第 251 回食品安全委員会 (報告)
2008年 8月 21日 より 9月 19日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 10月 1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 2日 第 256 回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

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

* : 2007年 2月 1日から
** : 2007年 4月 1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年 3月 31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	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 真
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
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

要 約

ピリダジン系除草剤である「フルフェンピルエチル」(CAS No. 188489-07-8)について、米国評価書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(とうもろこし、だいず等)、急性毒性、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、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、フルフェンピルエチル投与による影響は主に肝臓に認められた。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。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた1世代繁殖試験①の6.4 mg/kg 体重/日であったが、本試験では最小毒性量が得られなかった。また、1世代繁殖試験②においても①と同様に最小毒性量が得られなかったものの、より高用量の無毒性量(139 mg/kg 体重/日)が得られた。さらには、1世代を経過する2世代繁殖試験の無毒性量が1,460 mg/kg 体重/日であったことから、1世代繁殖試験①で得られた無毒性量(6.4 mg/kg 体重/日)を一日摂取許容量(ADI)設定に用いるのは無意味と考えられた。

以上より、マウスを用いた発がん性試験の無毒性量39.9 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.39 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

1. 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：フルフェンピルエチル

英名：flufenpyr-ethyl (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：エチル 2-クロロ-5-[1,6-ジヒドロ-5-メチル-6-オキシ-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-1-イル]-4-フルオロフェノキシアセタート

英名：ethyl 2-chloro-5-[1,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4-(trifluoromethyl) pyridazin-1-yl]-4-fluorophenoxyacetate

CAS (No. 188489-07-8)

和名：エチル[2-クロロ-4-フロロ-5-[メチル-6-オキシ-4-(トリフルオロメチル)-1(6*H*)-ピリダジニル]フェノキシ]アセタート

英名：ethyl [2-chloro-4-fluoro-5-[5-methyl-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1(6*H*)-pyridazinyl]phenoxy]acetate

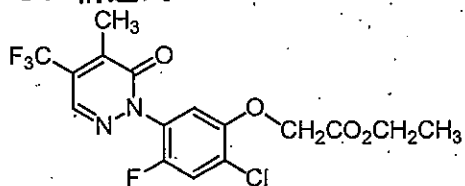
4. 分子式

$C_{16}H_{13}ClF_4N_2O_4$

5. 分子量

408.74

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルフェンピルエチルは、Valent U.S.A 社（以下申請者）により開発された、とうもろこし等に利用されるピリダジン系除草剤であり、クロロフィル生合成経路中の protoporphyrinogen-IX oxidase を阻害し、植物を枯死させると考えられている。日本では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度導入に伴い海外基準を参考に暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国評価書（2003年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2~4）

各種運命試験（II-1~2）は、フルフェンピルエチルを¹⁴Cで標識したもの（¹⁴C-フルフェンピルエチル：標識位置不明）を使用した。放射能及び代謝物濃度は特に断りがない場合フルフェンピルエチルに換算した。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

ラット（系統、匹数不明）に¹⁴C-フルフェンピルエチルを投与（処理量不明）し、動物体内運命試験が実施された。

総投与放射能（TAR）の54~72%が吸収され、投与後24~48時間に尿（49~72%TAR）及び糞中（30~44%TAR）に速やかに排泄された。投与7日後の各組織から認められた放射能の合計は、雄で0.15%TAR、雌で0.07%TARであった。残留放射能濃度は、ほとんどの組織で0.1 µg/g未満であり、呼気からの排泄は検出されなかった（0.01%TAR未満）。尿から認められた主要代謝物は、B、D及び未同定代謝物（UK2）の3種類であった。Bは52~70%TAR検出され、UK2を含む未同定代謝物の合計は、4%TAR未満であった。フルフェンピルエチルの動物体内における主要代謝経路は、エステル結合の加水分解によるBの生成であった。代謝プロファイルに雌雄、標識位置による差はなかった。（参照 2、3）

2. 植物体内運命試験

（1）とうもろこし及びだいず

とうもろこし及びだいず（いずれも品種不明）に¹⁴C-フルフェンピルエチルを処理（処理方法、処理量不明）し、植物体内運命試験が実施された。

とうもろこし及びだいずにおけるフルフェンピルエチルの代謝パターンは類似しており、その主要代謝経路は、エステルの加水分解によるBの生成、脱フッ素反応及びエステルの加水分解によるCの生成、フェニル環側鎖のエトキシカルボニルの加水分解及びピリダジニル環5位のメチル基の水酸化によるGの生成であった。Bの一部はピリダジニル環5位のメチル基が水酸化を受けてDになると考えられた。だいずにおいてのみ、Bの開裂反応によるHの生成が認められた。水酸化代謝物であるC、G及びDは抱合化される可能性が推察された。（参照 3）

（2）輪作作物

¹⁴C-フルフェンピルエチルを合計60 g ai/haとなるように2回に分けて土壌処理後、輪作栽培により3種類の作物（キャベツ、にんじん及び小麦：い

ずれも品種不明)を栽培した。最初に栽培された作物を収穫後、播種・作付け禁止期間(PBI [Plant Back Interval])を一定期間(31、89及び221日)設け、各作物における植物体内運命試験が実施された。

PBI期間を31日に設定して栽培されたキャベツ及びにんじんの先端部と根部、89日のキャベツ及びにんじんの先端部と根部から検出された総残留放射能濃度は、それぞれ0.004 mg/kg未満であった。PBI期間が31、89及び221日の小麦の子実から検出された総残留放射能濃度は、それぞれ0.002 mg/kg未満、PBI期間が31日の小麦飼料から検出された総残留放射能濃度は、0.013 mg/kg、PBI期間が31、89及び221日の小麦の麦わらから検出された総残留放射能濃度は、0.011~0.03 mg/kgであった。これらの試料中の親化合物の残留放射能を分析した結果、小麦の飼料からは総残留放射能(TRR)の8%(0.001 mg/kg)、麦わらからは1.4~4.7%TRR(0.001 mg/kg未満)が検出された。他の抽出性画分は、多数の極性化合物(それぞれ0.004 mg/kg未満)から構成されていた。(参照3)

3. 土壌中運命試験

好氣的条件及び嫌氣的条件の土壌に¹⁴C-フルフェンピルエチルを処理し、土壌中運命試験が実施された。

フルフェンピルエチルは土壌中で好氣的、嫌氣的に速やかに分解され、土壌中の推定半減期は、好氣的条件で約2日、嫌氣的条件で1日未満であった。

好氣的土壌中で認められた主要分解物は、B、F、K及びLであった。(参照3)

4. 水中運命試験

水中運命試験については、参照した資料に記載がなかった。

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。なお、海外における作物残留試験成績(米国)では、フルフェンピルエチル及び代謝物Cを用いた作物残留試験が、とうもろこし、だいず及びさとうきびで実施されているが、可食部については何れも定量限界未満であった。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

フルフェンピルエチルを用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 1 に示されている。(参照 3)

表 1 急性毒性試験結果概要

投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
	雄	雌
経口	>5,000	>5,000
経皮	>5,000	>5,000
吸入	LC ₅₀ (mg/L)	
	>5.0	>5.0

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

眼刺激性試験、皮膚刺激性試験及び皮膚感作性試験が実施されており、結果は全て陰性であった。(参照 3)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

ラット (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体 : 0、600、2,000、6,000 及び 20,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、最高用量の 20,000 ppm 投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 20,000 ppm (雄 : 1,430 mg/kg 体重/日、雌 : 1,590 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

ラット (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体 : 0、1,000、10,000 及び 20,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、最高用量の 20,000 ppm 投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 20,000 ppm (雄 : 1,200 mg/kg 体重/日、雌 : 1,380 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

マウス (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,000、3,000 及び 7,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量¹増加、小葉中心性肝細胞空胞化が認められた。雌では最高用量の 7,000 ppm 投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雄で 3,000 ppm (雄 : 395

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

mg/kg 体重/日)、雌で 7,000 ppm (雌: 1,090 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (品種、匹数不明) を用いた経口 (原体: 0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率低下及び嘔吐が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3)

(5) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス)

マウス (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体: 0、300、1,000、3,000 及び 7,000 ppm) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞空胞化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm (雄: 448 mg/kg 体重/日、雌: 629 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

ラット (系統、匹数不明) を用いた経皮 (原体: 0、100、300、1,000 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。

本試験において、最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3)

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 (匹数不明) を用いたカプセル経口 (原体: 0、50、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。

ALP 上昇が僅かに認められたが、関連した変化が認められなかったことから、投与に関連した毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4)

(2) 慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

ラット (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体: 0、100、1,000、10,000 及び 20,000 ppm) 投与による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

本試験において、最高用量の 20,000 ppm 投与群でも毒性所見が認められ

なかったことから、無毒性量は雌雄とも 20,000 ppm (雄: 778 mg/kg 体重/日、雌: 1,020 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3)

(3) 発がん性試験 (マウス)

マウス (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体: 0、350、3,500 及び 7,000 ppm) 投与による発がん性試験が実施された。

本試験において、3,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝毒性 (肝細胞壊死)、雄で軽度の貧血が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 350 ppm (雄: 39.9 mg/kg 体重/日、雌: 43.7 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 2、3)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

ラット (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体: 0、200、2,000 及び 20,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、最高用量の 20,000 ppm 投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は親動物及び児動物で 20,000 ppm (P 雄: 1,460 mg/kg 体重/日、P 雌: 1,670 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 1,770 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 1,910 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、3)

(2) 1 世代繁殖試験 (ラット) ①

ラット (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体: 0、20、50 及び 100 ppm) 投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、最高用量の 100 ppm 投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は親動物及び児動物で 100 ppm (P 雄: 6.4 mg/kg 体重/日、P 雌: 7.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、3)

(3) 1 世代繁殖試験 (ラット) ②

ラット (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体: 0 及び 2,000 ppm) 投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、最高用量の 2,000 ppm 投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は親動物及び児動物で 2,000 ppm (P 雄: 139 mg/kg 体重/日、P 雌: 152 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、3)

(4) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (系統、匹数不明) を用いた強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による発生毒性試験が実施された。

本試験において、最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児で 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 2、3)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

ウサギ (系統、匹数不明) を用いた強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による発生毒性試験が実施された。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で死亡率の増加、臨床的症状、摂餌量減少及び剖検所見が認められた。胎児では最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日投与群でも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 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 2、3)

(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

ウサギ (系統、匹数不明) を用いた強制経口 (原体: 0、100、200、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による発生毒性試験が実施された。

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で死亡率の増加が認められた。胎児では最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日投与群でも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 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 2、3)

1.3. 遺伝毒性試験

フルフェンピルエチル (原体) について、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び哺乳類骨髄細胞を用いた小核試験、代謝物 E については、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 2 に示されているとおり、全て陰性であったことから、フルフェンピルエチルに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、3)

表 2 遺伝毒性試験概要(原体及び代謝物 E)

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 (原体)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	TA100 株： 78.1~2,500 µg/plate (-S9) TA98、TA1535、TA1537、 TA1538、WP2 <i>uvrA</i> 株： 9.77~313 µg/plate (-S9) 全菌株： 156~5,000 µg/plate (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (代謝物 E)	細菌	(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (原体)	マウスリンパ腫由来 培養細胞 (L5178Y)	(+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 (原体)	哺乳類骨髓細胞		陰性

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「フルフェンピルエチル」の食品健康影響評価を実施した。

ラットに投与されたフルフェンピルエチルは、約 54~72%TAR が吸収され、投与 24~48 時間後に尿 (49~72%TAR) 及び糞中 (30~44%TAR) に速やかに排泄された。

フルフェンピルエチルのキャベツ、にんじん及び小麦における残留性は低く、いずれも 0.004 mg/kg 未満であった。各種試験結果から、農産物の暴露評価対象物質をフルフェンピルエチル (親化合物のみ) と設定した。

各種毒性試験結果から、フルフェンピルエチル投与による影響は主にマウスの肝臓に認められた。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。

各試験における無毒性量等は表 3 に示されている。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた 1 世代繁殖試験①の 6.4 mg/kg 体重/日であったが、本試験では最小毒性量が得られなかった。また、1 世代繁殖試験②においても①と同様に最小毒性量が得られなかったものの、より高用量の無毒性量 (139 mg/kg 体重/日) が得られた。さらには、1 世代を経過する 2 世代繁殖試験の無毒性量が 1,460 mg/kg 体重/日であったことから、1 世代繁殖試験①で得られた無毒性量 (6.4 mg/kg 体重/日) を一日摂取許容量 (ADI) 設定に用いるのは無意味と考えられた。

以上より、食品安全委員会は、マウスを用いた発がん性試験の無毒性量 39.9 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.39 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.39 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	—
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	39.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表3 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、600、2,000、6,000、 20,000 ppm	雄：1,430 雌：1,590	雄：1,430 雌：1,590
		雄：0、39、134、414、 1,430 雌：0、47、154、467、 1,590	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、1,000、10,000、20,000 ppm	雄：1,200 雌：1,380	雄：1,200 雌：1,380
		雄：0、55、595、1,200 雌：0、65、682、1,380	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし
	慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、1,000、10,000、 20,000 ppm	雄：778 雌：1,020	雄：778 雌：1,020
		雄：0、3.6、36.5、375、 778 雌：0、4.7、46.4、486、 1,020	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認めら れない)	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認めら れない)
2世代 繁殖試験	0、200、2,000、20,000 ppm	親動物及び児動物 P雄：1,460 P雌：1,670 F ₁ 雄：1,766 F ₁ 雌：1,914	親動物及び児動物 P雄：1,460 P雌：1,670 F ₁ 雄：1,766 F ₁ 雌：1,914	
	P雄：0、14、135、1,460 P雌：0、16、162、1,670 F ₁ 雄：0、17、170、1,770 F ₁ 雌：0、19、186、1,910	親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能への影響は 認められない)	親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能への影響は 認められない)	
1世代 繁殖試験 ①	0、20、50、100 ppm	親動物及び児動物	親動物及び児動物	
	雄：0、1.1、3.2、6.4 雌：0、1.3、3.6、7.5	雄：6.4 雌：7.5 親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能への影響は 認められない)	雄：6.4 雌：7.5 親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能への影響は 認められない)	
1世代 繁殖試験 ②	0、2,000 ppm	親動物及び児動物 雄：139 雌：152	親動物及び児動物 雄：139 雌：152	
	雄：0、139 雌：0、152	親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能への影響は	親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能への影響は	

	発生毒性試験	0、100、300、1,000	認められない) 母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	認められない) 母動物及び胎児：1,000 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	0、300、1,000、3,000、 7,000 ppm	雄：395 雌：1,090	雄：395 雌：1,090
		雄：0、37.2、128、395、 908 雌：0、45、156、450、 1,090	雄：肝絶対及び比重量 増加、小葉中心性肝細胞 空胞化 雌：毒性所見なし	雄：肝絶対及び比重量 増加、小葉中心性肝細胞 空胞化 雌：毒性所見なし
	28日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,000、3,000、 7,000 ppm 雄：0、44.9、145、448、 1,010 雌：0、57.1、211、629、 1,210	雄：448 雌：629 雌雄：小葉中心性肝細胞 空胞化	雄：448 雌：629 雌雄：小葉中心性肝細胞 空胞化
	発がん性 試験	0、350、3,500、7,000 ppm 雄：0、39.9、402、815 雌：0、43.7、448、883	雄：39.9 雌：43.7 雌雄：肝毒性等 (発がん性は認められない)	雄：39.9 雌：43.7 雌雄：肝毒性等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、100、300、1,000	母動物：100 胎児：1,000 母動物： 死亡率の増加等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：1,000 母動物： 死亡率の増加等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
		0、100、200、300、1,000	母動物：100 胎児：1,000 母動物： 死亡率の増加 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：1,000 母動物： 死亡率の増加 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、300、1,000	雌雄：300 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：300 雌雄：体重増加抑制等

	1年間 慢性毒性 試験	0、50、200、1,000	雌雄：1,000	雌雄：1,000
ADI (cRfD)			NOAEL : 39.9 UF : 100 cRfD : 0.39	NOAEL : 39.9 SF : 100 ADI : 0.39
ADI (cRfD) 設定根拠資料			マウス発がん性試験	マウス発がん性試験

NOAEL : 無毒性量 UF : 不確実係数 cRfD : 慢性参照用量 SF : 安全係数 ADI : 一日摂取許容量

1) : 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	[2-chloro-4-fluoro-5-(5-methyl-6-oxo-4-trifluoromethyl-1,6-dihydropyridazin-1-yl)phenoxy]-acetic acid
C	[2-chloro-4-hydroxy-5-(5-methyl-6-oxo-4-trifluoromethyl-1,6-dihydropyridazin-1-yl)phenoxy]-acetic acid
D	[2-chloro-4-fluoro-5-(5-hydroxymethyl-6-oxo-4-trifluoromethyl-1,6-dihydropyridazin-1-yl)phenoxy]-acetic acid
E	Ethyl[2-chloro-4-hydroxy-5-(5-methyl-6-oxo-4-trifluoromethyl-1,6-dihydropyridazin-1-yl)phenoxy]-acetate
F	Ethyl [2-chloro-4-hydroxy-5-(5-methyl-6-oxo-4-trifluoromethyl-1,6-dihydropyridazin-1-yl) phenoxy]-acetate
G	2-(4-chloro-2-fluoro-5-hydroxy)phenyl-4-hydroxymethyl-5-trifluoromethyl-2,3-dihydropyridazin-3-one
H	2-chloro-4-fluoro-phenoxyacetic acid
K	2-(4-chloro-2-fluoro-5-methoxy)phenyl-4-methyl-5-trifluoromethyl-2,3-dihydropyridazin-3-one
L	2-(4-chloro-2-fluoro-5-hydroxymethyl)phenyl-4-hydroxymethyl-5-trifluoromethyl-2,3-dihydropyridazin-3-one
UK2	

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
TAR	総投与（総処理）放射能
TRR	総残留放射能

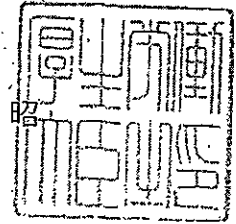
<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号）
2. US EPA : Federal Register/Vol.68, No.182, 54834-54843 (2003)
3. US EPA : Flufenpyr-Ethyl in/on Field Corn, Soybeans and Sugarcane. Health Effects Division (HED) Risk Assessment(2003)
4. US EPA : Federal Register/Vol.68, No.122, 37813-37820 (2003)
5. 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/dai174kai-siryoul-1.pdf>)
6. 第174回食品安全委員会 :
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/dai174kai-siryoul-3.pdf>)
7. 第11回農薬専門調査会確認評価第一部会 :
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai11/index.html)
8. 第41回農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai41/index.html)

厚生労働省発食安0723第4号
平成22年7月23日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第1.1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

フルジオキシニル

平成22年8月18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22年7月23日付け厚生労働省発食安0723第4号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくフルジオ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。

(別添)

フルジオキシニル

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

1. 概要

(1) 品目名：フルジオキシニル[Fludioxonil (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

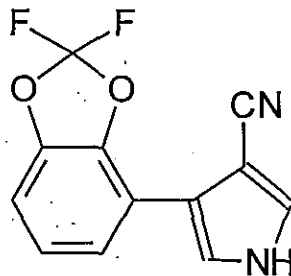
フェニルピロール系の非浸透移行性殺菌剤である。糸状菌の原形質膜に作用することにより物質の透過性に影響を及ぼし、アミノ酸やグルコースの細胞内取り込みを阻害して、抗菌作用を示すものと考えられている。

(3) 化学名

4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl) pyrrole-3-carbonitrile (IUPAC)

4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式

$C_{12}H_6F_2N_2O_2$

分子量

248.19

水溶解度

1.8 mg/L (25°C)

分配係数

$\log_{10}Pow = 4.12$ (25°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用病害虫の範囲及び使用方法

(1) 国内での使用方法

① 5%フルジオキシニル水和剤

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	フルジオキシニルを含む農薬の総使用回数
稲	ばか苗病 ごま葉枯病 いもち病	7.5倍 (使用量は乾燥種籾1kg当り希釈液30ml)	浸種前	1回	吹き付け処理 (種子消毒機使用)	1回
		乾燥種籾重量の0.5%			種子粉衣 (湿粉衣)	
		200~400倍			24時間種子浸漬	
キャベツ	苗立枯病 (リゾクテア菌)	種子重量の0.3~0.5%	は種前		種子粉衣	3回以内 (種子粉衣は1回以内)
トマト				4回以内 (種子粉衣は1回以内、散布は3回以内)		
ミニトマト			は種3日前まで	1回		
ほうれんそう			は種前			

② 20%フルジオキシニル水和剤

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	フルジオキシニルを含む農薬の総使用回数
いんげんまめ	灰色かび病 菌核病	1000~1500倍	100~300L/ 10a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内
さやいんげん				収穫前日まで			
さやえんどう		1000倍					
豆類(未成熟、但し、えだまめ、さやいんげん、さやえんどうを除く)	灰色かび病						

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	70%オキシドールを 含む農薬の 総使用回数	
えだまめ	赤かび病	1000倍	100～ 300L/ 10a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内	
きゅうり	灰色かび病 菌核病	1000～ 1500倍						4回以内 (種子粉衣は 1回以内、 散布は3回以内)
	褐斑病	1000倍						
トマト	灰色かび病	1000～ 1500倍					3回以内	
なす								
いちご			炭疽病	1000倍				
たまねぎ	灰色かび病	1000～ 1500倍	100～ 300L/ 10a	定植直前	1回	5分間 セル苗 浸漬 5分間 苗根部 浸漬	4回以内 (定植前は 1回以内、 定植後は 3回以内)	
	灰色腐敗病	1500倍						
		500倍	—					
	黒腐菌核病	500～ 1000倍						
キャベツ	菌核病 株腐病	1000倍	100～ 300L/ 10a	収穫3日前 まで	3回以内	散布	3回以内 (種子粉衣は 1回以内)	
にら	白斑葉枯病	2000倍		収穫7日前 まで	1回		1回	
ふき	灰色かび病	1000倍		2回以内	2回以内			

③ 2.0%フルジオキシニル・7.6%塩基性塩化銅・12.0%ペフラゾエート水和剤

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	フルジオキシニルを含む農薬の総使用回数
稲	ばか苗病	200倍	浸種前	1回	24時間 種子浸漬	1回
	ごま葉枯病	乾燥種籾重量の0.5%			種子粉衣 (湿粉衣)	
	いもち病 もみ枯細菌病 褐条病 苗立枯細菌病 苗立枯病 (トリコデルマ菌) 苗立枯病 (リゾーパス菌)				吹き付け処理 (種子消毒機使用) 又は 塗沫処理	

④ 2.0%フルジオキシニル・12.0%ペフラゾエート乳剤

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	フルジオキシニルを含む農薬の総使用回数
稲	ばか苗病 ごま葉枯病 いもち病	200倍	浸種前	1回	24時間 種子浸漬	1回
		7.5倍 (使用量は乾燥種籾 1kg当り 希釈液 30ml)			吹き付け処理 (種子消毒機 使用) 又は 塗沫処理	

⑤ 23%フルジオキシニル水和剤・34%シプロジニル

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	フルジオキシニルを含む農薬の総使用回数
みかん	灰色かび病	2000~3000倍	200~700 L/10a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内

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	フルジオキソニルを含む 農薬の 総使用回数
かんきつ (みかん を除く)	灰色かび病	2000~3000 倍	200~ 700 L/10a	収穫 45 日前 まで	2 回以内	散 布	2 回以内
ぶどう			300~ 400 L/10a	収穫 30 日前 まで			
	晩腐病	収穫 45 日前 まで					
うめ	灰色かび病 黒星病	3000 倍					
たまねぎ	灰色かび病	1000 倍	100~ 300 L/10a	収穫前日 まで	3 回以内		4 回以内 (定植前は 1 回以内、定植後は 3 回以内)

(2) 海外での使用方法

米国での使用方法

①25%フルジオキソニル水和剤

作物名	1 回当りの 使用量	フルジオキソニルの 総使用量	使用時期	使用 間隔	使用方法
豆類 (ささげを除く乾 燥及び未成熟)	11-14 oz/A	0.9 lbs. ai/A	収穫 7 日前まで	7 日	茎葉処理
根菜類 (てんさいを除 く)	11-14 oz/A	0.9 lbs. ai/A	収穫 7 日前まで	7-10 日	茎葉処理
根菜類及び塊茎類 の葉	11-14 oz/A	0.9 lbs. ai/A	収穫 7 日前まで	7-10 日	茎葉処理
あぶらな科葉菜類	11-14 oz/A 10-12 oz/A (うどんこ病)	0.9 lbs. ai/A	収穫 7 日前まで	7-10 日	茎葉処理
クレソン	11-14 oz/A	0.9 lbs. ai/A	収穫当日まで	7-10 日	茎葉処理
葉菜類 (あぶらな科及び ほうれんそうを除 く)	11-14 oz/A	0.9 lbs. ai/A	収穫 7 日前まで	7-10 日	茎葉処理
たまねぎ類	11-14 oz/A	0.9 lbs. ai/A	収穫 7 日前まで	7-10 日	茎葉処理
	7-14 oz/A (白腐れ病)				植付時に処理
にんにく	11-14 oz/A	0.9 lbs. ai/A	収穫 7 日前まで	7-10 日	茎葉処理
	7-14 oz/A (白腐れ病)				植付時に処理

作物名	1回当りの 使用量	フルジオキソニルの 総使用量	使用時期	使用 間隔	使用方法
トマト類 (温室内の小型ト マトを除く)	11-14 oz/A	0.9 lbs. ai/A	収穫前日まで	7-10日	茎葉処理
うり類	11-14 oz/A	0.9 lbs. ai/A	収穫前日まで	7-10日	茎葉処理
かんきつ類	11-14 oz/A	0.22 lbs. ai/A	収穫当日まで	—	茎葉処理
いちご	11-14 oz/A	0.9 lbs. ai/A	収穫当日まで	7-10日	茎葉処理
	5-8 oz/100 gal. 水(根、樹 冠の炭疽菌)			—	定植前 5-8 oz/100 gal. 水 に 2~5分間浸漬
ベリー類 ブッシュベリー類 クランベリー類 ザイフリボク コケモモ サラル	11-14 oz/A	0.9 lbs. ai/A	収穫当日まで	7-10日	茎葉処理
ぶどう					空中散布(カリフォルニア)
熱帯果樹類					茎葉処理
ピスタチオ					空中散布(カリフォルニア)
					茎葉処理
ハーブ類 (乾燥及び生)					11-14 oz/A

—: 使用回数が1回のみのため該当なし。

② 0.5%フルジオキソニル水和剤

作物名	1回当り使用量	フルジオキソニルの 総使用量	使用時期	使用方法
ばれいしょ (種いも)	種いも 100lbs 当り 0.5lb	種いも 100lbs 当り 0.0025lb ai (2.5g ai/100kg)	播種前	種いも処理

③ 21%フルジオキソニル水和剤

作物名	1回当り使用量	フルジオキソニルの 総使用量	使用 時期	使用 方法
にんじん、綿実、 ガーデンビーツ、 らっかせい、葉菜 類、ほうれんそう	種子 100lbs 当り 0.167または 0.334fl. oz.	種子 100kg 当り 2.5または5g ai	播種前	種子 処理
だいず				
穀類:小麦、大麦、 ライ麦、オーツ麦、 そば、ライ小麦	種子 100lbs 当り 0.167~0.334fl. oz.	種子 100kg 当り 2.5~5g ai		

作物名	1回当り使用量	フルジオキサニルの 総使用量	使用 時期	使用 方法
その他の穀類：雑 穀、米	種子 100lbs 当り 0.167 または 0.334fl.oz.	種子 100kg 当り 2.5 または 5g ai	播種前	種子 処理
とうもろこし：飼 料用とうもろこ し、ポップコーン				
とうもろこし：ス イートコーン類				
飼料用マメ科植物				
マメ科野菜				
ソルガム				

3. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

フルジオキサニル

② 分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、ヘキサンもしくはジクロロメタンに転溶する。フロリジル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 フルジオキサニル：0.005～0.01ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で行われた作物残留試験結果については、別紙1-1、海外で行われた作物残留試験結果については、別紙1-2を参照。

なお、海外で行われた収穫後使用に係る作物残留試験結果については、別紙1-3を参照。

4. 家畜における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

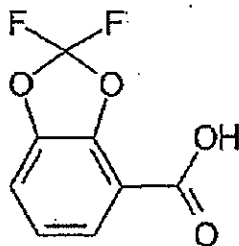
フルジオキサニル及びその代謝物 (ベンゾピロール代謝物)

② 分析法の概要

試料からアンモニア水/アセトニトリルで還流して抽出し、酸性下でトルエンに転溶する。抽出液をそのまま、あるいはシリカゲル又はC18ミニカラムで精製した後、過マンガン酸カリウム・水酸化ナトリウム溶液として加熱し、フルジオキサニルとその代謝物 (ベンゾピロール代謝物) を代謝物 K (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxole-4-carboxylic acid) に酸化する。酸化生成物を酸性下でジクロロメタンに転溶した後、シリカゲルミニカラムで精製し、カラムスイッチング HPLC (UV) を用いて定量する。

以下、代謝物 K については変換係数 1.23 を用いてフルジオキソニルに換算した値を示す。

定量限界 0.01ppm (筋肉及び乳)
0.05ppm (卵、肝臓、腎臓及び脂肪)



代謝物 K

(2) 家畜における残留試験結果

① 乳牛における残留試験

乳牛 9 頭 (各群 3 頭) に対し、飼料中濃度として、0.55、1.6、5.5ppm に相当する量のフルジオキソニルを 28~30 日間混餌投与し (食用部分の内臓の定量限界は 0.05ppm、筋肉中の定量限界は 0.01ppm 及び乳汁の定量限界は 0.01ppm であった。)、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるフルジオキソニル及びベンゾピロール代謝物が、代謝物 K に変換して測定された。以下の残留濃度は、フルジオキソニルとフルジオキソニルに換算したベンゾピロール代謝物の合計濃度を示している。

結果については、表 1 参照。

表 1. 組織中の最大残留量 (ppm)

	0.55ppm 投与群	1.6ppm 投与群	5.5ppm 投与群
筋肉	N/A	N/A	<0.01
脂肪	N/A	N/A	<0.05
肝臓	N/A	N/A	<0.05
腎臓	N/A	N/A	<0.05
乳汁	<0.01	<0.01	0.019 (投与 14 日)

N/A: 分析せず

上記の結果に関連して肉牛及び乳牛における最大理論的飼料由来負荷 (MTDB)^{註)} は 0.07、0.06ppm と評価されている。

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

として表示される。

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

② 産卵鶏における代謝試験

産卵鶏に対し、飼料中濃度として、89ppmに相当する量の¹⁴C-フルジオキシニルを1日1回、8日間、10 mg/鶏/日の投与量で強制経口投与した結果（卵の定量限界は0.05ppm、筋肉の定量限界は0.01ppm及び各組織中の定量限界は0.05ppmであった。）、産卵鶏の卵、肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚・脂肪に含まれるフルジオキシニルを含む同定済み残留物の濃度は、それぞれ0.26、0.046、0.070、0.036及び0.036ppmであった。

上記の結果に関連して家禽におけるMTDBは0.07ppmと評価されている。したがってMTDB相当濃度で産卵鶏における残留試験を行った時の残留濃度は、いずれもLOQを下回ると推定された。

5. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフルジオキシ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：33.1mg/kg 体重/day
(動物種) イヌ
(投与方法) 混餌
(試験の種類) 慢性毒性試験
(期間) 1年間

安全係数：100

ADI：0.33 mg/kg 体重/day

6. 諸外国における状況

2006年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準は大豆、ブルーベリー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、米国においてりんご、びわ等に、カナダにおいて大麦、ピーマン等に、EUにおいてりんご、ぶどう等に、オーストラリアにおいてばれいしょ、ぶどう等に、ニュージーランドにおいてぶどう、いちご等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

農産物はフルジオキシニルとし、畜産物はフルジオキシニル及び代謝物Kに変換されるベンゾピロール代謝物とする。また、代謝物Kはフルジオキシニルに換算し、ベンゾピロール代謝物とフルジオキシニルの合計量を畜産物における残留

量とする。

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、農産物中の暴露評価対象物質をフルジオキサニル（親化合物のみ）と設定している。

また、JMPRにおいては、農産物はフルジオキサニル、畜産物はフルジオキサニル及び代謝物Kに変換されるベンゾピロール代謝物と設定している。

(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フルジオ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（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行った。

	TMDI / ADI (%) ^{注)}
国民平均	7.1
幼小児（1～6歳）	14.0
妊婦	5.5
高齢者（65歳以上）	7.2

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

なお、高齢者については畜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。

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

フルジオキソ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 ⁽¹⁾ (ppm) 【フルジオキソニル】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	5.0%水和剤	7.5倍希釈液 乾燥種粒重の3%吹き付け	1回	140日 171日	圃場A:<0.005 圃場B:<0.005
水稻 (玄米)	2	5.0%水和剤	乾燥種粒重の0.5% 種子粉衣(湿粉衣)	1回	140日 171日	圃場A:<0.005 圃場B:<0.005
水稻 (玄米)	2	5.0%水和剤	20倍希釈液 10分間浸漬	1回	140日 171日	圃場A:<0.005 圃場B:<0.005
水稻 (玄米)	2	5.0%水和剤	200倍希釈液 24時間浸漬	1回	139日 170日	圃場A:<0.005 圃場B:<0.005
いんげん (乾燥子実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 300L/10a	3回	7日	圃場A:0.016 圃場B:0.062
いんげん (乾燥子実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:0.014 圃場B:0.009
キャベツ (葉球)	2	5.0%水和剤	種子重量の0.5% 種子粉衣(湿粉衣)	1回	80日 133日	圃場A:<0.005 圃場B:<0.005
キャベツ (葉球)	2	5.0%水和剤の種子粉衣(湿粉衣) 1回 20%フロアブルの1000倍散布, 200L/10a 3回		合計4回	3, 7, 14日	圃場A:0.257(4回, 3日) (#) ⁽²⁾ 圃場B:0.304(4回, 7日) (#)
たまねぎ (鱗茎)	2	20%フロアブル	1000倍散布 150L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:<0.005 圃場B:<0.005
たまねぎ (鱗茎)	2	20%フロアブル	500倍散布(苗浸漬処理1回) +1000倍散布(茎葉散布3回)	合計4回	1, 3, 7日	圃場A:0.005(#) 圃場B:0.014(#)
たまねぎ (鱗茎)	2	20%フロアブル	500倍散布(苗浸漬処理1回) +1000倍散布(茎葉散布3回)	合計4回	1, 7, 14日	圃場A:<0.01(#) 圃場B:<0.01(#)
にら (茎葉)	2	20%フロアブル	2000倍散布 150L/10a	1回	7, 14日	圃場A:0.63 圃場B:0.70
トマト (果実)	2	5.0%水和剤の種子粉衣(湿粉衣) 1回 20%フロアブルの1000倍散布, 300L/10a, 3回		合計4回	1日	圃場A:0.136 圃場B:0.690
トマト (果実)	2	5.0%水和剤の種子粉衣(湿粉衣) 1回 20%フロアブルの1000倍散布, 300L/10a, 5回		合計6回	1, 3, 7日	圃場A:0.172(6回, 7日) 圃場B:0.538(6回, 1日)
なす (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 300L/10a	3回	1日	圃場A:0.404 圃場B:0.468
なす (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 300L/10a	5回	1, 3, 7日	圃場A:0.236(5回, 1日) (#) 圃場B:0.660(5回, 1日) (#)
きゅうり (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 300, 250L/10a	3回	1日	圃場A:0.416 圃場B:0.678
きゅうり (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 300, 250L/10a	5回	1, 3, 7日	圃場A:0.451(5回, 1日) (#) 圃場B:0.701(5回, 1日) (#)
ほうれんそう (茎葉)	2	5.0%水和剤	種子重量の0.5% 種子粉衣(湿粉衣)	1回	38, 45日 28, 35日	圃場A:<0.005(1回, 38日) 圃場B:<0.005(1回, 28日)
さやえんどう (さや)	2	20%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.48 圃場B:2.02
さやえんどう (さや)	2	20%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:0.71 圃場B:2.21
未成熟いんげん (さや)	2	20%フロアブル	1000倍散布 300L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:1.60 圃場B:0.734
未成熟ささげ (さや)	2	20%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:0.90 圃場B:1.26
えだまめ (さや)	2	20%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:1.7 圃場B:2.8
ふき (茎部)	2	20%フロアブル	1000倍散布 150L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:0.72 圃場B:0.78
温州みかん (果肉)	2	23%顆粒水和剤	2000倍散布 400, 800L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:0.022 圃場B:0.023(3回, 21日) (#)
温州みかん (果皮)	2	23%顆粒水和剤	2000倍散布 400, 800L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:3.77(3回, 21日) 圃場B:3.84(#)
温州みかん (果肉)	2	23%顆粒水和剤	2000倍散布 400, 833L/10a	3回	7, 14, 28日	圃場A:0.01 圃場B:<0.01(#)
温州みかん (果皮)	2	23%顆粒水和剤	2000倍散布 400, 833L/10a	3回	7, 14, 28日	圃場A:4.32 圃場B:3.78(3回, 14日) (#)
なつみかん (果実)	2	23%顆粒水和剤	2000倍散布 500, 400L/10a	2回	45, 60, 91日 45, 60, 90日	圃場A:0.26 圃場B:0.27
なつみかん (果肉)	2	23%顆粒水和剤	2000倍散布 500, 400L/10a	2回	45, 60, 91日 45, 60, 90日	圃場A:0.006 圃場B:0.007
なつみかん (果皮)	2	23%顆粒水和剤	2000倍散布 500, 400L/10a	2回	45, 60, 91日 45, 60, 90日	圃場A:0.876 圃場B:1.00

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【フルジオキソニル】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
すだち (果実)	1	23%顆粒水和剤	2000倍散布 400L/10a	2回	44, 59, 90日	圃場A:0.014
かぼす (果実)	2	23%顆粒水和剤	2000倍散布 400L/10a	2回	45, 60, 90日	圃場A:0.058(2回, 90日)
ゆず (果実)	2	23%顆粒水和剤	2000倍散布 735~833L/10a	2回	45, 60, 90日	圃場A:0.162(2回, 60日) (#)
うめ (果実)	2	23%顆粒水和剤	2000倍散布 300, 400L/10a	2回	45, 60日	圃場A:0.032 (#) 圃場B:0.142 (#)
ぶどう (果実)	1	23%顆粒水和剤	2000倍散布 300L/10a	2回	30, 45, 60日	圃場A:1.64(2回, 45日)
いちご (果実)	2	20%フロアブル	1500倍散布 200L/10a	1回	1日	圃場A:0.460 圃場B:0.782
いちご (果実)	2	20%フロアブル	1500倍散布 200L/10a	2回	1日	圃場A:0.810 圃場B:1.42
いちご (果実)	2	20%フロアブル	1500倍散布 200L/10a	3回	1日	圃場A:0.724 圃場B:1.41
いちご (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	1回	1日	圃場A:0.789 圃場B:1.35
いちご (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	2回	1日	圃場A:1.20 圃場B:1.37
いちご (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	3回	1日	圃場A:1.04 圃場B:1.47
いちご (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	3回	1, 7, 14日	圃場A:1.94 圃場B:1.05
ぶどう (果実)	1	23%顆粒水和剤	2000倍散布 400L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:1.25(3回, 7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。

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日付け「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」）

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

注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。なお、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。

フルジオキサニルの海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留値(ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ばれいしょ (塊茎)	11	フルジオキサニル 0.5% + マンゼブ 5.7% フロアブル	フルジオキサニル 1.75g ai/100kg 種いも処理	1	126	圃場 A: <0.01
			フルジオキサニル 2.5g ai/100kg 種いも処理			圃場 A: <0.01
			フルジオキサニル 1.75g ai/100kg 種いも処理		124	圃場 B: <0.01
			フルジオキサニル 2.5g ai/100kg 種いも処理			圃場 B: <0.01
			フルジオキサニル 1.75g ai/100kg 種いも処理		93	圃場 C: <0.01
					142	圃場 D: <0.01
					110	圃場 E: <0.01
					130	圃場 F: <0.01
					99	圃場 G: <0.01
					105	圃場 H: <0.01
					100	圃場 I: <0.01
115	圃場 J: <0.01					
84	圃場 K: <0.01					
にんじん	1	フルジオキサニル 25% + シブロキシニル 37.5% 顆粒水和剤	合計フルジオキサニル 0.8985 lbs. ai/A 茎葉処理	4	0	圃場 A: 0.45
					3	圃場 A: 0.54
					7	圃場 A: 0.69
					14	圃場 A: 0.63
					21	圃場 A: 0.63
だいこん (根)	6	フルジオキサニル 25% + シブロキシニル 37.5% 顆粒水和剤	合計フルジオキサニル 0.470 lbs. ai/A 散布処理	2	7	圃場 A: 0.13
			合計フルジオキサニル 0.447 lbs. 1 ai/A 散布処理			圃場 B: 0.09
			合計フルジオキサニル 0.442 lbs. ai/A 散布処理			圃場 C: 0.11
			合計フルジオキサニル 0.451 lbs. ai/A 散布処理			圃場 D: 0.08
			合計フルジオキサニル 0.452 lbs. ai/A 散布処理			圃場 E: <0.01
			合計フルジオキサニル 0.427 lbs. ai/A 散布処理		8	圃場 F: <0.02
			だいこん (葉)		6	フルジオキサニル 25% + シブロキシニル 37.5% 顆粒水和剤
合計フルジオキサニル 0.447 lbs. ai/A 散布処理	圃場 B: 5.84					
合計フルジオキサニル 0.442 lbs. ai/A 散布処理	圃場 C: 11.3					
合計フルジオキサニル 0.451 lbs. ai/A 散布処理	圃場 D: 3.22					
合計フルジオキサニル 0.452 lbs. ai/A 散布処理	圃場 E: 2.79					
合計フルジオキサニル 0.427 lbs. ai/A 散布処理	8	圃場 F: 0.47				

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留値(ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
ブロッコリー	7	フルジホキソニル 25% + ジプロメニル 37.5% 顆粒水和剤	フルジホキソニル 0.219 lbs. ai/A 茎葉処理	4	6	圃場 A: 0.10
					7	圃場 B: 0.11
					8	圃場 C: 0.25
6					圃場 D: 0.27	
8					圃場 E: 0.20	
7					圃場 F: 0.53	
1		フルジホキソニル 0.884 lbs. ai/A 茎葉処理	4	8	圃場 A: 0.14	
キャベツ	6	フルジホキソニル 25% + ジプロメニル 37.5% 顆粒水和剤	フルジホキソニル 0.206~0.219 lbs. ai/A 茎葉処理	4	7	圃場 A: 0.27
			圃場 B: 0.21			
			フルジホキソニル 0.219 lbs. ai/A 茎葉処理	6	8	圃場 C: 1.20
			圃場 D: 0.50			
			フルジホキソニル 0.354~0.367 lbs. ai/A 茎葉処理	4	6	圃場 E: 0.17
			圃場 F: 0.17(#)			
	フルジホキソニル 0.206~0.219 lbs. ai/A 茎葉処理		6	8	圃場 A: 0.23	
	圃場 B: 0.20(#)					
	フルジホキソニル 0.219 lbs. ai/A 茎葉処理		4	7	圃場 C: 0.09(#)	
	圃場 D: 0.08(#)					
	フルジホキソニル 0.354~0.367 lbs ai/A 茎葉処理		4	6	圃場 E: 0.03(#)	
	圃場 F: 0.17(#)					
4		合計フルジホキソニル 0.901lbs. ai/A 茎葉処理	4	6	圃場 A: 0.10	
		フルジホキソニル 0.882lbs. ai/A 茎葉処理	4	7	圃場 B: 0.09(#)	
		フルジホキソニル 0.926 lbs. ai/A 茎葉処理	4	6	圃場 C: 0.21(#)	
			4	7	圃場 D: 1.11(#)	
マスタード グリーン	7	フルジホキソニル 25% + ジプロメニル 37.5% 顆粒水和剤	フルジホキソニル 0.219 lbs. ai/A 茎葉処理	4	8	圃場 A: 7.74
					7	圃場 B: 0.64
					6	圃場 C: 6.92
					7	圃場 D: 0.06
					6	圃場 E: 0.50
		フルジホキソニル 0.343~0.358 lbs. ai/A 茎葉処理	7	7	圃場 F: 1.23(#)	
マスタード グリーン	7		フルジホキソニル 0.219 lbs. ai/A 茎葉処理	4	8	圃場 A: 0.48
						圃場 B: 1.04

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留値(ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
レタス (結球)	8	フルジメチオン 25% + ジプロメチオン 37.5% 顆粒水和剤	フルジメチオン 0.209~0.231 lbs. ai/A 茎葉処理	4	0	圃場 A: 1.23(#) (結球部+外葉部)
			フルジメチオン 0.217~0.220 lbs. ai/A 茎葉処理			圃場 A: <0.02(#) (結球部)
			フルジメチオン 0.210~0.221 lbs. ai/A 茎葉処理			圃場 B: 4.63(#) (結球部+外葉部)
			フルジメチオン 0.219~0.220 lbs. ai/A 茎葉処理	5		圃場 B: 0.25(#) (結球部)
			フルジメチオン 0.214~0.226 lbs. ai/A 茎葉処理			圃場 C: 2.05(#) (結球部+外葉部)
			フルジメチオン 0.218~0.225 lbs. ai/A 茎葉処理	4		圃場 C: 0.07(#) (結球部)
			フルジメチオン 0.213~0.235 lbs. ai/A 茎葉処理			圃場 D: 1.37(#) (結球部+外葉部)
			フルジメチオン 0.220~0.225 lbs. ai/A 茎葉処理			圃場 D: 1.44(#) (結球部)
			フルジメチオン 0.224~0.234 lbs. ai/A 茎葉処理			圃場 E: 2.18(#) (結球部+外葉部)
			フルジメチオン 0.224~0.321 lbs. ai/A 茎葉処理	4		圃場 E: 0.50(#) (結球部)
			フルジメチオン 0.217~0.219 lbs. ai/A 茎葉処理			圃場 F: 2.05(#) (結球部+外葉部)
			フルジメチオン 0.220~0.236 lbs. ai/A 茎葉処理			圃場 F: 1.62(#) (結球部)
フルジメチオン 0.224~0.236 lbs. ai/A 茎葉処理	圃場 G: 0.42(#) (結球部+外葉部)					
フルジメチオン 0.224~0.321 lbs. ai/A 茎葉処理	4	圃場 G: 0.06(#) (結球部)				
フルジメチオン 0.217~0.219 lbs. ai/A 茎葉処理		圃場 H: 2.78(#) (結球部+外葉部)				
フルジメチオン 0.220~0.236 lbs. ai/A 茎葉処理		圃場 H: 0.68(#) (結球部)				
フルジメチオン 0.224~0.236 lbs. ai/A 茎葉処理		圃場 I: 23.44(#)				
レタス (非結球)	6	フルジメチオン 25% + ジプロメチオン 37.5% 顆粒水和剤	フルジメチオン 0.22 lbs. ai/A 茎葉処理	4	0	圃場 A: 23.44(#)
			フルジメチオン 0.217~0.223 lbs. ai/A 茎葉処理		0	圃場 B: 20.49(#)
			フルジメチオン 0.224~0.234 lbs. ai/A 茎葉処理		7	圃場 B: 10.32
			フルジメチオン 0.224~0.321 lbs. ai/A 茎葉処理		14	圃場 B: 10.09
			フルジメチオン 0.217~0.219 lbs. ai/A 茎葉処理		0	圃場 C: 7.12(#)
			フルジメチオン 0.220~0.236 lbs. ai/A 茎葉処理		0	圃場 D: 4.95(#)
			フルジメチオン 0.217~0.219 lbs. ai/A 茎葉処理		7	圃場 D: 0.81
			フルジメチオン 0.220~0.236 lbs. ai/A 茎葉処理		14	圃場 D: 0.20
			フルジメチオン 0.217~0.219 lbs. ai/A 茎葉処理		0	圃場 E: 11.23(#)
			フルジメチオン 0.220~0.236 lbs. ai/A 茎葉処理		0	圃場 F: 5.98(#)
			フルジメチオン 0.224~0.236 lbs. ai/A 茎葉処理		0	圃場 F: 5.98(#)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留値(ppm)				
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数			
たまねぎ (green)	3	フルジクシニル 50% 顆粒水和剤 + シブロン 75% 顆粒水和剤	合計フルジクシニル 0.996 lbs. ai/A 茎葉処理	4	7	圃場 A: 0.17			
						圃場 B: 6.6			
					0	圃場 C: 7.5(#)			
					1	圃場 C: 8.0(#)			
					3	圃場 C: 7.3(#)			
						圃場 C: 6.3(#)			
たまねぎ (bulb)	6				フルジクシニル 50% 顆粒水和剤 + シブロン 75% 顆粒水和剤	合計フルジクシニル 0.996 lbs. ai/A 茎葉処理	4	7	圃場 C: 3.0
								14	圃場 C: 1.9
								7	圃場 D: 0.04
								1	圃場 E: 0.03(#)
								3	圃場 E: 0.02(#)
								7	圃場 E: 0.050
		14	圃場 E: <0.02						
		6	圃場 F: <0.02(#)						
		7	圃場 G: <0.02(#)						
	圃場 H: <0.02(#)								
	圃場 I: 0.11(#)								
たまねぎ (bulb)	3	フルジクシニル 25% + シブロン 37.5% 顆粒水和剤	合計フルジクシニル 0.874 lbs. ai/A 茎葉処理	4				7	圃場 A: 0.10
						圃場 B: <0.01			
						圃場 C: 0.02			
パセリ (生)	4	フルジクシニル 25% + シブロン 37.5% 顆粒水和剤	合計フルジクシニル 0.871 lbs. ai/A 茎葉処理	4	6	圃場 A: 2.28			
					7	圃場 B: 1.62			
					7	圃場 C: 3.87			
					6	圃場 D: 3.15			
パセリ (乾燥)	4				フルジクシニル 25% + シブロン 37.5% 顆粒水和剤	合計フルジクシニル 0.871 lbs. ai/A 茎葉処理	4	6	圃場 A: 22.29
								8	圃場 B: 8.87
								7	圃場 C: 18.5
								6	圃場 D: 15.23

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留値(ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
トマト (露地)	18	シブロン 37.5% + フルン 25% 顆粒水和剤	合計フルン 0.880 lbs. ai/A 茎葉処理	4	0	圃場 A: 0.0529(#)	
			合計フルン 0.886 lbs. ai/A 茎葉処理			圃場 B: 0.0897(#)	
			合計フルン 0.889 lbs. ai/A 茎葉処理			圃場 C: 0.155(#)	
			合計フルン 0.876 lbs. ai/A 茎葉処理			圃場 D: 0.229(#)	
			合計フルン 0.867 lbs. ai/A 茎葉処理			圃場 E: 0.0881(#)	
			合計フルン 0.877 lbs. ai/A 茎葉処理			圃場 F: 0.115(#)	
			合計フルン 0.902 lbs. ai/A 茎葉処理			圃場 G: 0.132(#)	
			合計フルン 0.877 lbs. ai/A 茎葉処理			圃場 H: 0.208(#)	
			合計フルン 0.874 lbs. ai/A 茎葉処理			圃場 I: 0.167(#)	
			合計フルン 0.877 lbs. ai/A 茎葉処理			圃場 J: 0.199(#)	
			合計フルン 0.866 lbs. ai/A 茎葉処理			0	圃場 K: 0.0517(#)
						3	圃場 K: 0.0324(#)
						7	圃場 K: 0.0456
						14	圃場 K: 0.0317
							圃場 L: 0.0342(#)
							圃場 M: 0.0489(#)
						0	圃場 N: 0.0661(#)
			トマト (施設)				
合計フルン 0.890 lbs. ai/A 茎葉処理	圃場 P: 0.156(#)						
合計フルン 0.873 lbs. ai/A 茎葉処理	0	圃場 Q: 0.141(#)					
	3	圃場 Q: 0.158(#)					
	7	圃場 Q: 0.105					
	14	圃場 Q: 0.0995					
	0	圃場 R: 0.144(#)					

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留値(ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
きゅうり	7	シブロン37.5% + フルジカ25% 顆粒水和剤	合計フルジカ 0.880 lbs. ai/A 茎葉処理	4	1	圃場 A: 0.04
			合計フルジカ 0.872 lbs. ai/A 茎葉処理		7	圃場 A: <0.01
			合計フルジカ 0.877 lbs. ai/A 茎葉処理		1	圃場 B: 0.04
			合計フルジカ 0.881 lbs. ai/A 茎葉処理		7	圃場 B: 0.01
			合計フルジカ 0.877 lbs. ai/A 茎葉処理		1	圃場 C: 0.10
			合計フルジカ 0.881 lbs. ai/A 茎葉処理		8	圃場 C: 0.08
			合計フルジカ 0.881 lbs. ai/A 茎葉処理		1	圃場 D: 0.05
			合計フルジカ 0.881 lbs. ai/A 茎葉処理		7	圃場 D: <0.01
			合計フルジカ 0.857 lbs. ai/A 茎葉処理		1	圃場 E: 0.11
			合計フルジカ 0.857 lbs. ai/A 茎葉処理		7	圃場 E: <0.01
			合計フルジカ 0.857 lbs. ai/A 茎葉処理		1	圃場 F: 0.13
			合計フルジカ 0.857 lbs. ai/A 茎葉処理		7	圃場 F: 0.02
			合計フルジカ 0.874 lbs. ai/A 茎葉処理		0	圃場 G: 0.05
			合計フルジカ 0.874 lbs. ai/A 茎葉処理		1	圃場 G: 0.06
スカッシュ	5	シブロン37.5% + フルジカ25% 顆粒水和剤	合計フルジカ 0.927 lbs. ai/A 茎葉処理	4	1	圃場 A: 0.01
			合計フルジカ 0.871 lbs. ai/A 茎葉処理		6	圃場 A: <0.01
			合計フルジカ 0.873 lbs. ai/A 茎葉処理		1	圃場 B: 0.04
			合計フルジカ 0.889 lbs. ai/A 茎葉処理		7	圃場 B: 0.01
			合計フルジカ 0.877 lbs. ai/A 茎葉処理		1	圃場 C: 0.08
			合計フルジカ 0.877 lbs. ai/A 茎葉処理		6	圃場 C: <0.01
			合計フルジカ 0.877 lbs. ai/A 茎葉処理		1	圃場 D: 0.08
			合計フルジカ 0.877 lbs. ai/A 茎葉処理		7	圃場 D: 0.03
			合計フルジカ 0.877 lbs. ai/A 茎葉処理		0	圃場 E: 0.02(#)
			合計フルジカ 0.877 lbs. ai/A 茎葉処理		1	圃場 E: 0.04
			合計フルジカ 0.877 lbs. ai/A 茎葉処理		3	圃場 E: 0.01
			合計フルジカ 0.877 lbs. ai/A 茎葉処理		5	圃場 E: <0.01
			合計フルジカ 0.877 lbs. ai/A 茎葉処理		7	圃場 E: <0.01
			合計フルジカ 0.877 lbs. ai/A 茎葉処理		9	圃場 E: <0.01
カンタロープ	6	シブロン37.5% + フルジカ25% 顆粒水和剤	合計フルジカ 0.880 lbs. ai/A 茎葉処理	4	1	圃場 A: 0.03
			合計フルジカ 0.872 lbs. ai/A 茎葉処理		8	圃場 A: 0.03
			合計フルジカ 0.871 lbs. ai/A 茎葉処理		1	圃場 B: 0.10
			合計フルジカ 0.871 lbs. ai/A 茎葉処理		7	圃場 B: 0.02
			合計フルジカ 0.871 lbs. ai/A 茎葉処理		0	圃場 C: 0.36(#)
			合計フルジカ 0.871 lbs. ai/A 茎葉処理		1	圃場 C: 0.21
			合計フルジカ 0.872 lbs. ai/A 茎葉処理		3	圃場 C: 0.20
			合計フルジカ 0.877 lbs. ai/A 茎葉処理		5	圃場 C: 0.24
			合計フルジカ 0.875 lbs. ai/A 茎葉処理		7	圃場 C: 0.16
			合計フルジカ 0.875 lbs. ai/A 茎葉処理		9	圃場 C: 0.14
			合計フルジカ 0.872 lbs. ai/A 茎葉処理		1	圃場 D: 0.14
			合計フルジカ 0.877 lbs. ai/A 茎葉処理		7	圃場 D: 0.19
			合計フルジカ 0.877 lbs. ai/A 茎葉処理		1	圃場 E: 0.52
			合計フルジカ 0.875 lbs. ai/A 茎葉処理		7	圃場 E: 0.14
合計フルジカ 0.875 lbs. ai/A 茎葉処理	1	圃場 F: 0.08				
合計フルジカ 0.875 lbs. ai/A 茎葉処理	8	圃場 F: 0.03				

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留値(ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
いちご	16	シブロン 37.5% + フルジキソニル 25% 顆粒水和剤	合計フルジキソニル 1.0lb ai/A 水に 2~5 分間浸漬	4	0	圃場 A:1.15
						圃場 B:1.01
						圃場 C:0.42
						圃場 D:0.90
						圃場 E:0.22
						圃場 F: 1.17
						圃場 G: 0.61
						圃場 H: 0.52
ラズベリー	5	シブロン 37.5% + フルジキソニル 25% 顆粒水和剤	合計フルジキソニル 0.876lb ai/A 茎葉処理	4	0	圃場 A:1.12
ブルーベリー	8	シブロン 37.5% + フルジキソニル 25% 顆粒水和剤	合計フルジキソニル 0.876lb ai/A 茎葉処理	4	0	圃場 A: 0.28
						圃場 B: 0.16
						圃場 C: 1.70
						圃場 D: 0.58
						圃場 E: 0.94
						圃場 F: 0.68
						圃場 G: 0.90
						圃場 H: <0.05(#)
綿実 (種実)	6	フルジキソニル 40.4% フロアール	5 g ai/100kg 種子	1	189	圃場 A: <0.05(#)
					152	圃場 B: <0.05(#)
					165	圃場 C: <0.05(#)
					132	圃場 D: <0.05(#)
					174	圃場 E: <0.05(#)
					188	圃場 F: <0.05(#)
アボカド	6	シブロン 37.5%+フルジキソニル 25%顆粒水和 剤	合計フルジキソニル 0.869- 0.888 lbs. ai/A 茎葉処理	1	1	圃場 A:0.19
かぼちゃ	18		合計フルジキソニル 0.857- 0.927 lbs. ai/A 茎葉処理	4	1	圃場 A:0.08
レモン	5		合計フルジキソニル 0.219lbs. ai/A 茎葉処理		4	0
レモン	1	シブロン 37.5%+ フルジキソニル 25% 顆粒水和剤	合計フルジキソニル 0.90lbs. ai/A 茎葉処理	1	0	圃場 A:0.45(#)
					3	圃場 A:0.54(#)
					7	圃場 A:0.69(#)
					14	圃場 A:0.63(#)
					21	圃場 A:0.63(#)
からし菜	1	シブロン 37.5%+ フルジキソニル 25% 顆粒水和剤	合計フルジキソニル 0.88lbs. ai/A 茎葉処理	1	8	圃場 A:1.04

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留値(ppm)		
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数	
ぶどう	11	ジプロメニル 37.5% + フルジメチル 25% 顆粒水和剤	合計フルジメチル 0.89 lbs. ai/A 茎葉処理	4	7	圃場 A: 0.18	
	11				7	圃場 B: 0.36	
	10				0	圃場 C: 0.49	
					1	圃場 C: 0.56	
					3	圃場 C: 0.38	
					5	圃場 C: 0.48	
					7	圃場 C: 0.29	
					9	圃場 C: 0.39	
					1	圃場 D: 0.32	
					1	圃場 E: 0.34	
					10	0	圃場 F: 0.23
						1	圃場 F: 0.50
	3					圃場 F: 0.32	
	5					圃場 F: 0.27	
	7					圃場 F: 0.21	
	9					圃場 F: 0.32	
10	7	圃場 G: 0.31					
10	7	圃場 H: 0.31					
10	7	圃場 I: 0.57					
10	7	圃場 J: 0.20					
10	7	圃場 K: 0.21					
10	7	圃場 L: 0.56					

収穫後使用に係る作物残留試験

① 作物残留試験方法の概要

主に米国の州立農業試験場又は州立大学の附属施設で作物を栽培し、収穫した果実に防かび処理を施した後、分析機関でフルジオキサニルの残留量を測定した。試験に関与したすべての施設は、GLP 適合施設であった。

防かび処理は、水で規定の倍率に希釈したフルジオキサニル製剤をパッキングライン上又は箱詰め状態で果実の全面に塗布した。残留データを作成した作物は以下のとおりである。

(登録作物名)	(残留データを作成した作物)
かんきつ類	オレンジ、レモン、グレープフルーツ
核果類	もも、すもも、おうとう
仁果類	りんご、なし
キウイフルーツ	キウイフルーツ
ざくろ	ざくろ

② 作物残留試験結果及び米国の残留農薬基準

(A) かんきつ類

以下の表 A-1～A-4 の結果に基づき、米国におけるフルジオキサニルのかんきつ類の残留基準は 10ppm に設定された。

表 A-1. オレンジ

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
オレンジ (バレンシア) 平成 13 年	米国 カリフォルニア 州	1	2.4g ai/L Dip 処理	3.39	2.21
	米国 フロリダ州	1	2.2g ai/L Dip 処理	1.56	1.28
	米国 カリフォルニア 州	1	2.4g ai/L Dip 処理	全果実: 2.99 果皮: 1.92 果肉: 3.35	1.41 0.55 0.92
	米国 フロリダ州	1	2.4g ai/L Dip 処理	0.96	0.85
	米国 カリフォルニア 州	1 +	2.4+2.4g ai/L Dip 処理	2.96	2.86
	米国 フロリダ州	1 +	2.2+2.4g ai/L Dip 処理	1.98	1.40
	米国 カリフォルニア 州	1	0.096g ai/kg 果実 Spray 処理	1.09	0.91
	米国 カリフォルニア 州	1	0.097g ai/kg 果実 Spray 処理	0.49	0.48
	米国 カリフォルニア 州	1 +	0.098+0.097g ai /kg 果実 Spray 処理	0.70	0.41
	オレンジ (バレンシア) 平成 14 年	米国 カリフォルニア 州	1	0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実: 0.85 果 肉: 0.08
米国 カリフォルニア 州		1	0.004g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実: 1.0 全果実(洗浄 後): 0.19 果 肉: 0.11	0.90 0.06 0.05
米国 カリフォルニア 州		1 +	0.29g ai/L Drench 処理 +	冷蔵 6 日後: 0.58	0.33
米国 カリフォルニア 州		1 +	0.001g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 14 日後: 0.60	0.35
米国 カリフォルニア 州	1 +	0.61g ai /L Drench 処理 +	冷蔵 6 日後: 0.71	0.53	
米国 カリフォルニア 州	1	0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 14 日後: 0.72	0.2	

*フルジオキサニル原体の含量を示す。

**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

表 A-2. レモン

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
レモン (ユーレカ) 平成 13 年	米国 カリフォルニア州	1	2.4kg ai/L Dip 処理	3.28	3.02
	米国 カリフォルニア州	1	2.4kg ai/L Dip 処理	3.29	2.45
	米国 カリフォルニア州	1	0.10g ai/kg 果実 Spray 処理	1.14	1.01
	米国 カリフォルニア州	1	0.093g ai/kg 果 実 Spray 処理	0.54	0.53
	米国 カリフォルニア州	1	0.093g ai/kg 果 実 Spray 処理	果実 : 0.65 ジュース : <0.02 オイル : 39.7 絞り粕 : 1.39	
	米国 カリフォルニア州	1	2.4g ai /L Dip 処理	1.13	1.04
	米国 カリフォルニア州	1	2.4g ai /L Dip 処理	1.39	0.64
	米国 カリフォルニア州	1	0.10g ai/kg 果実 Spray 処理	0.47	0.46
	米国 カリフォルニア州	1 +	2.4+2.4g ai/L Dip 処理	3.11	2.56
	米国 カリフォルニア州	1 +	2.4+2.4g ai/L Dip 処理	4.28	2.01
	米国 カリフォルニア州	1 +	0.105+0.102g ai /kg 果実 Spray 処理	1.01	0.65

*フルジオキソニル原体の含量を示す。

**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

表 A-3. レモン

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
レモン (ニューレカ) 平成 16 年	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61g ai/L Drench 処理 + 0.004g ai/kg 果実 Spray 処理	2.5	2.0
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61g ai/L Drench 処理 + 0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	2.1	2.1
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61g ai/L Drench 処理 + 14 日間冷蔵保存 + 0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	1.7	1.3
	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Drench 処理	1.1	0.80
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61g ai/L Drench 処理 + 0.004g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日 : 2.5 14 日後(洗浄 後) : 2.1	2.0 2.1
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61g ai/L Drench 処理 + 0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日 : 2.1 14 日後(洗浄 後) : 1.5	2.1 1.2
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61g ai/L Drench 処理 + 0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日 : 1.7 14 日後(洗浄 後) : 1.8	1.3 1.6
	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Drench 処理	処理当日 : 1.1 30-31 日後 (洗浄後) : 1.4	0.80 0.72
	米国 カリフォルニア州	1	0.61kg ai/L Drench 処理	処理当日 : 0.55 30-31 日後 (洗浄後) : 1.1	0.46 0.44

*フルジオキソニル原体の含量を示す。

**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

表 A-4. グレープフルーツ

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果(mg/kg)**	
				最大値	最小値
グレープフルーツ (ルビーレッド) 平成 13 年	米国 カリフォルニア 州	1	2.4g ai/L Dip 処理	4.16	3.43
	米国 テキサス州	1	2.4g ai/L Dip 処理	6.79	3.53
	米国 カリフォルニア 州	1	0.099g ai/kg 果実 Spray 処理	1.28	0.61
	米国 カリフォルニア 州	1	2.4g ai/L Dip 処理	0.98	0.92
	米国 テキサス州	1	2.4g ai/L Dip 処理	1.42	1.31
	米国 カリフォルニア 州	1	0.10g ai/kg 果実 Spray 処理	0.62	0.40
	米国 カリフォルニア 州	1 +	2.4g ai/L Dip 処理 +	4.57	4.25
	米国 テキサス州	1 +	2.4g ai/L Dip 処理 +		
	米国 テキサス州	1 +	2.4g ai/L Dip 処理 +	6.85	5.25
	米国 カリフォルニア 州	1 +	0.10g ai/kg 果実 Spray 処理 +	0.55	0.49
米国 カリフォルニア 州	1	0.099g ai/kg 果実 Spray 処理			
グレープフルーツ (Marsh) 平成 16 年	米国 カリフォルニア 州及びテキ サス州	1	0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実: 0.92 果 肉: 0.04	0.05 <0.02
	米国 カリフォルニア 州及びテキ サス州	1	0.004g ai /kg 果実 Spray 処理	全果実: 1.5 全果実(洗 浄後): 0.58 果 肉: 0.09	1.5 0.52 0.09

*フルジオキソニル原体の含量を示す。

**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

(B) 核果類

以下の表 B-1~B-3 の結果に基づき、米国におけるフルジオキソニルの核果類の残留基準は 5.0ppm に設定された。

表 B-1. おうとう

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
おうとう (Bing) 平成 10 年	米国 カリフォルニア 州	1	0.21g ai/L Dip 処理	0.19	0.16
	米国 カリフォルニア 州	1	0.29g ai/L Dip 処理	0.42	0.15
	米国 カリフォルニア 州	1	0.61g ai/L Dip 処理	0.78	0.57
おうとう (Hedelfingen) 平成 10 年	米国 ミシガン州	1	0.21g ai/L Dip 処理	0.15	0.08
	米国 ミシガン州	1	0.29g ai/L Dip 処理	0.20	0.19
	米国 ミシガン州	1	0.61g ai/L Dip 処理	0.27	0.11
おうとう (Chinook) 平成 10 年	米国 ワシントン州	1	0.21g ai/L Dip 処理	0.73	0.73
	米国 ワシントン州	1	0.37g ai/L Dip 処理	0.50	0.44
	米国 ワシントン州	1	1.29g ai/L Dip 処理	1.08	0.91
おうとう (Chinook) 平成 10 年	米国 ワシントン州	1	0.21g ai/L Dip 処理	0.34	0.28
	米国 ワシントン州	1	0.37g ai/L Dip 処理	0.53	0.49
	米国 ワシントン州	1	1.29g ai/L Dip 処理	1.23	1.19
おうとう (Montmorency 及び Bing) 平成 16 年	米国 ニューヨーク市 及びカリフォル ニア州	1	0.29g ai/L Dip 処理	1.0	0.75
	米国 ニューヨーク市 及びカリフォル ニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	1.9	1.5
	米国 ニューヨーク市 及びカリフォル ニア州	1	0.29g ai/L Dip 処理	全果実: 1.7 全果実(洗浄後): 1.4	1.4 0.80
	米国 ニューヨーク市 及びカリフォル ニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	全果実: 1.7 全果実(洗浄後): 1.6	1.1 0.96
	米国 ニューヨーク市 及びカリフォル ニア州	1	0.29g ai/L Dip 処理	冷蔵 5 日後: 1.2 冷蔵 10 日後: 1.3	1.0 0.85
	米国 ニューヨーク市 及びカリフォル ニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	冷蔵 5 日後: 1.7 冷蔵 10 日後: 1.7	1.4 1.1

*フルジオキソニル原体の含量を示す。

**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

表B-2. もも

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
もも (Goldcrest) 平成10年	メキシコ国	1	0.21g ai/L Dip 処理	1.7	1.5
	メキシコ国	1	0.21g ai/L Dip 処理	2.2	2.1
	メキシコ国	1	0.21g ai/L Dip 処理	3.6	3.5
もも (Elegant Lady) 平成10年	米国 カリフォルニア州	1	0.21g ai/L Dip 処理	冷凍79日後: 0.16	0.10
	米国 カリフォルニア州	1	0.29g ai/L Dip 処理	冷凍79日後: 0.18	0.05
	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	冷凍79日後: 0.55	0.19
もも (Jefferson) 平成10年	米国 サウスカロライナ 州	1	0.21g ai/L Dip 処理	冷凍68日後: 0.21	0.15
	米国 サウスカロライナ 州	1	0.29g ai/L Dip 処理	冷凍68日後: 0.37	0.17
	米国 サウスカロライナ 州	1	0.61g ai/L Dip 処理	冷凍68日後: 0.49	0.35
	米国 サウスカロライナ 州	1	0.29g ai/L Dip 処理	冷蔵3日後: 0.28 冷蔵7日後: 0.30 冷蔵10日後: 0.39	0.28 0.20 0.34
もも (Elegant Lady) 平成12年	米国 カリフォルニア州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理 (多水量)	1.8	1.3
	米国 カリフォルニア州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理 (少水量)	2.8	2.7
	米国 カリフォルニア州	1	0.0018g ai/kg 果実 Spray 処理 (少水量)	1.9	1.3
	米国 カリフォルニア州	1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理 (少水量)	1.7	1.2
	米国 カリフォルニア州	1	0.060g ai/L Dip 処理	3.8	3.0
もも (Johnboy 及び Elegant Lady) 平成15年	米国 ニューヨーク市及 びカリフォルニア 州	1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	3.9	1.4
	米国 ニューヨーク市及 びカリフォルニア 州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	5.5	2.3
	米国 ニューヨーク市及 びカリフォルニア 州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実: 5.5 全果実(洗浄 後): 4.3	2.3 1.2

*フルジオキソニル原体の含量を示す。

**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

多水量は100gal (378.5L)、少水量は10-30gal (37.8-113.6L)

表B-3. すもも

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
すもも (Casselmann) 平成 10 年	米国 カリフォルニア 州	1	0.21g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後 : 0.12	0.09
	米国 カリフォルニア 州	1	0.29g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後 : 0.05	0.05
	米国 カリフォルニア 州	1	0.60g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後 : 0.10	0.09
	米国 カリフォルニア 州	1	0.00088g ai/kg 果実 Spray 処理	冷凍 60 日後 : 0.14	0.13
	米国 カリフォルニア 州	1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	冷凍 60 日後 : 0.47	0.42
	米国 カリフォルニア 州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	冷凍 60 日後 : 1.06	0.79
	米国 カリフォルニア 州	1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 3 日後 : 0.59 冷蔵 7 日後 : 0.47 冷蔵 10 日後 : 0.47	0.41 0.42 0.17
すもも (Casselmann) 平成 16 年	米国カリフォル ニア州及びニュ ーヨーク市	1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	0.71	0.19
	米国カリフォル ニア州及びニュ ーヨーク市	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日 : 1.3 処理当日 (洗浄後) : 1.7	<0.02 0.08
	米国カリフォル ニア州及びニュ ーヨーク市	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 5 日後 : 1.9	0.31
	米国カリフォル ニア州及びニュ ーヨーク市	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 15 日後 : 1.7 冷蔵 15 日後 (洗浄後) : 1.3	0.12 0.20
	米国カリフォル ニア州及びニュ ーヨーク市	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 25 日後 : 1.5	0.24

*フルジオキソニル原体の含量を示す。

**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

(C) 仁果類

以下の表 C-1～C-3 の結果に基づき、米国におけるフルジオキサニルの仁果類の残留基準は 5.0ppm に設定された。

表 C-1. りんご

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
りんご (ふじ) 平成 13 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	1.1	0.76
	米国 カリフォルニア州	1	2.4-8.7g ai/L Dip 処理	1.7	1.3
	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	2.4	2.1
		+	+		
		1	2.4-8.7g ai/L Dip 処理		
		1			
りんご (Red Spur Delicious) 平成 13 年	米国 アイダホ州	1	0.61g ai/L Dip 処理	0.75	0.59
りんご (Red Delicious) 平成 13 年	米国 ミシガン州	1	0.61g ai/L Dip 処理	0.52	0.35
りんご (マッキントッシュ) 平成 13 年	米国 ニュージャージー州	1	0.61g ai/L Dip 処理	0.56	0.50
りんご (Red Delicious) 平成 13 年	米国 ワシントン州	1	0.61g ai/L Dip 処理	1.1	0.72
	米国 ワシントン州	1	2.4-8.7g ai/L Dip 処理	0.68	0.57
	米国 ワシントン州	1	0.21g ai/L Dip 処理	2.2	1.8
		+	+		
			1	2.4-8.7g ai/L Dip 処理	
米国 ワシントン州	1	0.61g ai/L Dip 処理	全果実 : 1.1 ジュース : 0.10 絞り粕 : 7.3		

*フルジオキサニル原体の含量を示す。

**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

表 C-2. りんご

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果(mg/kg)**	
				最大値	最小値
りんご (Golden Delicious 及び Empire) 平成 16 年	米国カリフォルニア州及びニューヨーク市	1 + 1	0.29g ai/L Dip 処理 + 洗浄 + 0.29g ai/L Dip 処理	無洗浄 : 0.73 洗浄後 : 0.30	0.39 <0.02
	米国カリフォルニア州及びニューヨーク市	1	0.025g ai/kg 果実 Spray 処理	0.51	0.05
りんご (Golden Delicious) 平成 15 年	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61g ai/L Dip 処理 + 0.025g ai/kg 果実 Spray 処理	2.6	2.3

*フルジオキソニル原体の含量を示す。

**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

表C-3. なし

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果(mg/kg)**	
				最大値	最小値
なし (Bartlett) 平成12年	米国 ニュージャージー 州	1	0.48g ai/L Drench 処理	0.76	0.71
	米国 ニュージャージー 州	1	0.48g ai/L Dip 処理	1.2	0.79
なし (Shinko) 平成12年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Drench 処理	1.6	1.3
	米国 カリフォルニア州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	2.5	1.4
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61g ai/L Dip 処理 + 0.60g ai/L Dip 処理	2.8	2.7
	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	2.7	1.6
なし (Anjou) 平成12年	米国 ワシントン州	1	0.60g ai/L Drench 処理	1.3	1.1
	米国 ワシントン州	1	0.0029g ai/kg 果実 Spray 処理	1.6	1.3
	米国 ワシントン州	1 + 1	0.61g ai/L Drench 処理 + 0.0029g ai/kg 果実 Spray 処理	1.6	1.5
	米国 ワシントン州	1	0.61g ai/L Dip 処理	0.68	0.67
なし (D'Anjou) 平成12年	米国 アイダホ州	1	0.61g ai/L Drench 処理	3.5	2.2
	米国 アイダホ州	1	0.61g ai/L Dip 処理	1.4	0.93
なし (Bosc 及び Bartlett) 平成16年	米国カリフォルニ ア州及びニューヨ ーク市	1 + 1	0.29g ai/L Drench 処理 + 洗淨 + 0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	無洗淨: 0.97 洗淨後: 0.63	0.42 0.09
	米国カリフォルニ ア州及びニューヨ ーク市	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	1.6	0.12
なし (Bartlett) 平成15年	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61g ai/L Dip 処理 + 0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	1.2	1.1

*フルジオキソニル原体の含量を示す。

**特記しない限り、処理当日に無洗淨の全果実を分析した。

(D) キウイフルーツ

以下の結果に基づき、米国におけるフルジオキサニルのキウイフルーツの残留基準は 20ppm に設定された。

表 D

作物名 (品種) 年度	試験実施場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
キウイフルーツ (Hayward) 平成 12 年	米国 カリフォルニア 州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	2.7	0.6
	米国 カリフォルニア 州	1	0.61g ai/L Dip 処理	9.5	7.6
	米国 カリフォルニア 州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	13.9	6.9
	米国 カリフォルニア 州	1	0.61g ai/L Dip 処理	8.0	4.2
	米国 オレゴン州	1	0.61g ai/L Dip 処理	5.4	5.1
キウイフルーツ (Hayward) 平成 16 年	米国 カリフォルニア 州	1	0.29g ai/L Dip 処理	4.2	0.67
	米国 カリフォルニア 州	1	0.61g ai/L Dip 処理	7.5	5.5
	米国 カリフォルニア 州	1	0.61g ai/L Dip 処理	処理当日: 7.5 30日後: 8.0	5.5 3.7
	米国 カリフォルニア 州	1	0.29g ai/L Dip 処理	処理当日: 5.1 30日後: 4.5	2.5 3.5

*フルジオキサニル原体の含量を示す。

**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

(E) ざくろ

以下の結果に基づき、米国におけるフルジオキサニルのざくろの残留基準は 5.0ppm に設定された。

表 E

作物名 (品種) 年度	試験実施場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
ざくろ (Wonderful) 平成 15 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	0.80	0.50
ざくろ (Wonderful) 平成 14 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	1.13	0.71

*フルジオキサニル原体の含量を示す。

**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

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	0.05	0.02	○	0.05		<0.005,<0.005/<0.005(#), <0.005(#)/<0.005,<0.005/ <0.005,<0.005
小麦	0.05	0.02		0.05		
大麦	0.05	0.02		0.05		
ライ麦	0.05	0.02		0.05		
とうもろこし	0.01	0.02		0.01		
そば	0.05	0.02		0.05		
その他の穀類	0.05	0.02		0.05		
大豆	0.07	0.1		0.07		0.016,0.062/ 0.014,0.009(インゲン)
小豆類	0.2	0.2	○	0.07		
えんどう	0.3	0.1		0.3		
そらまめ	0.07	0.1		0.07		
らっかせい	0.3	0.1		0.3		
その他の豆類	0.07	0.1		0.07		
ばれいしよ	0.02	0.02		0.02	アメリカ	【<0.01(n=11)(米国)】
さといも類	0.02	0.02		0.02	アメリカ	米国ばれいしよ参照
かんしよ		0.02				
やまいも		8				
その他のいも類	0.02	0.02		0.02	アメリカ	米国ばれいしよ参照
てんさい		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む)の根	0.5	0.02		0.75	アメリカ	【<0.01-0.13(n=6)(米国)】
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉	20	2		30	アメリカ	【0.47-11.3(n=6)(米国)】
かぶ類の根	0.5	0.02		0.75	アメリカ	米国だいこん類(根)参照
かぶ類の葉	20	2		30	アメリカ	米国だいこん類(葉)参照
西洋わさび	0.5	0.02		0.75	アメリカ	米国だいこん類(根)参照
クレソン	10	10		10		
はくさい	2.0	1		2.0	アメリカ	米国キャベツ、 ブロッコリー参照 <0.005,<0.005/ 0.257(#),0.304(#)
キャベツ	2	2	○	2	アメリカ	【0.03-1.20(n=14)(米国)】
芽キャベツ	2.0	2		2.0	アメリカ	米国キャベツ、 米国ブロッコリー参照
ケール	10	2		10	アメリカ	米国マスタードグリーン 参照
こまつな	10	2		10	アメリカ	米国マスタードグリーン 参照
きょうな	10	2		10	アメリカ	米国マスタードグリーン 参照
チンゲンサイ	10	2		10	アメリカ	米国マスタードグリーン 参照
カリフラワー	2.0	2		2.0	アメリカ	米国キャベツ、 米国ブロッコリー参照
ブロッコリー	2.0	0.7		0.7	アメリカ	【0.10-0.53(n=8)(米国)】 【0.06-7.74(n=14) (マスタードグリーン) (米国)】
その他のあぶらな科野菜	10	10		10	アメリカ	
ごぼう	0.5	0.02		0.75	アメリカ	米国だいこん類(根)参照
サルシフィー	0.5	0.02		0.75	アメリカ	米国だいこん類(根)参照
アーティチョーク		2				
チコリ	20	2		30	アメリカ	米国だいこん類(葉)参照
エンダイブ	30	2		30	アメリカ	米国レタス参照
しゅんぎく	30	2		30	アメリカ	米国レタス参照
レタス	30	1		10	アメリカ	【0.42-4.63(n=8)(結球部+外葉 部)(米国)】 【0.06-1.62(n=8)(結球)(米国)】 【<0.02-23.44(n=6)(非結球)(米 国)】
その他のさく科野菜	2	2	○	30	アメリカ	0.72,0.78
たまねぎ	0.5	0.1	○	0.5	アメリカ	<0.005,<0.005/ 0.005(#),0.014(#)/ <0.01(#),<0.01(#) 【0.17(#)-8.0(#)(n=3)(葉部)(米国)】 【<0.01-0.04(#)(n=9)(結球)(米国)】

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		
ねぎ	7.0	5		5	7.0	アメリカ	米国たまねぎ(葉部)参照 米国たまねぎ(結球)参照 0.63,0.70
にんにく	0.2	0.1			0.20	アメリカ	
にら	10	10	○	10			米国たまねぎ(結球)参照
アスパラガス		2					
わけぎ	0.2	2			0.20	アメリカ	
その他のゆり科野菜	10	2		10	10	アメリカ	
にんじん	0.7	0.7		0.7			米国だいこん類(根)参照 【1.62-3.87(n=4)(米国)】
パースニップ	0.5	0.02			0.75	アメリカ	
パセリ	10	2			30	アメリカ	米国だいこん類(葉)参照
セロリ		2					
みつば		2					
その他のせり科野菜	20	2			30	アメリカ	
トマト	2	2	○	0.5	0.50	アメリカ	0.136,0.690/ 0.172,0.538 【0.0317-0.229(n=18)(米国)】
ピーマン	1	0.01		1			
なす	1	2	○	0.3			0.404,0.468/ 0.236(#),0.660(#) 米国トマト参照
その他のなす科野菜	0.5	1			0.50	アメリカ	
きゅうり	2	2	○	0.3	0.45	アメリカ	0.416,0.678/ 0.451(#),0.701(#) 【<0.01-0.13(n=7)(米国)】
かぼちや	0.3	2		0.3	0.45	アメリカ	
しろり	0.45	2			0.45	アメリカ	【0.03-0.08(n=5)(米国)】 米国きゅうり参照
すいか		0.03			0.03	アメリカ	
メロン類果実		0.03		0.03	0.03	アメリカ	米国きゅうり参照
まくわり		0.03		0.03	0.03	アメリカ	
その他のうり科野菜	0.45	2			0.45	アメリカ	
ほうれんそう	0.02	2	○		0.01	アメリカ	<0.005,<0.005 米国ばれいしょ参照
しょうが	0.02	0.02			0.02	アメリカ	
未成熟えんどう	5	5	○	0.3	0.4	アメリカ	0.48,2.02/0.71,2.21 1.60,0.734/0.90,1.26
未成熟いんげん	5	5	○	0.3	0.4	アメリカ	
えだまめ	5	5	○		0.01	アメリカ	1.7,2.8
その他の野菜	10	10	○	10			
みかん	0.1	0.1	○	7			0.022,0.023/0.01,<0.01
なつみかんの果実全体	10	1	○	7	10	アメリカ	
レモン	10	10		7	10	アメリカ	収穫後使用に係る作物残留試験に基づき設定
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	10	1		7	10	アメリカ	
グレープフルーツ	10	10		7	10	アメリカ	収穫後使用に係る作物残留試験に基づき設定
ライム	10	1		7	10	アメリカ	
その他のかんきつ類果実	10	1	○	7	10	アメリカ	収穫後使用に係る作物残留試験に基づき設定
りんご※1	5.0	5		5	5.0	アメリカ	収穫後使用に係る作物残留試験に基づき設定
日本なし		5		5	5.0	アメリカ	
西洋なし※1	5.0	5		5	5.0	アメリカ	収穫後使用に係る作物残留試験に基づき設定
マルメロ※1	5.0	5		5	5.0	アメリカ	
びわ※1	5.0	5		5	5.0	アメリカ	収穫後使用に係る作物残留試験に基づき設定
もも※2	5.0	0.5		5	5.0	アメリカ	収穫後使用に係る作物残留試験に基づき設定
ネクタリン※2	5.0	0.5		5	5.0	アメリカ	
あんず(アプレコットを含む。)※2	5.0	0.5		5	5.0	アメリカ	収穫後使用に係る作物残留試験に基づき設定
すもも(プルーンを含む。)※2	5.0	0.5		5	5.0	アメリカ	
うめ	0.5	0.5	○	5	5.0	アメリカ	0.032,0.142
おうとう(チェリーを含む。)※2	5.0	0.5		5	5.0	アメリカ	

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		
いちご	5	5	○	3	2.0	アメリカ	0.460,0.782/0.810,1.42/ 0.724,1.41/0.789,1.35/ 1.20,1.37/1.04,1.47/ 1.94,1.05
ラズベリー	5	5		5	5.0	アメリカ	【0.81(#)-4.71(#)(n=5)(米国)】
ブラックベリー	5	5		5	5.0	アメリカ	米国ラズベリー参照
ブルーベリー	2	2		2	2.0	アメリカ	【<0.05(#)-1.70(n=8)(米国)】
クランベリー		5					
ハuckleベリー	2.0	5			2.0	アメリカ	米国ブルーベリー参照
その他のベリー類果実	5.0	5			5.0	アメリカ	米国ラズベリー参照
ぶどう	5	5	○	2			1.64,1.25(#)
キウイ※1	20	20		15	20	アメリカ	収穫後使用に係る作物残留試験に基づき設定
なつめやし		5					
その他の果実※3	5.0	5			5.0	アメリカ	収穫後使用に係る作物残留試験に基づき設定
ひまわりの種子		0.01					
べにばなの種子		0.01					
綿実	0.05	0.05		0.05	0.05	アメリカ	【<0.05(#)(n=6)(米国)】
なたね	0.02	0.02		0.02			
その他のオイルシード	0.05	0.05			0.05	アメリカ	米国綿実参照
その他のナッツ類	0.2	0.2		0.2			
その他のスパイス	10	10		10			3.77,3.84(#)/4.32,3.78(#)
その他のハーブ	50	10		50			(みかん果皮)
牛の筋肉	0.01	0.01		0.01			
豚の筋肉	0.01	0.01		0.01			
その他陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.01		0.01			
牛の脂肪	0.05	0.05		0.05			
豚の脂肪	0.05	0.05		0.05			
その他陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.05		0.05			
牛の肝臓	0.05	0.05		0.05			
豚の肝臓	0.05	0.05		0.05			
その他陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05	0.05		0.05			
牛の腎臓	0.05	0.05		0.05			
豚の腎臓	0.05	0.05		0.05			
その他陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05	0.05		0.05			
牛の食用部分	0.05	0.05		0.05			
豚の食用部分	0.05	0.05		0.05			
その他陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05	0.05		0.05			
乳	0.01	0.01		0.01			
鶏の筋肉	0.01	0.01		0.01			
その他家きんの筋肉	0.01	0.01		0.01			
鶏の脂肪	0.05	0.01		0.05			
その他家きんの脂肪	0.05	0.01		0.05			
鶏の肝臓	0.05	0.05		0.05			
その他家きんの肝臓	0.05	0.05		0.05			
鶏の腎臓	0.05	0.05		0.05			
その他家きんの腎臓	0.05	0.05		0.05			
鶏の食用部分	0.05	0.05		0.05			
その他家きんの食用部分	0.05	0.05		0.05			
鶏の卵	0.05	0.05		0.05			
その他家きんの卵	0.05	0.05		0.05			
にら(乾燥させたもの)	50	50		50			
バジル(乾燥させたもの)	50	50		50			

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

(#)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。

※1 りんご、西洋なし、マルメロ、びわ、キウイの基準値については、果実全体に適用するものとする。

※2 もも、ネクタリン、あんず、すもも、おうとうの基準値については、種子を除いた果実全体に適用するものとする。

※3 その他の果実については、ざくろの果実に限るものとする。

(別紙3)

フルジオキソニル推定摂取量 (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(玄米をいう。)	0.05	9.3	4.9	7.0	9.4
小麦	0.05	5.8	4.1	6.2	4.2
大麦	0.05	0.3	0.0	0.0	0.2
ライ麦	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
そば	0.05	0.2	0.0	0.1	0.2
その他の穀類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
大豆	0.07	3.9	2.4	3.2	4.1
小豆類	0.2	0.3	0.1	0.0	0.5
えんどう	0.3	0.1	0.0	0.1	0.1
そら豆	0.07	0.0	0.0	0.0	0.0
らっつかせい	0.3	0.2	0.1	0.1	0.2
その他の豆類	0.07	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしよ	0.02	0.7	0.4	0.8	0.5
さといも類(やっがしらを含む。)	0.02	0.2	0.1	0.2	0.3
その他のいも類	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.5	22.5	9.4	14.4	29.3
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	20	44.0	10.0	18.0	68.0
かぶ類の根	0.5	1.3	0.4	0.4	2.1
かぶ類の葉	20	10.0	2.0	6.0	22.0
西洋わさび	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
クレソン	10	1.0	1.0	1.0	1.0
はくさい	2.0	58.8	20.6	43.8	63.4
キャベツ	2	45.6	19.6	45.8	39.8
芽キャベツ	2.0	0.2	0.2	0.2	0.2
ケール	10	1.0	1.0	1.0	1.0
こまつな	10	43.0	20.0	16.0	59.0
きょうな	10	3.0	1.0	1.0	3.0
チンゲンサイ	10	14.0	3.0	10.0	19.0
カリフラワー	2.0	0.8	0.2	0.2	0.8
ブロッコリー	2.0	9.0	5.6	9.4	8.2
その他のあぶらな科野菜	10	21.0	3.0	2.0	31.0
ごぼう	0.5	2.3	0.8	1.2	2.6
サルシフィー	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
チコリ	20	2.0	2.0	2.0	2.0
エンダイブ	30	3.0	3.0	3.0	3.0
しゅんぎく	30	75.0	18.0	57.0	111.0
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	30	183.0	75.0	192.0	126.0
その他のきく科野菜	2	0.8	0.2	1.0	1.4
たまねぎ	0.5	15.2	9.3	16.6	11.3
ねぎ(リーキを含む。)	7.0	79.1	31.5	57.4	94.5
にんにく	0.2	0.1	0.0	0.0	0.1
にら	10	16.0	7.0	7.0	16.0
わけぎ	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1
その他のゆり科野菜	10	9.0	1.0	1.0	18.0
にんじん	0.7	17.2	11.4	17.6	15.6
パースニップ	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
パセリ	10	1.0	1.0	1.0	1.0
その他のせり科野菜	20	2.0	2.0	2.0	6.0
トマト	2	48.6	33.8	49.0	37.8
ピーマン	1	4.4	2.0	1.9	3.7
なす	1	4.0	0.9	3.3	5.7
その他のなす科野菜	0.5	0.1	0.1	0.1	0.2

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
きゅうり (ガーキンを含む。)	2	32.6	16.4	20.2	33.2
かぼちや (スカッシュを含む。)	0.3	2.8	1.7	2.1	3.5
しろうり	0.45	0.1	0.0	0.0	0.4
その他のうり科野菜	0.45	0.2	0.0	1.0	0.3
ほうれんそう	0.02	0.4	0.2	0.3	0.4
たげのこ	0.02	0.0	0.0	0.1	0.0
未成熟えんどう	5	3.0	1.0	3.5	3.0
未成熟いんげん	5	9.5	6.0	9.0	9.0
えだまめ	5	0.5	0.5	0.5	0.5
その他の野菜	10	126.0	97.0	96.0	122.0
みかん	0.1	4.2	3.5	4.6	4.3
なつみかんの果実全体	10	1.0	1.0	1.0	1.0
レモン	10	3.0	2.0	3.0	3.0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	10	4.0	6.0	8.0	2.0
グレープフルーツ	10	12.0	4.0	21.0	8.0
ライム	10	1.0	1.0	1.0	1.0
その他のかんきつ類果実	10	4.0	1.0	1.0	6.0
りんご	5.0	176.5	181.0	150.0	178.0
西洋なし	5.0	0.5	0.5	0.5	0.5
マルメロ	5.0	0.5	0.5	0.5	0.5
びわ	5.0	0.5	0.5	0.5	0.5
もも	5.0	2.5	3.5	20.0	0.5
ネクタリン	5.0	0.5	0.5	0.5	0.5
あんず (アプリコットを含む。)	5.0	0.5	0.5	0.5	0.5
すもも (プルーンを含む。)	5.0	1.0	0.5	7.0	1.0
うめ	0.5	0.6	0.2	0.7	0.8
おうとう (チェリーを含む。)	5.0	0.5	0.5	0.5	0.5
いちじく	5	1.5	2.0	0.5	0.5
ラズベリー	5	0.5	0.5	0.5	0.5
ブラックベリー	5	0.5	0.5	0.5	0.5
ブルーベリー	2	0.2	0.2	0.2	0.2
ハuckleベリー	2.0	0.2	0.2	0.2	0.2
その他のベリー類果実	5.0	0.5	0.5	0.5	0.5
ぶどう	5	29.0	22.0	8.0	19.0
キウイ	20	36.0	26.0	22.0	40.0
その他の果実	5.0	19.5	29.5	7.0	8.5
綿実	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	0.02	0.2	0.1	0.2	0.1
その他のオイルシード	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のスパイス	10	1.0	1.0	1.0	1.0
その他のハーブ	50	5.0	5.0	5.0	5.0
陸棲哺乳類の肉類	0.05	2.9	1.6	3.0	2.9
陸棲哺乳類の乳類	0.01	1.4	2.0	1.8	1.5
家禽の肉類	0.05	1.0	0.9	0.8	1.0
家禽の卵類	0.05	2.0	1.5	2.1	2.0
計		1248.5	731.4	1006.3	1288.1
ADI比 (%)		7.1	14.0	5.5	7.2

高齢者については畜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17年11月29日 残留農薬基準告示
平成19年 6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20年11月20日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請
平成21年 7月16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22年 7月23日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年 7月30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
佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
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
永山 敏廣 東京都健康安全研究センター医薬品部長
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執行役員組織推進本部長
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 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
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)

フルジオキシニル

食品名	残留基準値
	ppm
米	0.05
小麦	0.05
大麦	0.05
ライ麦	0.05
とうもろこし	0.01
そば	0.05
その他の穀類 ^{注1)}	0.05
大豆	0.07
小豆類 ^{注2)}	0.2
えんどう	0.3
そら豆	0.07
らっかせい	0.3
その他の豆類 ^{注3)}	0.07
ばれいしよ	0.02
さといも類	0.02
その他のいも類 ^{注4)}	0.02
だいこん類(ラディッシュを含む)の根	0.5
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉	20
かぶ類の根	0.5
かぶ類の葉	20
西洋わさび	0.5
クレソン	10
はくさい	2.0
キャベツ	2
芽キャベツ	2.0
ケール	10
こまつな	10
きょうな	10
チンゲンサイ	10
カリフラワー	2.0
ブロッコリー	2.0
その他のあぶらな科野菜 ^{注5)}	10
ごぼう	0.5
サルシフィー	0.5
チョコリ	20
エンダイブ	30
しゅんぎく	30
レタス	30
その他のきく科野菜 ^{注6)}	2
たまねぎ	0.5
ねぎ	7.0
にんにく	0.2
にら	10
わけぎ	0.2
その他のゆり科野菜 ^{注7)}	10
にんじん	0.7
パースニップ	0.5
パセリ	10
その他のせり科野菜 ^{注8)}	20
トマト	2
ピーマン	1
なす	1
その他のなす科野菜 ^{注9)}	0.5
きゅうり	2
かぼちや	0.3
しろりり	0.45
その他のうり科野菜 ^{注10)}	0.45
ほうれんそう	0.02
しょうが	0.02
未成熟えんどう	5
未成熟いんげん	5
えだまめ	5
その他の野菜 ^{注11)}	10
みかん	0.1
なつみかんの果実全体	10
レモン	10

今回残留基準を設定するフルジオキシニルとは、農産物はフルジオキシニルのみとし、畜産物はフルジオキシニル及び2、2-difluoro-benzo[1,3]dioxole-4-carboxylic acidに変換されるベンゾピロール代謝物とする。また、2、2-difluoro-benzo[1,3]dioxole-4-carboxylic acidはフルジオキシニルに換算し、ベンゾピロール代謝物とフルジオキシニルの合計量を畜産物における残留量とする。

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

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

注3) 「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。

注4) 「その他のいも類」とは、いも類のうち、ばれいしよ、さといも類、かんしよ、やまいも及びこんにやくいも以外のものをいう。

注5) 「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。

注6) 「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チョコリ、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7) 「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。

注8) 「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注9) 「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。

注10) 「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちや、しろりり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

注11) 「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこと類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

フルジオキソニル (続き)

食品名	残留基準値
	ppm
オレンジ (ネーブルオレンジを含む)	10
グレープフルーツ	10
ライム	10
その他のかんきつ類果実 ^{注12)}	10
りんご※1	5.0
西洋なし※1	5.0
マルメロ※1	5.0
びわ※1	5.0
もも※2	5.0
ネクタリン※2	5.0
あんず (アブリコットを含む。) ※2	5.0
すもも (プルーンを含む。) ※2	5.0
うめ	0.5
おうとう (チェリーを含む。) ※2	5.0
いちご	5
ラズベリー	5
ブラックベリー	5
ブルーベリー	2
ハックルベリー	2.0
その他のベリー類果実 ^{注13)}	5.0
ぶどう	5
キウイ※1	20
その他の果実※3	5.0
綿実	0.05
なたね	0.02
その他のオイルシード ^{注14)}	0.05
その他のナッツ類 ^{注15)}	0.2
その他のスパイス ^{注16)}	10
その他のハーブ ^{注17)}	50
牛の筋肉	0.01
豚の筋肉	0.01
その他陸棲哺乳類に属する動物 ^{注18)} の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.05
豚の脂肪	0.05
その他陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.05
豚の肝臓	0.05
その他陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05
牛の腎臓	0.05
豚の腎臓	0.05
その他陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05
牛の食用部分	0.05
豚の食用部分	0.05
その他陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 ^{注19)}	0.05
乳	0.01
鶏の筋肉	0.01
その他家きん ^{注20)} の筋肉	0.01
鶏の脂肪	0.05
その他家きんの脂肪	0.05
鶏の肝臓	0.05
その他家きんの肝臓	0.05
鶏の腎臓	0.05
その他家きんの腎臓	0.05
鶏の食用部分	0.05
その他家きんの食用部分	0.05
鶏の卵	0.05
その他の家きんの卵	0.05
にら (乾燥させたもの)	50
バジル (乾燥させたもの)	50

注12) 「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注13) 「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。

注14) 「その他のオイルシード」とは、オイルシードのうち、ひまわりの種子、ごまの種子、ペニバナの種子、綿実、なたね及びスパイス以外のものをいう。

注15) 「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

注16) 「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、しょうが、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。

注17) 「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

注18) 「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注19) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注20) 「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

※1 りんご、西洋なし、マルメロ、びわ、キウイの基準値については、果実全体に適用するものとする。

※2 もも、ネクタリン、あんず、すもも、おうとうの基準値については、種子を除いた果実全体に適用するものとする。

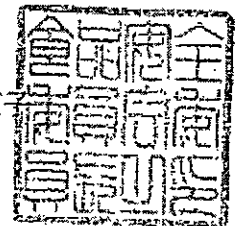
※3 その他の果実については、ざくろの果実に限るものとする。



府食第 682 号
平成 21 年 7 月 16 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 6 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0625006 号及び平成 20 年 11 月 20 日付け厚生労働省発食安第 1120003 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルジオキソ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

フルジオキソニルの一日摂取許容量を 0.33 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬・添加物評価書

フルジオキサニル

2009年7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
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	4
○ 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	5
○ 要約	6
I. 評価対象農薬・添加物の概要	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. 開発及び評価要請の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) ラット	9
(2) ラット (青色物質の同定)	11
(3) ヤギ	12
(4) ニワトリ	13
2. 植物体内運命試験	13
(1) 稲	13
(2) 小麦	14
(3) ぶどう	15
(4) トマト	16
(5) たまねぎ	16
(6) もも	16
3. 土壌中運命試験	17
(1) 好氣的土壌中運命試験①	17
(2) 好氣的土壌中運命試験②	17
(3) 好氣的及び好氣/嫌氣的土壌中運命試験	18
(4) 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	20
6. 作物残留試験	21
7. 一般薬理試験	21
8. 急性毒性試験	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23
10. 亜急性毒性試験	23
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	23
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	24
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	25
11. 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)①	27
(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)②	28
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)	29
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	29
13. 遺伝毒性試験	30
14. 一日摂取量の推計等	32
15. 耐性菌の選択	32
(1) 真菌以外の微生物(細菌等)に対する作用について	32
(2) 真菌に対する作用について	33
(3) 耐性の伝達について	33
Ⅲ. 食品健康影響評価	34
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	40
・別紙2: 検査値等略称	42
・別紙3: 作物残留試験成績(農薬としての使用)	43
・別紙4: 作物残留試験成績(添加物としての使用)	48
・別紙5: 推定摂取量	58
・参照	61

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
- 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 0625006 号）、関係書類の接受（参照 2～11）
- 2007年 6月 28日 第 196 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 12）
- 2008年 7月 11日 第 22 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 13）
- 2008年 8月 1日 第 23 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 14）
- 2008年 11月 18日 第 45 回農薬専門調査会幹事会（参照 15）
- 2008年 11月 20日 厚生労働大臣より添加物の指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 1120003 号）
- 2008年 11月 21日 関係書類の接受（参照 16、17）
- 2008年 11月 27日 第 264 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 18）
- 2008年 12月 15日 第 65 回添加物専門調査会（参照 19）
- 2009年 1月 21日 第 47 回農薬専門調査会幹事会（参照 20）
- 2009年 2月 2日 第 67 回添加物専門調査会（参照 21）
- 2009年 3月 23日 第 69 回添加物専門調査会（参照 22）
- 2009年 4月 9日 第 281 回食品安全委員会（報告）
- 2009年 4月 9日 から 5月 8日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 6月 12日 第 52 回農薬専門調査会幹事会（参照 23）
- 2009年 6月 29日 第 73 回添加物専門調査会（参照 24）
- 2009年 7月 13日 農薬専門調査会座長及び添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 7月 16日 第 294 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>

（2009年6月30日まで）

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

（2009年7月1日から）

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

*：2009年7月9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)	代田真理子	細川正清
林 真 (座長代理)	高木篤也	堀本政夫
相磯成敏	玉井郁巳	松本清司
赤池昭紀	田村廣人	本間正充
石井康雄	津田修治	柳井徳磨
泉 啓介	津田洋幸	山崎浩史
今井田克己	長尾哲二	山手丈至
上路雅子	中澤憲一*	與語靖洋
臼井健二	永田 清	義澤克彦**
太田敏博	納屋聖人	吉田 緑
大谷 浩	西川秋佳	若栗 忍
小澤正吾	布柴達男	
川合是彰	根岸友恵	
小林裕子	根本信雄	
三枝順三***	平塚 明	
佐々木有	藤本成明	

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

福島昭治（座長）	梅村隆志	中島恵美
山添 康（座長代理）	江馬 眞	林 眞
石塚真由美	久保田紀久枝	三森国敏
井上和秀	頭金正博	吉池信男
今井田克己	中江 大	
（参考人）		
池 康嘉	森田明美	

要 約

殺菌剤「フルジオキシニル」(CAS No. 131341-86-1) について、農薬抄録及び各種資料 (JMPR、米国等) 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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命 (稲、小麦、ぶどう、トマト、たまねぎ及びもも)、作物残留、急性毒性 (ラット)、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。

各種毒性試験結果から、フルジオキシニル投与による影響は主に肝臓、腎臓及び血液に認められた。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について用量設定間隔等を考慮して比較検討した結果、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 33.1 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.33 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・添加物の概要

1. 用途

殺菌剤（添加物としては防かび剤）

2. 有効成分の一般名

和名：フルジオキシニル

英名：fludioxonil (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)ピロール-3-カルボニトリル

英名：4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)pyrrole-3-carbonitrile

CAS (No.131341-86-1)

和名：4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1*H*-ピロール-3-カルボニトリル

英名：4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carbonitrile

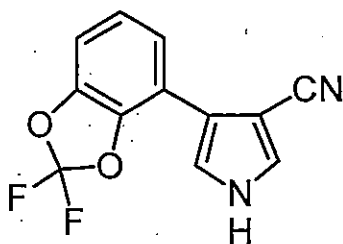
4. 分子式

$C_{12}H_6F_2N_2O_2$

5. 分子量

248.19

6. 構造式



7. 開発及び評価要請の経緯

フルジオキシニルは、1984年にスイス国チバガイギー社（現 シンジェンタ社）が合成したフェニルピロール系の非浸透移行性殺菌剤である。本剤は、糸状菌の原形質膜に作用することにより物質の透過性に影響を及ぼし、アミノ酸やグルコースの細胞内取り込みを阻害して、抗菌作用を示すことが示唆されている。我が国では1996年に農薬登録され、水稻及び野菜類の種子消毒剤ならびに各種野菜類への茎葉処理剤として使用されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。海外では、70カ国以

上の国において登録されている。

我が国では、収穫後の農作物への使用の目的が、かび等による腐敗、変敗の防止である場合には、食品の保存の目的で使用したと解されるため、そのようなものは添加物に該当する。フルジオキシニルは防かび目的で収穫後の農作物に使用されることが見込まれ、添加物指定等について、事業者から厚生労働省に指定要請がなされたことから、厚生労働省が指定等の検討を開始するに当たり、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に食品健康影響評価の実施を要請したものである。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）、JMPR資料（2004年）、米国資料（2000、2002、2003及び2004年）、豪州資料（1997年）、カナダ資料（2006年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見、一日摂取量の推計結果等を整理した。（参照2～10、16）

各種運命試験[II.1～4]は、フルジオキシニルのピロール環の4位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[pyr-¹⁴C]フルジオキシニル）またはフェニル基の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの（[phe-¹⁴C]フルジオキシニル）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ルジオキシニルに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Tif: RAIfラット（一群雌3匹）に、[pyr-¹⁴C]フルジオキシニルを0.5 mg/kg体重（以下[1.]において「低用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。さらに、十分なデータを得るために、Tif: RAIfラット（一群雌雄各3匹）に、[pyr-¹⁴C]フルジオキシニルを低用量または100 mg/kg体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与した試験が実施された。

各投与群における血中放射能濃度推移は表1に示されている。（参照2、3、16）

表1 血中放射能濃度推移

投与量 (mg/kg 体重)	0.5	0.5		100	
性別	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	0.5	0.25	0.25	8	4
C _{max} (µg/g)	0.0302	0.0652	0.0268	4.5	3.2
T _{Cmax/2} (時間)	9	1	約1	14.5	13

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]より得られた胆汁及び尿中への排泄率から推定した吸収率は、24時間後で約60%、48時間後で約77%であった。

② 分布

Tif: RAIfラット（雌10匹）に、[pyr-¹⁴C]フルジオキシニルを低用量

で単回経口投与して、また、排泄試験[1. (1)④a.]に用いた動物の投与 168 時間後の組織を採取して、体内分布試験が実施された。さらに、十分なデータを得るために、Tif: RAIf ラット (一群雌雄各 12 匹) に、[pyr-¹⁴C]フルジオキシニルを低用量または高用量で単回経口投与して、体内分布について検討された。

低用量単回投与群の雌における組織中残留放射能は、 C_{max} 時点 (投与 0.5 時間後) で肝臓、腎臓、血漿及び肺を除き $0.05 \mu\text{g/g}$ 以下、 $1/2 C_{max}$ 時点 (投与 9 時間後) では、肝臓、腎臓及び血漿を除き $0.01 \mu\text{g/g}$ 以下であった。投与 168 時間後では、体内総残留量は総投与放射能 (TAR) の $0.06 \sim 0.17\%$ まで低下し、各組織・臓器における残留量も急速に減少した。

雌雄に低用量または高用量を投与した試験では、低用量群の T_{max} 時点 (0.25 時間) で、組織中残留放射能は雌雄の肝臓 ($1.05 \sim 1.08 \mu\text{g/g}$)、腎臓 ($0.6 \sim 0.9 \mu\text{g/g}$)、肺 ($0.1 \sim 0.22 \mu\text{g/g}$)、血漿 ($0.16 \sim 0.18 \mu\text{g/g}$)、雌の血液 ($0.10 \mu\text{g/g}$) 及び心臓 ($0.13 \mu\text{g/g}$) を除き $0.1 \mu\text{g/g}$ 以下であった。高用量群の T_{max} 時点 (雄: 8 時間、雌: 4 時間) では、肝臓 ($11.5 \sim 12.8 \mu\text{g/g}$)、腎臓 ($9.5 \sim 10.3 \mu\text{g/g}$) 及び腹部脂肪 ($2.7 \sim 7.3 \mu\text{g/g}$) で比較的高かった。低用量群、高用量群とも、組織中残留放射能は経時的に二相性を示して減少した。(参照 2、3、16)

③ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (1)④]で得られた尿、糞及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中では代謝物 B ($0.5 \sim 0.8\%$ TAR)、C ($0.5 \sim 1.1\%$ TAR)、D ($0.6 \sim 1.0\%$ TAR)、E ($0.5 \sim 1.1\%$ TAR) 及び F ($1.1 \sim 2.2\%$ TAR) が、胆汁中では B (55.5% TAR)、C (0.2% TAR)、D (2.1% TAR) 及び E (1.7% TAR) が同定された。糞中ではこれらの代謝物は認められず、親化合物 ($1.5 \sim 12.2\%$ TAR) が検出された。

以上の代謝物の他に、尿から青色物質が検出された。

主要代謝経路は、①ピロール環の 2 位の酸化及び抱合 (B、C の生成)、②ピロール環の 5 位の酸化及び抱合 (D、F の生成)、③フェニル基の水酸化及び抱合 (E の生成) であると推定された。(参照 2、3、16)

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

Tif: RAIf ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[pyr-¹⁴C]フルジオキシニルを低用量または高用量で単回経口投与、低用量の非標識体を 14 日間反復経口投与後に、標識体を低用量で単回投与して排泄試験が実施された。

各投与群の投与後 (最終投与後) 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率

は表 2 に示されている。

投与後 168 時間で、糞中に 78~83% TAR が、尿中に 13~20% TAR が排泄された。排泄率及び排泄経路には、性及び投与量による差はみられなかった。非標識体を反復投与した群では、尿への排泄率がやや低い傾向にあった。いずれの投与群でも、投与後 24 時間で 76~91%TAR、投与後 168 時間で 94~97%TAR が糞及び尿中に排泄された。この結果から、腸肝循環は認められるものの、吸収された放射能は数日以内に完全に排泄された。

高用量群で測定された呼気への排泄は、雌雄とも投与後 48 時間で 0.01%TAR 未満であった。(参照 2、3、16)

表 2 投与後（最終投与後）24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与条件		0.5 mg/kg 体重 (単回経口)		100 mg/kg 体重 (単回経口)		0.5 mg/kg 体重/日 (反復経口)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 24 時間	尿	15.6	15.9	15.8	17.6	12.9	14.1
	糞	75.1	64.2	69.0	58.7	77.1	74.2
	合計	90.7	80.1	84.8	76.3	90.0	88.3
投与後 168 時間	尿	16.2	16.9	16.8	19.5	13.4	14.6
	糞	81.2	79.1	77.6	77.6	82.8	81.5
	合計	97.4	96.0	94.4	97.1	96.1	96.1

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Tif:RAIf ラット（一群雌 5 匹）に、[pyr-¹⁴C]フルジオキソニルを高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 48 時間で、胆汁、尿及び糞中にそれぞれ 68、10 及び 14%TAR が排泄された。(参照 2、3、16)

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与条件	100 mg/kg 体重 (単回投与)
胆汁	67.5
尿	10.0
糞	14.3
合計	91.8

(2) ラット (青色物質の同定)

ラットを用いた本剤の亜急性毒性試験 [10. (1)] 及び慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において尿の青色着色が認められたので、着色の程度及び原因を明らかにするために、着色物質の分析が行われた。

ラット慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]の 1,000 ppm 及び 3,000 ppm 投与群の衛星群から選抜した雌雄の尿を採取し、着色物質の同定が行われた。また、3,000 ppm 投与群の衛星群から選抜した雄に、[pyr-¹⁴C]フルジオキソニルを約 10~16 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与した後、24 時間尿を採取し、着色物質の同定が行われた。

その結果、青色物質は、親化合物フルジオキソニルの二量体であることが確認された。すなわち、ピロール環が代謝的酸化を受け、さらに化学的酸化によって二量体が生成するものと考えられた。また、胆汁中における主要代謝物である B をβ-グルクロニダーゼで加水分解した場合にも生成した。

この物質の着色の程度は用量に依存し、雌より雄の方が強かった。着色物質の排泄は投与開始後 3 カ月で安定状態に達した。(参照 2、16)

(3) ヤギ

泌乳ヤギ (アルパイン種/ヌビアン種交配、2 匹) に、[pyr-¹⁴C]フルジオキソニルを 150 mg/日の用量で 4 日間連続してカプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。投与 2 日前からと殺まで連日、尿、糞及び乳汁が採取され、最終投与 6 時間後にと殺して、組織・臓器が採取された。

最終投与 6 時間後の血中残留放射能濃度は 0.47 及び 0.49 µg/g であり、組織・臓器中残留放射能濃度は、肝臓 (5.37 及び 6.18 µg/g) ならびに腎臓 (2.89 及び 2.92 µg/g) で高かった。乳汁中の残留放射能濃度は、投与中徐々に上昇し、投与 4 日目に 1.64 及び 2.92 µg/g に達した。他の可食組織中の残留放射能濃度は、すべて血中濃度より低かった。

乳汁中の主要代謝物は D [乳汁中の総残留放射能 (TRR) の 64.6%] 及び C (または F) (13.8%TRR) であり、腎臓中の主要代謝物は D (腎臓中の 22.8%TRR) 及び B (14.9%TRR) で、他に E、C (または F) 及び親化合物 (いずれも 10%TRR 未満) が検出された。肝臓及び腹膜脂肪中では親化合物のみが、それぞれの組織中に 13.9 及び 82.6%TRR 認められた。テnderロイン中残留放射能の主要成分は親化合物 (23.6、42.7%TRR) で、他に B (2.3%TRR) 及び C (または F) (7.2、21.8%TRR) が検出された。

投与放射能の大部分が、糞中 (50.5、59.8%TRR) 及び尿中 (15.2、22.7%TRR) に排泄され、総回収率 (胃腸管内容物を含む) は 93.6 及び 97.7%であった。

主要代謝経路は、①ピロール環の 2 位の水酸化及びグルクロン酸抱合 (B の生成)、②ベンゾジオキソニル環の 7 位の水酸化及びグルクロン酸抱合 (E の生成)、③E の代謝による腎臓中の安定なアグリコンの生成、④ピ

ロール環の 5 位の水酸化及びグルクロン酸抱合 (D の生成)、⑤ピロール環の 2 位または 5 位の硫酸抱合 (C または F の生成) であると考えられた。(参照 2、4、16)

(4) ニワトリ

産卵ニワトリ [白色レグホン種、5 羽 (対照群 6 羽)] に、[pyr-¹⁴C]フルジオキソニルを 10 mg/ニワトリ/日 (平均飼料中濃度 89 ppm に相当) の用量で 8 日間連続してカプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物が投与 2 から 8 日まで毎日採取され、最終投与 6 時間後にと殺して、組織・臓器が採取された。

最終投与 6 時間後における血漿及び全血中放射能濃度は、それぞれ 2.4 及び 1.8 µg/g であった。組織中放射能濃度は、砂囊 (11 µg/g)、肝臓 (8.9 µg/g) 及び腎臓 (5.3 µg/g) で高く、胸筋、大腿筋及び腹膜脂肪では 1 µg/g 未満であった。

卵黄中残留放射能濃度は、投与 2 日 (0.41 µg/g) から経時的に上昇し、投与 8 日には 2.2 µg/g に達した。卵白中放射能濃度は投与 2 日に 0.035 µg/g に達した後は投与 8 日までほとんど変化しなかった。

筋及び脂肪中放射能の主要成分は親化合物 (7.9~30%TRR) 及び代謝物 V (11~30%TRR) であった。肝臓中の主要代謝物は X (22.6%TRR) で、他に K、P、T、U、V、W 及び Y (いずれも 6%TRR 未満) が検出された。腎臓では親化合物、U、V、X 及び Y がいずれも 5%TRR 未満検出された。卵白中の主要代謝物は T (28%TRR) で、他に K、W、U、V 及び Z (いずれも 7%TRR 未満) が検出され、卵黄中の主要代謝物は V (42%TRR) 及び Z (14%TRR) で、他に親化合物、K、T、U 及び W (いずれも 10%TRR 未満) が検出された。

投与 2~8 日で、投与放射能の大部分 (88~112%TRR) が排泄物中に排泄された。(参照 4)

2. 植物体内運命試験

(1) 稲

[pyr-¹⁴C]フルジオキソニルの 267 mg ai/L 溶液に、稲 (品種: Labonnet) の種もみを浸漬処理し、播種 38 日後 (成熟度 25%)、76 日後 (成熟度 50%) 及び 152 日後 (収穫期) に植物試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、播種直後及び植物試料採取時に、播種地点から 5~10 cm 離れた位置から深さ 6 インチ (約 15 cm) の土壌試料が採取された。

稲体各部及び土壌の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

浸漬直後の種もみ中の残留放射能濃度は 65.2 mg/kg であった。収穫時 (処理 152 日後) の稲体各部の残留放射能濃度は検出限界 (0.002 mg/kg)

以下に減少し、残留量は極めて低かった。土壌中の残留放射能濃度は収穫時にはやや増加し、種もみから [pyr-¹⁴C]フルジオキソニルが徐々に土壌中へ浸出することが想定された。(参照 2、16)

表 4 稲体各部及び土壌の残留放射能濃度 (mg/kg)

	植物体全体	茎	もみ殻	穀粒	土壌
播種 38 日後	0.004	—	—	—	<0.001
播種 152 日後	—	<0.002	0.002	<0.002	0.005

—: 検出せず

(2) 小麦

[pyr-¹⁴C]フルジオキソニルを約 15 g ai/ha の用量で春小麦 (品種不明) の種子に粉衣処理した後、ピーカーに播種して温室栽培、一部は圃場に播種して栽培し、温室栽培した植物は播種 11~53 日後に、圃場栽培した植物は播種 48 日後 (出穂期)、83 日後 (乳熟期) 及び 106 日後 (登熟期) に植物試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、植物試料採取時に土壌試料 (深さ 30 cm) が採取された。さらに、無処理種子を播種し、1 カ月間温室で栽培した後、[pyr-¹⁴C]フルジオキソニルを素植物体 1 本あたり 2 µL (160 µg) の割合で土壌表面から約 10 cm 離れた茎に注入し、注入 69 日後に植物試料が採取された。

温室試験、圃場試験及び茎部注入試験における各試料の総残留放射能及び放射能分布をそれぞれ表 5、6 及び 7 に示す。

温室試験では、総処理放射能 (TAR) の約 80% が土壌中に認められ、その大部分が親化合物であった。植物体及び土壌における非抽出性放射能は、処理後時間の経過とともに増加した。

圃場試験における収穫時の植物体各部の総残留放射能濃度は極めて低く (0.003~0.015 mg/kg)、代謝物の同定が困難であったため、茎部注入試料を用いて代謝物の同定が行われた。その結果、各部の残留放射能の主要成分は親化合物であり、茎葉で 49.2%TRR、もみ殻で 48.6%TRR、穀粒で 35.5%TRR 検出された。各試料に代謝物として G、H、I、J 及び K が少量 (0.3~2.5%TRR) 認められ、茎葉からは代謝物 P が同定された。

主要代謝経路は、①ピロール環の酸化による G、P、H の生成、②ピロール環の開裂による I、J、K の生成であると推定された。(参照 2、4、16)

表 5 温室試験における各試料の総残留放射能及び放射能分布

試料		総残留放射能		親化合物	抽出性放射能	非抽出性放射能
		mg/kg	%TAR	mg/kg	%TRR	%TRR
播種 11日後	茎葉	0.315	0.9	0.005	96.4	3.6
	根部	8.643	22.6	2.850	86.3	13.7
	土壌	0.015	78.2	0.013	96.7	3.3
播種 53日後	茎葉	0.056	3.1	<0.001	77.7	22.3
	根部	1.947	13.0	0.203	32.2	67.8
	土壌	0.016	82.6	0.010	83.0	17.0

表 6 圃場試験における各試料の総残留放射能及び放射能分布

試料		総残留放射能	親化合物	抽出性放射能	非抽出性放射能
		mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR
播種 48日後	茎葉	0.005	NA	80.0	35.5
	土壌(上層部)	0.035	0.017	69.7	29.4
播種 106日後	茎葉	0.015	NA	54.7	63.9
	もみ殻	0.005	NA	NA	NA
	穀粒	0.003	NA	NA	NA
	土壌(上層部)	0.048	0.017	59.2	43.1

NA: 分析せず

表 7 茎部注入試験における各試料の総残留放射能及び放射能分布

試料		総残留放射能	親化合物	抽出性放射能	非抽出性放射能
		mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR
注入 69日後	穀粒	0.463	0.193	80.0	19.9
	もみ殻	8.810	4.20	90.0	10.0
	茎葉	75.5	41.2	85.3	14.7

(3) ぶどう

[pyr-¹⁴C]フルジオキシニルを 500 g ai/ha の用量で、野外のぶどう(品種不明)に 3 週間おきに 3 回散布し、最終散布 0.5 時間、14 及び 35 日後(成熟期)に、葉及び果実試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。果実の一部は搾汁され、果汁の一部はワインに加工された。各植物試料採取時には、土壌試料が採取された。

最終散布 35 日後における植物体各部の総残留放射能濃度は、葉で 5.24 mg/kg、果実全体で 2.79 mg/kg であった。土壌中の残留放射能濃度は、0 ~ 5 cm 層で 0.796 mg/kg、5 ~ 10 cm 層で 0.09 mg/kg、10 ~ 20 cm 層で 0.02 mg/kg であった。各試料の残留放射能の主要成分は親化合物であり、果実全体で 70%TRR、葉で 69%TRR、土壌で 53 ~ 70%TRR 検出された。ワイン中の総残留放射能濃度は 0.432 mg/kg であり、79%TRR が親化合物であった。収穫時の果実中に代謝物として G、H、I、L、M 及び N が少量(0.2 ~ 1.7%TRR)認められた。

主要代謝経路は、①ピロール環の酸化による G、P 及び H の生成、②ピ

ロール環の開裂による M 及び I の生成、③G のピロール環の還元及びその後の酸化による L の生成、④グルコース抱合による N の生成であると推定された。(参照 2、4、16)

(4) トマト

[pyr-¹⁴C]フルジオキソニルを 750 g ai/ha の用量で、トマト(品種不明)に 2 週間おきに 3 回散布し、1 回目散布直後(0 日後)、3 回目散布直後(1 回目散布 28 日後)及び 1 回目散布 68 日後(収穫時)に、果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

収穫時における総残留放射能濃度は、果実で 0.279 mg/kg、葉で 7.060 mg/kg であった。果実及び葉における主要残留成分は親化合物であり、それぞれ 73.2%TRR (0.204 mg/kg) 及び 68.8%TRR (4.86 mg/kg) 検出された。収穫時の果実中に、代謝物 G、H、L 及び M が少量(0.3~1.6%TRR)認められた。(参照 2、4、16)

(5) たまねぎ

[phe-¹⁴C]フルジオキソニルを 1,120 g ai/ha (慣行量) または 5,580 g ai/ha (5 倍量) の用量で、たまねぎ(品種不明)に 14 日間隔で 2 回茎葉散布し、各散布 2 時間後、2 回目散布 7 日(早期)、14 日(成熟期)及び 28 日(遅延期)後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

慣行施用区では、早期、成熟期及び遅延期における試料中の総残留放射能濃度は、それぞれ 1.80、1.57 及び 0.976 mg/kg であり、そのうち親化合物がそれぞれ 38.4、36.6 及び 12%TRR 検出された。5 倍量散布区では、親化合物の代謝がやや遅かった。代謝物として I、K、P、R、T 及び P15 が少量(0.5~7.9%TRR)認められた。

主要代謝経路は、①ピロール環の酸化による P 及び P15 の生成、②P のピロール環のエポキシ化及び加水分解による R の生成、③P の一部からの T の生成、④R 及び P の酸化開裂による I を経た K の生成であると推定された。(参照 2、4、16)

(6) もも

もも(品種: Reliance または Tra-Zee)の木に、[pyr-¹⁴C]フルジオキソニル 840 g ai/ha (1 倍量)の用量を 3 回に分けて、またはその 10 倍量を 1 もしくは 2 回散布し、最終散布 28 または 114 日後に果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料の総残留放射能濃度は、1 倍量散布区での最終散布 28 日後の成熟果実で 0.083 mg/kg、成熟葉で 3.52 mg/kg、10 倍量 1 回散布区では、最終散布 28 日後の成熟果実で 0.977 mg/kg、成熟葉で 45.8 mg/kg、10 倍

量 2 回散布区では、最終散布 114 日後の成熟果実で 0.255 mg/kg、成熟葉で 37.7 mg/kg であった。

成熟果実における主要残留成分は親化合物であり、1 倍量散布区で 22%TRR、10 倍量散布区では 35.6~61.6%TRR 検出された。主要代謝物はグルコース抱合体 (3.7~11.0%TRR) で、他に T (0.8~3.7%TRR)、R (2.3~5.6%TRR)、I 及び P15 (合わせて 3.7%TRR) が認められた。成熟葉でも果実試料でみられたものと同様の代謝物が認められた。

主要代謝経路は、①ピロール環の酸化及びグルコース抱合による Q の生成、②ピロール環の酸化による G 及び P の生成、③P の還元による S の生成、④S の加水分解及びピロール環の開裂による T の生成、⑤P のエポキシ化及び加水分解による R の生成、⑥開裂したピロール環代謝物 R 及び T の酸化開裂による I を経た K の生成であると推察された。(参照 2、4、16)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

[phe-¹⁴C]フルジオキソニルを、埴壤土(スイス、Les Evouettes)に 0.2、0.4 または 0.8 mg/kg となるように処理し、暗条件下、20±2°C で 363 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。

各処理区の処理 363 日後の土壤における放射能分布及び推定半減期は表 8 に示されている。

抽出性放射能は、試験開始時の 102~106%TAR から処理 363 日後には 30~43%TAR へと減少し、非抽出性放射能は 0.6~1.0%TAR から 24~27%TAR へと増加した。未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は、0.2、0.4 及び 0.8 mg/kg 処理区でそれぞれ 2.57、4.83、3.00%TAR であった。主要代謝物は ¹⁴CO₂ であり、処理 363 日後に 32.4~44.9%TAR 検出されたが、¹⁴CO₂ 以外の揮発性放射能は認められなかった。(参照 2)

表 8 各処理区の処理 363 日後の土壤における放射能分布及び推定半減期

処理区	0.2 mg/kg	0.4 mg/kg	0.8 mg/kg
親化合物 (%TAR)	29.0	41.6	31.2
¹⁴ CO ₂ (%TAR)	44.9	32.4	38.6
未同定抽出物 (%TAR)	1.36	1.89	1.88
非抽出物 (%TAR)	26.5	24.7	26.3
推定半減期 (日)	143	220	183

(2) 好氣的土壤中運命試験②

[pyr-¹⁴C]フルジオキソニルを、砂壤土(スイス、Stein)に 0.2 mg/kg となるように処理し、暗条件下、20±2°C または 30±2°C で 84 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。

処理 84 日後の各条件下の土壤における放射能分布及び推定半減期は表 9 に示されている。

抽出性放射能は、試験開始時の 98%TAR から処理 84 日後には 52~69%TAR へと減少し、非抽出性放射能は 0.5%TAR から 18~29%TAR へと増加した。未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は 2.3~2.7%TAR であった。 $^{14}\text{CO}_2$ 以外の揮発性放射能は認められなかった。(参照 2)

表 9. 処理 84 日後の各温度条件下の土壤における放射能分布及び推定半減期

温度条件 (°C)	20	30
親化合物 (%TAR)	65.4	46.6
$^{14}\text{CO}_2$ (%TAR)	11.1	16.1
未同定抽出物 (%TAR)	4.0	5.3
非抽出物 (%TAR)	18.0	28.6
推定半減期 (日)	151	79

(3) 好氣的及び好氣/嫌氣的土壤中運命試験

[pyr- ^{14}C]フルジオキサニルを、砂壤土 (スイス、Stein) に 0.2 mg/kg となるように処理し、好氣試験では 364 日間好氣的条件で、好氣/嫌氣試験では 28 日間の好氣的条件後、62 日間嫌氣的条件でインキュベートした。インキュベーションは、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ の暗条件で行った。

処理 90 日後の土壤における放射能分布及び推定半減期は表 10 に示されている。

未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は好氣的条件下で 2.6%TAR であった。 $^{14}\text{CO}_2$ 以外の揮発性放射能は認められなかった。嫌氣的条件下では、好氣的条件と比較して親化合物の分解が遅かった。(参照 2)

表 10 処理 90 日後の土壤における放射能分布及び推定半減期

試験条件	好氣的土壤	好氣/嫌氣的土壤
親化合物 (%TAR)	77.0	84.8
$^{14}\text{CO}_2$ (%TAR)	8.4	2.9
未同定抽出物 (%TAR)	2.3	2.9
非抽出物 (%TAR)	13.4	11.8
推定半減期 (日)	313	—

—: 算出できなかった

(4) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [軽埴土 (福島)、砂壤土 (宮崎)、砂質埴壤土 (愛知)、シルト質埴壤土 (熊本)] を用いて、土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 21.9~475 であり、有機炭素含有率によ

り補正した吸着係数 K_{oc} は 1,470~3,680 であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[pyr-¹⁴C]フルジオキソニルを、pH 5.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (オルトデヒドロリン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、約 1 mg/L となるように添加し、25°C で 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

各緩衝液中で、フルジオキソニルは 30 日間安定であった。(参照 2、16)

(2) 水中光分解試験

① 蒸留水及び自然水中光分解試験

滅菌蒸留水及び自然水 (pH 7.1、河川水、埼玉) に、フルジオキソニルを 1 mg/L となるように添加した後、25°C で 168 時間キセノンランプ (紫外部: 光強度 50 W/m²、波長 300~400 nm、紫外・可視全体: 光強度 950 W/m²、波長 300~800 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水及び自然水中で、照射 168 時間後のフルジオキソニルの濃度は、それぞれ 0.16 及び 0.039 mg/L、推定半減期は、それぞれ 69 及び 39 日と算出された。(参照 2、16)

② 滅菌緩衝液中光分解試験 ([phe-¹⁴C]フルジオキソニル)

高純度水を用いた pH 7 の滅菌緩衝液に、[phe-¹⁴C]フルジオキソニルを 0.5 mg/L となるように添加した後、24.4~25.5°C で 30 日間キセノンランプ (光強度: 18.9 W/m²、波長: 290~400 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

親化合物は経時的に減少し、照射 30 日後には認められなかった。主要分解物として R、S 及び T がそれぞれ最大 10.4% TAR (照射 6 日後)、5.3% TAR (照射 6 日後) 及び 5.3% TAR (照射 13 日後) 検出された。¹⁴CO₂ は経時的に増加し、照射 30 日後には約 20% TAR に達し、分解物は最終的には無機化されることが示された。推定半減期は 3.51 日 (東京、春季自然太陽光換算: 約 8.54 日) と算出された。(参照 2、16)

③ 滅菌緩衝液中光分解試験 ([pyr-¹⁴C]フルジオキソニル)

蒸留水を用いた pH 7 の滅菌緩衝液に、[pyr-¹⁴C]フルジオキソニルを 1 mg/L となるように添加した後、25±1°C で 7 日間キセノンランプ (光強度: 140 W/m²、波長: 300~400 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

親化合物は経時的に減少 (照射 7 日後で 12.5% TAR) し、分解物が漸増

した。主要分解物として R、S 及び T が、照射 7 日後にそれぞれ 15.1、7.3 及び 12.4% TAR 検出された。 $^{14}\text{CO}_2$ は照射 7 日後で約 5% TAR 検出された。推定半減期は 1.99 日（東京、春季自然太陽光換算：約 35.9 日）と算出された。（参照 2、16）

④ 滅菌自然水中光分解試験

pH 8.03 の滅菌自然水（池水、スイス）に、[phe- ^{14}C]フルジオキシニルを 0.89 mg/L となるように添加した後、24.4°C で 22 日間キセノンランプ（光強度：29.1 W/m²、波長：300～400 nm）を照射して、水中光分解試験が実施された。

親化合物は照射 7 日後で 0.7% TAR にまで減少した。主要分解物として R、K 及び I がそれぞれ最大 32.6% TAR（照射 1 日後）、8.3% TAR（照射 2 日後）及び 4.6% TAR（照射 18 日）検出された。照射 22 日後には、分解物 R は 9.1% TAR に減少し、 $^{14}\text{CO}_2$ が約 28% TAR 検出された。推定半減期は 0.705 日（東京、春季自然太陽光換算：約 2.63 日）と算出された。自然水中の推定分解経路は、ピロール環のエポキシ化及び加水分解による R の生成であり、その後 I から K へと分解すると考えられた。（参照 2、16）

5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土（新潟）、火山灰土・埴壤土（栃木①、鳥取②）、洪積土・埴壤土（和歌山）沖積土・埴壤土（新潟）を用いて、フルジオキシニル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 11 に示されている。（参照 2）

表 11 土壌残留試験成績

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期（日）
				フルジオキシニル
容器内試験	湛水状態	0.1 mg/kg	沖積土・埴壤土	181
			火山灰土・埴壤土①	46
	畑水分状態	0.6 mg/kg	火山灰土・埴壤土②	87.5
			洪積土・埴壤土	84.3
圃場試験	水田状態	100 g ai/ha	沖積土・埴壤土	2.0
			火山灰土・埴壤土①	11.2
	畑地状態	60 g ai/ha ×5	火山灰土・埴壤土②	36.7
			洪積土・埴壤土	59.6

¹⁾：容器内試験では純品、圃場試験の水田状態では 50%水和剤、畑地状態では 20%フロアブル剤使用

6. 作物残留試験

水稻、いんげん、キャベツ等を用いて、フルジオキサニ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及び4に示されている。フルジオキサニルの最大残留値は、農薬としては散布3日後に収穫したにら（茎葉）で認められた4.92 mg/kgであった。添加物としては処理当日にキウイフルーツで認められた13.9 mg/kgであった。（参照2、16）

7. 一般薬理試験

フルジオキサニルのラット、マウス等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2、16）

表12 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 12	0、300、1,000、 3,000 (経口) 1)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重で、グルーミング回数減少、触反応低下、とんぼかえり試験の着地失敗、握力低下、散瞳。3,000 mg/kg 体重で、さらに視認性低下、受動性低下、反応性低下、やや弛緩状態の体姿勢または正向反射消失、歩行異常、四肢筋の緊張低下、呼吸数増加、疼痛反応低下、振戦
	運動強調性筋弛緩作用 (Rotarod 法)	ICR マウス	雄 11	0、300、1,000、 3,000 (経口) 1)	1,000	3,000	落下動物数増加
	運動強調性筋弛緩作用 (斜板法)	ICR マウス	雄 11	0、300、1,000、 3,000、10,000 (経口) 1)	3,000	10,000	落下動物数増加
	睡眠延長作用	ICR マウス	雄 12	0、30、100、 300 (経口) 1)	100	300	睡眠時間延長

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
	体温	Wistar ラット	雄 8	0, 300, 1,000, 3,000 (経口) ¹⁾	1,000	3,000	0.6~1.4℃の体 温下降
呼吸・ 循環器系	呼吸数、 心電図、 心拍数、 血圧、 血流量、 ACh 及び NA による 血圧反応	ビーグル 犬	雄 3	0, 5,000 (腹腔内) ²⁾	1,000 ³⁾	5,000	高用量で呼吸振 幅減少傾向、 AChによる降圧 反応を抑制
自律神 経系	摘出回腸 (マグヌス法)	Hartley モルモッ ト	雄 4	1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} , 1×10^{-3} (g/mL) (<i>in vitro</i>)	1×10^{-5} (g/mL)	1×10^{-4} (g/mL)	1×10^{-4} g/mL 以 上で His による 収縮を抑制
消化器 系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 11~12	0, 300, 1,000, 3,000, 10,000 (経口) ¹⁾	3,000	10,000	40%の抑制
血液	血液凝固能	Wistar ラット	雄 7~8	0, 300, 1,000, 3,000, 10,000 (経口) ¹⁾	3,000	10,000	APTT 短縮

¹⁾: 溶媒として 0.5%CMC 水溶液を使用 ²⁾: 溶媒として 0.5%CMC 生理食塩液を使用
³⁾: 予備試験の結果より引用

8. 急性毒性試験

フルジオキソニル (原体)、フルジオキソニルの代謝物 (I、K、P 及び S)、
分解物 (R) 及び原体混在物 (AA、BB 及び CC) のラットまたはマウスを
用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 及び 14 に示されている。(参照 2、16)

表 13 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	軟便
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	軟便
経皮	Tif:RAIf ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、 呼吸困難、体重増加抑制
吸入	Tif:RAIf ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		立毛、うずくまり姿勢、 呼吸困難、体重増加抑制
		>2.64	>2.64	

表 14 急性毒性試験概要（代謝物、分解物及び原体混在物）

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	
I	経口	Tif:RAI ラット 雌 5 匹	/	1,140	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、自発運動低下、運動失調、振戦、開口障害
K	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹		>2,000	>2,000
P	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、自発運動低下、呼吸雑音、チアノーゼ、腹部膨満
S	経口	Tif:RAIf ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位、呼吸困難、自発運動低下、
R	経口	Hanlbm:WIST ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	円背位、自発運動低下、筋緊張低下、立毛体温低下、眼瞼下垂、
AA	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難
BB	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、自発運動低下
CC	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、自発運動低下

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、適用 1 時間後でウサギの結膜に軽度の発赤及び浮腫が認められたが、48 時間後には消失し、眼に対して刺激性はないものと考えられた。皮膚においてもパッチ除去 1 時間後で軽度の紅斑及び浮腫が認められたが、浮腫は 24 時間後に、紅斑は 72 時間後に消失し、皮膚に対する刺激性はないものと考えられた。（参照 2、16）

Pirbright White モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、Maximization 法で感作性は陰性であった。（参照 2、16）

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、10、100、1,000、7,000 及び 20,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

7,000 ppm 以上投与群の雌雄で、変色尿（琥珀色、褐色、青色または緑

色)ならびに尾、骨盤周囲、胃粘膜、腎臓等に青色色素沈着が観察された。動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験[1. (2)]から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、病理組織学的検査では、対応する組織に色素沈着を裏付ける所見は認められなかったことから、本試験で認められた青色色素沈着は毒性学的に意義のないものと考えられた。1,000 及び 7,000 ppm 投与群の雄で観察された小葉中心性肝細胞肥大は、その発現頻度に有意差はみられなかったことから毒性影響とは考えられなかった。また、1,000 ppm 投与群の雌で観察された食餌効率の低下は、投与初期に一過性に観察されたことから毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、7,000 ppm 以上投与群の雄で慢性腎症等が、雌で体重増加抑制、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 1,000 ppm (雄: 64 mg/kg 体重/日、雌: 70 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、5~8、10、16)

表 15 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"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率低下 ・ BUN、GGT 増加 ・ Glu 減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、MCV、MCH 減少 ・ BUN、T.Bil、GGT、ALP 増加 ・ Glu 減少 ・ 肝対脳重量比¹増加 ・ 慢性腎症、腎慢性活動性炎症
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Bil、T.Chol 増加 ・ 尿中ビリルビン陽性 ・ 肝比重量²増加 ・ 慢性腎症、腎慢性活動性炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Hb 減少 ・ T.Chol 増加 ・ 5'ヌクレオチダーゼ減少 ・ 蓄積尿量減少 ・ 尿中ビリルビン陽性 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
1,000 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、10、100、1,000、3,000 及び 7,000 ppm)投与による 90日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雄で変色尿(緑色、青色及び褐色)ならびに骨

¹ 脳重量に比した重量を対脳重量比という(以下同じ)。

² 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

盤周囲の青色色素沈着が、7,000 ppm 投与群の雌雄で胃粘膜及び腎臓に青色色素沈着が認められた。動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験[1. (2)]から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、病理組織学的検査では、対応する組織に色素沈着を裏付ける所見は認められなかったことから、本試験で認められた青色色素沈着は毒性学的に意義のないものと考えられた。3,000 ppm 投与群の雌に観察された肝比重量増加は、関連する血液生化学的変化を伴わないことから毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で尿細管腎症等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm (雄：445 mg/kg 体重/日、雌：559 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、5～8、10、16)

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
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 5'ヌクレオチダーゼ上昇 ・ 肝比重量、対脳重量比増加 ・ 尿細管腎症 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 5'ヌクレオチダーゼ上昇 ・ 肝絶対及び比重量、対脳重量比増加 ・ 胸腺絶対重量及び対脳重量比減少 ・ 尿細管腎症 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4～6 匹) を用いた混餌 (原体：0、200、2,000 及び 15,000/10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。15,000 ppm 投与群では、顕著な体重及び摂餌量の減少がみられたため、投与 18 日に投与量を 10,000 ppm に下げ、試験終了時まで投与した。対照群及び 15,000/10,000 ppm 投与群の雌雄各 2 匹は、投与期間終了後 4 週間の回復試験に供した。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

2,000 及び 15,000/10,000 ppm 投与群の雌雄に、糞の青色化及び腸粘膜に緑色内容物が観察された。しかし、関連した病理組織学的所見は認められず、回復試験では全く認められないことから、これは腸内に残存しているフルジオキソニル及びその代謝物によるものと考えられた。15,000/10,000 ppm 投与群で認められた毒性所見には、いずれも回復傾向がみられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で下痢が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (6.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(参照 2、5～10、16)

表 17 90日間亜急性毒性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15,000/10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・胆管増生程度増強 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC、Hb、Ht 減少 ・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加
2,000 ppm 以上	・下痢	・下痢
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 8,000 ppm）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。

1,000 及び 8,000 ppm 投与群の雌雄全例に、糞の青色化が観察されたが、これは検体及びその代謝物が腸内に存在していることと関連しており、毒性的意義のないものと考えられた。

1,000 ppm 投与群の雌において体重増加抑制傾向がみられたが、これは 1 個体の体重減少によるものであった。8,000 ppm 投与群の雌では、4 匹中 3 例で体重増加抑制が認められたが、1 例では体重は増加していた。また、いずれの個体においても持続的な体重減少は認められなかった。したがって、1,000 ppm 投与群の雌にみられた体重減少は投与による毒性影響ではないと考えられた。

本試験において、8,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 1,000 ppm（雄：33.1 mg/kg 体重/日、雌：35.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、10、16）

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
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・T.Chol 増加 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・肝肥大
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 60～70 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30、100、1,000 及び 3,000 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雄に暗色糞便、青色尿及び体表の青色着色が、

3,000 ppm 投与群の雌に尾及び骨盤部の青色着色が観察されたが、動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験[1. (2)]から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的意義のないものと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 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 1,000 ppm (雄: 37 mg/kg 体重/日、雌: 44 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3、5~8、16)

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"> ・下痢 ・体重増加抑制 ・ウロビリノーゲン増加 ・腎のう胞 ・慢性腎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC、Hb、Ht、MCH 減少 ・ウロビリノーゲン増加
1,000 ppm 以下	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)①

ICR マウス(一群雌雄各 60 匹)を用いた混餌(0、10、100、1,000 及び 3,000 ppm)投与による 18カ月間発がん性試験が実施された。

1,000 ppm 以上投与群の雄に青色尿及び体表の青色着色が、3,000 ppm 投与群の雌に暗色便及び骨盤部の青色着色が観察されたが、動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験結果[1. (2)]から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的意義のないものと考えられた。

3,000 ppm 投与群では、耳介の紅斑及び保定時の痙攣がやや高い発生率で観察されたが、対照群と比較して統計学的有意差は認められなかった。3,000 ppm 投与群の雌では、肝絶対及び比重量の有意な増加が認められたが、病理組織的学に関連した変化はみられず、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。また、3,000 ppm 投与群の雌では、リンパ腫のわずかな発生増加(30%)がみられた。このリンパ腫を組織形態学的に分類して統計学的解析を行ったが、用量相関性はみられなかった。より高用量で実施された発がん性試験[11. (4)]では癌の発生増加はみられず、両試験における発生数を合わせて統計学的解析を行っても用量相関性は認められなかった。また、この発生頻度は背景データの範囲内(13~32%)にあった。したがって、このリンパ腫は投与に起因するものではないと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で脾臓腫大、雌で胸腺、肝臓

及びリンパ節腫大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 112 mg/kg 体重/日、雌: 133 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3、16)

(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス) ②

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (0、3、30、5,000 及び 7,000 ppm) 投与による 18 カ月間発がん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。

5,000 ppm 以上投与群の雌雄に青色尿、青色便及び被毛の青色着色が認められたが、動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験 [1. (2)] から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的意義のないものと考えられた。

本試験におけるリンパ腫の発生数は、0、3、5,000 及び 7,000 ppm 投与群の雄でそれぞれ 3、1、2、4 及び 0 例、雌でそれぞれ 11、7、12、11 及び 8 例であり、対照群と投与群の間で経時的相関性や用量相関性のある差異はみられなかった。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で死亡率の上昇等が認められ、5,000 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、最大耐量は雌雄とも 5,000 ppm であった。発がん性は認められなかった。(参照 2、3、16)

表 20 18 カ月間発がん性毒性試験 (マウス) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率上昇 ・呼吸困難、円背姿勢、低体温、全身蒼白、活動低下、瀕死、粗毛 ・Hb、Ht 減少 ・網状赤血球数増加 ・腎絶対及び比重量減少 ・胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率上昇 ・呼吸困難、円背姿勢、低体温、全身蒼白、活動低下、瀕死、粗毛 ・Hb、Ht、RBC、MCH 減少 ・網状赤血球数増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・腎慢性炎症
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・尿細管腎症 ・腎石灰化、腎慢性炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・リンパ球比増加 ・分葉好中球比減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・尿細管腎症 ・腎石灰化
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

マウスを用いた発がん性試験①及び② [11. (3) 及び (4)] は、同年に同系

統マウスを用いて実施された試験であることから、これらを総合して評価するのが適当と考えられた。したがって、マウスの発がん性試験における無毒性量は、雌雄とも 1,000 ppm (雄: 112 mg/kg 体重/日、雌: 133 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

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 30 匹) を用いた混餌 (0、30、300 及び 3,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

3,000 ppm 投与群の P 及び F₁ 世代の親動物で、雄に陰茎鞘及び陰のうの変色、雌に下腹部及び膺の変色が認められた。これはフルジオキソニルの代謝物の青色物質によるものであった。動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験 [1. (2)] から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的に意義のないものと考えられた。

本試験において、親動物では 3,000 ppm 投与群の P 雌及び F₁ 雄に体重増加抑制及び摂餌量減少が、F₁ 及び F₂ 児動物に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄の親動物及び児動物で 300 ppm (P 雄: 18.9 mg/kg 体重/日、P 雌: 17.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 21.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 22.0 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 2、3、5~10、16)

(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) 投与して、発生毒性試験が実施された。

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及び摂餌量減少が認められ、胎児には毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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 2、3、9、16)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、10、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に青色尿が観察されたが、肉眼的病理検査では異常は認められなかった。青色尿はラット及びマウスを用いた他の試験でも認められ、動物体内運命試験における尿中青色物質の同

定試験[1. (2)]から、この色素はフルジオキシニルの二量体であることが確認されており、毒性学的に意義のないものと考えられた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児には毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、5～9、16)

1.3. 遺伝毒性試験

フルジオキシニル（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた点突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣及び肺由来細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット（肝細胞）を用いた *in vitro/in vivo* 不定期 DNA 合成（UDS）試験、チャイニーズハムスター及びラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験、ラット及びマウスを用いた小核試験、マウスを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 21 に示されている。

in vitro の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた点突然変異試験及び UDS 試験の結果は陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣及び肺由来培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験の高濃度では、代謝活性化系非存在下または非存在下で数的異常または構造異常が認められた。しかし、*in vivo* の染色体異常試験及び小核試験では陰性であった。また、その他の試験においてもすべて陰性であった。これらのことから、フルジオキシニルには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、16)

表 21 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>	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	20~5,000 µg/7 µl (+/-S9)	陰性
	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.5~20 µg/mL(-S9) 1.5~60 µg/mL(+S9)	陰性
	チャイニーズハムスター 卵巣由来培養細胞 (CHO-CCL61)	10.9~43.8 µg/mL (-S9、3 時間処理) 2.73~10.9 µg/mL (-S9、24 時間処理) 5.47~350 µg/mL (+S9、3 時間処理)	構造異常：陽性 数的異常：陽性 構造異常：陽性 数的異常：陽性

	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/IU)	7.5~30 µg/mL (-S9, 24 時間処理)	陰性
			3.8~15 µg/mL (-S9, 48 時間処理)	構造異常: 擬陽性 数的異常: 陽性
			10~40 µg/mL (-S9, 6 時間処理)	数的異常: 陽性
			20~80 µg/mL (+S9, 6 時間処理)	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	4.1~5,000 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	染色体異常試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	Tif:RAIf ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	Tiflbn:RAI ラット (肝細胞) (一群雄 5 匹)	50、250、1,250 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	Tif:MAGF マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	優性致死試験	Tif:MAGF マウス (一群雄 30 匹、雌 60 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	UDS 試験	Tif:RAIf ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	2,500、5,000 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

フルジオキサニルの代謝物 (I、K、P 及び S)、分解物 (R) 及び原体混在物 (AA、BB 及び CC) について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 22 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 2)

表 22 遺伝毒性試験概要（代謝物、分解物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 I	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/7 [°] V-T (+/-S9)	陰性
代謝物 K				陰性
代謝物 P				陰性
代謝物 S				陰性
分解物 R				陰性
原体混在物 AA				陰性
原体混在物 BB			陰性	
原体混在物 CC			156~2,500 µg/7 [°] V-T (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. 一日摂取量の推計等

農薬又は添加物として使用され、各農作物について基準値案上限まで本剤が残留していると仮定した場合、平成 10~12 年の国民栄養調査結果に基づき試算される一日あたりの最大摂取量（理論的 maximum 一日摂取量）は 1,424 µg であった。平成 10~12 年の国民栄養調査結果に基づく最大一日摂取量の試算の詳細は、別紙 5 に示されている。（参照 2、16、25~27）

1.5. 耐性菌の選択

フルジオキシニルの使用により、ヒトにおいて耐性菌が選択されるリスクについて、事業者より提出された資料（参照 28）に基づき検討を行った結果は次のとおりである。

(1) 真菌以外の微生物（細菌等）に対する作用について

フルジオキシニルと構造的に類似するピロールニトリンについては、黄色ブドウ球菌、大腸菌及び *Mycobacterium* 属の細菌に対する抗細菌活性は非常に低いとされている。（参照 29~31）

さらにフルジオキシニルについては、細菌を用いた復帰突然変異試験において 5,000 µg/mL の濃度まで抗細菌活性が認められなかった。また、各種動物を用いた本剤の高用量の投与による反復投与毒性試験において、フルジオキシニルが腸内細菌叢に影響を与えたことを示唆する消化管粘膜上皮細胞の炎症等の症状は認められなかった。認められた体重増加抑制及び下痢の症状が、本剤の腸内細菌叢への影響によるものであったと仮定しても、その投与量はおよそ 100 mg/kg 体重/日を超える高用量である。（参照 2、16）

以上より、ヒトにおいて、III で設定される一日摂取許容量（0.33 mg/kg 体重/日）に相当するフルジオキシニルを毎日摂取したとしても、耐性菌が選択され、保健衛生上の危害を生じるおそれはないものと考えられる。

(2) 真菌に対する作用について

ヒトがフルジオキシニルを継続的に摂取することにより体内の真菌が耐性を獲得し、保健衛生上の危害を生じるか否かについて考える上においては、我が国において表在性真菌症及び深部皮膚真菌症を除くヒト真菌症、すなわち深在性真菌症に主に関わるアスペルギルス属、カンジダ属及びクリプトコッカス属の真菌を対象を絞って差し支えないものとする。中でも内因性の深在性真菌症の主たる原因となる *Candida albicans* に対しては、フルジオキシニルは 1.6 µg/mL の濃度でその成長を緩やかに阻害するとされているが（参照 32）、ラットに 0.5 mg/kg 体重のフルジオキシニルを単回経口投与したときの血中の C_{max} は雄で 0.0652 (µg/g)、雌で 0.0268 (µg/g) であり（参照 2、16）、ヒトにおいて、Ⅲで設定される一日摂取許容量（0.33 mg/kg 体重/日）に相当するフルジオキシニルを毎日摂取した場合を想定しても C_{max}/MIC は一般に抗真菌治療の目安とされるオーダーを下回るものと推定される。

また、本剤の抗真菌作用の主たる機序は、MAP キナーゼカスケードを制御するタンパク質のりん酸化に関与するキナーゼ (PK-III) の阻害と考えられており、既存の深在性真菌症の治療に用いられる医薬品の作用機序にはみられないものである。

さらに、我が国における主たる深在性真菌症の原因真菌の中から、仮にフルジオキシニルに耐性のある真菌が選択されたとしても、そのような真菌症に対しては複数の異なる作用機序をもつ医薬品が利用可能であり、実際の医療上の問題を引き起こすことは考えにくい。

以上より、ヒトがフルジオキシニルを継続的に経口摂取することによって耐性真菌が選択され、保健衛生上の危害を生じる可能性は想定しがたい。

(3) 耐性の伝達について

細菌間にみられるような耐性の伝達については、接合伝達はプラスミドや転移遺伝子等により、薬剤に対する特異的耐性遺伝子が同種及び異種菌間で伝達されることが一般的である。真菌においては、無性、有性生殖により子孫に遺伝形質が遺伝していくことはあっても、細菌のように薬剤耐性遺伝子が特異的に伝達されることは報告されていない。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬・添加物「フルジオキソニル」の食品健康影響評価を実施した。

ラットに経口投与されたフルジオキソニルの吸収は比較的速やかであり、投与後 24 時間で 75~90% TAR が糞尿中に排泄された。主要排泄経路は糞中であつた。胆汁中への排泄は、投与後 48 時間で約 67% TAR であり、約 77% TAR が腸管から循環系に吸収されるものと推定された。臓器・組織への蓄積性は認められなかつた。糞中では親化合物が、尿及び胆汁中では代謝物 B、C、D、E 等が検出された。ラットにおける主要代謝経路は、①ピロール環の 2 位における酸化及び抱合 (B 及び C の生成)、②ピロール環の 5 位における酸化及び抱合 (D 及び F の生成)、③フェニル基の水酸化 (E の生成) であると推定された。

稲を用いた植物体内運命試験では、収穫時の植物体の残留放射能は 0.002 mg/kg 以下と極めて低かつた。小麦、ぶどう等を用いた植物体内運命試験では、植物体中の残留放射能の主要成分は親化合物であり、G、H、I、M、P 等多数の代謝物が同定されたが、いずれも少量であつた。植物における主要代謝経路は、①ピロール環の酸化 (G、H 及び P の生成)、②ピロール環の開裂 (I、J、K、M、R 及び T の生成)、③G のピロール環の還元及びその後の酸化 (L の生成)、④グルコース抱合 (N 及び Q の生成) であると推定された。

各種毒性試験結果から、フルジオキソニル投与による影響は主に肝臓、腎臓及び血液に認められた。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フルジオキソニル (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 23 に示されている。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 6.2 mg/kg 体重/日であつたが、より長期の 1 年間慢性毒性試験における無毒性量は 33.1 mg/kg 体重/日であつた。この差は用量設定間隔の違いによるもので、イヌにおける無毒性量は 33.1 mg/kg 体重/日とするのが妥当と考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験における親動物の無毒性量は P 雌で 17.9 mg/kg 体重/日であつたが、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量は 37 mg/kg 体重/日であつた。この差は 2 世代繁殖試験における用量設定の違いによるものと考えられ、また、同 2 世代繁殖試験における児動物の無毒性量は F₁ で 21.1 mg/kg 体重/日であつたが、体重増加抑制の程度は軽度であり、明確な用量相関関係もみられなかつたことから、ラットにおける無毒性量は 37 mg/kg 体重/日とするのが妥当と考えられた。

以上より、食品安全委員会は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量 33.1 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.33 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.33 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	33.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

農薬としての使用に基づく暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。なお、平成 10～12 年の国民栄養調査結果に基づき試算されるフルジオキシニルの一日あたりの理論的 maximum 一日摂取量は 1,424 μ g であり、ヒトの体重を 50 kg と仮定すると、その ADI 比は 8.6% である。

また、ヒトにおける暴露量及び体内動態も勘案して検討を行った結果、ヒトがフルジオキシニルを継続的に経口摂取することによって耐性菌が選択され、保健衛生上の危害を生じるおそれはないものとする。

表 23 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			農薬抄録	JMPR	米国	豪州 ²⁾	カナダ
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0, 10, 100, 1,000, 7,000, 20,000 ppm	雄: 64 雌: 70	64	雄: 64 雌: 70	7	64
		雄: 0, 0.8, 6.6, 64, 428, 1,280 雌: 0, 1.0, 7.1, 70, 462, 1,290	雄: 慢性腎症等 雌: 体重増加抑制 等	腎臓及び肝臓障害	雌雄: 体重増加抑 制等	肝細胞肥大	肝臓の病理組織学的 変化、体重増加 抑制、臨床化学検 査値及び腎増の病 理学的変化
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 10, 30, 100, 1,000, 3,000 ppm	雄: 37 雌: 44	37	雄: 37 雌: 44	3.7	慢性毒性: 3.7 ³⁾ 発がん性: 113 ³⁾
		雄: 0, 0.37, 1.1, 3.7, 37, 113 雌: 0, 0.44, 1.3, 4.4, 44, 141	雌雄: 体重増加抑 制等	雄: 体重増加抑制、 腎のう胞、腎症 雌: 体重増加抑制	雌雄: 肝細胞肥大 等 肝腫瘍増加 (雌)	着色尿、体重増加 抑制等	雌: 肝病変増加
	2 世代 繁殖試験	0, 30, 300, 3,000 ppm	親動物、児動物 P 雄: 18.9 P 雌: 17.9 F ₁ 雄: 21.1 F ₁ 雌: 22.0	親動物: 21 児動物: 21	親動物、児動物 雄: 22.1 雌: 24.2	親動物: 15 児動物: 15	~20 ³⁾
		P 雄: 0, 1.88, 18.9, 190 P 雌: 0, 1.81, 17.9, 183 F ₁ 雄: 0, 2.06, 21.1, 213 F ₁ 雌: 0, 2.24, 22.0, 227	親動物、雌雄: 体重増加抑制等 児動物: 体重増加 抑制 (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物: 体重増加 抑制 児動物: 体重増加 抑制 (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物、雌雄: 体重増加抑制等 児動物: 体重増加 抑制 (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物: 体重増加 抑制 児動物: 体重増加 抑制 (繁殖能に対する影響 は認められない)	母動物: 体重増加 抑制 児動物: 体重増加 抑制 (繁殖能に対する影響 は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)				
			農薬抄録	JMPR	米国	豪州 2)	カナダ
	発生毒性試験	0、10、100、1,000	母動物：100 胎児：1,000 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)	母動物：100 胎児：1,000 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)	母動物：100 胎児：100 母動物：体重増加抑制等 胎児：腎盂拡張 (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：1,000 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)	母動物：100 胎児：100 母動物：体重増加抑制等 胎児：腎盂拡張 (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、100、1,000、3,000、7,000 ppm	雄：445 雌：559	450	雄：445 雌：559	14	445
		雄：0、13、139、144、445、1,050 雌：0、19、17.0、178、559、1,310	雌雄：尿細管腎症等	雌雄：腎症等	雌雄：肝比重量増加等	着色尿	雌雄：臨床化学検査値及び肝臓の病理組織学的変化を伴う肝重量増加
	18カ月間 発がん性 試験①	0、10、100、1,000、3,000 ppm	雄：112 雌：133	112	雄：11.3 雌：133	11.3	慢性毒性：360 発がん性：851 3)
		雄：0、1.1、11.3、112、360 雌：0、1.4、13.5、133、417	雌雄：脾臓腫大等 (発がん性は認められない)	肝重量増加、胸腺及び脾臓腫大 (発がん性は認められない)	雄：保定時の痙攣 雌：肝絶対重量増加、肝腫大 リンパ腫増加傾向(雌)	着色尿、MCHC減少等 リンパ腫増加傾向(雌)	雄：食餌効率低下、肝重量増加、肝臓の壊死、胆管増生、雌雄：腎臓石灰化、腎症 (発がん性は認められない) *試験①②の総合評価

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			農薬抄録	JMPR	米国	豪州 ²⁾	カナダ
	18 カ月間 発がん性 試験②	0, 3, 30, 5,000, 7,000 ppm	(最大耐量) 雌雄: 5,000	3.3	雄: 590 雌: 715	3.3	
		雄: 0, 0.33, 3.3, 590, 851 雌: 0, 0.41, 4.1, 715, 1,010	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	
			*試験①②の総合評価で、無毒性量は雄: 112, 雌: 133	*試験①②の総合評価で、無毒性量は 112			
ウサギ	発生毒性 試験	0, 10, 100, 300	母動物: 100 胎児: 300 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)	母動物: 100 胎児: 300 母動物: 体重増加抑制、摂餌量減少 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物: 10 胎児: 300 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)	母動物: 10 胎児: 300 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)	母動物: 100 ³⁾ 胎児: 300 ³⁾ 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	0, 200, 2,000, 15,000/10,000 ppm 雄: 0, 6.2, 60.0, 291 雌: 0, 6.2, 59.3, 337	雌雄: 6.2 雌雄: 下痢	59 貧血、T.Chol 増加	雌雄: 5 雌雄: 下痢	6.2 下痢等	5 ³⁾ 下痢
	1 年間 慢性毒性 試験	0, 100, 1,000, 8,000 ppm 雄: 0, 3.1, 33.1, 298 雌: 0, 3.3, 35.5, 331	雄: 33.1 雌: 35.5 雌雄: 体重増加抑制等	33 体重増加抑制、T.Chol 増加等	雄: 33.1 雌: 3.3 雌雄: 体重増加抑制	3.1 体重増加抑制等	33.1 体重増加抑制、臨床化学検査値及び肝臓の変化

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			農薬抄録	JMPR	米国	豪州 ²⁾	カナダ
	ADI (cRfD)		NOAEL : 33.1 SF : 100 ADI : 0.33	NOAEL : 37 SF : 100 ADI : 0.4	NOAEL : 3.3 UF : 100 cRfD : 0.03	NOEL : 3.7 SF : 100 ADI : 0.03 NOEL : 3.1 SF : 100 ADI : 0.03	NOEL : 3.7 SF : 100 ADI : 0.037
	ADI (cRfD) 設定根拠資料		イヌ 1年間慢性 毒性試験	ラット 2年間慢性 毒性/発がん性併合 試験	イヌ 1年間慢性 毒性試験	ラット 2年間慢性 毒性/発がん性併合 試験 イヌ 1年間慢性 毒性試験	ラット 2年間慢性 毒性/発がん性併合 試験

NOAEL : 無毒性量 SF : 安全係数 UF : 不確実係数 ADI : 一日摂取許容量 cRfD : 慢性参照用量 NOEL : 無影響量

1) : 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

2) : 豪州の無毒性量欄の数値はすべて NOEL である。

3) : NOEL

注) EU においては、2007 年にフルジオキシニルの評価が行われており、ラット 2年間慢性毒性/発がん性併合試験を根拠として、NOAEL : 37 mg/kg 体重/日、SF : 100、ADI : 0.37 との評価がなされている。

<別紙1：代謝物/分解物等略称>

記号	名称 (略称)	化学名
B		2-β-グルクロニル-4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル
C		4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル-硫酸
D		4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5-β-D-グルクロニル-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル
E		4-(2,2-ジフルオロ-7-β-グルクロニル-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル
F	ピロール環の5位スルホニル体	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)ピロール-3-カルボニトリル-5-硫酸
G	ピロール環の2位酸化、5位ヒドロキシル体 または2位ヒドロキシル、5位酸化体 (フルジオキソニルの酸化体)	1,5-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-2 <i>H</i> -ピロール-2-オン-3-カルボニトリル または、その異性体 1,2-ジヒドロ-2-ヒドロキシ-4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5 <i>H</i> -ピロール-5-オン-3-カルボニトリル
H	1-ヒドロキシピロールの2,5ジオン体 (CGA265378の酸化体)	1-ヒドロキシ-4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-2,5-ジオン-3-カルボニトリル
I	CGA308103	α-ヒドロキシ-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-アセトアミド
J	ピロール環の酸化開裂体	2-シアノ-3-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-3-オキソ-プロパンアミド
K	CGA192155	2-2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-カルボン酸
L	ピロール環の2,5位酸化、3位のカルボキシル体	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-2,5-ジオクソ-3-ピロリジンカルボキシル酸
M	プロピアンアミド体	2-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-3-シアノ-3-オクソ-プロピオンアミド
N	CGA308103(代謝物I)の配糖体	α-o-グルコシル-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-アセトアミド
O	青色物質	
P	CGA265378 2,5-ジケトン	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-2,5-ジオン-3-カルボニトリル
Q	酸化フルジオキソニルの糖抱合体及び微量代謝物	
R	CGA339833	シス-3-(アミノカルボニル)-2-シアノ-3-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-オキサレンカルボン酸
S	CGA308565	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1 <i>H</i> -2,5-ジオクソ-3-ピロリジンカルバニトリル
T	CGA344623	3-(アミノカルボニル)-2-シアノ-2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオクソ-プロパン酸
U	CGA335892	4-(2,2-ジフルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イル)-1-ヒドロキシ-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル

記号	名称 (略称)	化学名
V	CGA335892(代謝物 U)の 硫酸抱合体	
W	CGA344624	2-(2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イル)-2- オクソアセトアミド
X	SYN518576	4-(2,2-ジフルオロ-7-ヒドロキシベンゾ[1,3]ジオキソ- ール-4-イル)-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル
/	SYN518577	4-(2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イル)-2- ヒドロキシ-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル
/	SYN518578	4-(2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イル)-5- ヒドロキシ-1 <i>H</i> -ピロール-3-カルボニトリル
Y	SYN518577 または SYN518578 の グルクロン酸抱合体	
Z	SYN518577 または SYN518578 の 硫酸抱合体	
AA		(原体混在物)
BB		(原体混在物)
CC		(原体混在物)

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
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
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
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)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
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	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
NA	ノルアドレナリン
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績（農薬としての使用）>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					フルジオキシニル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 1991年度	2	6.6 g ai/L WP 乾燥種籾重の3% 吹き付け	1	140	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				171	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稻 (稲わら) 1991年度	2	6.6 g ai/L WP 乾燥種籾重の3% 吹き付け	1	140	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				171	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
水稻 (玄米) 1991年度	2	50 g ai/L WP 乾燥種籾重の 0.5%種子粉衣 (湿粉衣)	1	140	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				171	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稻 (稲わら) 1991年度	2	50 g ai/L WP 乾燥種籾重の 0.5%種子粉衣 (湿粉衣)	1	140	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				171	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
水稻 (玄米) 1991年度	2	2.5g ai/L WP 10分間浸漬	1	140	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				171	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稻 (稲わら) 1991年度	2	2.5g ai/L WP 10分間浸漬	1	140	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				171	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
水稻 (玄米) 1991年度	2	0.25 g ai/L WP 24時間浸漬	1	139	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				170	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稻 (稲わら) 1991年度	2	0.25 g ai/L WP 24時間浸漬	1	139	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				170	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
いんげん [露地] (乾燥子実) 1998年度	4	600 g ai/ha SC	3	1	0.015	0.014	0.012	0.011
				3	0.018	0.018	0.011	0.011
				7	0.016	0.016	0.010	0.009
			3	1	0.083	0.080	0.058	0.056
				3	0.065	0.064	0.050	0.048
				7	0.064	0.062	0.055	0.054
			3	7	0.014	0.014	0.008	0.008
				14	0.008	0.008	0.007	0.006
				21	0.007	0.007	0.006	0.006
			3	7	0.007	0.006	0.009	0.009
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
キャベツ [露地] (葉球) 1994年度	2	50 g ai/L WP 種子重量の0.5% 種子粉衣(湿粉衣)	1	80	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				133	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					フルジオキサニル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ [露地] (葉球) 1999年度	2	50 g ai/L WP 種子重量の0.5% 種子粉衣(湿粉衣)	4	3	0.263	0.257	0.046	0.040
				7	0.073	0.070	<0.005	<0.005
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		400 g ai/ha SC	4	3	0.169	0.166	0.297	0.286
				7	0.305	0.304	0.060	0.054
				14	0.019	0.018	<0.005	<0.005
トマト [施設] (果実) 1994年度	2	50 g ai/L WP 種子重量の0.5% 種子粉衣(湿粉衣)	4	1	0.103	0.098	0.139	0.136
				6	0.092	0.089	0.111	0.108
				6	0.115	0.112	0.058	0.057
				6	0.174	0.172	0.058	0.057
		600 g ai/ha SC	6	1	0.392	0.384	0.694	0.690
				6	0.376	0.370	0.547	0.538
				6	0.287	0.271	0.210	0.206
				6	0.126	0.125	0.091	0.088
なす [施設] (果実) 1994年度	2	600 g ai/ha SC	5	3	0.069	0.066	0.422	0.404
				5	0.123	0.118	0.247	0.236
				5	0.060	0.059	0.021	0.020
				5	0.017	0.016	0.023	0.022
				3	0.378	0.369	0.471	0.468
				5	0.312	0.308	0.667	0.660
				5	0.358	0.345	0.430	0.420
				5	0.134	0.129	0.205	0.202
きゅうり [施設] (果実) 1994年度	2	500~600 g ai/ha SC	5	3	0.346	0.343	0.420	0.416
				5	0.368	0.362	0.456	0.451
				5	0.235	0.230	0.370	0.368
				5	0.104	0.098	0.125	0.122
				3	0.603	0.582	0.699	0.678
				5	0.716	0.696	0.712	0.701
				5	0.375	0.371	0.354	0.351
				5	0.145	0.140	0.142	0.142
ほうれん草 [施設] (茎葉) 1992年度	2	50 g ai/L WP 種子重量の0.5% 種子粉衣(湿粉衣)	1	28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				35	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				38	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
たまねぎ (鱗茎) 1996年度	2	300 g ai/ha SC	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
たまねぎ (鱗茎) 2002年度	2	0.4 g ai/L SC 5分間苗浸漬	4	1	<0.005	<0.005	0.005	0.005
				3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		300 g ai/ha SC	4	1	0.014	0.014	0.011	0.010
				3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
たまねぎ (鱗茎) 2003年度	2	0.4 g ai/L SC 苗浸漬 230~460 ai/ha WG	4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					フルジオキサニル				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
にら (茎葉) 2000~2001 年度	2	150 g ai/ha SC	1	3	1.88	1.82	1.81	1.82	
				7	0.64	0.63	0.46	0.44	
				14	0.30	0.30	0.30	0.30	
			1	3	4.92	4.86	6.14	5.97	
				7	0.55	0.54	0.72	0.70	
				14	0.22	0.12	0.25	0.24	
さやえんどう [施設] (さや) 2004年度	2	400 g ai/ha SC	2	1	/	/	0.50	0.48	
				3	/	/	0.49	0.48	
				7	/	/	0.43	0.42	
				3	1	/	/	0.71	0.71
				3	3	/	/	0.48	0.46
				3	7	/	/	0.29	0.29
			2	1	/	/	2.07	2.02	
				3	/	/	1.65	1.62	
				7	/	/	0.26	0.26	
				3	1	/	/	2.28	2.21
				3	3	/	/	0.54	0.52
				3	7	/	/	0.48	0.46
未成熟いんげん [施設] (さや) 1998年度	2	600 g ai/ha SC	3	1	1.62	1.60	1.14	1.12	
				3	0.809	0.805	0.790	0.764	
				7	0.157	0.156	0.119	0.118	
			3	1	0.753	0.734	0.306	0.302	
				3	0.643	0.626	0.304	0.302	
				7	0.301	0.296	0.090	0.087	
未成熟ささげ [露地] (さや) 2004年度	2	400 g ai/ha SC	3	1	0.91	0.90	/	/	
				3	0.22	0.22	/	/	
				7	<0.05	<0.05	/	/	
			3	1	1.28	1.26	/	/	
				3	0.56	0.55	/	/	
				7	0.23	0.22	/	/	
えだまめ [施設] (さや) 2005年度	2	400 g ai/ha SC	3	1	1.7	1.7	1.2	1.2	
				3	1.4	1.4	1.0	1.0	
				7	1.6	1.6	1.0	1.0	
			3	1	2.8	2.8	2.2	2.2	
				3	2.4	2.4	2.0	2.0	
				7	2.4	2.4	1.6	1.6	
ふき [施設] (茎部) 2003年度	2	300 g ai/ha SC	2	7	0.72	0.72	0.41	0.41	
				14	0.43	0.42	0.10	0.10	
				21	0.21	0.21	0.02	0.02	
			2	7	0.78	0.78	0.70	0.70	
				14	0.11	0.11	0.56	0.56	
				21	<0.03	<0.03	0.50	0.50	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					フルジオキサニル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん [施設・無袋] (果肉) 1998年度	2	460~920 g ai/ha WG	3	7	0.022	0.022	0.013	0.012
				14	0.005	0.005	0.006	0.006
				21	0.005	0.005	0.005	0.005
			3	7	0.017	0.016	0.011	0.010
				14	0.012	0.012	0.005	0.005
				21	0.024	0.023	0.011	0.010
温州みかん [施設・無袋] (果皮) 1998年度	2	460~920 g ai/ha WG	3	7	2.84	2.83	1.68	1.67
				14	3.45	3.36	1.38	1.38
				21	3.79	3.77	1.23	1.22
			3	7	3.84	3.84	1.63	1.60
				14	3.32	3.30	1.37	1.30
				21	2.99	2.97	1.38	1.36
なつみかん [露地・無袋] (果実) 2000年度	2	460~575 g ai/ha WG	2	45	0.21	0.20	0.27	0.26
				60	0.24	0.24	0.19	0.19
				91	0.19	0.18	0.12	0.12
			2	45	0.27	0.27	0.26	0.26
				60	0.12	0.11	0.19	0.17
				90	0.12	0.12	0.11	0.10
なつみかん [露地・無袋] (果肉) 2000年度	2	460~575 g ai/ha WG	2	45	0.007	0.006	<0.005	<0.005
				60	0.006	0.006	<0.005	<0.005
				91	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	45	0.007	0.007	<0.005	<0.005
				60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
なつみかん [露地・無袋] (果皮) 2000年度	2	460~575 g ai/ha WG	2	45	0.78	0.75	0.942	0.876
				60	0.79	0.77	0.664	0.635
				91	0.63	0.60	0.414	0.410
			2	45	1.03	1.00	0.947	0.916
				60	0.40	0.38	0.673	0.608
				90	0.41	0.40	0.382	0.356
すだち [露地・無袋] (果実) 2000年度	1	460 g ai/ha WG	2	44			0.038	0.032
				59			0.014	0.014
				90			<0.005	<0.005
かぼす [露地・無袋] (果実) 2000年度	1	460 g ai/ha WG	2	45			0.044	0.042
				60			<0.005	<0.005
				90			0.059	0.058
ゆず [露地・無袋] (果実) 2000年度	1	845~958 g ai/ha WG	2	45			<0.159	<0.155
				60			0.173	0.162
				90			0.177	0.161

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					フルジオキシニル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
うめ (果実) 2002年度	2	345~460 g ai/ha ^{WG}	2	30	0.150	0.050	0.128	0.124
				45	0.030	0.029	0.034	0.032
				60	<0.005	<0.005	0.008	0.008
			2	29	0.522	0.516	0.768	0.764
				45	0.146	0.142	0.133	0.130
				60	<0.005	<0.005	0.010	0.010
いちご [施設] (果実) 1996年度	2	267 g ai/ha ^{SC}	1	1	0.467	0.460	0.306	0.302
				2	0.815	0.810	0.628	0.604
				3	0.726	0.724	0.480	0.480
			2	1	0.786	0.782	0.576	0.554
				2	1.44	1.42	1.31	1.30
				3	1.45	1.41	1.35	1.32
	2	400 g ai/ha ^{SC}	1	1	0.693	0.682	0.811	0.789
				2	1.00	0.999	1.25	1.20
				3	1.07	1.04	0.990	0.979
			2	1	1.475	1.35	0.818	0.806
				2	1.22	1.21	1.38	1.37
				3	1.53	1.47	1.22	1.18
ぶどう [施設] (果実) 1999年度	2	345~460 g ai/ha ^{WG}	2	30	0.818	0.810	0.681	0.632
				45	1.18	1.18	1.75	1.64
				60	0.176	0.172	0.076	0.076
			3	7	0.948	0.940	1.33	1.25
				14	0.463	0.460	1.20	1.014
				21	0.430	0.418	0.95	0.93

注) WP:水和剤、SC:フロアブル剤、WG:顆粒水和剤

・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。

<別紙 4：作物残留試験成績（添加物としての使用）>

(1)かんきつ類

表 1-1. オレンジ

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用 回数	防かび処理量 ¹⁾ 処理方法	分析結果 (mg/kg) ²⁾	
				最大値	最小値
オレンジ (バレンシア) 2001年	米国 フロリダ州	1	2.2g ai/L Dip 処理	1.56	1.28
			2.4g ai/L Dip 処理 (ワックス未処 理)	0.96	0.85
	米国 カリフォルニア州	1	2.4g ai/L Dip 処理	3.39	2.21
			2.4g ai/L Dip 処理	全果実：2.99 果皮：1.92 果肉：3.35	1.41 0.55 0.92
	米国 フロリダ州	1 +	2.2+2.4g ai/L Dip 処理	1.98	1.40
	米国 カリフォルニア州	1 +	2.4+2.4g ai/L Dip 処理	2.96	2.86
		0.097g ai/kg 果実 Spray 処理	0.49	0.48	
		1 +	0.098+0.097g ai /kg 果実 Spray 処理	0.70	0.41
	オレンジ (バレンシア) 2002年	米国 カリフォルニア州	1	0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実：0.85 果 肉：0.08
0.004g ai/kg 果実 Spray 処理				全果実：1.0 全果実(洗浄後)： 0.19 果 肉：0.11	0.90 0.06 0.05
1 +			0.29g ai/L Drench 処理 +	冷蔵 6 日後： 0.58 冷蔵 14 日後： 0.60	0.33 0.35
1			0.001g ai/kg 果実 Spray 処理		
1 +			0.61g ai/L Drench 処理 +	冷蔵 6 日後： 0.71 冷蔵 14 日後： 0.72	0.53 0.2
1			0.002g ai/kg 果実 Spray 処理		

表 1-2. レモン

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用 回数	防かび処理量 ¹⁾ 処理方法	分析結果 (mg/kg) ²⁾	
				最大値	最小値
レモン (ユーレカ) 2001年	米国 カリフォルニア州	1	2.4kg ai/L Dip 処理	3.29	2.45
			2.4g ai /L Dip 処理 (ワックス未処理)	1.39	0.64
			2.4+2.4g ai/L Dip 処理	4.28	2.01
			0.093g ai/kg 果実 Spray 処理	0.54	0.53
				果実 : 0.65 ジュース : <0.02 オイル : 39.7 絞り粕 : 1.39	
			0.10g ai/kg 果実 Spray 処理	1.14	1.01
		0.10g ai/kg 果実 Spray 処理 (ワックス未処理)	0.47	0.46	
1 + 1	0.105+0.102g ai /kg 果実 Spray 処理	1.01	0.65		

表 1-3. レモン

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用 回数	防かび処理量 ¹⁾ 処理方法	分析結果 (mg/kg) ²⁾		
				最大値	最小値	
レモン (ユーレカ) 2004年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Drench 処理	処理当日 (洗浄前): 1.1	0.80	
				30-31日後 (洗浄後): 1.4		0.72
		1 + 1	0.61g ai/L Drench 処理 + 14日間冷蔵保存 + 0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日 (洗浄後): 0.55	0.46	
				30-31日後 (洗浄後): 1.1		0.44
				処理当日: 2.1 14日後 (洗浄後): 1.5		2.1 1.2
1 + 1	0.61g ai/L Drench 処理 + 14日間冷蔵保存 + 0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日: 1.7 14日後 (洗浄後): 1.8	1.3 1.6			
		処理当日: 2.5 14日後 (洗浄後): 2.1	2.0 2.1			

表 1-4. グレープフルーツ

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用 回数	防かび処理量 ¹⁾ 処理方法	分析結果(mg/kg) ²⁾	
				最大値	最小値
グレープフルーツ (ルビーレッド) 2001年	米国 カリフォルニア州 及びテキサス州	1	2.4g ai/L Dip 処理	6.79	3.43
			2.4g ai/L Dip 処理 (ワックス未処理)	1.42	0.92
		1 +	2.4g ai/L Dip 処理 +	6.85	4.25
	米国 カリフォルニア州	1	0.099g ai/kg 果実 Spray 処理	1.28	0.61
			0.10g ai/kg 果実 Spray 処理	0.62	0.40
		1 +	0.10g ai/kg 果実 Spray 処理 +	0.55	0.49
グレープフルーツ (Marsh) 2004年	米国 カリフォルニア 州及びテキサス 州	1	0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実: 0.92 果 肉: 0.04	0.05 <0.02
		1	0.004g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実: 1.5 全果実(洗淨 後): 0.58 果 肉: 0.09	1.5 0.52 0.09

(2) 核果類

表 2-1. おうとう

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用 回数	防かび処理量 ¹⁾ 処理方法	分析結果 (mg/kg) ²⁾		
				最大値	最小値	
おうとう (Bing) 1998年	米国 カリフォルニア州	1	0.21g ai/L Dip 処理	0.19	0.08	
			0.29g ai/L Dip 処理	0.42	0.15	
			0.61g ai/L Dip 処理	0.78	0.11	
おうとう (Hedelfingen) 1998年	米国 ミシガン州	1	0.21g ai/L Dip 処理 (ワックス未処理)	0.15	0.08	
			0.29g ai/L Dip 処理 (ワックス未処理)	0.20	0.19	
			0.61g ai/L Dip 処理 (ワックス未処理)	0.27	0.11	
おうとう (Chinook) 1998年	米国 ワシントン州	1	0.21g ai/L Dip 処理	0.73	0.28	
			0.37g ai/L Dip 処理	0.53	0.44	
			1.29g ai/L Dip 処理	1.23	0.91	
おうとう (Montmorency 及び Bing) 2004年	米国 ニューヨーク市 及び カリフォルニア州	1	0.29g ai/L Dip 処理	1.0	0.75	
				全果実 : 1.7 全果実 (洗浄後) : 1.4	1.4	0.80
				冷蔵 5 日後 : 1.2 冷蔵 10 日後 : 1.3	1.0	0.85
			0.61g ai/L Dip 処理	1.9	1.5	
				全果実 : 1.7 全果実 (洗浄後) : 1.6	1.1	0.96
				冷蔵 5 日後 : 1.7 冷蔵 10 日後 : 1.7	1.4	1.1

表 2-2. もも

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用回数	防かび処理量 ¹⁾ 処理方法	分析結果 (mg/kg) ²⁾	
				最大値	最小値
もも (Goldcrest) 1998年	メキシコ	1	0.21g ai/L Dip 処理	3.6	1.5
もも (Elegant Lady) 1998年	米国 カリフォルニア州	1	0.21g ai/L Dip 処理	冷凍 79 日後 : 0.16	0.10
			0.29g ai/L Dip 処理	冷凍 79 日後 : 0.18	0.05
			0.61g ai/L Dip 処理	冷凍 79 日後 : 0.55	0.19
もも (Jefferson) 1998年	米国 サウスカロライナ州	1	0.21g ai/L Dip 処理	冷凍 68 日後 : 0.21	0.15
			0.29g ai/L Dip 処理	冷蔵 3 日後 : 0.28 冷蔵 7 日後 : 0.30 冷蔵 10 日後 : 0.39 冷凍 68 日後 : 0.37	0.28 0.20 0.34 0.17
			0.61g ai/L Dip 処理	冷凍 68 日後 : 0.49	0.35
			0.060g ai/L Dip 処理	3.8	3.0
もも (Elegant Lady) 2000年	米国 カリフォルニア州	1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理 (少水量)	1.7	1.2
			0.0018g ai/kg 果実 Spray 処理 (少水量)	1.9	1.3
			0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理 (少水量)	2.8	2.7
			0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理 (多水量)	1.8	1.3
			0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	3.9	1.4
もも (Johnboy 及び Elegant Lady) 2003年	米国 ニューヨーク市及 びカリフォルニア州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実 : 5.5 全果実(洗浄後) : 4.3	2.3 1.2

多水量は 100 gal (378.5 L)、少水量は 10-30 gal (37.8-113.6 L)

表 2-3. すもも

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用 回数	防かび処理量 ¹⁾ 処理方法	分析結果 (mg/kg) ²⁾	
				最大値	最小値
すもも (Casselman) 1998年	米国 カリフォルニア州	1	0.21g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後 : 0.12	0.09
			0.29g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後 : 0.05	0.05
			0.60g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後 : 0.10	0.09
			0.00088g ai/kg 果実 Spray 処理	冷凍 60 日後 : 0.14	0.13
			0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 3 日後 : 0.59 冷蔵 7 日後 : 0.47 冷蔵 10 日後 : 0.47 冷凍 60 日後 : 0.47	0.41 0.42 0.17 0.42
			0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	冷凍 60 日後 : 1.06	0.79
すもも (Loyal Diamond 及び Casselman) 2004年	米国 カリフォルニア州 及びニューヨーク 市	1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	0.71	0.19
		1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日 : 1.3 処理当日 (洗浄後) : 1.7	<0.02 0.08
				冷蔵 5 日後 : 1.9	0.31
				冷蔵 15 日後 : 1.7 冷蔵 15 日後 (洗浄後) : 1.3	0.12 0.20
				冷蔵 25 日後 : 1.5	0.24

(3) 仁果類

表 3-1. りんご

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用 回数	防かび処理量 ¹⁾ 処理方法	分析結果(mg/kg) ²⁾	
				最大値	最小値
りんご (ふじ及び Red Delicious) 2001 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	1.1	0.72
			0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	1.7	0.57
	米国 カリフォルニア州 及びワシントン州	1 +	1	0.61g ai/L Dip 処理 +	2.4
りんご (Red Spur Delicious, Red Delicious 及 びマッキントッシュ) 2001 年	米国 アイダホ州、ミシ ガン州及びニュー ジャージー州	1	0.61g ai/L Dip 処理	0.75	0.35
	米国 ワシントン州			全果実 : 1.1 ジュース : 0.10 絞り粕 : 7.3	
りんご (Golden Delicious 及び Empire) 2004 年	米国 カリフォルニア州 及び ニューヨーク市	1 +	0.29g ai/L Dip 処理 +	無洗淨 : 0.73 洗淨後 : 0.30	0.39 <0.02
		1	洗淨 +		
		1	0.025g ai/kg 果実 Spray 処理	0.51	0.05
りんご (Golden Delicious) 2003 年	米国 カリフォルニア州	1 +	0.61g ai/L Dip 処理 +	2.6	2.3
		1	0.025g ai/kg 果実 Spray 処理		

表 3-2. なし

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用 回数	防かび処理量 ¹⁾ 処理方法	分析結果(mg/kg) ²⁾	
				最大値	最小値
なし (Bartlett) 2000年	米国 ニュージャージー州	1	0.48g ai/L Drench 処理	0.76	0.71
			0.48g ai/L Dip 処理	1.2	0.79
なし (Shinko) 2000年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Drench 処理	1.6	1.3
			0.61g ai/L Dip 処理	2.7	1.6
		1 +	0.61g ai/L Dip 処理 +	2.8	2.7
		1	0.60g ai/L Dip 処理		
1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	2.5	1.4		
なし (Anjou) 2000年	米国 ワシントン州 及び アイダホ州	1	0.61g ai/L Drench 処理	3.5	1.1
			0.61g ai/L Dip 処理	1.4	0.67
	米国 ワシントン州	1	0.0029g ai/kg 果実 Spray 処理	1.6	1.3
		1 +	0.61g ai/L Drench 処理 +	1.6	1.5
1	0.0029g ai/kg 果実 Spray 処理				
なし (Bosc 及び Bartlett) 2004年	米国 カリフォルニア州 及び ニューヨーク市	1 +	0.29g ai/L Drench 処理 +	無洗淨 : 0.97 洗淨後 : 0.63	0.42 0.09
			洗淨 +		
		1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理		
なし (Bartlett) 2003年	米国 カリフォルニア州	1 +	0.61g ai/L Dip 処理 +	1.2	1.1
			1		

(4) キウイフルーツ

表 4

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用 回数	防かび処理量 ¹⁾ 処理方法	分析結果(mg/kg) ²⁾	
				最大値	最小値
キウイフルーツ (Hayward) 2000年	米国 カリフォルニア州 及びオレゴン州	1	0.61g ai/L Dip 処理	9.5	4.2
	米国 カリフォルニア州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	13.9	0.6
キウイフルーツ (Hayward) 2004年	米国 カリフォルニア州	1	0.29g ai/L Dip 処理	4.2	0.67
			0.29g ai/L Dip 処理	処理当日 : 5.1 30日後 : 4.5	2.5 3.5
			0.61g ai/L Dip 処理	処理当日 : 7.5 30日後 : 8.0	5.5 3.7

(5) ざくろ

表 5

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用 回数	防かび処理量 ¹⁾ 処理方法	分析結果(mg/kg) ²⁾	
				最大値	最小値
ざくろ (Wonderful) 2002年 及び2003年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	1.13	0.50

¹⁾ フルジオキシニル原体の含量を示す。

²⁾ 特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

<別紙 5 : 推定摂取量>

作物名	ff (g/人/日)	残留基準値案 (mg/kg)			摂取量 (µg/人/日)		
		農薬 ^a	添加物 ^b	案 ^c	農薬 ^{aa}	添加物 ^{bb}	全体 ^{cc}
米 (玄米)	185.1	0.02	—	0.02	3.70	0	3.70
小麦	116.8	0.02	—	0.02	2.34	0	2.34
大麦	5.9	0.02	—	0.02	0.12	0	0.12
ライ麦	0.1	0.02	—	0.02	0.00	0	0.00
とうもろこし	2.5	0.02	—	0.02	0.05	0	0.05
そば	3.7	0.02	—	0.02	0.07	0	0.07
その他の穀類	0.3	0.02	—	0.02	0.01	0	0.01
大豆	56.1	0.4	—	0.4	22.44	0	22.44
小豆類	1.4	0.4	—	0.4	0.56	0	0.56
えんどう	0.3	0.4	—	0.4	0.12	0	0.12
そら豆	0.2	0.4	—	0.4	0.08	0	0.08
らっかせい	0.5	0.01	—	0.01	0.01	0	0.01
その他の豆類	0.1	0.4	—	0.4	0.04	0	0.04
ばれいしょ	36.6	0.02	—	0.02	0.73	0	0.73
さといも	11.6	0.02	—	0.02	0.23	0	0.23
かんしょ	15.7	0.02	—	0.02	0.31	0	0.31
その他のいも類	0.4	0.02	—	0.02	0.01	0	0.01
てんさい	4.5	0.02	—	0.02	0.09	0	0.09
だいこん類の根	45.0	0.02	—	0.02	0.90	0	0.90
だいこん類の葉	2.2	0.02	—	0.02	0.04	0	0.04
かぶ類の根	2.6	0.02	—	0.02	0.05	0	0.05
かぶ類の葉	0.5	10	—	10	5.00	0	5.00
西洋わさび	0.1	0.02	—	0.02	0.00	0	0.00
クレソン	0.1	10	—	10	1.00	0	1.00
はくさい	29.4	2	—	2	58.80	0	58.80
キャベツ	22.8	2	—	2	45.60	0	45.60
芽キャベツ	0.1	2	—	2	0.20	0	0.20
ケール	0.1	10	—	10	1.00	0	1.00
こまつな	4.3	10	—	10	43.00	0	43.00
きょうな	0.3	10	—	10	3.00	0	3.00
ちんげんさい	1.4	10	—	10	14.00	0	14.00
カリフラワー	0.4	2	—	2	0.80	0	0.80
ブロッコリー	4.5	2	—	2	9.00	0	9.00
その他のあぶらな科野菜	2.1	10	—	10	21.00	0	21.00
ごぼう	4.5	0.02	—	0.02	0.09	0	0.09
サルシフィー	0.1	0.02	—	0.02	0.00	0	0.00
アーティチョーク	0.1	0.02	—	0.02	0.00	0	0.00
チコリ	0.1	30	—	30	3.00	0	3.00
エンダイブ	0.1	30	—	30	3.00	0	3.00
しゅんぎく	2.5	30	—	30	75.00	0	75.00
レタス	6.1	30	—	30	183.00	0	183.00
その他のきく科野菜	0.4	30	—	30	12.00	0	12.00
たまねぎ	30.3	0.5	—	0.5	15.15	0	15.15
ねぎ	11.3	5	—	5	56.50	0	56.50
にんにく	0.3	0.02	—	0.02	0.01	0	0.01
にら	1.6	10	—	10	16.00	0	16.00
その他のゆり科野菜	0.9	10	—	10	9.00	0	9.00
にんじん	24.6	0.7	—	0.7	18.45	0	18.45
パースニップ	0.1	0.02	—	0.02	0.00	0	0.00
パセリ	0.1	30	—	30	3.00	0	3.00
セロリ	0.4	0.01	—	0.01	0.00	0	0.00
その他のせり科野菜	0.1	30	—	30	3.00	0	3.00

作物名	ff (g/人/日)	残留基準値案 (mg/kg)			摂取量 (µg/人/日)		
		農薬 ^a	添加物 ^b	案 ^c	農薬 ^{aa}	添加物 ^{bb}	全体 ^{cc}
トマト	24.3	2	—	2	48.60	0	48.60
ピーマン	4.4	0.01	—	0.01	0.04	0	0.04
なす	4.0	2	—	2	8.00	0	8.00
その他のなす科野菜	0.2	0.01	—	0.01	0.00	0	0.00
きゅうり	16.3	2	—	2	32.60	0	32.60
かぼちゃ	9.4	0.01	—	0.01	0.09	0	0.09
しろり	0.3	0.01	—	0.01	0.00	0	0.00
すいか	0.1	0.03	—	0.03	0.00	0	0.00
メロン類果実	0.4	0.03	—	0.03	0.01	0	0.01
まくわり	0.1	0.03	—	0.03	0.00	0	0.00
その他のうり科野菜	0.5	0.02	—	0.02	0.01	0	0.01
ほうれんそう	18.7	2	—	2	0.37	0	0.37
しょうが	0.6	0.02	—	0.02	0.01	0	0.01
未成熟えんどう	0.6	5	—	5	3.00	0	3.00
未成熟いんげん	1.9	5	—	5	9.50	0	9.50
えだまめ	0.1	5	—	5	0.50	0	0.50
その他の野菜	12.6	10	—	10	378.00	0	378.00
みかん	41.6	0.1	—	0.1	4.16	0	4.16
なつみかんの果実全体	0.1	1	10	10	0.10	1.00	1.00
レモン	0.3	1	10	10	0.30	3.00	3.00
オレンジ	0.4	1	10	10	0.40	4.00	4.00
グレープフルーツ	1.2	1	10	10	1.20	12.00	12.00
ライム	0.1	1	10	10	0.10	1.00	1.00
その他のかんきつ類果実	0.4	1	10	10	0.40	4.00	4.00
りんご	35.3	—	5	5	0	176.50	176.50
西洋なし	0.1	—	5	5	0	0.50	0.50
マルメロ	0.1	—	5	5	0	0.50	0.50
びわ	0.1	—	5	5	0	0.50	0.50
もも	0.5	2	5	5	1.00	2.50	2.50
ネクタリン	0.1	2	5	5	0.20	0.50	0.50
あんず	0.1	2	5	5	0.20	0.50	0.50
すもも	0.2	2	5	5	0.40	1.00	1.00
うめ	1.1	0.5	5	5	0.55	5.50	5.50
おうとう	0.1	—	5	5	0	0.50	0.50
いちご	0.3	5	—	5	1.50	0	1.50
ラズベリー	0.1	5	—	5	0.50	0	0.50
ブラックベリー	0.1	5	—	5	0.50	0	0.50
ブルーベリー	0.1	2	—	2	0.20	0	0.20
ハuckleベリー	0.1	2	—	2	0.20	0	0.20
その他のベリー類果実	0.1	5	—	5	0.20	0	0.20
ぶどう	5.8	5	—	5	29.00	0	29.00
キウイ	31.4	—	20	20	0	36.00	36.00
その他の果実(ざくろ)	3.9	—	5	5	0	19.50	19.50
ひまわりの種子	0.1	0.01	—	0.01	0.00	0	0.00
べにばなの種子	0.1	0.01	—	0.01	0.00	0	0.00
綿実	0.1	0.05	—	0.05	0.00	0	0.00
なたね	8.4	0.02	—	0.02	0.00	0	0.00
その他のオイルシード	0.1	0.05	—	0.05	0.00	0	0.00
その他のナッツ	0.1	0.2	—	0.2	0.00	0	0.00
みかんの皮	0.1	10	—	10	1.00	0	1.00
その他のスパイス	0.1	10	—	10	0.00	0	0.00
その他のハーブ	0.1	10	—	10	1.00	0	1.00

作物名	ff (g/人/日)	残留基準値案 (mg/kg)			摂取量 (μg/人/日)		
		農薬 ^a	添加物 ^b	案 ^c	農薬 ^{aa}	添加物 ^{bb}	全体 ^{cc}
陸棲哺乳類の肉類	57.5	0.01	—	0.01	0.58	0	0.58
陸棲哺乳類の乳類	142.7	0.01	—	0.01	1.43	0	1.43
家禽の肉類	20.2	0.01	—	0.01	0.20	0	0.20
家禽の卵類	40.2	0.05	—	0.05	2.01	0	2.01
		合計 (mg)			1,160	269	1,424

ff: 平成 10 から 12 年の国民栄養調査の結果に基づく農産物摂取量

a: 農薬として使用した場合、食品中に残留する最大量から提案する残留基準値案

b: 添加物として使用した場合、食品中に残留する最大量から提案する使用基準案

c: 残留基準値案 (食品中に残留する最大残留量から提案する基準値、農薬および添加物の両使用法を含む)

aa: 農薬としての残留基準値案に作物摂取量を乗じた値 (農薬として使用された場合の最大摂取量)

bb: 添加物としての使用基準案に作物摂取量を乗じた値 (添加物として使用された場合の最大摂取量)

cc: 残留基準値案に作物摂取量を乗じた値 (最大摂取量)

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)の一部を改正する件(平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号)
- 2 農薬抄録 フルジオキシニル(殺菌剤)(平成19年3月12日改訂): シンジェンタジャパン株式会社、一部公表予定
- 3 JMPR: Pesticide residues in food - 2004, Toxicological evaluation, Fludioxonil 47-84
- 4 JMPR: Pesticide residues in food 2004, Evaluations Part I - Residues 183-386
- 5 US EPA: Health Effects Division (HED) Risk Assessment (2003)
- 6 US EPA: Federal Register/Vol.65, No.251, 82927~82937 (2000)
- 7 US EPA: Federal Register/Vol.67, No.149, 50354~50362 (2002)
- 8 US EPA: Federal Register/Vol.69, No.188, 58084~58091 (2004)
- 9 豪州 APVMA 評価書 (Summary)、1997年
- 10 カナダ PMRA 評価書 (2006年)
- 11 食品健康影響評価について
(URL: <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-fludioxonil-190626.pdf>)
- 12 第196回食品安全委員会
(URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai196/index.html>)
- 13 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/sougou2_dai22/index.html)
- 14 第23回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL: http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai23/index.html)
- 15 第45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_dai45/index.html)
- 16 フルジオキシニル 指定要請資料概要: シンジェンタジャパン株式会社 未公表
- 17 食品健康影響評価について
(URL: http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-fludioxonil_201121.pdf)
- 18 第264回食品安全委員会
(URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai264/index.html>)
- 19 第65回食品安全委員会添加物専門調査会
(URL: <http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai65/index.html>)
- 20 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)
- 21 第67回食品安全委員会添加物専門調査会
(URL: <http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai67/index.html>)
- 22 第69回食品安全委員会添加物専門調査会
(URL: <http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai69/index.html>)
- 23 第52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_dai52/index.html)

24 第 73 回食品安全委員会添加物専門調査会

(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai73/index.html>)

25 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

26 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

27 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

28 第 69 回食品安全委員会添加物専門調査会 資料 1-1

(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai69/tenkabutu69-siryoul-1.pdf>)

29 Di Santo R, Costi R, Artico M, Massa S, Lampis G, Deidda D, et al: Pyrrolnitrin and related pyrroles endowed with antibacterial activities against *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorg Med Chem Lett*. 1998; 8(20): 2931-6

30 van Pée KH, Ligon JM: Biosynthesis of pyrrolnitrin and other phenylpyrrole derivatives by bacteria. *Nat Prod Rep* 2000; 17(2): 157-64

31 Tripathi RK, Gottlieb D: Mechanism of action of the antifungal antibiotic pyrrolnitrin. *J Bacteriol* 1969; 100(1): 310-8

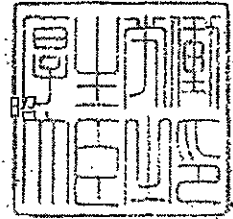
32 Ochiai N, Fujimura M, Oshima M, Motoyama T, Ichiishi A, Yamada-Okabe H, et al: Effects of iprodione and fludioxonil on glycerol synthesis and hyphal development in *Candida albicans*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2002 ; 66(10): 2209-15.

厚生労働省発食安0723第1号

平成22年7月23日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



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

ジクロスラム

平成22年8月18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22年7月23日付け厚生労働省発食安0723第1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ラムに係る食品規格（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)

ジクロスラム

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

1. 概要

(1) 品目名：ジクロスラム [Diclosulam (ISO)]

(2) 用途：除草剤

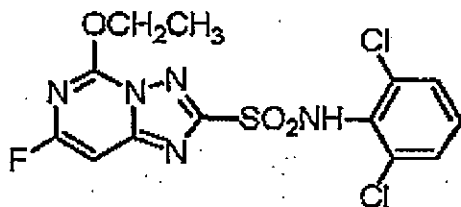
ジクロスラムはトリアゾロピリミジン環を有する除草剤である。植物体内での分岐鎖アミノ酸の生合成酵素であるアセトラクテートシンターゼを阻害する。

(3) 化学名

2',6'-dichloro-5-ethoxy-7-fluoro[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine-2-sulfonanilide (IUPAC)

N-(2,6-dichlorophenyl)-5-ethoxy-7-fluoro[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine-2-sulfonanilide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₃ H ₁₀ Cl ₂ FN ₅ O ₃ S
分子量	406
水溶解度	6mg/L (25°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 0.85 (pH7)

(米国評価書より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

本剤の海外における適用の範囲及び使用方は以下のとおり。

【海外における使用方法（米国）】 84%顆粒水和剤

作物名	適用雑草	使用量	使用時期	使用方法
らっかせい	オナモミ、シロザ、カヤツリグサ科、ヒユ属 パルマアマランス、アメリカキシゴジカ、ア	0.016～ 0.024lb ai/A	播種前2週間～ 播種後2日間	散布
大豆	オビユ、ホナガアオゲイトウ、アノダクリスタータ、トウダイグサ属、ベルベツトリーフ	0.024～ 0.032lb ai/A	播種前2週間～ 播種後2日間	散布

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

ジクロスラム

②分析法の概要

試料からアセトン又はアセトン・0.1mol/L 塩酸(9:1)で抽出し、濃縮乾固した後、リン酸緩衝液 (pH7) に溶解し、イソオクタン又はヘキサンで洗浄して脱脂する。塩酸性としてC18 ミニカラムで精製した後、トリメチルシリルジアゾメタンでメチル化する。N-エチルジクロスラム (内標) を含むトルエンに転溶し、ガスクロマトグラフ/質量分析計 (GC/MS) を用いて定量する。

定量限界：0.01ppm 検出限界：0.003ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADIの評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたジクロスラム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：5mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(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：0.05mg/kg 体重/day

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国において大豆、らっかせいに基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ジクロスラムとする。

食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質としてジクロスラム(親化合物のみ)を設定している。

米国評価書においては、農産物中の暴露評価対象物質としてジクロスラム(親化合物のみ)を設定している。

(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ジクロスラム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行った。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	0.0
幼小児(1~6歳)	0.1
妊婦	0.0
高齢者(65歳以上)	0.0

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

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

ジクロラム海外作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	経過日数	
大豆	24	84%顆粒水和剤	0.031-0.047 lb ai/A 発芽前又は発芽後処理	125-158日	<0.003(#) ^{注2)} (n=81)
らっかせい	11	84%顆粒水和剤	0.055 lb ai/A (0.031+0.024 lb ai/A) 発芽前及び発芽後処理	16-32日	<0.003(#) (n=22)

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日付け「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) (#)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。なお、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。

農薬名

ジクロスラム

(別紙2)

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
大豆	0.02	0.02		0.020	アメリカ	【<0.003,<0.003】(米国)
らっかせい	0.02	0.02		0.020	アメリカ	【<0.003】(米国)

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

(別紙3)

ジクロスラム推定摂取量 (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
大豆	0.02	1.1	0.7	0.9	1.2
らつかせい	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
計		1.1	0.7	0.9	1.2
ADI比 (%)		0.0	0.1	0.0	0.0

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17年11月29日 残留農薬基準告示
平成19年 6月 5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年12月11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22年 7月23日 薬事・食品衛生審議会への諮問
平成22年 7月30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
佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
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
永山 敏廣 東京都健康安全研究センター医薬品部長
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 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
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)

ジクロスタム

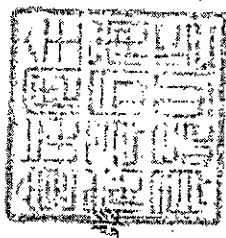
食品名	残留基準値 ppm
大豆	0.02
らっかせい	0.02



府食第1536号
平成20年12月11日

厚生労働大臣

外務 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19年6月5日付け厚生労働省発食支第0605067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ロラムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりです。このため、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

ジクロロラムの一日摂取許容量を0.05 mg/kg体重/日と設定する。

農薬評価書

ジクロラム

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	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) 排泄	7
(2) 体内分布	8
(3) 代謝物同定・定量	8
(4) 畜産動物における薬物動態	9
2. 植物体内運命試験	10
(1) らっかせい及びだいず	10
(2) 輪作作物	11
3. 土壌中運命試験	11
(1) 好氣的土壌中運命試験	11
(2) 土壌吸着試験	11
4. 水中運命試験	11
(1) 加水分解試験	11
(2) 水中光分解試験	12
(3) 好氣的及び嫌氣的な水中運命試験	12
5. 土壌残留試験	12
6. 作物残留試験	12
7. 一般薬理試験	12
8. 急性毒性試験	12
(1) 急性毒性試験	12
(2) 急性神経毒性試験	12
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	12

10. 亜急性毒性試験	13
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	13
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	13
(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	14
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	14
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	14
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	15
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	15
12. 生殖発生毒性試験	16
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	16
(2) 発生毒性試験(ラット)	16
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	16
13. 遺伝毒性試験	17
Ⅲ. 食品健康影響評価	18
・別紙1: 代謝物/分解物略称	20
・別紙2: 検査値等略称	21
・参照	22

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2007年 6月 5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 0605007 号)、
関係書類の接受 (参照 2~6)
2007年 6月 7日 第 193 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 7)
2007年 12月 19日 第 10 回農薬専門調査会確認評価第三部会 (参照 8)
2008年 10月 15日 第 44 回農薬専門調査会幹事会 (参照 9)
2008年 11月 6日 第 261 回食品安全委員会 (報告)
2008年 11月 6日 より 12月 5日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 12月 9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 11日 第 266 回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年 3月 31日まで)

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

小林裕子

成瀬一郎*

若栗 忍

*: 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

白井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

要 約

トリアゾロピリミジン環を有する除草剤である「ジクロスラム」(CAS No.145701-21-9) について、各種資料(米国等)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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(らっかせい、だいず等)、土壌中運命、水中運命、急性毒性(ラット)、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、ジクロスラム投与による影響は、主に肝臓及び腎臓に認められた。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5 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0.05 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：ジクロスラム

英名：diclosulam (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2',6'-ジクロロ-5-エトキシ-7-フルオロ[1,2,4]

トリアゾロ [1,5-*d*]ピリミジン-2-スルホンアニリド

英名：2',6'-dichloro-5-ethoxy-7-fluoro[1,2,4]

triazolo[1,5-*d*]pyrimidine-2-sulfonanilide

CAS (No.145701-21-9)

和名：N'(2,6-ジクロロフェニル)-5-エトキシ-7-フルオロ[1,2,4]

トリアゾロ [1,5-*d*]ピリミジン-2-スルホンアミド

英名：N'(2,6-dichlorophenyl)-5-ethoxy-7-fluoro[1,2,4]

triazolo[1,5-*d*]pyrimidine-2-sulfonamide

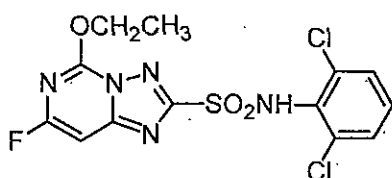
4. 分子式

C₁₃H₁₀Cl₂FN₅O₃S

5. 分子量

406

6. 構造式



7. 開発の経緯

ジクロスラムは、ダウ・アグロサイエンス社により開発されたトリアゾロピリミジン環を有する除草剤である。作用機序は、分枝鎖アミノ酸（バリン、ロイシン及びイソロイシン）の植物体内での生合成酵素であるアセトラクテートシンターゼの阻害である。

日本では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国資料(2000年)等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照2~5)

各種運命試験(II.1~4)は、ジクロスラムのフェニル基の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの([phe-¹⁴C]ジクロスラム)及びトリアゾロピリミジン環の7及び9位の炭素を¹⁴Cで標識したもの([tri-¹⁴C]ジクロスラム)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ジクロスラムに換算した。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) 排泄

Fischer ラット(一群雌雄各5匹)に[phe-¹⁴C]ジクロスラムを5 mg/kg 体重(以下、[1.]において「低用量」という。)または500 mg/kg 体重(以下、[1.]において「高用量」という。)で単回経口投与、非標識のジクロスラムを低用量で14日間連続投与後、[phe-¹⁴C]ジクロスラムを低用量で単回経口投与(反復投与群)、またはFischer ラット(雄4匹)に[tri-¹⁴C]ジクロスラムを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

すべての投与群において投与後72時間に総投与放射能(TAR)の89.6~95.0%が回収された。

全投与群において、排泄は比較的速やかで、投与後24時間以内に73.7~86.9%TARが尿及び糞中に排泄された。尿中排泄における放射能の消失半減期は低用量群で7.6~9.6時間、高用量群で10.8~12.1時間であった。

尿及び糞中排泄率は表1に示されている。

低用量群の雄においては、尿中と糞中にはほぼ同等量の放射能が排泄されたが、雌においては尿中の放射能濃度は糞中の約3倍であり、性差が認められた。高用量群においては、尿中排泄率が低用量群に比べ減少した。非標識体の前投与及び標識位置による差は認められなかった。低用量群においては、腎排泄から吸収率は雄で40%、雌で65%であった。(参照2)

表1 尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量	試料	雄	雌
5 mg/kg 体重	尿	39.4~44.4	62.1~68.1
	糞	42.2~47.6	22.9~26.4
500 mg/kg 体重	尿	6.2	11.6
	糞	81.9~84.9	

(2) 体内分布

排泄試験 [1. (1)] で得られた臓器・組織内を用いて、体内分布試験が実施された。

[phe-¹⁴C]ジクロスラム投与 72 時間後のカーカス及び組織中に残存する放射能は、1.1%TAR 以下であった (雄: 0.3~1.1%TAR、雌: 0.2~0.7%TAR)。低用量群、高用量群とも、肝臓以外の組織及び血液中放射能濃度は雌よりも雄の方がわずかに高かった (1~1.8 倍)。肝臓においては、低用量群の雄は雌の 4 倍、高用量群の雄は雌の 2 倍高かった。[phe-¹⁴C]ジクロスラムを投与した群では雌雄とも、放射能濃度は腎臓、血液、肝臓 (雄のみ) で高く、脳、脂肪、脾臓及び筋肉で低かった。非標識体の前投与は組織及び血液中濃度に影響を与えることはなかった。投与量は 100 倍に増加したにもかかわらず、組織中濃度は 20~50 倍の増加であった。

[tri-¹⁴C]ジクロスラムを投与した雄では、肝臓、筋肉、皮膚及び精巣以外の組織及び血液中濃度が、[phe-¹⁴C]ジクロスラムを投与した雄より高かった (2.6~2.8 倍)。組織における分布も異なっていた。[tri-¹⁴C]ジクロスラムを投与した雄では、血液、腎臓、骨、肺及び脾臓で高く、筋肉、皮膚、脳及び精巣で低かった。

ジクロスラムの代謝において性差が認められた (高用量投与群の雌における雄より高い尿中排泄率、雄における高代謝率、雄の肝臓における比較的高い放射能濃度) ことは、90 日間亜急性毒性試験で認められた性差 (雄では 100~1,000 mg/kg 体重/日投与群、雌では 1,000 mg/kg 体重/日投与で肝臓に病理組織学的所見が認められた) と関連するものと考えられた。(参照 2)

(3) 代謝物同定・定量

排泄試験 [1. (1)] で得られた尿及び糞を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中における代謝物は表 2 に示されている。

低用量群の雄における主要代謝物は F (合計 34.5~43.8%TAR) であり、主に糞中に多く排泄された (24.4~34.2%TAR)。親化合物の排泄率は低く (合計 12.8~23.5%TAR)、尿中 (9.0~11.4%TAR) と糞中 (2.8~12.1%TAR) とほぼ同等であった。尿中では、その他に G (ジクロスラムのシステイン抱合体) 及び H (F の硫酸/グルクロン酸抱合体) が主要代謝物として検出され、I (G の硫黄が酸化された化合物) が微量代謝物として検出された。

低用量群の雌においては、親化合物が主に尿中から検出された (32.2~33.7%TAR)。代謝物 F の尿中における排泄率 (10.7~13.6%TAR) は雄 (7.2~10.6%TAR) と同等であったが、糞中排泄率は雄の 1/5~1/4 であった (雄: 24.4~34.2%TAR、雌: 6.7~8.1%TAR)。雌の尿中では、その他に G と I が雄より多く検出されたが、H は検出されなかった。

高用量群においては、雌雄とも糞中排泄率が高く、そのほとんど

(78.3~78.8%TAR) が親化合物であった。雌雄とも尿中において F がそれぞれ 1.8 及び 4.6%TAR 検出されたが、その他の代謝物は 1.1%TAR 以下であった。(参照 2)

ラット体内におけるジクロスラムの主要代謝経路はフェニル基の水酸化による F の生成であると考えられた。

表 2 尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	ジクロスラム	代謝物
5 mg/kg 体重	雄	尿	9.0~11.4	F(7.2~10.6), H(6.3~6.9), G(5.2~5.5), I(0.4~0.7)
		糞	2.8~12.1	F(24.4~34.2)
	雌	尿	32.2~33.7	F(10.7~13.6), G(8.5~10.6), I(4.5~6.3)
		糞	7.5~14.2	F(6.7~8.1)
500 mg/kg 体重	雄	尿	3.6~6.1	F(4.6)、その他(≤1.1)
	雌	尿		F(1.8)、その他(≤1.1)
	雌雄	糞	78.3~78.8	その他(≤1.1)

(4) 畜産動物における動物体内運命試験

①ヤギ

泌乳期ヤギ (品種、匹数不明) に [phe-¹⁴C]ジクロスラムまたは [tri-¹⁴C]ジクロスラムを投与して、動物体内運命試験が実施された。

乳汁中の残存率は極めて低く、蓄積を示すデータはなかった。腎臓と肝臓のみにおいて、代謝物同定可能な量の放射能が認められた。肝臓において親化合物が総残留放射能 (TRR) の 17.9~19.0% 及び E が 13.1~18.2% TRR 検出された。腎臓においては親化合物が主要成分として検出され、[tri-¹⁴C]ジクロスラム投与においてのみ、B が微量代謝物として検出された。(参照 2)

表 3 肝臓及び腎臓における代謝物 (%TRR、()内はµg/g)

標識体	肝臓		腎臓	
	ジクロスラム	代謝物	ジクロスラム	代謝物
[phe- ¹⁴ C]ジクロスラム	19 (0.014)	E : 18.2 (0.014)	48 (0.052)	—
[tri- ¹⁴ C]ジクロスラム	17.9 (0.008)	E : 13.1 (0.007)	37.6 (0.058)	B : 4.6 (0.007)

②ニワトリ

産卵期ニワトリ (品種、匹数不明) に [phe-¹⁴C]ジクロスラムまたは [tri-¹⁴C]ジクロスラムを投与して、動物体内運命試験が実施された。

放射能濃度は皮膚 (0.224~0.225 µg/g) 及び肝臓 (0.179~0.193 µg/g) で高く、脂肪 (0.011~0.014 µg/g) 及び筋肉 (0.026~0.035 µg/g) では低かった。卵において最も高かったのは、両標識体とも投与 5 日後の 0.023 µg/g で

あった。

最終的に組織中放射能の 73%TRR 以上及び卵中の放射能の 50~60%TRR について同定が可能であった。組織中における主要化合物は親化合物であり、残留量は表 4 に示されている。B が [tri-¹⁴C]ジクロスラム投与した群の肝臓、筋肉及び卵から 8.3~17.6%TRR (0.002~0.023 µg/g) 検出された。F (推定) がすべての試料から痕跡程度 (≤3%TRR、≤0.007 µg/g) 検出された。(参照 2)

表 4 ジクロスラムの各部位における残留量

部位	残留放射能	
	%TRR	µg/g
肝臓	23~27	0.042~0.053
筋肉	50~66	0.017
皮膚	79~88	0.178~0.199
脂肪	62~94	0.006~0.013
卵	35~37	0.008

ヤギとニワトリの代謝試験の結果から、ジクロスラムは主にエトキシ基の O-脱エチル化及びスルホンアミド結合の加水分解により代謝されると考えられた。

2. 植物体内運命試験

(1) らっかせい及びだいず

[phe-¹⁴C]ジクロスラムまたは [tri-¹⁴C]ジクロスラムを用いて、らっかせいは雑草の発生前に 78 g ai/ha を散布した後、種を植えた直後に 52 g ai/ha を土壌混和し、だいずには 158 g ai/ha (圃場) または 350 g ai/ha (温室) を土壌混和して植物体内運命試験が実施された。

親化合物は、だいず茎葉 (forage) 及び成熟した子実からは検出されなかった。だいず茎葉では、圃場においては 33 日後に 0.071 mg/kg の検出があり、その約 43%TRR が代謝物 D 等を含み、温室においては 21 日後に 0.410 mg/kg の検出があり、その約 51%TRR が代謝物 C 及び D であった。このようにだいず茎葉からは主要代謝物として D が、微量代謝物として C が検出された。

らっかせいにおいては、[phe-¹⁴C]ジクロスラム処理試料より [tri-¹⁴C]ジクロスラム処理試料において放射能が高かった。このことから、親化合物のトリアゾロピリミジン環を有する土壌分解物が、アニリン部位を有する分解物よりもらっかせいの植物体に選択的に吸収されたと考えられた。らっかせい茎葉 (forage) 及び成熟した子実中に種々の代謝物が 0.01 mg/kg 未満検出されたが、親化合物は検出されなかった。(参照 2)

(2) 輪作作物

[phe-¹⁴C]ジクロスラムまたは [tri-¹⁴C]ジクロスラムを土壌処理後、輪作作物（小麦、ばれいしょ、レタス、ふだんそう）を栽培し、各作物における植物体内運命試験が実施された。いずれの後作物においても前作収穫後（期間）（PBI）120日で、親化合物の0.01 mg/kgを超える残留は見られなかった。

[phe-¹⁴C]ジクロスラムまたは [tri-¹⁴C]ジクロスラムを9.2 g ai/haの用量で土壌処理、PBI 120日後の小麦及びばれいしょにおける残留放射能濃度は低かった（0.05 mg/kg未満）が、[tri-¹⁴C]ジクロスラムを処理後のわらでは0.07 mg/kgであった。[phe-¹⁴C]ジクロスラムを処理後の小麦及びばれいしょの残留放射能濃度（0.007 mg/kg以下）は、[tri-¹⁴C]ジクロスラム処理後の残留放射能濃度（0.008~0.07 mg/kg）より低かった。[tri-¹⁴C]ジクロスラム処理、PBI 120日後の残留放射能濃度は、ばれいしょの塊茎で0.008 mg/kg、小麦の茎葉（forage）、穀粒及びわらでそれぞれ0.02、0.025及び0.07 mg/kgであった。PBI 120、161及び225日後のレタスについては薬害のため調査できなかった。PBI 225日後のふだんそうにおける残留放射能濃度は0.012~0.024 mg/kgであったが、薬害による矮化が認められた。

小麦及びばれいしょの試料について代謝物の同定を行った。その結果、親化合物は検出されなかった。小麦茎葉及びわらから未同定の代謝物（0.009 mg/kg以下）が水相及び有機溶媒相に認められ、穀粒の水相からは極性成分が0.01 mg/kg認められた。穀粒及びわらの抽出残渣（それぞれ43.3%TRR、0.02 mg/kg未満）の分析の結果、残留放射能は植物体成分（デンプン、リグニン及びセルロース）に取り込まれていた。（参照2）

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

ジクロスラムの土壌（様々な種類の土壌）における推定半減期は33~65日であった。ジクロスラムの土壌中での消失は、主に微生物による分解であった。土壌のpHにはほとんど影響を受けなかった。（参照2、3）

(2) 土壌吸着試験

ジクロスラムの有機炭素含有率により補正した吸着係数K_{oc}は55~90であり、移動性が高いと考えられた。（参照2、3）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

ジクロスラムのpH 5、7及び9の各緩衝液中における加水分解試験が実施された。ジクロスラムはpH 5及び7の緩衝液中では安定であり、pH 9の緩衝液中における推定半減期は2日であった。（参照4）

(2) 水中光分解試験

ジクロスラムの pH 5 の緩衝液中における、水中光分解試験が実施された。ジクロスラムの推定半減期は 119 日であった。(参照 4)

(3) 好氣的及び嫌氣的水中運命試験

ジクロスラムの好氣的及び嫌氣的条件下で水中運命試験が実施された。ジクロスラムの推定半減期は好氣的条件下では 107 日、嫌氣的条件下では 61 日であった。(参照 2、4)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料には記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料には記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

Fischer ラット及び NZW ウサギ (ともに匹数不明) を用いた急性毒性試験が実施された。ラットの急性経口 LD₅₀ は 5,000 mg/kg 体重超、ウサギの急性経皮 LD₅₀ は 2,000 mg/kg 体重超、ラットの急性吸入 LC₅₀ は 5.04 mg/L 超であった。(参照 2)

(2) 急性神経毒性試験

ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体 : 0、200、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒 : MC) 投与による急性神経毒性試験が実施された。観察期間は投与後 2 週間とした。

いずれの投与群においても、神経毒性は認められず、また、検体投与に関連した死亡、臨床症状、体重変化、FOB 及び自発運動の変化、神経病理学的所見は認められなかった。

本試験において、無毒性量は雌雄とも 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 2、5)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼粘膜に対しわずか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 2)

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された結果、皮膚感作性は陰性であった。(参照 2)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、100、500 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。対照群及び最高用量群の雌雄各 10 匹は、投与終了後 4 週間の回復期間を設けた。

各投与群で認められた毒性所見は表 5 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、体重増加抑制が認められ、投与終了時の体重値は対照群と比べ、雄で 19%、雌で 12%減少していたが、回復期間の後は、雌は対照群と同等となり、雄は対照群より 6%の減少に止まった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝細胞肥大等、500 mg/kg 体重/日以上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 50 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、5)

表 5 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
1,000 mg/kg 体重/日	・ 摂餌量減少	・ 摂餌量減少 ・ 肝細胞肥大
500 mg/kg 体重/日 以上	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制 ・ 肝及び脳比重量増加
100 mg/kg 体重/日 以上	・ 肝比重量 ¹ 増加 ・ 肝細胞肥大、多発性肝細胞壊死	100 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし
50 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、25 及び 100/50 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。最高用量群の 100 mg/kg 体重/日投与群は、動物の健康上の理由及び餌の嗜好性の問題から投与開始 50 日後に 50 mg/kg 体重/日に変更した。

各投与群に認められた毒性所見は表 6 に示されている。

100/50 mg/kg 体重/日投与群の雌では、血液学的検査項目 (RBC、Hb 及び Ht の減少) 及び血液生化学的検査項目に変化が認められたが、これは同群の

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

動物の一般状態の悪化(削瘦及び体重減少)による二次的変化と考えられた。

100/50 mg/kg 体重/日投与群の雄では腎の比重量の増加が認められたが、絶対重量に変化はなく、他の検査において関連する所見が認められなかったため、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、5)

表 6 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
100/50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 骨髄顆粒球系細胞及び巨核球増生 ・ 脾顆粒球系細胞及び巨核球増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 (1 匹) ・ 活動性減少、 重度筋肉萎縮 (2 匹)、 粘膜蒼白 (1 匹) ・ 体重増加抑制、 体重減少 (2 匹) ・ 摂餌量減少 ・ ALP、 AST、 ALT 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 肝門脈周囲性単核細胞集簇、 小葉中心性肝細胞壊死、 肝単細胞壊死 ・ 骨髄顆粒球系細胞及び巨核球増生 ・ 脾顆粒球系細胞及び巨核球増生 ・ クッパー細胞内ヘモジデリン沈着
25 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞肥大、 クッパー細胞内ヘモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 腎皮質血管周囲性単核細胞集簇、 腎盂炎 (リンパ球・形質細胞性)
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日間/週) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。検体は蒸留水に湿らせ投与した。

投与期間中死亡動物も認められず、臨床症状、体重変化、摂餌量、血液学及び血液生化学的検査、眼検査、臓器重量、肉眼的及び病理組織学的検査において検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、2、10 及び 25 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。

投与期間中死亡例は認められず、臨床症状、体重、体重増加量、摂餌量、

食餌効率、血液学及び血液生化学的検査成績、臓器の絶対及び比重量、肉眼的所見及び病理組織学的所見に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

(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) を用いた混餌 (原体: 0、5、100、400 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 7 に示されている。

血液学的検査において、400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雌で RBC、Hb 及び Ht のわずかながら有意な減少 (<5%) が認められた。

腫瘍性病変において、検体投与に関連して発生頻度が増加した病変はなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制、尿比重減少、尿量増加、腎尿細管変性等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、5)

表 7 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
400 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少	・Cre 増加
100 mg/kg 体重/日 以上	・体重増加抑制 ・Cre 増加 ・尿比重減少、尿量増加 ・腎皮髄境界部尿細管変性、 腎盂上皮過形成	・体重増加抑制 ・尿比重減少、尿量増加 ・腎皮髄境界部尿細管変性
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、100、250 及び 500 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 8 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で白内障及び腎尿細管上皮細胞空胞減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で腎尿細管上皮細胞過形成を伴う限局性尿細管拡張が認められたので、無毒性量は雄で 50 mg/kg 体重/日未満、雌で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、5)

表 8 2年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日 以上	・腎絶対及び比重量減少	・腎皮質尿管上皮細胞過形成を伴う限局性尿管拡張
50 mg/kg 体重/日 以上	・白内障 ・腎尿管上皮細胞空胞減少	50 mg/kg 体重/日において毒性所見なし

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 30 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500、750 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

いずれの世代の親動物及び児動物においても、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物及び児動物の無毒性量は 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% METHOCELTMA4M）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物において、死亡例はなく、臨床症状、体重、体重増加量及び摂餌量にも検体投与によると思われる影響は認められなかった。また、剖検時の肉眼所見ならびに肝臓及び腎臓重量にも検体投与によると思われる影響は認められなかった。各投与群において、飲水量の有意な増加が認められたが、他に関連する変化が認められなかったことから、その毒性学的意義は乏しいと考えられた。

各投与群における胎児には、検体投与によると思われる影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児で 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、5）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7~19 日に強制経口（原体：0、65、325 及び 650 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% METHOCELTMA4M）投与して発生毒性試験が実施された。さらに、この試験で認められた結果の再現性の確認ならびに無毒性量設定のために、NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7~19 日に強制経口（原体：0、10、65、325、650 mg/kg 体重/日）投与する試験が実施された。

1 回目の試験において、母動物では、各投与群の動物で流産が認められた。

追加試験においても 325 mg/kg 体重/日以上 の投与群で流産が増加した。両試験を合わせると、65 mg/kg 体重/日以上 の投与群で流産の頻度が有意に増加したことから、検体投与の影響と考えられた。また、650 mg/kg 体重/日投与群において、統計学的有意差は認められなかったが、投与期間中の体重増加が低下し、摂餌量にも同様の傾向が認められた（統計解析なし）。両試験ともに、胎児には検体投与によると思われる影響は認められなかった。流産に先立ち、動物には顕著な摂餌量の減少、排糞減少及び体重増加量減少が認められ、流産はこれらの母動物に認められた毒性の影響と考えられた。

本試験において、65 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で用量に依存した流産の増加が認められたため、無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 650 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、5）

1.3. 遺伝毒性試験

ジクロスラムの細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いる遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は表 9 に示されている。

細菌を用いる復帰突然変異試験については、十分に高い濃度での試験が実施されていないため評価には不十分であると考えられた。しかし、CHO を用いる遺伝子突然変異試験をはじめ、すべての試験結果が陰性であり、ジクロスラムには生体にとっ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 2）

表 9 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>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	0.05~5 µg/7 ⁺ ラット(-/+S9)	用量不足のため判定不能
	遺伝子突然変異試験 (HGPRト遺伝子)	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) 15.6~500 µg/mL(-S9) 7.81~500 µg/mL(+S9)	陰性
	染色体異常試験	ラット (リンパ球) 17~500 µg/mL (-/+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 マウス (骨髄細胞)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (処理時間: 24、48、72 時間) (単回強制経口投与)	陰性

注) -/+S9: 代謝活性化系非存在下及び存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ジクロスラム」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、経口投与されたジクロスラムは速やかに吸収、排泄された。ジクロスラムを低用量で単回投与した時、雄では尿中と糞中にほぼ同等量排泄されたが、雌では主に尿中に排泄され、雌雄差が認められた。高用量で投与した時は主に糞中に排泄された。組織内濃度においては、血液、腎臓及び肝臓(雄のみ)で高かった。主要代謝物は、低用量群の雄では F が糞中に、雌では親化合物が尿中に認められ、高用量群では雌雄とも親化合物が糞中に認められた。

らっかせい及びだいずにおける植物体内運命試験の結果、親化合物は検出されず、だいずの茎葉から主要代謝物として D が検出された。

各種毒性試験結果から、ジクロスラム投与による影響は、主に肝臓及び腎臓に認められた。発がん性、繁殖能への影響、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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジクロスラム(親化合物のみ)と設定した。

各試験の無毒性量は表 10 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の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 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 0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.05 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)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 10 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、50、100、500、 1,000	雄：50 雌：100 雄：肝比重量増加等 雌：体重増加抑制	雄：50 雌：100 雄：肝細胞肥大等 雌：体重増加抑制等
	2年間 慢性毒性 /発がん 性併合 試験	0、5、100、400	雄：5 雌：5 雌雄：体重増加抑制、尿比重 減少、尿量増加、腎尿細 管変性等 (発がん性は認められない)	雄：5 雌：5 雌雄：体重増加抑制、尿比重 減少、尿量増加、腎尿細 管変性等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0、50、500、750、 1,000	親及び児動物：1,000 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認 められない)	親及び児動物：1,000 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認 められない)
	発生毒性 試験	0、100、500、1,000	母動物及び胎児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	2年間 発がん性 試験	0、50、100、250、 500	雄：— 雌：50 雄：白内障、腎尿細管上皮細胞過形成 雌：腎尿細管上皮細胞過形成 を伴う限局性尿細管拡張 (発がん性は認められない)	雄：— 雌：50 雄：白内障、腎尿細管上皮細胞過形成 雌：腎尿細管上皮細胞過形成 を伴う限局性尿細管拡張 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、65、325、 650	母動物：10 胎児：650 母動物：流産 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：10 胎児：650 母動物：流産 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、5、25、100/50	雄：5 雌：5 雌雄：肝小葉中心性肝細胞肥 大等	雄：5 雌：5 雌雄：肝小葉中心性肝細胞肥 大等
	1年間 慢性毒性 試験	0、2、10、25	雄：25 雌：25 雌雄：毒性所見なし	雄：25 雌：25 雌雄：毒性所見なし
ADI (cRfD)			NOAEL：5 UF：100 cRfD：0.05	NOAEL：5 SF：100 ADI：0.05
ADI (cRfD) 設定根拠資料			ラット 2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2年間慢性毒性/発がん性併合試験

NOAEL：無毒性量 UF：不確実係数 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照量

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

—：無毒性量を設定できず。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名または一般名
B	5-ethoxy-7-fluoro-(1,2,4)triazolo[1,5-c]pyrimidine-2-sulfonamide
C	7 <i>S</i> -[3-aminosulfonyl-5-ethoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidinyl]-cysteine
D	7 <i>S</i> -[3-aminosulfonyl-5-methoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-c]purimidinyl]-cysteine
E	<i>N</i> -(2,6-dichlorophenyl)-5-hydroxy-7-fluoro-(1,2,4)triazolo [1,5-c]pyrimidine-2-sulfonamide
F	hydroxyphenyl-diclosumam
G	<i>N</i> -acetyl cystein conjugate of diclosumam
H	sulfate/glucuronide conjugate(s) of F
I	<i>S</i> -oxide of G

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
Cre	クレアチニン
FOB	機能観察総合評価
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
PBI	前作収穫後 (期間) (Plantback Interval)
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
TRR	総残留放射能

<参照>

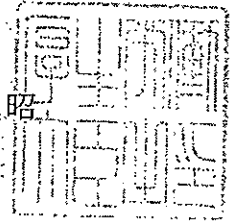
1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. US EPA : DICLOSULAM on PEANUTS and SOYBEANS. Human Health Risk Assessment for New Reduced-Risk Insecticide. (2000)
3. The e-Pesticide Manual (14 edn) ver. 4.0 (2006)
4. US EPA : Pesticide Fact Sheet : Diclosulam (2000)
5. US EPA : Federal Register Vol.65, No.46. 12129-12134 (2000)
6. 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-diclosulam_190605.pdf)
7. 第 193 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/index.html>)
8. 第 10 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3_dai10/index.html)
9. 第 44 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_dai44/index.html)



厚生労働省発食安0628第6号
平成22年6月28日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻 昭



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

チアゾピル

平成22年8月18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22年6月28日付け厚生労働省発食安.0628第6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項の規定に基づくチアゾピルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

チアゾピル

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

1. 概要

(1) 品目名：チアゾピル [Thiazopyr (ISO)]

(2) 用途：除草剤

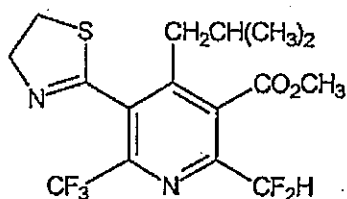
ピリジン系除草剤である。紡錘体微小管形成を阻害することにより殺草活性を示すものと考えられている。

(3) 化学名

methyl 2-difluoromethyl-5-(4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)-4-isobutyl-6-trifluoromethylnicotinate (IUPAC)

methyl 2-(difluoromethyl)-5-(4,5-dihydro-2-thiazolyl)-4-(2-methylpropyl)-6-(trifluoromethyl)-3-pyridinecarboxylate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₆ H ₁₇ F ₅ N ₂ O ₂ S
分子量	396.4
水溶解度	2.3 mg/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 3.89

(米国評価書より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

米国での適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

【海外での使用方法（米国）】

22.3%チアゾピル乳剤

作物名	使用量	使用時期	使用回数	使用方法
オレンジ グレープフルーツ	2 lb ai /A	雑草発芽前 (収穫 90 日前まで)	3 回以内	散布

3. 作物残留試験

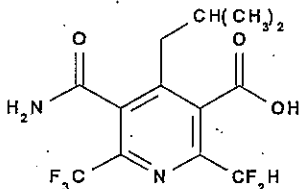
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

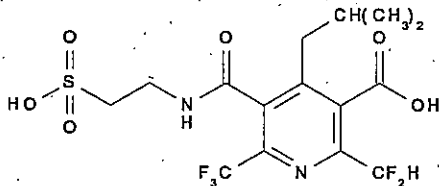
チアゾピル及び代謝物

(酸及びアルカリで変換体 AA 又は変換体 SAA に変換される化合物)

2-difluoromethyl-4-(2-methylpropyl)-5-aminocarbonyl-6-trifluoromethyl-3-pyridine
carboxylic acid (変換体 AA)



2-difluoromethyl-4-(2-methylpropyl)-5-[(2-sulfoethyl)aminocarbonyl]-6-trifluoromethyl-3-pyridine
carboxylic acid (変換体 SAA)



② 分析法の概要

試料からメタノール : 0.2 mol/L 塩酸 (1 : 1, v/v) で抽出後、酸及びアルカリを用いてチアゾピルと代謝物の共通変換体である、変換体 AA 又は変換体 SAA に加水分解する。変換体 AA についてはメチル化した後、ガスクロマトグラフ/質量分析計 (GC/MS) により定量する。変換体 SAA についてはイオン交換カラム等で精製後、高速液体クロマトグラフ (UV) により定量する。

定量限界 チアゾピル : 0.016 ppm

 変換体 AA : 0.003 ppm

 変換体 SAA : 0.013 ppm

(チアゾピル換算値)

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたチアゾピ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：0.72 mg/kg 体重/day	
(動物種)	ラット
(投与方法)	混餌
(試験の種類)	繁殖試験
(期間)	2世代
安全係数：100	
<u>ADI：0.0072 mg/kg 体重/day</u>	

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価は行われておらず、国際基準も設定されていない。米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてグレープフルーツ、オレンジに残留基準が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

チアゾピルとする。

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チアゾピル（親化合物のみ）を設定している。

(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チアゾピ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行った。

	TMD I / ADI (%) ^{注)}
国民平均	0.02
幼小児 (1~6 歳)	0.04
妊婦	0.04
高齢者 (65 歳以上)	0.01

注) TMD I 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

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

チアゾピル海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃 場数	使用量・使用方法	回数	経過日数	最大残留量 ^(注1) (ppm)	各化合物の残留量 (ppm)	
						変換体AA	変換体SAA
オレンジ	1	2 lb ai/A 散布	1	90-98日	<0.0172	<0.0042	<0.013
オレンジ	1	2 lb ai/A 散布	2	90-98日	<0.0182	<0.0052	<0.013
オレンジ	1	2 lb ai/A 散布	1	32-92日	<0.0169	<0.0039	<0.013
オレンジ	1	2 lb ai/A 散布	2	32-92日	<0.016	<0.003	<0.013
オレンジ	1	2 lb ai/A 散布	1	65日	<0.016(#) ^(注2)	<0.003	<0.013
オレンジ	1	2 lb ai/A 散布	2	65日	<0.016(#)	<0.003	<0.013
グレープフルーツ	1	2 lb ai/A 散布	1	90-98日	<0.0181	<0.0051	<0.013
グレープフルーツ	1	2 lb ai/A 散布	2	90-98日	<0.019	<0.006	<0.013
グレープフルーツ	1	2 lb ai/A 散布	1	89,91日	<0.016	<0.003	<0.013
グレープフルーツ	1	2 lb ai/A 散布	2	89,91日	<0.016	<0.003	<0.013
グレープフルーツ	1	2 lb ai/A 散布	1	91日	<0.016	<0.003	<0.013
グレープフルーツ	1	2 lb ai/A 散布	2	91日	<0.016	<0.003	<0.013

(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日付け「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」)
また、「最大残留量」欄に記載した残留値は、変換体AA及び変換体SAAをチアゾピルに換算したものの和として示したものである。

(注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。なお、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。

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	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.05	0.05			0.05; アメリカ	【<0.0172, <0.0182, <0.0169, <0.016, <0.016(#), <0.016(#)]
グレープフルーツ	0.05	0.05			0.05; アメリカ	【<0.0181, <0.019, <0.016, <0.016, <0.016, <0.016】

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

(別紙3)

チアゾピル推定摂取量 (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
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01
グレープフルーツ	0.05	0.11	0.01	0.11	0.01
計		0.11	0.11	0.11	0.11
ADI比 (%)		0.021	0.041	0.041	0.011

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17年11月29日 残留農薬基準告示
平成19年 6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 8月29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22年 6月28日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年 6月30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22年 7月30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 |
| 佐藤 清 | 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長 |
| 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 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター医薬品部長 |
| 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執行役員組織推進本部長 |
| 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 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授 |
| 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）

チアノピル

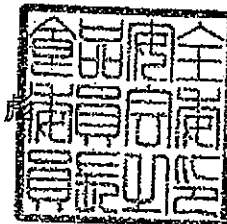
食品名	残留基準値
	ppm
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.05
グレープフルーツ	0.05



府食第 926 号
平成 20 年 8 月 29 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 19 年 6 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0605009 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたチアゾピ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

チアゾピルの一日摂取許容量を 0.0072 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

チアゾピル

2008年8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)ラット	7
(2)畜産動物	7
①ヤギ	7
②ニワトリ	8
2. 植物体内運命試験	8
3. 土壌中運命試験	9
4. 水中運命試験	9
(1)加水分解試験	9
(2)水中光分解試験	9
5. 土壌残留試験	10
6. 作物残留試験	10
7. 一般薬理試験	10
8. 急性毒性試験	10
(1)急性毒性試験	10
(2)急性神経毒性試験	10
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	10
10. 亜急性毒性試験	11
(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)	11
(2)90日間亜急性毒性試験(イヌ)	11

(3)21 日間亜急性経皮毒性試験(ラット).....	12
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	12
(1)1 年間慢性毒性試験(イヌ).....	12
(2)2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	13
(3)18 カ月間発がん性試験(マウス).....	14
12. 生殖発生毒性試験.....	14
(1)2 世代繁殖試験(ラット).....	14
(2)発生毒性試験(ラット).....	15
(3)発生毒性試験(ウサギ).....	15
13. 遺伝毒性試験.....	15
14. その他の試験.....	15
(1)甲状腺機能に対する毒性影響発現に係わるメカニズム試験	15
 III. 食品健康影響評価	 17
・別紙 1:代謝物/分解物略称.....	19
・別紙 2:検査値等略称.....	20
・参照.....	21

<審議の経緯>

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示(参照 1)
2007年	6月	5日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第 0605009 号)、関係書類の接受(参照 2~7)
2007年	6月	7日	第 193 回食品安全委員会(要請事項説明)(参照 8)
2008年	1月	25日	第 13 回農薬専門調査会確認評価第一部会(参照 9)
2008年	6月	24日	第 40 回農薬専門調査会幹事会(参照 10)
2008年	7月	17日	第 247 回食品安全委員会(報告)
2008年	7月	17日	より 8月 15日 国民からの御意見・情報の募集
2008年	8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	8月	28日	第 252 回食品安全委員会(報告)
2008年	8月	29日	厚生労働大臣へ通知

<食品安全委員会委員名簿>

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳
林 真 (座長代理)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田真理子**	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 真	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤健一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎*	若栗 忍

*: 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

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤健一

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

ピリジン系除草剤である「チアゾピル」(CAS No.117718-60-2)について、米国評価書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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(レモン及びワタ)、土壌中運命、水中運命、急性毒性(ラット及びウサギ)、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、チアゾピル投与による影響は主に甲状腺及び肝臓に認められた。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。

発がん性試験において、ラットで甲状腺ろ胞腺腫の発生頻度が増加したが、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世代繁殖試験の0.72 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0.0072 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：チアゾピル

英名：thiazopyr (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：メチル 2-ジフルオロメチル-5-(4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール
-2-イル)-4-イソブチル-6-トリフルオロメチルニコチネート

英名：methyl 2-difluoromethyl-5-(4,5-dihydro-1,3-thiazol
-2-yl)-4-isobutyl-6-trifluoromethylnicotinate

CAS (No.117718-60-2)

和名：2-(ジフルオロメチル)-5-(4,5-ジヒドロ-2-チアゾリル)-4-(2-メチル
プロピル)-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボキシレート

英名：methyl 2-(difluoromethyl)-5-(4,5-dihydro-2-thiazolyl)-4-(2-methyl
propyl)-6-(trifluoromethyl)-3-pyridinecarboxylate

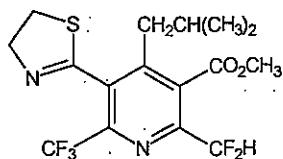
4. 分子式

$C_{16}H_{17}F_5N_2O_2S$

5. 分子量

396.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

チアゾピルは、ローム・アンド・ハース(現ダウ・アグロサイエンス)により開発されたピリジン系除草剤であり、紡錘体微小管形成を阻害することにより殺草活性を示す。米国においてオレンジ及びグレープフルーツに農薬登録されている。日本では農薬として登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国評価書(1993、1995、1997年)を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~6)

各種運命試験(II.1~4)は、チアゾピルのピリジン環4位の炭素を ^{14}C または ^{13}C で標識したもの([pyr- ^{14}C]チアゾピルまたは ^{13}C -チアゾピル)及びチアゾール環4及び5位の炭素を ^{14}C で標識したもの([thi- ^{14}C]チアゾピル)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チアゾピルに換算した。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) ラット

ラット(系統及び試験動物数不明)に、[pyr- ^{14}C]チアゾピルまたは[thi- ^{14}C]チアゾピルを①1 mg/kg 体重(低用量)で単回経口投与、②100 mg/kg 体重(高用量)で単回経口投与、③低用量で単回静脈内投与、④非標識体を低用量で14日間反復投与後、標識体を低用量で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

[thi- ^{14}C]チアゾピルの吸収速度は[pyr- ^{14}C]チアゾピルよりも小さく、[thi- ^{14}C]チアゾピルの血漿中消失半減期は[pyr- ^{14}C]チアゾピルの5倍であった。経口投与された両標識体の吸収率は90%以上であった。全投与群の標識体の回収率は $88.9 \pm 0.6\%$ であり、性差による違いは認められなかった。

各標識体は肝臓、脂肪組織、筋肉及び骨に分布し、これらには性差が認められた。試験終了時点においては各組織から標識体はほとんど検出されなかった。

チアゾピル及び10種類の代謝物(#3、#5、#14、#22、#23、#24、#25、#26、#27及び#28)が排泄物中から認められ、いずれも雌雄で総投与放射能(TAR)の5%以上が検出された。チアゾピルの主要代謝経路は、酸化であり、チアゾール環、イソブチル基及びピリジン環の代謝によるものであった。

各組織及びカーカスに残留する標識体はわずかであり、速やかに排泄されたが、[thi- ^{14}C]チアゾピルは6.9~10.8% TARでカーカス中に残留した。(参照 2~4)

(2) 畜産動物

① ヤギ

泌乳期ヤギ(品種不明:雌2匹)に[pyr- ^{14}C]チアゾピル及び ^{13}C -チアゾピルの混合物を4日間連続経口(19.3 mg/日)投与し、ヤギにおける動物体内運命試験が実施された。

泌乳期ヤギ及び植物中でチアゾピルは多数の極性代謝物へ分解され、

いずれも極低濃度で検出された。乳汁に 3 種類、肝臓に親化合物を含む 7 種類、腎臓に 2 種類、腎臓及び脂肪に 5 種類、筋肉に 5 種類の代謝物が含有されていた。親化合物及び 11 種類の代謝物が組織及び乳汁中で同定された。これらのうち、6 種類は植物体内における代謝物と同一であり、また他の 2 種類は極めて類似した代謝物であった。筋肉及び乳汁中の主要残留成分はチアゾピル及び#26 であり、脂肪中の主要残留成分はチアゾピル及び#8 であった。(参照 2、4)

②ニワトリ

産卵期ニワトリ(品種不明:雌 3 羽)に [pyr-¹⁴C]チアゾピル及び ¹³C-チアゾピルの混合物を 4 日間連続経口(1.3 mg/日(低用量)または 10.4 mg/日(高用量))投与し、ニワトリにおける動物体内運命試験が実施された。

産卵期ニワトリでチアゾピルは多数の極性代謝物へ分解され、いずれも極低濃度で検出された。肝臓に親化合物を含む 5 種類、腎臓に 3 種類、卵黄に 5 種類、筋肉に 6 種類の代謝物が含有されていた。

これらのうち、組織、卵及び排泄物において 8 種類の代謝物が同定され、そのうち 4 種類は植物体内における代謝物と同一であった。ニワトリにおける主要残留成分はチアゾピル及び#29 であった。(参照 2、4)

2. 植物体内運命試験

[pyr-¹⁴C]チアゾピル、[thi-¹⁴C]チアゾピル及び非標識チアゾピルを用い、レモン及びワタにおける植物体内運命試験が実施された。

砂壌土を入れた容器で栽培したレモン樹(品種不明)に [pyr-¹⁴C]チアゾピルを 2.24 または 4.48 kg ai/ha の用量で土壌処理した。葉及び未成熟果実は処理 133 及び 124 日後に、また、成熟果実は処理 236 日後にそれぞれ採取した。

ピリジン環を持つ代謝物の土壌から果実への移行性は低く、また、野外での散布条件下においては果実中のチアゾピル及び代謝物の残留濃度は検出限界未満であった。

レモン組織中の代謝物のほとんどは水相に分布し、各々総残留放射能(TRR)の 10%以下であった。代謝物#15 及び#16 は有機相及び水相の双方に分配した。また、有機溶媒に可溶性残留成分(チアゾピル、#3、#5、#6 及び#8)は合わせても 4%TRR 未満だった。

砂壌土を用いて温室栽培したワタ(品種不明)に 1)チアゾピル非処理群、2)非標識チアゾピル(140 g ai/ha)を土壌混和処理した群、3)[pyr-¹⁴C]または [thi-¹⁴C]チアゾピル(140 g ai/ha)を土壌混和処理した群及び 4) [pyr-¹⁴C]または [thi-¹⁴C]チアゾピル(140 g ai/ha)を土壌表面処理した群をそれぞれ設け、試験が実施された。葉は処理 56 日後に、また、綿実及び茎葉部(hay)は処理 249 日後にそれぞれ採取した。

標識体の植物体内への取り込みは約 0.5%TRR であり、両標識体の放射能残留量は土壌混和及び土壌表面処理で同様であった。

綿実中の放射能は極めて低く、代謝物の抽出及び分離ができなかった。植物組織中には親化合物が残存していたが、チアゾピルの代謝は多岐にわたった。葉の 93.1%TRR が抽出可能であり、42%TRR が有機溶媒に抽出され、このうち 13.2%TRR が 11 本のピークに分離された。57.8%TRR が水相に存在し、抽出された放射能の 29% が 26 本のピークに分離された。有機相及び水相中には 40 本を超えるピークが存在しており、そのうちチアゾピル及び 8 種類の代謝物が同定された。同定されたピークの回収率は 0.1~9.4%TRR であった。

以上の結果より、チアゾピルは植物体内中で速やかに代謝され、多数の極性代謝物を生成した。また、これら代謝物の残留量はいずれも微量であった (10%TRR 未満)。植物体内における主要代謝経路は硫黄原子の酸化、チアゾリン環の開環、メチルエステルの加水分解及びイソブチル側鎖の変換であった。

レモンにおけるチアゾピルの代謝分解は、他の作物及び土壌における代謝分解に類似していた。提出された植物代謝データはオレンジ及びグレープフルーツへの適用を裏付ける上で充分であるため、追加の試験データは必要ないと判断された。(参照 2、4)

3. 土壌中運命試験

好氣的条件下における壤土及び砂壤土中でのチアゾピルの推定半減期は 111 日及び 437 日であった。

土壌中光分解試験の結果、土壌中におけるチアゾピルの分解は極めて遅く、推定半減期は 1,370 日と算出された。

土壌吸脱着試験の結果から、チアゾピル及び分解物#2 の土壌中における移動性は中程度もしくは高いことが示唆された。(参照 5)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

4 種類の滅菌緩衝液を用いたチアゾピルの加水分解試験が実施された。

チアゾピルは pH 4 及び 5 の緩衝液中では安定であった。一方、pH 7 及び 9 でのチアゾピルの推定半減期は 3,390 及び 64 日と算出された。加水分解で生成する分解物は#2 であった。(参照 5)

(2) 水中光分解試験

25°C で人工太陽光を照射し、pH 5 の滅菌緩衝液及びフミン酸添加緩衝液中におけるチアゾピルの水中光分解試験が実施された。

チアゾピルの推定半減期は緩衝液中で 20.8 日、フミン酸添加緩衝液中で 7.8 日と算出された。(参照 5)

5. 土壤残留試験

土壤残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

チアゾピルのラットを用いた経口、経皮及び吸入投与による急性毒性試験及びウサギを用いた経皮投与による急性毒性試験が実施されており、結果は表 1 に示されている。(参照 2~3)

表 1 急性毒性試験概要

投与経路	動物種*	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	ラット	>5,000	>5,000
経皮	ラット	>5,000	>5,000
	ウサギ	>5,000	>5,000
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L)	
		>1.2	>1.2

*: 動物種及び試験に供した動物数は共に不明。

(2) 急性神経毒性試験

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた急性神経毒性試験が実施された(原体: 0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日、投与方法不明)。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で対照群と比べ機能観察検査(FOB)及び運動量において一過性の変化が認められたことから、無毒性量は 500 mg/kg 体重/日と考えられた。これらの投与群で認められた変化は一般毒性との識別ができないため、本剤の神経毒性についての有無は不明であった。(参照 2、3、5)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験及びモルモットを用いた皮膚感作性試験(Buehler 法)が実施された。チアゾピルは軽度の眼刺激性を示した他は、全て陰性であった。(参照 2、5)

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、10、100、1,000 及び 3,000 ppm)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 2 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄に肝絶対及び比重量¹増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm(雄:6.6 mg/kg 体重/日、雌:8.0 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2、3、5、6)

表 2 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Ht 減少、MCHC 増加 ・ GGT、ALT 増加 ・ 甲状腺、腎絶対及び比重量増加 ・ (斑状、暗調化、黄褐色もしくは脆弱を伴う)肝腫大 ・ 甲状腺腫大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、肝脂肪性変化 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、MCV 減少、MCH 増加 ・ BUN、TP、Alb、カルシウム、Glob、Chol、GGT、ALP 増加 ・ (斑状、黄褐色もしくは脆弱を伴う)肝腫大 ・ 甲状腺腫大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、肝脂肪性変化 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCH 増加 ・ ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC、RBC、Ht 減少、MCHC 増加 ・ 肝、腎絶対及び比重量増加 ・ (暗調化を伴う)肝腫大
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注)雌における WBC 減少は 1,000 ppm 投与群のみ。

(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 5 匹)を用いた混餌(原体:0、10、100、1,000 及び 5,000 ppm)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 3 に示されている。

100 ppm 以上投与群雄の血液生化学的検査において、ALT は統計学的に有意に増加したが、これらの変化には用量相関性が認められなかったため、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群雌雄で ALP 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm(雄:3.14 mg/kg 体重/日、雌:3.29 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2、3、5、6)

¹ 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

表 3 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> TP、Alb、A/G 比、Chol、TG、(低アルブミン血症に関連した)カルシウム減少 GGT 増加 肝絶対重量増加 甲状腺比重量増加 肝腫大/黄変色 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 TP、Alb、A/G 比、Chol、TG、(低アルブミン血症に関連した)カルシウム減少 GGT、ALT 増加 肝絶対重量増加 甲状腺絶対及び比重量増加 肝腫大/黄変色 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 肝比重量増加 甲状腺絶対重量増加 肝細胞肥大、卵円形細胞増殖、肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 肝比重量増加 肝細胞肥大、卵円形細胞増殖、肝細胞脂肪化
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)

ラット(系統及び試験動物数不明)を用いた経皮(原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、5 日間/週)投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

500 mg/kg 体重/日以上投与群雌で腎絶対重量増加及び極微の多病巣性若しくは門脈周辺性肝細胞空胞化が認められた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群雌雄で肝絶対及び比重量増加が、同群雌で腎比重量増加が認められた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群雄で肝絶対及び比重量増加が、500 mg/kg 体重/日以上投与群雌で肝細胞空胞化等が認められたことから、無毒性量は雄で 500 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3、5)

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 6 匹)を用いた混餌(原体：0、20、200 及び 2,000 ppm)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 4 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群雌雄で肝細胞肥大及び過形成等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 ppm(雄：0.8 mg/kg 体重/日、雌：0.8 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2、3、5、6)

表 4 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> PT 延長 ALT 及び GGT 増加 TP、Alb 及びカルシウム減少 肝絶対・比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> PT 延長 ALP、ALT、AST 及び GGT 増加 Chol、TP、Alb 及びカルシウム減少 肝比重量増加
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 肝腫大(茶、黄、黄褐色)変色 肝細胞肥大及び過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 肝腫大(茶、黄、黄褐色)変色 肝細胞肥大及び過形成
20 ppm	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)

SD ラット(一群雌雄 60 匹)を用いた混餌(原体:0、1、10、100、1,000 及び 3,000 ppm)投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表5に示されている。

1,000 ppm 以上投与群雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び嚢胞状ろ胞細胞腺腫の統計学的に有意な増加が認められた。一方、3,000 ppm 投与群雌で尿管腺腫の増加が認められたが、統計学的有意差はなく、投与との関連は不明であった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群雌雄で肝細胞肥大及び空胞化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm(雄:4.4 mg/kg 体重/日、雌:5.6 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2、3、5、6)

表 5 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"> 平均体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少 Hb 減少、MCH 増加 ALT、ALP、Chol、TP、Glob. 増加 甲状腺絶対重量増加 T₄ 減少 	<ul style="list-style-type: none"> 平均体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少 Hb、MCV 減少 ALT、ALP、GGT、TP、Glob. 及びビリルビン増加 [腎、甲状腺絶対重量増加] T₃ 増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> RBC、Ht、MCV 減少、MCHC 増加 GGT、BUN、Cre、カルシウム及びビリルビン増加 肝、腎絶対及び比重量増加、甲状腺比重量増加 肝細胞肥大及び空胞化、腎症、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び過形成 甲状腺ろ胞細胞腺腫及び嚢胞状ろ胞細胞腺腫増加 	<ul style="list-style-type: none"> RBC、Ht 減少、MCH、MCHC 増加 眼球突出、(軽度の)貧血 Chol、BUN 及びカルシウム増加 肝、腎、甲状腺絶対及び比重量増加 肝細胞肥大及び空胞化、腎症、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び過形成
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[]内の項目は統計学的有意差なし。

(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(試験動物数不明)を用いた混餌(原体：0、1、10、100、400 及び 800 ppm)投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群雄及び 400 ppm 以上投与群雌で肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雄で 10 ppm(1.6 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm(26.8 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 2、3、5、6)

表 6 18 カ月発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腹部膨張 ・ ALP、AST 及び ALT 増加 ・ 肝の異常着色及び腫大 ・ 門脈周辺性肝細胞空胞化の散在 ・ 肝細胞好酸性化 ・ 腎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 及び ALT 増加 ・ 肝の異常着色及び腫大 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞好酸性化 ・ アミロイド沈着 ・ 腸間膜リンパ節におけるリンパ球性過形成
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞空胞化の散在 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対・比重量増加 ・ 肝細胞肥大 ・ 肝細胞及び門脈周辺性肝細胞空胞化の散在
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞肥大、アミロイド沈着 	100 ppm 以下
10 ppm 以下	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(試験動物数不明)を用いた混餌(原体：0、10、100 及び 1,000 ppm)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、100 ppm 以上投与群雄で小葉中心性肝細胞肥大、1,000 ppm 投与群雄で小葉中心性肝細胞空胞化、肝絶対及び比重量増加、肝変色及び肝腫大、同投与群雌で小葉中心性肝細胞肥大、門脈周辺性肝細胞空胞化、肝細胞変性/壊死、肝絶対及び比重量増加が認められた。以上のことから、本試験の無毒性量は雄で 10 ppm(0.72 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm(8.49 mg/kg 体重/日)と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、3、5、6)

(2) 発生毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌 25 匹)を用いた強制経口(原体:0、10、100 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒:コーンオイル)投与による発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量低下、肝重量増加及び流涎が認められ、胎児では同投与群で胸骨の骨化遅延及び肋骨変形の発生が増加したことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3、5、6)

(3) 発生毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌 16~20 匹)を用いた強制経口(原体:0、10、75 及び 175 mg/kg 体重/日、溶媒:1% MC 水溶液)投与による発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 175 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められ、胎児では検体投与による変化が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児では 175 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3、5、6)

1.3. 遺伝毒性試験

チアゾピルの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞(CHO 株)を用いた遺伝子突然変異試験、不定期 DNA 合成(UDS)試験及びマウスを用いた染色体異常試験が実施された。試験結果は表 7 に示されている通り、全て陰性であったことから、チアゾピルには遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、3、5)

表 7 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> . (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	~10,000 µg/7 ⁺ V-ト*(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞(CHO 株)	~1,000 µg/mL*	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	5~3,000 µg/mL	陰性
in vivo	染色体異常試験	マウス(骨髄細胞)	80、400、800 mg/kg 体重(単回腹腔内投与)	陰性

注): +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下。 *処理濃度範囲不明(最高処理濃度のみの記載)。

1.4. その他の試験

(1) 甲状腺機能に対する毒性影響発現に係わるメカニズム試験

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11.(2)]で認められた甲状腺ろ

胞細胞腺腫及び嚢胞状胞細胞腺腫の発生機序を解明するために、3種の追加試験が実施された。

ホルモンレベルの亜急性影響及び生化学的エンドポイントを測定するために、ラットを用いた混餌(原体:0及び150 mg/kg 体重/日)投与による試験が実施された。試験開始7、14、28、56及び90日後に各動物を検査に供した。

90日後に顕著な体重増加抑制が認められた。試験開始初期段階において、検体投与群ではTSHの増加(対照群の133~200%)、 T_4 の減少(対照群の43~76%)が認められた。さらに、肝臓及び甲状腺重量の増加、甲状腺胞細胞肥大/過形成増加が認められた。リバーズ T_3 (rT_3)は28日後に増加したが、 T_3 の増加は認められなかった。一方、肝臓のUDPGT活性増加及び T_4 UDPGT活性の顕著な増加の兆候が認められた。肝臓の5'-monodeiodinase活性には影響しなかった。本試験で認められた影響はチアゾピルによる甲状腺-下垂体ホルモンフィードバック機構の攪乱を通じ、甲状腺腫瘍をもたらすことを示唆するものであった。

甲状腺毒性の生化学的メカニズムに関するチアゾピルの影響を検査するため、ラットに原体(0、0.5、1.5、5、15、50及び150 mg/kg 体重/日)を投与して試験が実施された。

種々の生化学的パラメーターに関する用量反応効果が認められた。試験開始56及び112日までに検体投与群(二群)に可逆的影響が認められた。15、50及び150 mg/kg 体重/日投与群では肝臓重量が増加した。また、50及び150 mg/kg 体重/日投与群では甲状腺重量が増加した。試験を通じ、体重増加には顕著な影響は認められなかった。50及び150 mg/kg 体重/日投与群では T_4 UDPGTの増加(117~376%)、150 mg/kg 体重/日投与群では血清中 T_3 、TSH及び rT_3 濃度の増加及び甲状腺濾胞細胞肥大/過形成の増加が認められた。肝臓重量の増加に基づき、本試験の無毒性量は5 mg/kg 体重/日と考えられた。

T_4 の体内動態に関連した生化学的メカニズムに関する甲状腺機能試験がSDラットへの56日間混餌(原体:0及び150 mg/kg 体重/日)投与により実施された。

検体投与群の肝臓における T_4 UDPGT及びdeiodinase活性が増加した。

以上の結果から、グルクロン酸抱合、 T_4 及び T_3 の脱ヨウ素、血液からの T_4 クリアランスの増加、甲状腺ホルモンの排泄、胆汁中における代謝が顕著に雄ラットにおける T_4 レベルを減少させていることが示唆された。これらの試験結果は、チアゾピルが甲状腺-下垂体ホルモンフィードバック機構の攪乱を通じ、甲状腺腫瘍をもたらすことが示唆された。(参照2、3、5、6)

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「チアゾピル」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、吸収されたチアゾピルは速やかに代謝及び排泄された。主要分布臓器は肝臓、脂肪組織等であったが、体内残留はわずかであった。チアゾピルの主要代謝経路は、チアゾール環、イソブチル基及びピリジン環の酸化であった。

植物体内運命試験の結果、チアゾピルは植物体内中で多数の極性代謝物を生成したが、いずれの残留量も微量であった。植物体内における主要代謝経路は硫黄原子の酸化、チアゾール環の開環、メチルエステルの加水分解及びイソブチル側鎖の変換であった。

各種毒性試験結果から、チアゾピル投与による影響は主に甲状腺及び肝臓に認められた。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。発がん性試験において、ラットで甲状腺ろ胞腺腫の発生頻度が増加したが、メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、これらの発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をチアゾピル(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 8 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 2 世代繁殖試験の 0.72 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 0.0072 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.0072 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.72 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 8 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 1, 10, 100, 1,000, 3,000 ppm	雄：6.6 雌：8.0	雄：6.6 雌：8.0
		雄：0, 0.07, 0.67, 6.6, 68, 201 雌：0, 0.08, 0.79, 8.0, 79, 227	雌雄：肝絶対及び比重量増加	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 1, 10, 100, 1,000, 3,000 ppm	雄：4.4 雌：5.6	雄：4.4 雌：5.6
		雄：0, 0.04, 0.4, 4.4, 44.2, 136 雌：0, 0.06, 0.6, 5.6, 56.8, 177	雌雄：肝細胞肥大及び空胞化 (甲状腺ろ胞細胞腺腫及び嚢胞状ろ胞細胞腺腫の増加)	雌雄：肝細胞肥大及び空胞化等 (甲状腺ろ胞細胞腺腫及び嚢胞状ろ胞細胞腺腫の増加)
2世代繁殖試験	0, 10, 100, 1,000 ppm	雄：0.72 雌：8.49	雄：0.72 雌：8.49	
	雄：0, 0.72, 7.33, 72.9 雌：0, 0.86, 8.49, 81.3	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (繁殖能に対する影響は認められない)	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (繁殖能に対する影響は認められない)	
発生毒性試験	0, 10, 100, 250	母動物・胎児：100	母動物・胎児：100	
マウス	18カ月間発 がん性試験	0, 1, 10, 100, 400, 800 ppm	雄：1.6 雌：26.8	雄：1.6 雌：26.8
		雄：0, 0.17, 1.6, 16.9, 66.3, 128 雌：0, 0.24, 2.6, 26.8, 108.1, 216	雌雄：肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)	雌雄：肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0, 10, 75, 175	母動物：75 胎児：175	母動物：75 胎児：175
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0, 10, 100, 1,000, 5,000 ppm	雄：0.2 雌：0.3	雄：3.14 雌：3.29
		雄：0, 0.31, 3.14, 31.9, 166 雌：0, 0.34, 3.29, 34.4, 162	雄：ALT増加 雌：体重増加抑制	雌雄：ALP増加等
1年間 慢性毒性試験	0, 20, 200, 2,000 ppm	雄：0.8 雌：0.8	雄：0.8 雌：0.8	
	雄：0, 0.8, 7.8, 86 雌：0, 0.8, 8.8, 78	雌雄：肝細胞肥大及び過形成等	雌雄：肝細胞肥大及び過形成等	
ADI(cRfD)			NOAEL：0.8 UF：100 cRfD：0.008	NOAEL：0.72 SF：100 ADI：0.0072
ADI(cRfD)設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験	ラット2世代繁殖試験

NOAEL：無毒性量 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

¹⁾ 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
#2	monoacid	2-(difluoromethyl)-5-(4,5-dihydro-thiazol-2-yl)-4-isobutyl-6-(trifluoromethyl)nicotinic acid
#3	nitrile ester	methyl 5-cyano-2-(difluoromethyl)-4-isobutyl-6-(trifluoromethyl)nicotinate
#5	thiazole ester	methyl 2-(difluoromethyl)-4-isobutyl-5-(2-thiazolyl)-6-(trifluoromethyl)nicotinate
#6	sulfoxide ester	2-difluoromethyl-4-isobutyl-5-(1-oxo-4,5-dihydrothiazol-2-yl)-6-(trifluoromethyl)nicotinate acid methyl ester
#8	sulfone ester	methyl 2-(difluoromethyl)-5-(1,1-dioxido-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)-4-isobutyl-6-(trifluoromethyl)nicotinate
#14	thiazole acid	2-(difluoromethyl)-4-isobutyl-5-(1,3-thiazol-2-yl)-6-(trifluoromethyl)nicotinic acid
#15	glycine amide ether	<i>N</i> -{[6-(difluoromethyl)-4-isobutyl-5-(methoxycarbonyl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]carbonyl}glycine
#16	glycine amide acid	5-(carboxymethylcarbamoyl)-2-difluoromethyl-4-isobutyl-6-trifluoromethylnicotinic acid
#22		methyl 2-(difluoromethyl)-5-(5-hydroxy-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)-4-isobutyl-6-(trifluoromethyl)nicotinate
#23	sulfate ester	methyl 2-(difluoromethyl)-4-isobutyl-5-({[2-(sulfooxy)ethyl]amino}carbonothioyl)-6-(trifluoromethyl)nicotinate
#24	glycine thioamide ester	<i>N</i> -{[6-(difluoromethyl)-4-isobutyl-5-(methoxycarbonyl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]carbonothioyl}glycine
#25	aldehyde ester	methyl 2-(difluoromethyl)-5-formyl-4-isobutyl-6-(trifluoromethyl)nicotinate
#26	unsaturated nitrile acid	5-cyano-2-(difluoromethyl)-4-isobutyl-6-(trifluoromethyl)nicotinic acid
#27		8-(difluoromethyl)-6-hydroxy-3,3-dimethyl-1-oxo-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>c</i>]pyridine-5-carbonitrile
#28		3-(difluoromethyl)-6,6-dimethyl-8-oxo-1-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphthyridine-4-carboxylic acid
#29	nitrile acid ester	3-[3-cyano-6-(difluoromethyl)-5-(methoxycarbonyl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl]-2-methylpropanoic acid

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
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)]
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
Chol	コレステロール
Cre	クレアチニン
FOB	機能観察検査
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-GPT)]
Glob	グロブリン
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	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与(処理)放射能
TG	トリグリセリド
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

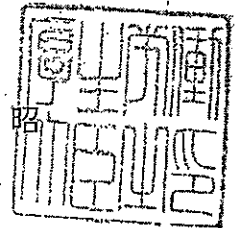
< 参照 >

- 1 食品、添加物等の規格基準(昭和 34 年厚生省告示第 370 号)の一部を改正する件(平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号)
- 2 US EPA : HED Risk Assessment for Use of New Chemical Thiazopyr (129100) in/on the RACs, orange and grapefruit (Petition No. 3F4187; 707-ELN, 707-ELR) (1997)
- 3 US EPA : Federal Register/Vol. 62, No. 43, 9974~9978 (1997)
- 4 US EPA : Request for a Metabolism Review of Thiazopyr (MON-13200) and Determination of Residue(s) to be Regulated (1995)
- 5 US EPA : Pesticide Fact Sheet (1997)
- 6 US EPA : Thiazopyr : HIARC Briefing Packages (1993)
- 7 食品健康影響評価について
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/dai193kai-siryoul-1.pdf>)
- 8 第 193 回食品安全委員会
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/dai193kai-siryoul-4.pdf>)
- 9 第 13 回農薬専門調査会確認評価第一部会
(URL ; http://www.fsc.go.jp/osirase/nouyaku_annai_kakunin3_11.html)
- 10 第 40 回農薬専門調査会幹事会
(URL ; http://www.fsc.go.jp/osirase/nouyaku_annai_kanjikai_40.html)

厚生労働省発食安0723第2号
平成22年7月23日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻 昭



諮問書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

クロルエトキシホス

平成22年8月18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22年7月23日付け厚生労働省発食安07-23第2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項の規定に基づくクロルエトキシホスに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

クロロエトキシホス

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

1. 概要

(1) 品目名：クロロエトキシホス [Chlorethoxyfos (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

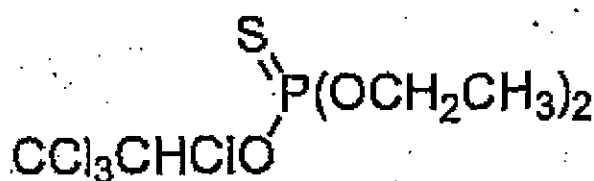
有機リン系殺虫剤であり、コリンエステラーゼ活性阻害作用により、殺虫作用を示すと考えられている。

(3) 化学名：

O,O-diethyl(*RS*)-*O*-(1,2,2,2-tetrachloroethyl)phosphorothioate (IUPAC)

O,O-diethyl-*O*-(1,2,2,2-tetrachloroethyl)phosphorothioate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₆ H ₁₁ Cl ₄ O ₃ PS
分子量	336.0
水溶解度	2.1mg/L (25°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 4.59

(米国評価書より)

2. 適用作物及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

米国での適用の範囲及び使用方は以下のとおり。

【海外での使用方法（米国）】

(1) 5%クロロエトキシホス粒剤

作物名	適用病害虫名	使用方法	使用時期	本剤の最大使用量
とうもろこし	corn rootworms wireworms cutworms seed corn maggots white grubs symphylans	土壌処理	は種時	0.1625 lb ai/A

(2) 2. 5%クロロエトキシホス粒剤

作物名	適用病害虫名	使用方法	使用時期	本剤の最大使用量
とうもろこし	corn rootworms wireworms cutworms seed corn maggots white grubs symphylans	土壌処理	は種時	0.1625 lb ai/A

3. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたクロロエトキシホスに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.063 mg/kg 体重/day

（動物種） イヌ

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 慢性毒性試験

（期間） 1年間

安全係数：100

ADI : 0.00063 mg/kg 体重/day

4. 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。
米国では基準値がとうもろこし等に設定されていたが、現在は削除されている。

5. 基準値案

別紙のとおり、食品中の残留基準を設定しないこととする。

ポジティブリスト制度導入時に暫定基準を設定した際の参照国である米国において、基準値が削除されたことから、食品中の残留基準を設定しないことが適当である。（本剤については、すべての食品の区分に対して、いわゆる一律基準が適用されることになる。）

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

農薬名

クロルエトキシホス

(別紙)

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
どうもろこし		0.01				
小豆類		0.01				
その他の野菜		0.01				
その他のスパイス その他のハーブ		0.01				

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

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成20年 3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22年 7月23日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年 7月30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
佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
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
永山 敏廣 東京都健康安全研究センター医薬品部長
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執行役員組織推進本部長
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 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
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）

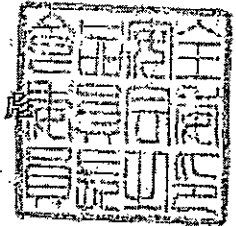
クロルエトキシホスについては食品中の残留基準を設定しないことが適当である。



府 食 第 12 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 席



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 20 年 3 月 11 日付け厚生労働省発食安第 0311003 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クロルエトキシホスに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

クロルエトキシホスの一日摂取許容量を 0.00063 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

クロルエトキシホス

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	3
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 動物体内運命試験(ラット)	7
(2) 畜産動物(ヤギ)における動物体内運命試験	7
2. 植物体内運命試験	8
3. 土壌中運命試験	8
(1) 土壌中運命試験	8
(2) 土壌吸着試験	9
4. 水中運命試験	9
(1) 加水分解試験	9
(2) 水中光分解試験	9
5. 土壌残留試験	9
6. 作物残留試験	9
7. 一般薬理試験	9
8. 急性毒性試験	9
(1) 急性毒性試験	9
(2) 急性神経毒性試験	10
(3) 急性遅発性神経毒性試験	10
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	10
10. 亜急性毒性試験	10
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	10
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	11

(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス) <参考データ>	11
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	11
1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	12
(1) 6カ月間慢性毒性試験(イヌ) <参考データ>	12
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	12
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	12
(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)	13
1.2. 生殖発生毒性試験	13
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	13
(2) 発生毒性試験(ラット)	13
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	14
1.3. 遺伝毒性試験	14
III. 食品健康影響評価	15
・別紙1: 代謝物/分解物略称	18
・別紙2: 検査値等略称	19
・参照	20

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
- 2008年 3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 0311003 号)、関係書類の
接受 (参照 2~10)
- 2008年 3月 13日 第 230 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 11)
- 2008年 7月 9日 第 23 回農薬専門調査会総合評価第一部会 (参照 12)
- 2008年 10月 15日 第 44 回農薬専門調査会幹事会 (参照 13)
- 2008年 11月 20日 第 263 回食品安全委員会 (報告)
- 2008年 11月 20日 より 12月 19日 国民からの御意見・情報の募集
- 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>

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年 3月 31日 まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	布柴達男
林 真 (座長代理)	佐々木有	根岸友惠
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)

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

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手文至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

要 約

有機リン系殺虫剤である「クロルエトキシホス」(CAS No.54593-83-8)について、各種資料(米国等)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット及びヤギ)、植物体内運命(とうもろこし)、土壌中運命、水中運命、急性毒性(ラット及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、クロルエトキシホス投与による影響は主に赤血球及び脳 ChE 活性阻害であった。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

食品安全委員会は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験で得られた無毒性量 0.063 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.00063 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：クロルエトキシホス

英名：chlorethoxyfos (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：O,O-ジエチル(RS)-O-(1,2,2,2-テトラクロロエチル)ホスホロチオエート

英名：O,O-diethyl (RS)-O-(1,2,2,2-tetrachloroethyl) phosphorothioate

CAS (No.54593-83-8)

和名：O,O-ジエチル-O-(1,2,2,2-テトラクロロエチル)ホスホロチオエート

英名：O,O-diethyl-O-(1,2,2,2-tetrachloroethyl) phosphorothioate

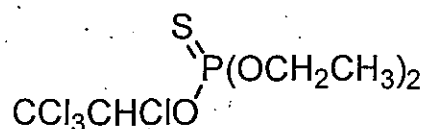
4. 分子式

C₆H₁₁Cl₄O₃PS

5. 分子量

336.0

6. 構造式



7. 開発の経緯

クロルエトキシホスはデュポン社によって開発された土壌処理型有機リン系殺虫剤であり、コリンエステラーゼ (ChE) 活性阻害作用により、殺虫作用を示す。

米国等でとうもろこしを対象に登録されているが、日本では農薬として登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国資料（1994、1995、1997、1999及び2006年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2～9）

各種運命試験（II.1～4）は、クロロエトキシホスのトリクロロメチル基の炭素を¹⁴Cで標識したもの（¹⁴C-クロロエトキシホス）を用いて実施された。放射性同位体、標識位置が不明のものは、その旨を示した。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はクロロエトキシホスに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 動物体内運命試験（ラット）

ラット（系統不明、雌雄）に、放射能標識（放射性同位体、標識位置不明）したクロロエトキシホス1～1.5 mg/kg体重を単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後7日間に総投与放射能（TAR）の95%以上が排泄された。尿中排泄が60～66%TAR、糞中排泄が13～26%TARであり、また、呼気中に11%TAR、カーカス及び組織に5～6%TARの放射能が存在した。

代謝物として、A（TCA）、B、C及びCのグルクロン酸抱合体が尿及び糞中に検出された。このうちCのグルクロン酸抱合体は、尿中の主要代謝物であった。未変化の親化合物は、雌では糞中の主要成分であったが、雄の糞中には検出されなかった。

ラットにおける主要代謝経路は、最初にリン酸チオエステルの加水分解によりテトラクロロエトキシ基が脱離し、次いで生成された代謝物Cが抱合化を受けるものと考えられた。（参照2、3、5）

(2) 畜産動物（ヤギ）における動物体内運命試験

泌乳期ヤギ（一群1頭、品種不明）に¹⁴C-クロロエトキシホスを0.5 ppmで5日間、または10 ppmで3日間混餌投与し、ヤギにおける動物体内運命試験が実施された。

試験終了時までには、尿中及び糞中に排泄された放射能は、それぞれ19.2～21.7%TAR及び10.7～13.2%TARであった。乳汁中の放射能濃度は、0.5 ppm投与では0.054 µg/g（6.7%TAR）、10 ppm投与では0.81 µg/g（5.5%TAR）であった。10 ppm投与では、呼気中のCO₂として15%TARが排泄された。組織中放射能は肝臓に最も多く（3.9～5.7%TAR）、次いで筋肉（2.6～3.6%TAR）であった。腎臓及び脂肪中の放射能は0.3%TAR以下であった。

乳汁、尿、糞及び組織中に、親化合物はほとんど検出されなかった。尿中の主要成分はグリシン、セリン、安息香酸及びフェニル酢酸のグリシン抱合体であつ

た。これらは最終的にタンパク質等の生体成分に取り込まれ、長時間かかって動物体内から排泄されるものと考えられた。乳汁中の主要成分はラクトースであり、総残留放射能 (TRR) の46%存在した。糞中にはごくわずかの代謝物Aが存在した。

クロロエトキシホスは、ヤギ体内ではラット体内よりも広範に代謝されるものと考えられた。(参照5)

2. 植物体内運命試験

とうもろこし (品種不明) に ^{14}C -クロロエトキシホスを 2,690 g ai/ha (通常施用量の 10 倍) で処理し、処理 30、60、119 (登熟期の前期) 及び 151 日後 (収穫期) に試料を採取し、とうもろこしにおける植物体内運命試験が実施された。

とうもろこし試料中放射能濃度及び代謝物濃度は表 1 に示されている。

表 1 とうもろこし試料中放射能濃度及び代謝物濃度

処理後日数	分析部位	総残留放射能濃度 (mg/kg)	代謝物 A (%TRR)**	グルコース (%TRR)**	シュウ酸 (%TRR)**
処理 30 日後	茎葉部	0.71	84	—	—
60 日後	茎葉部	1.6	78.7	—	—
119 日後	穀粒	0.33	14.2	74	—
	茎葉部*	1.08	51.6	3.3	17.8
151 日後 (収穫期)	穀粒	0.32	4.5	73.4	—
	茎葉部*	0.65	19.9	12.4	12.4

注) — : 分析せず、または検出されず

* : 処理 119 日及び 151 日後の茎葉部は、植物体の地上部から穀粒を除いたもの

** : それぞれの試料中総残留放射能(TRR)を 100%としたときの値

茎葉部及び穀粒で親化合物及びそのオキソン体は検出されず、主要代謝物は A、グルコース及びシュウ酸であった。茎葉部では代謝物 A、穀粒ではグルコースが主要成分であった。代謝物 A、グルコース、シュウ酸以外に未同定の成分が 5~15 種類存在したが、5%TRR を超えるものはなかった。また、コーン油では放射能は検出されなかった。

クロロエトキシホスのとうもろこしにおける主要代謝経路は、①土壤中での加水分解による A の生成、②A が植物体に取り込まれ、脱ハロゲン化によるシュウ酸の生成、③シュウ酸の酵素的脱炭酸による CO_2 の生成と考えられた。さらに、 CO_2 は再び植物体に取り込まれてデンプンあるいはグルコースの一部になると考えられた。(参照 5)

3. 土壤中運命試験

(1) 土壤中運命試験

クロロエトキシホスの好氣的土壤中運命試験が実施された。推定半減期は 7~

23日と算出された。また、圃場における土壌残留試験の結果、推定半減期は2～8日と算出された。

分解物の生成パターンは土壌のpHに依存し、中性～アルカリ性では分解物B、酸性～中性では分解物Dが生成した。分解物Dはさらに酸化され、分解物Aが生成する場合もあった。(参照7)

25℃で実施された土壌中運命試験では、推定半減期は7日(砂壤土)、20日(壤土)と算出された。圃場における推定半減期は2～3日と算出された。(参照9)

(2) 土壌吸着試験

クロロエトキシホスの土壌吸着試験が実施され、Freundlichの吸着係数 K_{ads} は40～200であった。4種類の土壌を用いて実施された土壌吸着試験において得られた、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} の中央値は4,080であった。(参照7)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

クロロエトキシホスをpH5及び7の緩衝液(組成不明)に添加(濃度不明)し、加水分解試験が実施された。

クロロエトキシホスのpH5及び7での推定半減期は、それぞれ72及び59日と算出された。(参照7)

(2) 水中光分解試験

クロロエトキシホスの水中光分解試験が実施された結果、クロロエトキシホスは水中で光分解に対し安定であった(試験の詳細不明)。(参照7)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

クロロエトキシホスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表2に示されている。(参照2)

表 2 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	SD ラット	4.8	1.8
経皮	ウサギ	18.5	12.5
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L)	
		>0.008	>0.008

(2) 急性神経毒性試験

ラット（系統不明）を用いた急性神経毒性試験が実施された。神経病理組織学的所見は得られなかった。（参照 2）

(3) 急性遅発性神経毒性試験

ニワトリ（雌）を用いた急性遅発性神経毒性試験が実施された。有機リン剤誘発遅発性神経障害（OPIDN）は認められなかった。（参照 2）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験が実施された。0.1 mL 投与では毒性が強すぎて評価できず、0.05 mL 投与でも、全例（2例）が4時間以内に死亡した。

ウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施された。0.5 mL（約 200 mg/kg 体重）投与では毒性が強すぎて評価できなかったが、0.02 mL（約 12 mg/kg 体重）投与では、皮膚刺激性は認められなかった。（参照 2、3）

モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照 2）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、0.1、1.0、5 及び 10 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

5 ppm 以上投与群の雌雄で血漿 ChE 活性阻害が用量相関的に認められたが、赤血球 ChE 活性阻害はみられなかった。脳 ChE 活性は測定されなかった。

10 ppm 投与群の雌雄で死亡、単発性から多発性の振戦及び臨床症状が認められた。さらに、雌では用量相関性を欠くものの、5 ppm 以上投与群で振戦の発生頻度増加が認められ、10 ppm 投与群の瀕死例または死亡例では角膜炎が認められたことから、雌は雄より感受性が高いと考えられた。

本試験において、10 ppm 投与群の雄で死亡、振戦及び臨床症状が、5 ppm 以上投与群の雌で振戦の発生頻度増加が認められたことから、無毒性量は雄で 5 ppm（0.357 mg/kg 体重/日）、雌で 1.0 ppm（0.093 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、9）

(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②

SDラット(一群雌10匹)を用いた混餌(原体:0、0.1、1.0、8.0、12.8及び16.0 ppm)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。なお、本試験は、[10.(1)]の試験で認められたChE活性阻害及び振戦に対する無毒性量を確認する目的で実施された。

8.0 ppm以上投与群で赤血球ChE活性阻害(20%以上)が認められた。脳ChE活性については、いずれの群も20%以上の阻害はみられなかった。12.8 ppm以上投与群で死亡、臨床症状、体重低下、体重増加抑制、食餌効率低下及び振戦が認められた。さらに、瀕死例または死亡例の多くに角膜炎がみられ、用量相関的に増加したが、網膜または視神経には、検体投与に関連した病変は認められなかった。

本試験において、8.0 ppm以上投与群で赤血球ChE活性阻害(20%以上)が認められたことから、無毒性量は1.0 ppm(0.080 mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照2、3、9)

(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)〈参考データ〉

ICRマウス(雌雄、匹数不明)を用いた混餌(原体:0、7.5、15、30及び60 ppm)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

15 ppm以上投与群の雄で赤血球ChE活性阻害(20%以上)が認められた。60 ppm投与群の雌雄では、片側性の眼の退色、眼球陥入及び眼球ろう(時に統計学的に有意な増加)が認められ、眼窩採血との関連だけでは説明がつかない所見であった。

本試験において、15 ppm以上投与群の雄で赤血球ChE活性阻害(20%以上)、60 ppm投与群の雌雄で眼球ろう等が認められたことから、無毒性量は雄で7.5 ppm、雌で30 ppm(5.78 mg/kg体重/日)であると考えられた。なお、7.5 ppm投与群は、飼料の均一化に不備があり検体濃度がばらついたため、平均検体摂取量が算出できなかった。(参照2、3)

(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄4匹)を用いた混餌(原体:0、0.5、5及び50 ppm)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

5 ppm以上投与群の雌で赤血球及び脳ChE活性阻害(20%以上)、50 ppm投与群の雄で赤血球及び脳ChE活性阻害(20%以上)が認められた。なお、赤血球ChE活性については、投与前測定時にもデータがばらついていたため、平均値が得られなかった。50 ppm投与群の雌雄でAlb低下、雌で振戦、下痢、一過性の体重低下、ALT増加、カルシウム及びTP低下が認められた。

本試験において、50 ppm投与群の雄及び5 ppm以上投与群の雌で脳ChE活性阻害(20%以上)等が認められたことから、無毒性量は雄で5 ppm(0.185 mg/kg

体重/日)、雌で 0.5 ppm (0.019 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、9)

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) <参考データ>

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、2、20 及び 60 ppm) 投与による 6 カ月間慢性毒性試験が実施された。なお、本試験は、主に眼毒性について検討された。

20 ppm 以上投与群の雌雄で水様便が認められた。さらに、小脳 ChE 活性阻害 (雌雄: 19~20%)、網膜 ChE 活性阻害 (雄: 15%、雌: 31%) が認められ、統計学的有意差はなかったが、毒性影響であると考えられた。測定時期によっては、赤血球 ChE 活性の統計学的に有意な阻害もみられ、検体投与の影響を受けている可能性があったが、用量相関性が明確でなかった。60 ppm 投与群の雌では腹部膨満がみられた。さらに、雌 1 例では流涙 (両側性) がみられ、この個体は同群のうち最も顕著な脳及び網膜 ChE 活性阻害がみられた。

いずれの投与群にも、外眼筋の ChE 活性、眼科的検査、眼球の病理組織学的検査及び網膜電図に検体投与の影響はみられなかった。

本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄で小脳及び網膜 ChE 活性阻害等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2 ppm (雄: 0.061 mg/kg 体重/日、雌: 0.062 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、9)

(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.2、2、20 及び 60 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

60 ppm 投与群の雌雄で肝機能の変化を示唆する血液生化学的所見、雄で脳 ChE 活性阻害 (20%以上)、肝比重量¹増加、体重増加抑制、食餌効率低下、RBC、Ht 及び Hb 低下、20 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)、雌で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。

本試験において、20 ppm 以上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 2 ppm (雄: 0.063 mg/kg 体重/日、雌: 0.065 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、9)

(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 62 匹、うち 12 カ月解剖: 一群雌雄各 10 匹、24 カ月解剖: 一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.1、0.8、4 及び 8 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

¹ 体重比重量を比重量という。

8 ppm 投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。雄では、9~15%の赤血球 ChE 活性阻害が認められたのみであった。雌雄とも、脳 ChE 活性阻害はみられなかった。その他の毒性所見は、いずれの用量においても認められなかった。

8 ppm 投与群の雄で腎腫瘍が軽度が増加したが、統計学的有意差はなく、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、雄では毒性所見が認められず、雌では 8 ppm 投与群で赤血球 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 8 ppm (0.311 mg/kg 体重/日)、雌で 4 ppm (0.208 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3、9)

(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体: 雄: 0、0.1、2.5、25 及び 100 ppm、雌: 0、0.1、2.5、25 及び 150 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

100 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率低下、100 ppm 投与群の雄及び 150 ppm 投与群の雌で死亡率増加、臨床症状及び嘔吐に関連した所見が認められた。検体投与に関連して増加した腫瘍性病変はなかった。なお、ChE 活性は測定されていない。

本試験において、100 ppm 投与群の雄及び 150 ppm 投与群の雌で死亡率増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 25 ppm (雄: 3.25 mg/kg 体重/日、雌: 4.63 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3)

12. 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 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.25、1、4 及び 8 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

8 ppm 投与群の親動物で哺育期間中に振戦の発生頻度が増加したが、児動物では、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったことから、本試験の無毒性量は、親動物で 4 ppm (雄: 0.296 mg/kg 体重/日、雌: 0.357 mg/kg 体重/日)、児動物で 8 ppm (雄: 0.607 mg/kg 体重/日、雌: 0.776 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、3)

(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、0.05、0.25、0.50 及び 0.60 mg/kg 体重/日、0.5%MC 水溶液に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

0.50 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で死亡率増加及び体重増加抑制、胎児で一腹あたりの生存胎児数減少が認められたことから、本試験における無毒性量は母動物及び胎児で0.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、0.76、1.38、2.1 及び 3.1 mg/kg 体重/日、0.5%MC 水溶液に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1.38 mg/kg 体重/日以上投与群で ChE 活性阻害を伴う死亡率増加が認められた。胎児では、2.1 mg/kg 体重/日以上投与群で一腹あたりの早期吸収胚数増加が認められた。

したがって、本試験における無毒性量は母動物で 0.76 mg/kg 体重/日、胎児で 1.38 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

1.3. 遺伝毒性試験

クロロエトキシホスの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (HGPRT 座位) 及び染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝培養細胞を用いた DNA 修復試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 3 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 2、3)

表 3 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>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i>	~5,000 µg/l (±S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (HGPRT 座位)	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)	~30 µg/mL (-S9) ~65 µg/mL (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK)	~320 µg/mL (+/-S9)	陰性
	DNA 修復試験	ラット肝培養細胞	~200 µg/mL	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO-K1)	~160 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (雌雄)	記載なし	陰性

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「クロロエトキシホス」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、ラットに経口投与されたクロロエトキシホスは、投与後 7 日間で 95%TAR 以上排泄され、主用排泄経路は尿中であつた。代謝物として、A (TCA)、B、C 及び C のグルクロン酸抱合体が尿及び糞中に検出され、このうち C のグルクロン酸抱合体は、尿中の主要代謝物であつた。主要代謝経路は、最初にリン酸チオエステルの加水分解によりテトラクロロエトキシ基が脱離し、次いで生成された代謝物 C が抱合化を受けるものと考えられた。

とうもろこしを用いた植物体内運命試験の結果、親化合物は検出されず、代謝物 A、グルコース及びシュウ酸が主要代謝物であつた。クロロエトキシホスは土壌中で分解を受けて A となり、A が植物体に取り込まれ、脱ハロゲン化によるシュウ酸生成とその後の脱炭酸により CO₂を生じると考えられた。

各種毒性試験結果から、クロロエトキシホス投与による影響は主に赤血球及び脳 ChE 活性阻害であつた。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つた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をクロロエトキシホス（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 4 に示されている。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 0.019 mg/kg 体重/日であつたが、より長期の 1 年間慢性毒性試験における無毒性量は 0.063 mg/kg 体重/日であつた。この差は用量設定間隔の違いによるもので、イヌにおける無毒性量は 0.063 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると考えられた。

なお、イヌを用いた 6 カ月間慢性毒性試験における無毒性量は 0.061 mg/kg 体重/日であつたが、本試験は眼毒性を主体に実施された試験であり、血液学的、血液生化学的及び一般病理組織学的検査が実施されていないことから一日摂取許容量 (ADI) 設定の根拠とするのは不適當であると考えられた。

以上のことから、食品安全委員会は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験における無毒性量を根拠として、安全係数 100 で除した 0.00063 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.00063 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.063 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表4 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験①	0, 0.1, 1.0, 5, 10 ppm	雄：0.357 雌：0.472	雄：0.357 雌：0.093
		雄：0, 0.007, 0.071, 0.357, 0.784 雌：0, 0.010, 0.093, 0.472, 1.10	血漿 ChE 活性阻害	雄：死亡、振戦及び臨床症状 雌：振戦の発生頻度増加
	90日間 亜急性 毒性試験②	0, 0.1, 1.0, 8.0, 12.8, 16.0 ppm	雌：0.080	雌：0.080
		雌のみ： 0, 0.008, 0.080, 0.635, 1.23, 1.63	血漿及び赤血球 ChE 活性阻害	雌：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	0, 0.1, 0.8, 4, 8 ppm	雄：0.154 雌：0.208	雄：0.311 雌：0.208
雄：0, 0.004, 0.031, 0.154, 0.311 雌：0, 0.005, 0.042, 0.208, 0.416		赤血球 ChE 活性阻害 (発がん性は認められない)	雄：毒性所見なし 雌：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	0, 0.25, 1, 4, 8 ppm	親動物：0.296 児動物：0.607	親動物 雄：0.296 雌：0.357 児動物 雄：0.607 雌：0.776	
	雄：0, 0.018, 0.074, 0.296, 0.607 雌：0, 0.022, 0.091, 0.357, 0.776	親動物：振戦の発生頻度増加 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認め られない)	親動物：振戦の発生頻度増加 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認め られない)	
発生毒性 試験	0, 0.05, 0.25, 0.50, 0.60	母動物及び胎児：0.25	母動物及び胎児：0.25	
マウス	90日間 亜急性 毒性試験 (参考データ)	0, 7.5(参考値), 15, 30, 60 ppm	—	雄：— 雌：5.78
		雄：0, (不明), 2.19, 4.27, 8.89 雌：0, (不明), 2.82, 5.78, 10.7	(7.5 ppm 以上で血漿 ChE 活 性阻害)	(雄：15 ppm 以上で赤血球 ChE 活性阻害、雌：60 ppm で眼球ろう等)
18カ月間 発がん性 試験	雄：0, 0.1, 2.5, 25, 100 ppm 雌：0, 0.1, 2.5, 25, 150 ppm	雄：3.25 雌：4.63	雄：3.25 雌：4.63	
	雄：0, 0.013, 0.337, 3.25, 14.9 雌：0, 0.018, 0.456, 4.63, 25.9	死亡率増加等 (発がん性は認められない)	雌雄：死亡率増加等 (発がん性は認められない)	
ウサギ	発生毒性 試験	0, 0.76, 1.38, 2.1, 3.1	母動物：0.76 胎児：1.38	母動物：0.76 胎児：1.38
			母動物：死亡率増加 胎児：一腹あたりの早期 吸収胚数増加 (催奇形性は認められない)	母動物：死亡率増加 胎児：一腹あたりの早期 吸収胚数増加 (催奇形性は認められない)

イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0, 0.5, 5, 50 ppm 雄：0, 0.017, 0.185, 1.82 雌：0, 0.019, 0.186, 1.84	雄：0.017 雌：0.019 血漿 ChE 活性阻害	雄：0.185 雌：0.019 雌雄：脳 ChE 活性阻害(20%以上)等
	6カ月間 慢性毒性 試験 (参考データ)	0, 2, 20, 60 ppm 雄：0, 0.061, 0.578, 1.88 雌：0, 0.062, 0.619, 1.85	— 血漿 ChE 活性阻害	雄：0.061 雌：0.062 雌雄：小脳及び網膜 ChE 活性阻害等
	1年間 慢性毒性 試験	0, 0.2, 2, 20, 60 ppm 雄：0, 0.007, 0.063, 0.616, 2.24 雌：0, 0.006, 0.065, 0.591, 1.86	雄：0.063 雌：0.065 血漿及び赤血球 ChE 活性阻害	雄：0.063 雌：0.065 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)等
ADI(cRfD)			NOAEL：0.061 UF：100 cRfD：0.0006	NOAEL：0.063 SF：100 ADI：0.00063
ADI(cRfD)設定根拠資料			イヌ 90日間亜急性毒性試験、6カ月間慢性毒性試験、1年間慢性毒性試験から総合的に判断	1年間慢性毒性試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量
 1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。
 —：無毒性量が設定できなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
A (TCA)	trichloroacetic acid
B	dichloroacetic acid
C	trichloroethanol
D	trichloroacetaldehyde

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT))
ChE	コリンエステラーゼ
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
OPIDN	有機リン剤誘発性遅発性神経障害
RBC	赤血球数
TAR	総投与放射能
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<参照>

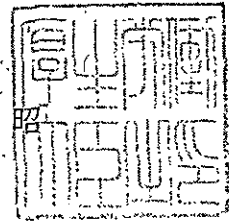
- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号）
- 2 US EPA : Human Health Risk Assessment for Chlorethoxyfos (1999)
- 3 US EPA : FORTRESS (Chlorethoxyphos) An Organophosphate (1994)
- 4 US EPA : Reregistration Eligibility Decision (RED) for Chlorethoxyphos (2006)
- 5 US EPA : Request for a Metabolism Review of Chlorethoxyfos (DPX-43898) and Determination of Residue(s) to be Regulated. (1995)
- 6 US EPA : Chlorethoxyfos FQPA Requirement-Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee. (1997)
- 7 US EPA : Drinking Water Assessment for Chlorethoxyfos (1997)
- 8 The e-Pesticide Manual (14 edition) ver. 4.0 (British Crop Protection Council): 132 chlorethoxyfos
- 9 US EPA : HIARC Briefing Packages (2006)
- 10 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-chlorethoxyfos_20311.pdf)
- 11 第230回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai230/index.html>)
- 12 第23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_dai23/index.html)
- 13 第44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_dai44/index.html)

天

厚生労働省発食安0628第9号
平成22年6月28日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



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

エトプロホス

平成22年8月18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22年6月28日付け厚生労働省発食安0628第9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項の規定に基づくエトプロホスに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

エトプロホス

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

1. 概要

(1) 品目名：エトプロホス [Ethoprophos (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

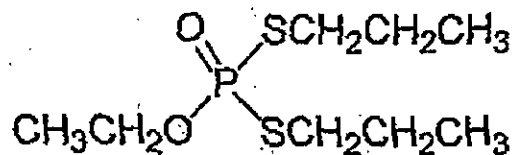
有機リン系殺虫剤である。コリンエステラーゼ活性阻害作用により、殺虫作用を示すものと考えられている。

(3) 化学名：

O-ethyl *S,S*-dipropylphosphorodithioate (IUPAC)

O-ethyl *S,S*-dipropylphosphorodithioate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₈ H ₁₉ O ₂ PS ₂
分子量	242.3
水溶解度	1.3-1.4g/L (pH 4~9、20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow=2.99

(JMPR評価書より)

2. 適用作物及び使用方法

本剤は国内では農薬登録がなされていない。

本剤の海外での適用範囲及び使用方は以下のとおり。

【海外での使用方法（米国）】

6 lb/gal エトプロホス乳剤、15%エトプロホス粒剤

作物名	使用量 (lb ai/A)	使用時期	使用方法	本剤の使用 回数（1年 当たり）
ミント (ペパーミント、 スペアミント)	6.0	収穫前 225 日まで	土壌散布	1 回

3. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

エトプロホス

② 分析法の概要

試料からメタノールで抽出し、陽イオン交換樹脂等で精製後、ジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラムで精製後、ガスクロマトグラフ（FPD）を用いて定量する。

定量限界：0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき食品安全委員会あて意見を求めたエトプロホスに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.025mg/kg 体重/day

（動物種） イヌ

（投与方法） カプセル経口

（試験の種類） 慢性毒性試験

（期間） 1年間

安全係数：100

ADI : 0.00025 mg/kg 体重/day

5. 諸外国における状況

1999年にJMPRにおいて毒性評価がなされておりADIが設定され、国際基準はばれいしょ、バナナ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、米国においてペパーミント及びスペアミントに、EUにおいてばれいしょ、ピーマン等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

エトプロホスとする

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、食品中の暴露評価対象物質としてエトプロホス(親化合物のみ)を設定している。

(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エトプロホスが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(理論最大摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

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。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	28.7
幼小児(1~6歳)	70.5
妊婦	25.3
高齢者(65歳以上)	25.2

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

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

エトプロホス海外作物残留試験一覧表 (別紙1)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ミント	15	6 lb/gal エトプロホス乳剤	6.0 lb ai/A 土壌散布	—	225-280日	<0.01

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結果) 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」)

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.005				
小麦		0.005				
大麦		0.005				
ライ麦		0.005				
とうもろこし		0.02				
そば		0.005				
その他の穀類		0.005				
大豆		0.02				
小豆類		0.02				
えんどう		0.005				
そらまめ		0.005				
らつかせい		0.02				
その他の豆類		0.02				
ばれいしよ	0.05	0.02		0.05		
さといも類(やつがしらを含む。)		0.005				
かんしよ	0.05	0.02		0.05		
やまいも(長いもをいう。)		0.005				
こんにやくいも		0.005				
その他のいも類		0.005				
てんさい		0.02				
さとうきび	0.02	0.02		0.02		
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.005				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.005				
かぶ類の根	0.02	0.02		0.02		
かぶ類の葉		0.005				
西洋わさび		0.005				
クレソン		0.005				
はくさい		0.005				
キャベツ		0.02				
芽キャベツ		0.02				
ケール		0.005				
こまつな		0.005				
きょうな		0.005				
チンゲンサイ		0.005				
カリフラワー		0.005				
ブロッコリー		0.005				
その他のあぶらな科野菜		0.005				
ごぼう		0.005				
サルシフィー		0.005				
アーティチョーク		0.005				
チコリ		0.005				
エンダイブ		0.005				
しゅんぎく		0.005				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		0.02				
たまねぎ		0.02				
ねぎ(リーキを含む。)		0.005				
にんにく		0.005				
にら		0.005				
アスパラガス		0.005				
わけぎ		0.005				
その他のゆり科野菜		0.005				
にんじん		0.005				
パースニップ		0.005				
パセリ		0.005				
セロリ		0.005				
みつば		0.005				
その他のせり科野菜		0.005				
トマト	0.01	0.02		0.01		
ピーマン	0.05	0.02		0.05		
なす		0.005				
その他のなす科野菜		0.02				

農産物名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.01	0.02		0.01		
かぼちや(スカッシュを含む。)		0.01				
しろりり	0.02	0.01		0.02		
すいか		0.01				
メロン類果実		0.02				
まくわり		0.02				
その他のうり科野菜		0.01				
ほうれんそう		0.01				
たけのこ		0.01				
オクラ		0.01				
しょうが		0.01				
未成熟えんどう		0.02				
未成熟いんげん		0.01				
えだまめ		0.01				
マッシュルーム		0.01				
しいたけ		0.01				
その他のきのこ類		0.01				
その他の野菜		0.02				
みかん		0.01				
なつみかんの果実全体		0.01				
レモン		0.01				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.01				
グレープフルーツ		0.01				
ライム		0.01				
その他のかんきつ類果実		0.01				
りんご		0.01				
日本なし		0.01				
西洋なし		0.01				
マルメロ		0.01				
びわ		0.01				
もも		0.01				
ネクタリン		0.01				
あんず(アブリコットを含む。)		0.01				
すもも(プルーンを含む。)		0.01				
うめ		0.01				
おうとう(チェリーを含む。)	0.01					
いちご	0.02	0.02		0.02		
ラズベリー		0.01				
ブラックベリー		0.01				
ブルーベリー		0.01				
クランベリー		0.01				
ハuckleベリー		0.01				
その他のベリー類果実		0.01				
ぶどう		0.02				
かき		0.01				
バナナ	0.02	0.02		0.02		
キウイ		0.01				
パパイヤ		0.01				
アボカド		0.01				
パイナップル		0.02				
グアバ		0.01				
マンゴー		0.01				
パッションフルーツ		0.01				
なつめやし		0.01				
その他の果実		0.01				
ひまわりの種子		0.01				
ごまの種子		0.01				
べにばなの種子		0.01				
綿実		0.01				
なたね		0.01				
その他のオイルシード		0.01				

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ぎんなん くり ペカン アーモンド くるみ その他のナッツ類		0.005				
茶 コーヒー豆 カカオ豆 ホップ		0.005				
その他のスパイス その他のハーブ	0.02	0.02			0.02 アメリカ	【<0.01 (n=15) (ミント)】(米国)
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.01				
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.01				
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.01				
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.01				
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.01				
乳		0.01				

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

(別紙3)

エトプロホス推定摂取量 (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
ばれいしよ	0.05	1.8	1.1	2.0	1.4
かんしよ	0.05	0.8	0.9	0.7	0.8
さとうきび	0.02	0.3	0.2	0.2	0.2
かぶ類の根	0.02	0.1	0.0	0.0	0.1
トマト	0.01	0.2	0.2	0.2	0.2
ピーマン	0.05	0.2	0.1	0.1	0.2
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.01	0.2	0.1	0.1	0.2
メロン類果実	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
いちご	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
バナナ	0.02	0.3	0.2	0.2	0.4
その他のハーブ	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
計		3.8	2.8	3.5	3.4
ADI比 (%)		28.7	70.5	25.3	25.2

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17年11月29日 残留農薬基準告示
平成20年 7月 8日 厚生労働大臣より食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成22年 3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22年 6月28日 薬事・食品衛生審議会への諮問
平成22年 6月30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22年 7月30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
佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
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
永山 敏廣 東京都健康安全研究センター医薬品部長
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執行役員組織推進本部長
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 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
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）

エトプロホス

食品名	残留基準値
	ppm
ばれいしょ	0.05
かんしょ	0.05
さとうきび	0.02
かぶ類の根	0.02
トマト	0.01
ピーマン	0.05
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.01
メロン類果実	0.02
いちご	0.02
バナナ	0.02
その他のハーブ(注1)	0.02

(注1)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

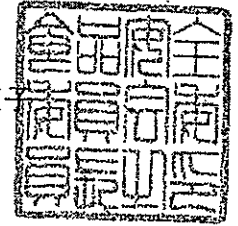
※米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし、そば、その他の穀類、大豆、らっかせい、てんさい、キャベツ、芽キャベツ、レタス、たまねぎ、その他のなす科野菜、まくわうり、未成熟えんどう、ぶどう、パイナップルについては、現行基準が削除される。



府 食 第 237 号
平成 22 年 3 月 25 日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 20 年 7 月 8 日付け厚生労働省発食安第 0708002 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エトプロホスに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

エトプロホスの一日摂取許容量を 0.00025 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

エトプロホス

2010年3月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	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) ラット①	8
(2) ラット②	10
(3) ヤギ	10
(4) ニワトリ	10
2. 植物体内運命試験	11
(1) さやいんげん	11
(2) とうもろこし①	12
(3) とうもろこし②	13
(4) ばれいしょ①	14
(5) ばれいしょ②	14
(6) キャベツ	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) 好氣的土壌中運命試験③	17
(4) 嫌氣的湛水土壌中運命試験	17
(5) 土壌表面光分解試験	17
(6) 土壌吸脱着試験	17
4. 水中運命試験	18
(1) 加水分解試験①	18

(2) 加水分解試験②	18
(3) 加水分解試験③	18
(4) 水中光分解試験①	19
(5) 水中光分解試験②	19
5. 土壌残留試験	19
6. 作物残留試験	19
7. 後作物残留試験	19
8. 一般薬理試験	20
9. 急性毒性試験	20
(1) 急性毒性試験 (原体)	20
(2) 急性毒性試験 (代謝物)	21
(3) 急性神経毒性試験 (ラット) ①	21
(4) 急性神経毒性試験 (ラット) ②	22
(5) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ①	23
(6) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ②	23
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
11. 亜急性毒性試験	24
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	24
(2) 5カ月間亜急性毒性試験 (イヌ)	24
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	24
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	25
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	25
12. 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) ①	26
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②	27
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ③	28
(5) 2年間発がん性試験 (マウス)	29
13. 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) ①	30
(3) 発生毒性試験 (ラット) ②<参考データ>	30
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	31
(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	31
14. 遺伝毒性試験	31
15. その他の試験: ChE 活性阻害試験	32
III. 食品健康影響評価	34

・別紙1：代謝物/分解物略称.....	41
・別紙2：検査値等略称.....	42
・参照.....	43

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
- 2008年 7月 8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 0708002 号)、関係書類の接受 (参照 2~6)
- 2008年 7月 10日 第 246 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 7)
- 2009年 9月 18日 第 33 回農薬専門調査会総合評価第一部会 (参照 8)
- 2009年 12月 8日 第 58 回農薬専門調査会幹事会 (参照 9)
- 2010年 2月 4日 第 319 回食品安全委員会 (報告)
- 2010年 2月 4日 より 3月 5日 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 3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
- 2010年 3月 25日 第 325 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>

(2009年6月30日まで)	(2009年7月1日から)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

*: 2009年7月9日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田真理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**

小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

吉田 緑
若栗 忍

*: 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

要 約

有機リン系殺虫剤である「エトプロホス」(CAS No. 13194-48-4) について、各種資料 (JMPR 及び米国) 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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命 (さやいんげん、とうもろこし、ばれいしょ及びキャベツ)、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、エトプロホス投与による影響は、主に赤血球及び脳 (ChE 活性阻害) 並びに肝臓 (肝細胞空胞化、色素沈着等、イヌ) に認められた。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遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットの雄で副腎及び甲状腺の腫瘍、雌で子宮の腫瘍の発生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、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.025 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 0.00025 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：エトプロホス

英名：ethoprophos (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：O-エチル *S,S*-ジプロピルホスホロジチオエート

英名：O-ethyl *S,S*-dipropylphosphorodithioate

CAS (No. 13194-48-4)

和名：O-エチル *S,S*-ジプロピルホスホロジチオエート

英名：O-ethyl *S,S*-dipropylphosphorodithioate

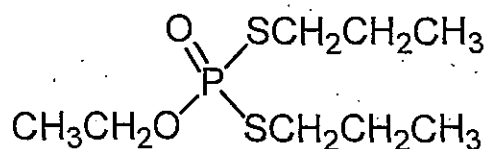
4. 分子式

$C_8H_{19}O_2PS_2$

5. 分子量

242.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

エトプロホスは、有機リン系殺虫剤であり、ChE 活性阻害作用を示す。海外では米国等において登録されている。

我が国での登録はなく、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

JMPR 資料 (2004 及び 1999 年) 及び米国資料 (1999 及び 1998 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~6)

各種運命試験[II. 1~4]は、エトプロホスのエチル基の 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[eth- ^{14}C]エトプロホス」という。) 及びプロピル基の 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[pro- ^{14}C]エトプロホス」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はエトプロホスに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [eth- ^{14}C]エトプロホスを 4 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)]において「低用量」という。) 若しくは 12.5 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)]において「高用量」という。) で単回経口投与し、低用量で反復経口投与 (14 日間非標識体を投与後、15 日目に標識体を投与) し、又は低用量で単回静脈内投与して、動物体内運命試験が実施された。なお、血中濃度推移の検討[1. (1)①]のみ、雄の高用量群には 25 mg/kg 体重¹で投与された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

低用量及び高用量単回投与群の血中濃度推移は表 1 に示されている。

性差は認められなかった。投与量の増加に伴って C_{\max} は増加したが、線形性は認められなかった。(参照 3、4)

表 1 血中放射能濃度推移

投与量	4 mg/kg 体重		12.5 mg/kg 体重	25 mg/kg 体重
	雄	雌	雌	雄
T_{\max} (時間)	0.5~1		0.5	0.6
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	1.5		4.6	3.8
$T_{1/2}$ (時間)	110~120		92	140

b. 吸収率

胆汁中排泄試験が実施されなかったため、吸収率は計算されなかった。しかし、排泄試験[1. (1)④]において、同じ投与量の単回経口投与及び単回静脈内投与の排泄

1. 血中濃度推移の検討の際、高用量群の投与量を 25 mg/kg 体重と設定されたが、重篤な毒性所見が認められたため、他の試験では高用量群の投与量は 12.5 mg/kg 体重とされた。

率に大きな差が認められなかったことより、本剤の経口投与後の吸収率は高いと考えられた。

② 分布

単回静脈内投与群では、投与 168 時間後の全組織中に存在した放射能は雌雄とも 2.7%TAR (うち 2.0%TAR がカーカス²に、0.5%TAR が肝臓に存在) であった。放射能濃度が比較的高かった組織は、肝臓、肺、腎臓、腹腔内脂肪、精巣及び血液 (0.3 ~ 0.5 µg/g) で、心臓、脾臓、卵巣及び子宮では 0.1 ~ 0.2 µg/g、骨髄等では放射能濃度は 0.1 µg/g 未満であった。

低用量単回経口投与群及び反復投与群では、投与 168 時間後の全組織中に存在した放射能は、それぞれ 2 及び 0.3%TAR であった。放射能濃度は肝臓、腎臓及び肺などで比較的高く、低用量単回経口投与群で 0.2 ~ 0.8 µg/g、反復投与群で 0.1 ~ 0.2 µg/g であった。

高用量単回経口投与群でも、組織中放射能濃度は肝臓、腎臓及び肺で高く (0.4 ~ 0.9 µg/g)、腹腔内脂肪で 0.5 µg/g、他の組織で 0.1 ~ 0.4 µg/g であった。(参照 3)

③ 代謝

排泄試験 [1. (1) ④] で得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定、定量試験が実施された。

尿中には代謝物 mJ 及び mP の存在が認められた。また、mJ 及び mA の抱合体が検出され、これらの合計が尿及び糞中代謝物の 60% 以上を占めた。糞中では mJ が主要代謝物であった。

主要代謝経路は、1 カ所又は両方の S-プロピル基の脱アルキル化、それに続く水酸化及び抱合化であると考えられた。(参照 3、4)

④ 排泄

各投与群の標識体投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 2 に示されている。投与量、投与方法及び性別による差は認められず、84.4 ~ 92.7%TAR が排泄されたが、その大半は、投与後 48 時間以内に排泄された。

いずれの投与群でも主要排泄経路は尿中であったが、糞中及び呼気中にも一定の排泄が認められた。(参照 3、4)

² 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

表 2. 投与後 168 時間における尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与条件	4 mg/kg 体重 (単回静脈内)		4 mg/kg 体重 (単回経口)		4 mg/kg 体重 (反復経口)		12.5 mg/kg 体重 (単回経口)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	57	57	52	50	54	59	58	54
糞	6.6	8.7	16	12	12	10	12	9.9
呼気	17	13	19	12	14	13	13	11
洗浄液*	11	8.6	3.0	13	10	10	4.1	7.8

注) *: ケージ洗浄液

(2) ラット②

ラット (雌雄、系統及び匹数不明) に [eth-¹⁴C] エトプロホス又は [pro-¹⁴C] エトプロホスを単回強制経口 (投与量不明) 投与する動物体内運命試験が実施された。

主要排泄経路は尿中で、55~65%TAR が尿中に排泄されたが、その大部分は投与後 6 時間で排泄された。糞中排泄は 1%TAR 未満であった。

尿中の主要代謝物は mA であり、約 40%TAR 存在した。また、mJ、mK 及び mL が検出された他、[pro-¹⁴C] エトプロホス投与群では mG、mH 及び mI が合計で約 2%TAR 存在した。(参照 3)

(3) ヤギ

泌乳期アルパイン種ヤギ (投与群 2 匹、対照群 1 匹) に [eth-¹⁴C] エトプロホスを 7 日間カプセル経口 (32 ppm 混餌相当量、1 日 1 回) 投与する動物体内運命試験が実施された。

最終投与 20~21 時間後までに、尿中に 76%TAR、糞中に 2.4%TAR、ケージ洗浄液に 2.0%TAR、呼気中に 2%TAR、乳汁中に 1.7%TAR が排泄された。また、肝臓に 3.6%TAR、消化管に 1.2%TAR、他の組織 (血液及び胆汁を含む。) に 0.27%TAR の放射能が存在した。

乳汁中の放射能濃度は、投与開始日からほぼ一定の値であり、平均で 0.49 µg/g、最大で 0.68 µg/g であった。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪における放射能濃度はそれぞれ 8.8、0.93、0.095 及び 0.051 µg/g であり、肝臓で最も放射能濃度が高かった。

乳汁及び組織中に親化合物は存在しなかった。肝臓中の 1.1%TRR 程度を占める代謝物は、mA 又は mJ と推定された。また、肝臓及び腎臓組織中の放射能は、大部分が生体成分 (脂肪酸及びアミノ酸) と結合して存在したことから、生体内でエトプロホスは広範に代謝されたと考えられた。(参照 2)

(4) ニワトリ

産卵期レグホン種ニワトリ (投与群 9 羽: うち 3 羽は呼気排泄測定群、対照群 3

羽)に[eth-¹⁴C]エトプロホスを7日間カプセル経口(2.1 ppm³混餌相当量)投与する動物体内運命試験が実施された。

最終投与16~20時間後までに、排泄物中に44%TAR、ケージ洗浄液中に0.31%TAR、呼気中に3.6%TAR、卵白中に1.0%TAR、卵黄中に9.3%TARが排泄された。また、消化管(組織及び内容物)に3.6%TAR、肝臓中に2.6%TAR、他の組織及び血液中に0.62%TARの放射能が存在した。

卵白中の放射能は、投与開始3日目からほぼ一定であり、平均で0.021 µg/g、最大0.029 µg/gであったが、卵黄中の放射能は投与終了時まで一定しなかった(平均値0.30 µg/g、最大0.64 µg/g)。肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び皮膚(皮下脂肪を含む)における放射能濃度はそれぞれ1.2、0.4、0.010、0.076及び0.021 µg/gであった。

卵及び組織中に親化合物は存在しなかった。肝臓の1.9%TRRを占める代謝物はmA又はmJ、2.0%TRRを占める代謝物はmN又はmOと推定された。肝臓及び腎臓組織中の100%TRR近くが、生体成分(アミノ酸)と結合して存在したことから、エトプロホスはニワトリ体内で広範に代謝されたと考えられた。

ヤギ及びニワトリにおける主要代謝経路は、生体成分への取り込みであると考えられた。代謝物としてはmA、mJ、mN及びmOが存在すると考えられ、また、中間産物としてmPが推定された。(参照2)

2. 植物体内運命試験

(1) さやいんげん

粒剤に調製した[eth-¹⁴C]エトプロホス又は[pro-¹⁴C]エトプロホスを14.3 mg ai/kgの用量で処理(混和)した土壤に、さやいんげん(品種: Contender)を植え付け、処理7日後から7日間隔で8回、処理63日後まで採取した植物体及び土壤を試料として、植物体内運命試験が実施された。さやいんげんの放射能は、MeOH/H₂O(1:1)及びジクロロメタン(DCM)で抽出された。

さやいんげん及び土壤試料中放射能分布及びDCM抽出画分中の成分は表3に示されている。土壤中の放射能は経時的に減少する一方、植物体内の総残留放射能(%TARで示した数値)は経時的に増加した。また、処理7日後には、さやいんげん植物体中放射能の60~81%TRRが抽出画分に存在したが、処理63日後には、16.3~27%TRRに減少し、未抽出残渣に73~84%TRR存在した。

DCM画分中の主要成分は親化合物(7日で最大13.4%TRR)及びmD(63日で最大9.2%TRR)であり、mDは親化合物の経時的減少に伴い増加した。(参照2)

³ 投与量は最初10 ppm混餌相当量(2 mg ai/個体/日)で投与されたが、顕著な毒性が認められたため、最終的に2.1 ppm混餌相当量に設定された。

表3 さやいんげん及び土壌試料中放射能分布及びDCM抽出画分中成分

標識体		[eth- ¹⁴ C]エトプロホス					
処理後日数 (日)		7		42		63	
試料		土壌	植物体	土壌	植物体	土壌	植物体
総残留放射能	%TAR	111	2.2	53	9.0	24	13
DCM抽出画分	%TRR	/	54	/	18	/	15
エトプロホス	%TRR	/	8.3	/	12.6*	/	3.1
mD	%TRR	/	1.4	/		/	9.2
mE(+mH)	%TRR	/	—	/	0.5	/	—
mF(+mI)	%TRR	/	—	/	4.2	/	0.9
未知代謝物	%TRR	/	4.2	/	1.1	/	1.7
MeOH/H ₂ O抽出画分	%TRR	/	27	/	2.6	/	12
未抽出残渣	%TRR	/	19	/	79	/	73
標識体		[pro- ¹⁴ C]エトプロホス					
処理後日数 (日)		7		42		63	
試料		土壌	植物体	土壌	植物体	土壌	植物体
総残留放射能	%TAR	89	0.58	61	5.9	26	8.3
DCM抽出画分	%TRR	/	29	/	19	/	10
エトプロホス	%TRR	/	13.4	/	10.4	/	3.8
mC	%TRR	/	—	/	—	/	0.2
mD	%TRR	/	—	/	1.1	/	1.2
未知代謝物	%TRR	/	3.9	/	3.3	/	3.8
MeOH/H ₂ O抽出画分	%TRR	/	31	/	3.2	/	6.3
未抽出残渣	%TRR	/	40	/	78	/	84

注) 斜線: 分析せず —: 検出されず *: エトプロホスとmDの合計

(2) とうもろこし①

粒剤に調製した[eth-¹⁴C]エトプロホス又は[pro-¹⁴C]エトプロホスを 14.3 mg ai/kg の用量で処理 (混和) した土壌に、とうもろこし (品種不明) を植え付け、処理 18 日後から 10 日間隔 (最終採取時のみ 12 日間隔) で 9 回、処理 100 日まで採取した植物体及び土壌を試料として、植物体内運命試験が実施された。

とうもろこし及び土壌試料中放射能分布及びDCM抽出画分中の成分は表4に示されている。土壌中の放射能はほぼ一定であったが、植物体内の総残留放射能 (%TAR で示した値) は経時的に著しく増加した。

処理 18 日後には、とうもろこし植物体中放射能の 73~94%TRR が抽出画分に存在したが、処理 100 日後には、未抽出残渣に 96~98%TRR 存在した。

DCM 画分中の主要成分は親化合物 (28 日で最大 41.2%TRR) 及び mD (58 日で最大 7.6%TRR) であった。親化合物は経時的に減少し、処理 48 日後以降は、10%TRR 以下となった。[eth-¹⁴C]エトプロホスの未知代謝物画分をさらに分析した結果、画分中の主要代謝物は mJ であった。(参照 2)

表 4. とうもろこし及び土壌試料中放射能分布及び DCM 抽出画分中の成分

標識体		[eth- ¹⁴ C]エトプロホス					
処理後日数 (日)		18		58		100	
試料		土壌	植物体	土壌	植物体	土壌	植物体
総残留放射能	%TAR	65	0.96	109	11	49	74
DCM 抽出画分	%TRR	/	48	/	21	/	2.1
エトプロホス	%TRR	/	39.7	/	4.0	/	1.2
mD	%TRR	/	1.4	/	7.6	/	0.1
mF(+mI)	%TRR	/	—	/	1.6	/	0.3
未知代謝物	%TRR	/	5.3	/	7.6	/	0.5
MeOH/H ₂ O抽出画分	%TRR	/	46	/	3.0	/	1.5
未抽出残渣	%TRR	/	6.3	/	76	/	96
標識体		[pro- ¹⁴ C]エトプロホス					
処理後日数 (日)		18		58		100	
試料		土壌	植物体	土壌	植物体	土壌	植物体
総残留放射能	%TAR	44	0.26	59	8.3	27	34
DCM 抽出画分	%TRR	/	42	/	5.3	/	1.2
エトプロホス	%TRR	/	13.4	/	3.3	/	0.3
mC	%TRR	/	—	/	—	/	0.1
mD	%TRR	/	—	/	—	/	0.3*
mF(+mI)	%TRR	/	—	/	—	/	0.1
未知代謝物	%TRR	/	28.9	/	2.0	/	0.4
MeOH/H ₂ O抽出画分	%TRR	/	31	/	2.1	/	1.1
未抽出残渣	%TRR	/	27	/	93	/	98

注) 斜線: 分析せず —: 検出されず *: mD と mG の合計

(3) とうもろこし②

乳剤に調製した[eth-¹⁴C]エトプロホスを 13 kg ai/ha (10 mg ai/kg 土壌) の用量で処理 (土壌混和) し、処理 3 日後にとうもろこし (品種: Early extra sweet) を植え付け、未成熟期 (処理 27 日後)、成熟期 (処理 69 日後) 及び乾燥期 (処理 94 日後) に採取した植物体及び土壌 (処理 69 日後には採取せず) を試料として、植物体内運命試験が実施された。

とうもろこし及び土壌試料中放射能分布及び代謝物は表 5 に示されている。

植物体における残留放射能濃度は低い値であった。成熟期の穀粒及び穂軸、乾燥期の乾燥茎葉では、41~60%TRR が未抽出残渣に存在した。

代謝物を分析したいずれの試料中でも、主要代謝物は mJ であった (8.9~35%TRR)。穀粒中に親化合物は検出されなかった。また、未成熟茎葉及び乾燥茎葉では、親化合物及び mA がそれぞれ 7.8%TRR 以下及び 2.3%TRR 以下存在した。

(参照 2、4)

表5 とうもろこし試料中放射能濃度及び代謝物 (mg/kg)

処理後日数(日)	27		69			94	
試料	土壌	未成熟 茎葉	茎葉	穀粒	穂軸	土壌	乾燥 茎葉
総残留放射能	5.0*	2.2	0.79	0.25	0.27	2.7*	1.4
エトプロホス	/	0.17(7.8)	/	—	/	/	0.01(0.5)
mA	/	0.05(2.3)	/	—	/	/	0.01(0.8)
mJ	/	0.23(10)	/	0.09(35)	/	/	0.13(8.9)
mN	/	0.02(0.8)	/	—	/	/	0.03(1.8)
mO	/	0.01(0.3)	/	—	/	/	0.02(1.1)
未知代謝物	/	0.42(20)	/	—	/	/	0.06(3.1)
未抽出残渣	/	(13)	/	(44)	(60)	/	(41)

注) —: 検出されず 斜線: 分析されず *: 乾燥状態での残留濃度
() 内は%TRR

(4) ばれいしょ①

乳剤に調製した[eth-¹⁴C]エトプロホスを 13 kg ai/ha (15 mg ai/kg 土壌) の用量で処理 (土壌混和) し、処理 3 日後にばれいしょ (品種: Kenebec) を植え付け、処理 62 (塊茎形成期) 及び 93 日後 (成熟期) に採取した土壌及び植物体を試料として、植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょ試料中放射能分布及び代謝物は表 6 に示されている。

処理 62 日後の茎葉及び処理 93 日後の塊茎中の主要代謝物はいずれも mJ (12~38%TRR) であった。塊茎中に親化合物は検出されなかった。(参照 2)

表 6 ばれいしょ試料中放射能濃度及び代謝物 (mg/kg)

処理後日数(日)	62			93		
試料	土壌	茎葉	塊茎	土壌	茎葉	塊茎
総残留放射能	2.4	1.1	0.26	2.2	3.8	0.54
エトプロホス	/	0.03(2.7)	/	/	/	—
mA	/	0.02(1.5)	/	/	/	—
mJ	/	0.14(12)	/	/	/	0.21(38)
mN	/	0.01(1.0)	/	/	/	—
未知代謝物	/	0.14(13)	/	/	/	0.01(1.2)
未抽出残渣	/	(31)	/	/	/	(23)

注) —: 検出されず 斜線: 分析されず () 内は%TRR

(5) ばれいしょ②

乳剤に調製した[eth-¹⁴C]エトプロホスを 13 kg ai/ha (5.9 mg ai/kg 土壌) の用量で処理 (土壌混和) し、処理 3 日後にばれいしょ (品種: Kenebec) を植え付け、処理 118 (塊茎形成期) 及び 167 日後 (成熟期) に採取した植物体を試料として、植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょ試料中放射能分布は表7に示されている。

処理118日後の塊茎においては、45%TRRが抽出画分に存在した。未抽出残渣における放射能は、デンプン、タンパク質等の生体成分と結合して存在した。デンプン中には¹⁴C-グルコースの存在が確認された。(参照2)

表7 ばれいしょ試料中放射能濃度及び代謝物 (mg/kg)

処理後日数(日)	118		167	
試料	塊茎	茎葉	塊茎	塊茎
総残留放射能	0.51	2.2		0.97

(6) キャベツ

乳剤に調製した[eth-¹⁴C]エトプロホスを11 kg ai/ha (7.6 mg ai/kg 土壌)の用量で処理(土壌混和)し、処理2日後にキャベツ(品種: Stonehead)を植え付け、処理33及び87日後(成熟期)に採取した土壌及び植物体を試料として、植物体内運命試験が実施された。

キャベツ試料中放射能分布及び代謝物は表8に示されている。

処理33日後の茎葉及び処理87日後の葉球中の主要代謝物はいずれもmJであった。親化合物及びmAは、0.3~4.0%TRR検出された。

また、成熟期キャベツ葉球の未抽出残渣を分析したところ、リグニンとの結合が最も多く存在することが確認された。(参照2、4)

表8 キャベツ試料中放射能濃度及び代謝物 (mg/kg)

処理後日数(日)	33		87		
	土壌	茎葉	土壌	葉球	外葉
総残留放射能	5.0	16	3.3	3.1	8.8
エトプロホス		0.60 (4.0)		0.03 (0.8)	
mA		0.5 (2.5)		<0.03 (0.3)	
mJ		3.3 (21)		0.7 (24)	
mN		0.3 (1.7)		0.05 (1.5)	
mO		0.09 (0.6)		0.01 (0.4)	
未知代謝物		4.4 (26)		0.4 (9.6)	
未抽出残渣		(11)		(5.6)	

注) - : 検出されず 斜線: 分析されず ()内は%TRR

植物におけるエトプロホスの主要代謝経路は、P-S結合の開裂によるmAの加水分解によるmJの生成であると考えられた。また、少量代謝物として、mA、mN及びmOが検出された。(参照2、4)

OECD Screening Information Datasets のデータ (1992年) から、mJ (ethyl phosphate) では経口投与の LD₅₀ はラットで 1,840~2,470 mg/kg 体重であり、毒性が弱いことが確認された。(参照 11)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

[pro-¹⁴C]エトプロホスを砂質埴壤土及び砂壤土に乾土あたり 14 mg/kg となるように添加し、22±2°Cで90日間又は10±1.5°Cで110日間、暗所で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。

22°Cにおける試験では、土壌より抽出された放射能は、試験0日に砂質埴壤土及び砂壤土でそれぞれ100及び102%TARであったが、試験90日(試験終了時)にはそれぞれ18及び14%TARに減少していた。非抽出性放射能は、試験終了時に、砂質埴壤土及び砂壤土でそれぞれ11及び14%TARであった。試験終了時まで、¹⁴CO₂が砂質埴壤土及び砂壤土でそれぞれ56及び60%TAR発生した。

試験終了時に、土壌抽出物中の主要成分は親化合物であり、砂質埴壤土及び砂壤土でそれぞれ9.0及び7.2%TAR存在した。また、分解物mE及びmFが少量(0.5~1.5%TAR)存在した。

10°Cにおける試験では、土壌より抽出された放射能は、試験0日に両土壌とも93%TARであったが、試験110日(試験終了時)には約20%TARに減少していた。試験終了時まで、¹⁴CO₂が砂質埴壤土及び砂壤土でそれぞれ50及び43%TAR発生した。

エトプロホスの推定半減期は、表9に示されている。(参照2)

表9 エトプロホスの推定半減期(日)

	22°C	10°C
砂質埴壤土	25	43
砂壤土	24	42

(2) 好氣的土壤中運命試験②

[eth-¹⁴C]エトプロホスを壤質砂土に11.9 mg/kg となるように添加し、25°C、暗所で252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。

土壌より抽出された放射能は、試験0日に100%TARであったが、試験252日(試験終了時)にはそれぞれ29%TARに減少していた。非抽出性放射能は、試験終了時に10%TARであった。試験終了時まで、¹⁴CO₂が54%TAR発生した。

土壌抽出物中の主要成分は親化合物であり、試験0日で97~99%TAR、試験終了時で24~25%TAR存在した。また、分解物mA(最大3.6~7.9%TAR)、mO(最大0.7%TAR)及びmN(最大0.3%TAR)が存在した。

エトプロホスの推定半減期は、100日と算出された（参照2、4）

(3) 好氣的土壤中運命試験③

非標識エトプロホスを有機質砂土 (humic sand)、砂質壤土及びシルト質壤土に 10 mg/kg となるように添加し、20°C、暗所で 115 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。

土壤中のエトプロホス濃度は、試験 0 日に 8.1~9.4 mg/kg であったが、シルト質壤土では試験 64 日に 0.10 mg/kg、有機質砂土及び砂質壤土では試験 115 日でそれぞれ 0.27 及び 0.35 mg/kg に減少した。

土壤中の推定半減期は、有機質砂土、砂質壤土及びシルト質壤土でそれぞれ 23、25 及び 10 日であった。（参照 2）

(4) 嫌氣的湛水土壤中運命試験

[eth-¹⁴C]エトプロホスを壤質砂土に添加し、25°C、暗所条件で 28 日間好氣的条件下でインキュベートした後 56 日間嫌氣的（窒素通気下）湛水条件下で、インキュベートする試験が実施された。

試験開始時に土壤中のエトプロホスは 79.2% TAR 存在したが、試験終了時には 58.2% TAR に減少していた。

56 日間の嫌氣条件終了時には、2.25% TAR が揮発性物質として放出され、非抽出性放射能は 10.5% TAR であった。

分解物として mA 及び mN が検出されたが、土壤中、水中いずれも 1% TAR 未満であった。嫌氣条件での分解速度は、好氣条件と同様に推移し、半減期は約 100 日であった。（参照 6）

(5) 土壤表面光分解試験

¹⁴C-エトプロホス（標識位置不明）を土壤に添加し、25°C で 12 時間明、12 時間暗条件下で、30 日間キセノン光を照射する試験が実施された。

試験終了時、土壤抽出物中のエトプロホスは 83.9% TAR であり、発生した揮発性物質（27% TAR）も、エトプロホスであった。

光照射区では土壤抽出物中の分解物は 10% TAR 未満であり、暗所対照区では分解物は検出されなかった。

エトプロホスの光分解に対する推定半減期は 308 日と算出された。また、暗所対照区での推定半減期は 2,090 日と算出された。（参照 6）

(6) 土壤吸脱着試験

4 種類の土壤 [砂壤土 (2 種類)、シルト質壤土及びシルト質埴土 (採取地不明)] を用いたエトプロホスの土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 1.08 (砂壤土) ~ 3.78 (シルト質埴土) であった。

4種類の土壌〔シルト質壤土、砂壤土、壤質砂土、埴土及び底質土（採取地不明）〕を用いた分解物 mA の土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.505（砂壤土）～4.12（埴土）、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 43（壤質砂土）～1,650（埴土）、脱着係数 K_{des} は 1.0（シルト質壤土）～11.4（埴土）であった。（参照 6）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 3、6 及び 9 の緩衝液（組成不明）に [pro- ^{14}C] エトプロホスを 2 又は 200 mg/L の濃度で添加し、暗条件下、20 又は 35°C で 6 週間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各 pH 及び温度における推定半減期は表 10 に示されている。

分解物として mP が検出された。また、一部（35°C、pH 9）で最大 40% TAR 揮発性物質が生成された。（参照 2）

表 10 加水分解における推定半減期

	pH 3	pH 6	pH 9
20°C	28～36 週	33～39 週	39～44 日
35°C	16～21 週	14～16 週	10～14 日

(2) 加水分解試験②

pH 5、7 及び 9 の滅菌緩衝液（組成不明）に [eth- ^{14}C] エトプロホスを 10 mg/L となるように添加し、暗条件下、25±1°C で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

添加直後、各緩衝液中のエトプロホスは 92.3～94.0% TAR であったが、添加 30 日後、pH 5、7 及び 9 の各緩衝液中のエトプロホスはそれぞれ 91.9、92.2 及び 73.0% TAR であり、pH 5 及び 7 の緩衝液中で、エトプロホスは安定であった。pH 9 における推定半減期は 83 日と算出された。

分解物として、エチルアルコール及び mK が検出された。エチルアルコールは、試験終了時に pH 5 及び 7 緩衝液中で 4.3% TAR、pH 9 の緩衝液中で 21.2% TAR 存在した。（参照 2、6）

(3) 加水分解試験③

pH 4 の緩衝液（組成不明）に [pro- ^{14}C] エトプロホスを 10 mg/L となるように添加し、暗条件下、60、70 及び 80±1°C で 20 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

60、70 及び 80°C における推定半減期は、それぞれ 10 日、3.5～4.0 日、1.4 日と

算出された。また、この値から外挿によって求めた 20°C、pH 4 における推定半減期は 365 日超と算出された。

分解物として mK が検出された。(参照 2)

(4) 水中光分解試験①

緩衝液 (pH 7.0 : 組成不明) に [eth-¹⁴C] エトプロホスを 22 mg/L となるように添加し、25±1°C でキセノン光 (詳細不明) を 30 日間連続照射する水中光分解試験が実施された。緩衝液に光増感物質 (1% アセトン) を添加した試験も実施された。

光増感物質の存在下、非存在下にかかわらず、エトプロホスは安定であった。推定半減期は算出できなかった。(参照 2)

(5) 水中光分解試験②

緩衝液 (pH 7.0 : 組成不明) に [eth-¹⁴C] エトプロホスを 15 mg/L となるように添加し、25±1°C でキセノン光 (詳細不明) を 30 日間連続照射する水中光分解試験が実施された。緩衝液に光増感物質 (1% アセトン) を添加した試験も実施された。

光増感物質の存在下では、推定半減期は 104 日、暗所対照区で 2,080 日と算出された。光増感物質の非存在下では、推定半減期は 122 日、暗所対照区で 416 日と算出された。(参照 2、6)

5. 土壌残留試験

砂土及び壤土 (いずれも米国) にエトプロホスの粒剤又は乳剤を 13.4 kg ai/ha で添加し、土壌残留試験 (圃場) が実施された。

剤型にかかわらず、エトプロホスの砂土及び壤土における推定半減期はそれぞれ 40 及び 10 日であった。(参照 6)

6. 作物残留試験

国内において作物残留試験は実施されていない。

7. 後作物残留試験

乳剤に調製した [eth-¹⁴C] エトプロホスを 13.4 kg ai/ha の用量で処理 (土壌混和) し、処理 30、120 及び 365 日後にそれぞれ小麦 (品種 : Anza)、ほうれんそう (品種 : Polka) 及びはつかだいこん (品種 : Cherry Bell) が植え付けられた。土壌及び未成熟期及び成熟期に採取した植物体を試料として、後作物残留試験が実施された。

小麦及びはつかだいこんは正常に生育したが、ほうれんそうは生育が阻害され、エトプロホスの薬害が原因と考えられた。

各試料中放射能分布は表 11 に示されている。

植物体中の放射能濃度は、植付け時期が遅いほど低い値であったが、処理後 365 日後に植付けた作物の可食部にも、0.29~1.2 mg/kg の放射能が存在した。

植付け前の土壌中では親化合物が最も多かったが、処理 426 日後の土壌中及び各植物体中では、mJ が最も多く存在した。(参照 2、6)

表 11 後作物残留試験における各試料中放射能分布

試料	試料採取日 ¹⁾	総残留放射能 (mg/kg)	%TRR				
			エトプロホス	mJ	mA	mO	mN
土壌抽出物 ²⁾	30	7.8	40	—	32	—	—
土壌抽出物	120	1.4	38	1.0	—	0.3	—
土壌抽出物	365	0.88	7.4	4.3	—	0.8	—
土壌抽出物	426	0.78	1.8	7.3	—	—	—
植付け時期：処理後 30 日							
はつかだいこん (全体)	84	4.3	7.6	24	21	0.2	0.3
ほうれんそう (葉)	132	19	0.4	28	—	—	1.8
小麦 (麦わら)	169	47	1.3	23	—	—	1.8
小麦 (穀粒)	169	14	—	21	—	—	—
植付け時期：処理後 120 日							
はつかだいこん (葉部)	202	3.0	3.7	24	18	—	—
はつかだいこん (根部)	202	1.3	5.1	29	—	—	—
ほうれんそう (葉)	268	3.0	—	21	—	—	—
小麦 (麦わら)	268	38	—	42	—	0.4	—
小麦 (穀粒)	268	5.0	—	25	0.7	—	—
植付け時期：処理後 365 日							
はつかだいこん (葉部)	406	1.2	—	18	6.2	0.8	1.3
はつかだいこん (根部)	406	0.19	—	31	—	—	—
ほうれんそう (葉)	428	0.92	—	42	—	—	—
小麦 (麦わら)	484	0.65	—	31	—	—	—
小麦 (穀粒)	484	0.29	—	18	—	—	—

注) 植物試料はすべて成熟期の値を示した。

1) 試料採取日：処理後日数

2) 土壌抽出物：各植え付け時期の土壌抽出物及び処理 365 日後植付け群の処理 426 日後の土壌抽出物中放射能分布を示した。

8. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

9. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (原体)

エトプロホスの急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 12 に示されている。(参照 3~5)

表 12 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種 ¹⁾	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット	62. (56.2) ³⁾	33 (30.2) ³⁾	
	SD ラット		56	削瘦、歩行失調、流涎、活動低下、円背位、振戦
	OF1 マウス	31		振戦、痙攣、活動低下、呼吸困難
	NZW ウサギ		33	運動失調、下痢、活動低下
経皮	SD ラット	226		振戦、痙攣、活動低下、呼吸困難
	SD ラット	1,280	424	着色尿、振戦、流涎、活動低下、運動失調、軟便、下痢、努力呼吸、流涙、眼球突出
	ICR マウス	18		
	NZW ウサギ	8.5		立毛、努力呼吸、流涎、自発運動減少、振戦、運動失調、軟便、下痢、流涙、死亡動物で体重減少
	アルビノウサギ ²⁾	26		沈うつ、努力呼吸、振戦、流涎
	ヨークシャー種 ブタ	327		努力呼吸、流涎、よろめき歩行、活動低下、紅斑
吸入	Wistar ラット	LC ₅₀ (mg/L)		感情鈍麻、努力呼吸、流涎
		0.25 (0.123)		

注) 空欄：参照した資料に記載がなかった

1) いずれも匹数不明 2) 品種不明 3) 数値は参照3の値、()内は参照4及び5の値

(2) 急性毒性試験 (代謝物)

エトプロホスの代謝物の急性経口毒性試験が実施された。各試験の結果は表 13 に示されている。観察された症状は、いずれの代謝物でも、エトプロホスと類似していた。(参照3、5)

表 13 急性毒性試験結果概要 (原体)

検体	動物種 ¹⁾	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
代謝物 mA	SD ラット		1,600
代謝物 mN	SD ラット		22
代謝物 mO	SD ラット		50

注) 1) いずれも匹数不明

(3) 急性神経毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた強制経口 (原体：雄：0、30 及び 60 mg/kg 体重、雌：0、20 及び 40 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。

60 mg/kg 体重投与群の雄 1 例が瀕死状態となり、切迫と殺された。高用量群（雄で 60 mg/kg 体重投与群、雌で 40 mg/kg 体重投与群）の雌雄で振戦及び流涎が、同群の雄で円背位、努力呼吸、粗毛、被毛の着色、体の蒼白化、眼の分泌物、活動性低下及び接触時の冷感が認められた。

投与 2 時間後には、赤血球及び脳の各組織の ChE 活性が全投与群で用量相関性に阻害された（43～93%阻害）。投与 15 日後には、雌雄の小脳 ChE 活性、雌の赤血球 ChE 活性は回復したが、全投与群の雌雄の赤血球及び脳前頭皮質、高用量群の雌雄の海馬で、ChE の約 20%又はそれ以上の阻害が認められた。

本試験において、全投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は雄で 30 mg/kg 体重未満、雌で 20 mg/kg 体重未満であると考えられた。（参照 3～5）

（4）急性神経毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 17 匹）を用いた強制経口（原体：雄：0、5、50 及び 75 mg/kg 体重、雌：0、5、25 及び 50 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。

75 mg/kg 体重投与群の雄 2 例及び 50 mg/kg 体重投与群の雌 6 例が検体投与の影響により死亡した。50 mg/kg 体重投与群の雄 1 例及び 5 mg/kg 体重投与群の雌 1 例の死亡は、JMPR では検体投与の影響ではないと評価されている。

各投与群で認められた所見（FOB における所見を含む。）は、表 14 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、50 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 25 mg/kg 体重以上投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）及び行動への影響が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 3）

表 14 急性神経毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
75 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（2例） ・腹臥位、嗜眠、扱いやすさの変化、流涙、あえぎ呼吸、よろめき歩行、角膜反射消失、熱に対する反射の遅れ ・体温低下 ・前肢握力減少 	
50 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・円背位、振戦、努力呼吸、眼球突出、活動低下、協調不能（incoordination）、流涎、接触時の冷感 ・体温低下（軽度） ・自発運動低下 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（6例） ・円背位、振戦、眼球突出、協調不能（incoordination）、活動低下、接触時の冷感 ・腹臥位、嗜眠、扱いやすさの変化、流涙、努力呼吸、あえぎ呼吸、よろめき歩行、角膜反射消失、熱に対する反射の遅れ ・体温低下 ・前肢握力減少 ・自発運動低下
25 mg/kg 体重以上		<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、口唇鳴らし（lip smacking）、運動失調、瞳孔反射消失、振戦 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
5 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）①

卵用交雑種ニワトリ（一群雌 10羽）を用い、硫酸アトロピン筋肉内（10 mg/kg 体重）投与後にエトプロホスを強制経口（原体：0 及び 6.5 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与する急性遅発性神経毒性試験が実施された。

エトプロホス投与群（4群 40羽）で死亡率が高かった（78%）ため、別群（一群 11 及び 12羽）を設け、硫酸アトロピンに加えプラリドキシム（PAM）を投与したのちにエトプロホスを投与したが、再び 61%の死亡率が認められた。

以上の試験で生存していた個体（雌 18羽）に、ニワトリに硫酸アトロピン（10 mg/kg 体重）及び PAM（50 mg/kg 体重）を筋肉内投与後、エトプロホスを強制経口（5.2 mg/kg 体重）投与し、さらに 5 時間後及び一部には 24 時間後にもアトロピン及び PAM を投与する試験が実施された。18羽中、死亡は 2例であった。

投与群に神経症状は認められず、神経組織学的検査においても検体投与の影響は認められなかった。しかし、エトプロホス投与による死亡率が高かったことを考慮する必要があると考えられた。（参照 3～5）

(6) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）②

ニワトリ（投与群雌 10羽、対照群 4羽）を用い、エトプロホスを強制経口（原体：0 及び 6.2 mg/kg 体重、溶媒不明）投与する急性遅発性神経毒性試験が実施された。

投与群では、4例死亡が認められた。生存個体は、一過性に活動低下又は抑うつを示したが、運動失調等の症状は認められなかった。神経組織学的検査において、脱髄は確認されなかった。(参照3)

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、いずれの試験でも全個体が死亡した。エトプロホスのウサギに対する急性経皮毒性が非常に強かったため、皮膚感作性試験は実施されなかった。(参照3~5)

11. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

ラット(系統不明、一群雌雄各25匹)を用いた混餌(原体:0、0.3、1及び100 ppm)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

100 ppm投与群の雌及び1 ppm以上投与群の雄で成長抑制が、全投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害(20%以上)が認められた。全投与群の雌で副腎絶対及び比重量⁴減少が認められた。

本試験において、全投与群の雌雄で赤血球及び脳 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0.3 ppm未満(0.015 mg/kg 体重/日未満)であると考えられた。(参照3)

(2) 5カ月間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各6匹)を用いたカプセル経口(原体:0、0.01、0.025及び1 mg/kg 体重/日)投与による5カ月間亜急性毒性試験が実施された。各群の雌雄各2匹は、投与期間終了後4週間の回復期間が設けられた。

死亡例はなかった。1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)が認められたが、脳 ChE 活性阻害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0.025 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照3)

(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各3匹)を用いた混餌(原体:0、1、3及び100 ppm)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

死亡例はなかった。100 ppm投与群で嘔吐並びにRBC及びHt減少が認められた。

100 ppm投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)が認められた。脳 ChE 活性は測定されなかった。

⁴ 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

本試験において、100 ppm 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: 0.098 mg/kg 体重/日、雌: 0.11 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 27 匹) を用いた混餌 (原体: 0、4、40 及び 400 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

400 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、同群の雄で肛門周囲の着色が認められた。

FOB においては、400 ppm 投与群の雌雄で振戦、流涎、身づくろいの減少、攻撃的行動、瞳孔反射の消失等が認められた。また、400 ppm 投与群の雄で自発運動量低下が認められた。

赤血球 ChE 活性は、40 ppm 以上投与群の雌雄で 20%以上の阻害が認められた。脳 ChE 活性は、40 ppm 以上投与群の雄及び 4 ppm 以上投与群の雌で 20%以上の阻害が認められた。

本試験において、40 ppm 以上投与群の雄及び 4 ppm 以上投与群の雌で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、ChE 活性阻害に関する無毒性量は、雄で 4 ppm (0.26 mg/kg 体重/日)、雌で 4 ppm 未満 (0.31 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。また、400 ppm 以上投与群の雌雄で FOB による所見及び自発運動量の減少が認められたので、神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄: 2.6 mg/kg 体重/日、雌: 3.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3~5)

(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、0.03、0.1 及び 1 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

0.03 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例及び雌 3 例、1 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例は、粘液性腸炎が原因で状態が悪化したため、切迫と殺された。

1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 並びに腎絶対重量減少が、同群の雌で腎比重量の減少が認められた。また、皮膚の変化 (紅斑及び落屑) は全投与群の雌雄で認められた。

本試験において、1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球及び脳 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 0.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。皮膚刺激性に関する無影響量は雌雄とも 0.03 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 3~5)

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、0.025、1.0 及

び 10 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 15 に示されている。

10 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で AST、ALT、ALP 及び GGT の顕著な増加が認められた。

本試験において、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞空胞化等が、雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.025 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

表 15 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
10 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少傾向 ・ RBC、Hb、Ht 減少 ・ AST 増加、T.Chol、Alb 減少 ・ 赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・ 肝巣状壊死 ・ 肝線維化 ・ 胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制傾向、摂餌量減少傾向 ・ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・ 肝巣状壊死 ・ 肝色素沈着 ・ 肝線維化 ・ 胆管増生
1.0 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞空胞化 ・ 肝細胞及びクッパー細胞色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・ 肝細胞空胞化 ・ クッパー細胞色素沈着
0.025 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) ①

SD ラット (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1、60 及び 400⁵ ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。対照群及び最高用量群は、別に一群 (雌雄各 10 匹) を設け、52 週間混餌投与後、4 週間の回復期間を置いた。

死亡率は、最高用量群で対照群より低い値となった。

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 16 に、増殖性の発生頻度は表 17 に示されている。

ほとんどの所見は、回復期間終了時に対照群とほぼ同等に回復した。赤血球 ChE 活性は、回復期間終了時にも対照群の 80%程度であったが、脳 ChE 活性は対照群と同等であった。

400 ppm 投与群の雄で甲状腺 C 細胞癌及び副腎悪性褐色細胞腫が、雌で子宮内膜間質ポリープが増加した。しかし、これらの甲状腺 C 細胞及び子宮の増殖性病変

⁵ 最高用量群は、最初 600 ppm で投与が開始されたが、雌で振戦、運動失調、死亡等が認められたため、試験 3 週に 400 ppm に引き下げられた。

は、高齢動物によくみられる病変である。本試験においては、これら増殖性病変の発生頻度の増加は高用量群の死亡率が低かったことに関連している可能性が考えられた。

本試験において、60 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球及び脳 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 1 ppm (雄: 0.04 mg/kg 体重/日、雌: 0.06 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3~5)

表 16 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 ・RBC、Hb、Ht 減少 ・TP、Glob 減少 ・甲状腺*絶対重量減少 ・精巣*比重量増加 ・腎、心及び右側副腎絶対及び比重量減少 ・慢性腎症減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・RBC、Hb、Ht 減少 ・TP、Glob 減少 ・甲状腺*絶対重量減少 ・腎盂鉍質沈着減少 ・胃潰瘍 ・胃粘膜下浮腫
60 ppm 以上	・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
1 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注) *: 左側

表 17 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①で認められた増殖性病変発生頻度(%)

性別	雄				雌			
	0	1	60	400	0	1	60	400
投与群 (ppm)	0	1	60	400	0	1	60	400
検査動物数	70	70	70	71	71	70	70	71
途中死亡動物数	50	42	42	30	42	47	37	27
最終計画殺数	20	28	28	41	29	23	33	44
甲状腺 C細胞過形成	31	29	41	39	61	39	63	46
C細胞腺腫	11	9	13	17	14	11	16	17
C細胞癌	0	0	1	4	1	1	1	3
副腎 良性褐色細胞腫	20	10	10	7	4	3	1	3
悪性褐色細胞腫	0	3	3	7	0	0	0	0
子宮 内膜間質ポリープ					1	1	4	8

注) 検査動物における発生頻度 (%) を示した。統計学的分析は実施されていない。
斜線: 検査せず

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②

Fischer ラット(一群雌雄各 70 匹)を用いた混餌(原体: 0、1、10 及び 100 ppm)

投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

100 ppm 投与群の雌雄で RBC、Hb 及び Ht 減少、MCV 増加、BUN 増加、脾比重量増加並びに腎絶対及び比重量減少が、同群の雌で肛門生殖器周辺の着色が、同群の雄で甲状腺/上皮小体の絶対及び比重量増加が認められた。

赤血球 ChE 活性は、100 ppm 投与群の雌雄で 28~44% 阻害された。脳 ChE 活性は、100 ppm 投与群の雄で 27~35%、雌で 36~48% 阻害された。

甲状腺で認められた腫瘍性病変発生数については、表 18 に示されている。100 ppm 投与群の雄で甲状腺 C 細胞腫瘍が増加した。

本試験において、100 ppm 投与群の雌雄で赤血球及び脳 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 10 ppm (雄: 0.40 mg/kg 体重/日、雌: 0.51 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3~5)

表 18 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②で認められた甲状腺腫瘍発生数

性別	雄			
	0	1	10	100
投与群 (ppm)	0	1	10	100
検査動物数	49	46	48	48
甲状腺 C 細胞腺腫	8	5	5	12
C 細胞癌	0	0	1	3

(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ③

Fischer ラット (P 世代: 一群雄 10 匹、雌 20 匹) に 8 週間混餌 (原体: 0、60.5、131 及び 262 ppm) 投与した後交配、出産させ、離乳後の児動物 (F₁ 世代: 一群雌雄各 60 匹) に 2 年間混餌投与 (原体: 0、49、98 及び 196⁶ ppm) する慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

196 ppm 投与群の雄で最初の 7 カ月間の死亡率が上昇したが、試験終了時には、対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

196 ppm 投与群の雌雄で消瘦が、同群の雌で RBC、Hb 及び Ht 減少が、98 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、同群の雄で RBC、Hb 及び Ht 減少が認められた。

ChE 活性が試験終了時に測定され、全投与群で脳 ChE 活性が阻害 (30~68%) されたが、赤血球 ChE 活性阻害は認められなかった。

増殖性病変は表 19 に示されている。196 ppm 投与群の雄で甲状腺 C 細胞腺腫、98 ppm 以上投与群の雌で子宮内膜ポリープの発生増加が認められた。

本試験において、全投与群の雌雄で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた

⁶ 混餌濃度は、最初の 12 週間は 0、4.5、9 及び 18 ppm、その後試験終了時まで 0、49、98 及び 196 ppm とした。

ので、無毒性量は雌雄とも 4.5 ppm 未満 (2.5 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 3~5)

表 19 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ③で認められた増殖性病変

性別	雄				雌			
	0	49	98	196	0	49	98	196
投与群 (ppm)	0	49	98	196	0	49	98	196
検査動物数	46	43	41	40	44	45	37	42
甲状腺 C 細胞腺腫	2	4	1	10*	—	—	—	—
子宮 内膜ポリープ					0	4	8*	13*

注) 斜線: 検査せず —: 記載なし

*: 統計学的有意差あり ($p < 0.01$ 、分析方法不明)

(5) 2 年間発がん性試験 (マウス)

B6CF1 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.2、2.0 及び 30 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

30 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び食餌効率減少が認められた。

赤血球 ChE 活性は、30 ppm 投与群の雌雄で対照群の 19~26%、脳 ChE 活性は 30 ppm 投与群の雄で対照群の 64~82%、雌で対照群の 71~83%であった。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球及び脳 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 2.0 ppm (雄: 0.25 mg/kg 体重/日、雌: 0.32 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 3)

1.3. 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、30 及び 300/150 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。300 ppm 投与群の児動物で、高い死亡率が認められたため、最初の交配による児動物 (F_{1a}) は次世代の親動物とせず、300 ppm 投与群の親動物 (P) の混餌濃度を 150 ppm に変更した後、全投与群で 2 回目の交配を行い、得られた児動物 (F_{1b}) を次世代の親動物とした。

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見はそれぞれ表 20 に示されている。

本試験において、親動物では 30 ppm 以上投与群の雌雄で脳 ChE 活性阻害が、児動物では 150 ppm 以上投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物で 1 ppm (雄: 0.04 mg/kg 体重/日、雌: 0.09 mg/kg 体重/日)、児動物で 30 ppm (雄: 1.3 mg/kg 体重/日、雌: 2.6 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 3~5)

表 20 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 _{1a} 、F _{1b}		親 : F _{1b} 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	300 ppm (P)	・軟便 ・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・脳 ChE 活性阻 害*	・軟便 ・摂餌量減少 ・振戦		
	150 ppm (P、F _{1b})		・体重増加抑制	・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・甲状腺絶対重量 減少	
	30 ppm 以上	30 ppm 以下 毒性所見なし	・脳 ChE 活性阻 害*	・脳 ChE 活性阻 害*	・脳 ChE 活性阻 害*
	1 ppm		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	300 ppm (F _{1a})	・体重増加抑制 (F _{1a}) ・死亡率増加 (F _{1a})			
	150 ppm (F _{1b} 、F ₂)	・体重増加抑制 (F _{1b})		・体重増加抑制 ・生後 14 日生存率減少、哺育率減少	
	30 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

注) *: 脳 ChE 活性の阻害率は確認されていないが、参照した資料で明確に毒性所見として示されており、食品安全委員会でも毒性所見と判断した。

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、2、9 及び 18 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。

母動物では、18 mg/kg 体重/日投与群で糞による被毛の汚れ及び摂餌量減少が、9 mg/kg 体重/日以上投与群で軟便及び体重増加抑制が認められた。

胎児では、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、母動物で 2 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 18 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 3~5)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ② <参考データ>

SD ラット (一群雌 25~35 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、0.16、1.6 及び 16 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。

母動物では、16 mg/kg 体重/日投与群の妊娠個体 30 例中 18 例で死亡又は流産が認められた。また、同群の非妊娠母動物の 3 例が死亡した。同群では体重増加抑制が認められた。

胎児では、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、母動物で 1.6 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用

量 16 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。

なお、ラットを用いた発生毒性試験①[13. (2)]において、試験の詳細が確認されていることから、それより古い時期に実施され、試験内容が不明確な本試験は、参考データとした。(参照 3)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、0.625、1.25 及び 2.5 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。

母動物及び胎児で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、母動物及び胎児で本試験の最高用量 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3~5)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

NZW ウサギ (一群雌 17 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、0.125、0.5 及び 2 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。

母動物では、0.5 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、母動物で 0.125 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 2 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 3)

1.4. 遺伝毒性試験

エトプロホスの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4) を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4) を用いた SCE 試験、ラットを用いた小核試験並びに優性致死試験が実施された。

結果は表 21 に示されているとおり、染色体異常試験及び SCE 試験で陽性の結果が得られたが、小核試験を含めた *in vivo* の試験ですべて陰性の結果が得られたので、エトプロホスに生体にとっ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 3~5)

表 21 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	10~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞	0.024~0.0032 µg/mL (+S9) 0.24~0.032 µg/mL (-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4) (HGPRT 遺伝子)	0~150 µg/mL (+S9) 0~500 µg/mL (-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4)	0~60 µg/mL (+S9) 0~300 µg/mL (-S9)	陽性*
	UDS 試験	ラット肝細胞 (Fischer ラット、雄)	0~333 µg/well	陰性
	SCE 試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4)	0~60 µg/mL (+S9) 0~350 µg/mL (-S9)	陽性*
<i>in vivo</i>	小核試験	SD ラット (骨髄細胞) (性別、匹数不明)	0~20 mg/kg 体重/日 (5日間連続強制経口投与)	陰性
		SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	①0~25 mg/kg 体重/日 (単回強制経口投与) ②0~20 mg/kg 体重/日 (5日間連続強制経口投与)	陰性
	優性致死試験	SD ラット (一群雄 10 匹、雌 120 匹)	0~20 mg/kg 体重/日 (5日間連続強制経口投与)	判定不能
		SD ラット (一群雄 10 匹、雌 336 匹)	0~20 mg/kg 体重/日 (5日間連続強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 代謝活性化系存在下でのみ陽性

15. その他の試験 : ChE 活性阻害試験

SD ラット (一群雌 10 匹) にエトプロホス (0 及び 19 mg/kg 体重)、代謝物 mO (17 mg/kg 体重) 及び代謝物 mN (8 mg/kg 体重) を単回強制経口投与 (溶媒 : いずれもコーン油) し、血漿、赤血球及び脳 ChE 活性への影響が検討された。

いずれの投与群でも、投与後に体重増加抑制が認められたが、試験終了時の体重では、mO を投与した群のみ、対照群に比べ有意に低かった。

mO 投与群では、異常歩行及び振戦が認められたが、エトプロホス及び mN 投与群で認められた臨床症状は軟便のみであった。

各投与群における投与 24 時間後の血漿、赤血球及び脳 ChE 活性は表 22 に示されている。いずれの投与群でも血漿、赤血球及び脳 ChE 活性阻害が認められたが、mO 投与群で阻害作用が最も強く認められた。(参照 3)

表 22 投与 24 時間後に認められた ChE 活性阻害

検体	投与量 (mg/kg 体重)	ChE 活性阻害率 (%) **		
		血漿	赤血球	脳
エトプロホス	19	73*	37*	32*
mO	17	78*	30	71*
mN	8	40*	47*	48*

注) *: 統計学的有意差あり (p<0.05、分析方法不明)

** : $100\% - (\text{投与群の ChE 活性}) / (\text{対照群の ChE 活性}) \times 100\%$

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「エトプロホス」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴Cで標識したエトプロホスのラットを用いた動物体内運命試験において、血中 $T_{1/2}$ は投与量にかかわらず92~140時間と、比較的長かった。主要排泄経路は尿中であり、50~59% TARであったが、糞及び呼気中にも排泄が認められた。尿中及び糞中の代謝物はmJ及びmPであった。ヤギ及びニワトリでは、投与されたエトプロホスは代謝され、生体成分に取り込まれると考えられた。

さやいんげん、とうもろこし、ばれいしょ及びキャベツを用いた植物体内運命試験において、植物体内における主要代謝経路は、エトプロホスの加水分解によるmJの生成であると考えられた。

各種毒性試験結果から、エトプロホス投与による影響は、主に赤血球及び脳（ChE活性阻害）並びに肝臓（肝細胞空胞化、色素沈着等、イヌ）に認められた。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遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットの雄で副腎及び甲状腺の腫瘍、雌で子宮の腫瘍の発生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。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をエトプロホス（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表23に示されている。

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の雌雄で無毒性量が設定できず、最小毒性量で認められた毒性所見は、赤血球及び脳ChE活性阻害（20%以上）のみであった。哺乳動物において、有機リン剤のChE活性阻害作用には明確な種差がないと考えられるが、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の最小毒性量0.015 mg/kg体重/日は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験及び2世代繁殖試験、イヌを用いた亜急性毒性試験及び1年間慢性毒性試験並びにマウスを用いた2年間発がん性試験におけるChE活性阻害に関する最小毒性量（いずれも1 mg/kg体重/日以上）より極めて低い用量であった。ラットを用いた90日間亜急性毒性試験が1967年に実施された古い試験であり、ChE活性阻害の測定値は信頼性に乏しいと考えられることを踏まえ、食品安全委員会は本試験を一日摂取許容量（ADI）の設定根拠とするのは不適切であると考えた。なお、JMPRも本試験をADIの設定根拠に採用していない。

また、90日間亜急性神経毒性試験の雌で無毒性量が設定できなかったが、より長期で実施された2年間慢性毒性/発がん性併合試験①及び②において、本試験の最小毒性量より低い無毒性量が得られている。さらに、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験③で雌雄とも無毒性量が得られなかったが、これはこの試験が他の試験と比べ高用量で実施されたことが原因と考えられた。

以上のことから、ラットにおける無毒性量を、2年間慢性毒性/発がん性併合試験①の0.04 mg/kg体重/日と設定しても、安全性は十分確保できるものと考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた5カ月間亜急性毒性試験及び1年間慢性毒性試験の0.025 mg/kg 体重/日であった。5カ月間亜急性毒性試験の最小毒性量で認められた所見は赤血球及び脳 ChE 活性阻害であったが、より長期で実施された1年間慢性毒性試験では、最小毒性量で肝臓に肝細胞空胞化等の組織所見が認められた。したがって、食品安全委員会は、1年間慢性毒性試験の無毒性量を根拠とすることが妥当であると判断し、安全係数100で除した0.00025 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

ADI	0.00025 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	0.025 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 23 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 試験	0、0.3、1、100 ppm ----- 雌雄：0、0.015、0.05、5	雌雄：－ 雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性 阻害 (20%以上)	/	雌雄：－ 雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性 阻害 (20%以上)
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、4、40、400 ppm ----- 雄：0、0.26、2.6、27 雌：0、0.31、3.0、31	ChE 活性 雄：0.26 雌：－ 雌雄：脳 ChE 活性阻害 (20% 以上) 神経毒性 雄：2.6 雌：3.0 雌雄：FOB における所見及び 自発運動量減少	ChE 活性 雄：0.26 雌：－ 雌雄：脳 ChE 活性阻害 (20% 以上) 神経毒性 雄：2.6 雌：3.0 雌雄：FOB における所見及び 自発運動量減少	ChE 活性 雄：0.26 雌：－ 雌雄：脳 ChE 活性阻害 (20% 以上) 神経毒性 雄：2.6 雌：3.0 雌雄：FOB における所見及び 自発運動量減少
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ①	0、1、60、400 ppm ----- 雄：0、0.04、2.44、18.4 雌：0、0.06、3.56、24.0	雄：0.04 雌：0.06 雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性 阻害 (20%以上) 雄で副腎悪性褐色細胞腫発生 増加	一般毒性 雄：2.44 雌：18.4 雌雄：体重増加抑制等 ChE 活性 雄：0.04 雌：0.06 雌雄：血漿、赤血球及び脳 ChE 活性阻害 雄で甲状腺 C 細胞癌及び副腎 悪性褐色細胞腫発生増加	雄：0.04 雌：0.06 雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性 阻害 (20%以上) 雄で甲状腺 C 細胞癌及び副腎 悪性褐色細胞腫発生増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ②	0, 1, 10, 100 ppm	雌雄：0.5	一般毒性 雄：4.19 雌：5.12	雄：0.40 雌：0.51
		雄：0, 0.04, 0.40, 4.19 雌：0, 0.05, 0.51, 5.12	雌雄：脳 ChE 活性阻害 (20% 以上)、RBC、Hb 及び Ht 減少等	雌雄：毒性所見なし ChE 活性 雄：0.041 雌：0.052 雌雄：血漿及び赤血球 ChE 活 性阻害 雄で甲状腺 C 細胞腺腫及び癌 発生増加	雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性 阻害 (20%以上) 雄で甲状腺 C 細胞腺腫及び癌 発生増加
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ③	P 世代： 0, 60.5, 131, 262 ppm	F ₁ 世代 雌雄：—	F ₁ 世代 雌雄：—	F ₁ 世代 雌雄：—
		F ₁ 世代： (0~12 週) 0, 4.5, 9, 18 ppm (13 週以降) 0, 49, 98, 196 ppm (13 週以降) 0, 2.5, 4.9, 9.8	雌雄：脳 ChE 活性阻害 (20% 以上) 雄で甲状腺 C 細胞腺腫発生増 加	雄で甲状腺 C 細胞腺腫発生増 加、雌で子宮内膜間質ポリープ 増加	雌雄：脳 ChE 活性阻害 (20% 以上) 雄で甲状腺 C 細胞腺腫発生増 加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会
	2世代 繁殖試験	0、1、30、300/150 雄：0、0.04、1.3、23 雌：0、0.09、2.6、27	<p>親動物 雄：0.04 雌：0.09</p> <p>児動物 雄：1.3 雌：2.6</p> <p>親動物 雌雄：脳 ChE 活性阻害</p> <p>児動物 雌雄：体重増加抑制等</p> <p>(繁殖能に対する影響は認められない)</p>	<p>親動物 一般毒性 雌雄：2.3</p> <p>雌雄：軟便等</p> <p>血漿及び脳 ChE 雌雄：0.08</p> <p>赤血球 ChE 雌雄：-</p> <p>児動物 雌雄：体重増加抑制等</p> <p>(繁殖能に対する影響は認められない)</p>	<p>親動物 雄：0.04 雌：0.09</p> <p>児動物 雄：1.3 雌：2.6</p> <p>親動物 雌雄：脳 ChE 活性阻害</p> <p>児動物 雌雄：体重増加抑制等</p> <p>(繁殖能に対する影響は認められない)</p>
	発生毒性 試験①	0、2、9、18	<p>母動物：2 胎児：18</p> <p>母動物：軟便及び体重増加抑制 胎児：毒性所見なし</p> <p>(催奇形性は認められない)</p>	<p>母動物：2 胎児：18</p> <p>母動物：軟便及び体重増加抑制 胎児：毒性所見なし</p> <p>(催奇形性は認められない)</p>	<p>母動物：2 胎児：18</p> <p>母動物：軟便及び体重増加抑制 胎児：毒性所見なし</p> <p>(催奇形性は認められない)</p>

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会
マウス	2年間 発がん性 試験	0, 0.2, 2.0, 30 ppm ----- 雄：0, 0.026, 0.25, 4.0 雌：0, 0.032, 0.32, 4.9	雄：0.25 雌：0.32 雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性 阻害 (20%以上) (発がん性は認められない)	一般毒性 雄：0.25 雌：0.32 雌雄：体重増加抑制等 ChE 活性 雄：0.026 雌：0.032 雌雄：血漿及び赤血球 ChE 活 性阻害 (発がん性は認められない)	雄：0.25 雌：0.32 雌雄：赤血球及び脳 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①	0, 0.625, 1.25, 2.5	母動物及び胎児：2.5 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：2.5 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：2.5 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0, 0.125, 0.5, 2	母動物：0.125 胎児：2 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)	/	母動物：0.125 胎児：2 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)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会
イヌ	5カ月間 亜急性 毒性試験	0、0.01、0.025、1	雌雄：1 雌雄：毒性所見なし	雌雄：0.01 雌雄：血漿 ChE 活性阻害	雌雄：0.025 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
	90日間 亜急性 毒性試験	0、1、3、100 ppm 雄：0、0.034、0.098、3.4 雌：0、0.035、0.11、4.0	雄：0.098 雌：0.11 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	雌雄：0.025 雌雄：血漿 ChE 活性阻害	雄：0.098 雌：0.11 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
	1年間 慢性毒性 試験	0、0.025、1.0、10	雌雄：0.025 雌雄：肝細胞空胞化等	一般毒性 雌雄：0.025 雌雄：赤血球に関する指標の低 下等 血漿 ChE 活性 雌雄：— 赤血球及び脳 ChE 活性 雌雄：0.025	雌雄：0.025 雌雄：肝細胞空胞化等
ADI (cRfD)			NOAEL：0.04 SF：100 ADI：0.0004	NOAEL：0.01 UF：100 cRfD：0.0001	NOAEL：0.025 SF：100 ADI：0.00025
ADI (cRfD) 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん 性併合試験① ラット 2 世代繁殖試験	イヌ 5 カ月間 亜急性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験

注) 斜線：試験記載なし

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量 ADI：一日摂取許容量

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略号	化学名
mA	M1	<i>O</i> ethyl <i>S</i> propyl phosphorothioate (<i>O</i> ethyl <i>S</i> propyl phosphorothioate)
mC		dipropyl disulfide
mD		ethyl propyl sulfide
mE		ethyl propyl sulfoxide
mF		ethyl propyl sulfone
mG		methyl propyl sulfide
mH		methyl propyl sulfoxide
mI		methyl propyl sulfone
mJ		ethyl phosphate (ethyl phosphate)
mK		<i>S,S</i> -dipropyl phosphorodithioate (desethyl ethoprophos)
mL		<i>S</i> propyl phosphorothioate
mN	OME	<i>O</i> ethyl <i>O</i> methyl <i>S</i> propyl phosphorothioate
mO	SME	<i>O</i> ethyl <i>S</i> methyl <i>S</i> propyl phosphorodithioate
mP	SH	<i>O</i> ethyl <i>S</i> propyl phosphorodithioate

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
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)]
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
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
DCM	ジクロロメタン
FOB	機能観察総合検査
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
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
MCV	平均赤血球容積
RBC	赤血球数
PAM	プラリドキシム
PT	プロトロンビン時間
SCE	姉妹染色分体交換
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
UDS	不定期 DNA 合成

<参照>

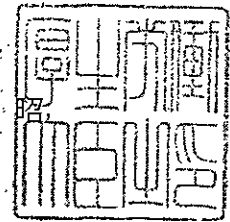
- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
- 2 JMPR : Ethoprophos (149) (2004)
- 3 JMPR : 961_Ethoprophos (JMPR Evaluations 1999 Part II Toxicological) (1999)
- 4 US EPA : Human Health Risk Assessment Ethoprop (1999)
- 5 US EPA: Toxicology Chapter for the Reregistration Eligibility Document for ETHOPROP (Chemical 041101) (1998)
- 6 US EPA : Environmental Fate and Effect Division RED Chapter for Ethoprop (1998)
- 7 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-ethoprophos_k_200708.pdf)
- 8 第246回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai246/index.html>)
- 9 第33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_dai33/index.html)
- 10 第58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_dai58/index.html)
- 11 OECD : Screening Information Datasets (SIDS) for High Production Volume Chemicals in IUCUD format
(URL : http://www.oecd.org/document/55/0,2340,en_2649_34379_31743223_1_1_1_1,00.html)



厚生労働省発食安0723第3号
平成22年7月23日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



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

トリブホス

平成22年8月18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22年7月23日付け厚生労働省発食安0723第3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項の規定に基づくトリブホスに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。
海外での適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

【海外での使用方法（米国）】 6 lbs. ai/gallon トリブホス乳剤

作物名	使用方法	最大使用量 (lb ai/A)	使用時期
綿実	散布	1.9	収穫 7 日前まで

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

トリブホス

②分析法の概要

試料からヘキサンでソックスレー抽出し、アセトニトリル/ヘキサン分配で脱脂した後、フロリジルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (FTD 又は FPD) を用いて定量する。

定量限界 : 0.50ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

4. 乳牛における残留試験

3頭の乳牛に対して、飼料の摂取によって理論上動物が暴露されうる量 (1.5ppm) の6倍 (9ppm)、22倍 (33ppm) 及び80倍 (121ppm) のトリブホスを含有するゼラチンカプセルを28日間にわたり摂食させ、乳、脂肪、筋肉、肝臓及び腎臓中に含まれるトリブホス含量を測定したところ、表1及び表2のとおりであった。乳は投与開始0、8、14、21、27日目に搾乳したものを、脂肪、筋肉、肝臓及び腎臓は最終投与後のものを測定した。

定量限界 (乳 : 0.01ppm、脂肪、筋肉、肝臓及び腎臓 : 0.05ppm)。

表 1. 乳中のトリブホス残留量 (ppm)

投与量	0日目	8日目	14日目	21日目	27日目
33 ppm	N/A	N/A	N/A	N/A	<0.01
	N/A	N/A	N/A	N/A	<0.01
	N/A	N/A	N/A	N/A	<0.01
121 ppm	<0.01	0.02	0.03	0.04	0.02
	<0.01	0.02	0.15	0.02	0.01
	<0.01	0.02	0.12	0.02	0.03

N/A : 分析せず

表 2. 組織中のトリブホス残留量 (ppm)

投与量	個体番号	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
9 ppm	1	N/A	N/A	N/A	<0.05
		N/A	N/A	N/A	<0.05
	2	N/A	N/A	N/A	<0.05
		N/A	N/A	N/A	<0.05
	3	N/A	N/A	N/A	<0.05
		N/A	N/A	N/A	<0.05
33 ppm	4	<0.05	N/A	N/A	<0.05
		<0.05	N/A	N/A	N/A
	5	<0.05	N/A	N/A	0.07
		<0.05	N/A	N/A	N/A
	6	<0.05	N/A	N/A	0.05
		<0.05	N/A	N/A	N/A
121 ppm	7	0.05	<0.05	<0.05	0.23
		N/A	<0.05	<0.05	N/A
	8	<0.05	<0.05	<0.05	0.19
		N/A	<0.05	<0.05	N/A
	9	<0.05	<0.05	<0.05	0.34
		N/A	<0.05	<0.05	N/A

N/A : 分析せず

(分析は、同一個体で2回実施されている。)

5. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたトリブホスに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 0.2 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(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 : 0.002 mg/kg 体重/day

6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価は行われておらず、国際基準も設定されていない。米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国において綿実及び畜産物に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

トリブホスとする。

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トリブホス（親化合物のみ）を設定している。

(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トリブホスが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

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。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	9.8
幼小児（1～6歳）	23.1
妊婦	10.2
高齢者（65歳以上）	9.6

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。高齢者については畜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。

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

トリブホス海外作物残留試験一覧表 (別紙1)

農作物	試験圃場	試験条件				最大残留量 ^{注)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
綿実	2	6 lbs. ai/gallon トリブホス乳剤	1.9 lbs. ai/A 散布	—	7, 14日	圃場A:2.25 圃場B:2.57
綿実	1	6 lbs. ai/gallon トリブホス乳剤	1.9 lbs. ai/A 散布	—	7, 14日	圃場A:1.72
綿実	1	6 lbs. ai/gallon トリブホス乳剤	1.9 lbs. ai/A 散布	—	7, 14日	圃場A:1.51
綿実	1	6 lbs. ai/gallon トリブホス乳剤	1.9 lbs. ai/A 散布	—	7, 14日	圃場A:2.53
綿実	1	6 lbs. ai/gallon トリブホス乳剤	1.9 lbs. ai/A 散布	—	7, 14日	圃場A:<0.50
綿実	1	6 lbs. ai/gallon トリブホス乳剤	1.9 lbs. ai/A 散布	—	7, 14日	圃場A:<0.50
綿実	1	6 lbs. ai/gallon トリブホス乳剤	1.9 lbs. ai/A 散布	—	7, 14日	圃場A:0.96 (14日)
綿実	1	6 lbs. ai/gallon トリブホス乳剤	1.9 lbs. ai/A 散布	—	7, 14日	圃場A:0.68
綿実	1	6 lbs. ai/gallon トリブホス乳剤	1.9 lbs. ai/A 散布	—	7, 14日	圃場A:<0.50
綿実	1	6 lbs. ai/gallon トリブホス乳剤	1.9 lbs. ai/A 散布	—	7, 14日	圃場A:0.97 (14日)
綿実	3	6 lbs. ai/gallon トリブホス乳剤	1.9 lbs. ai/A 散布	—	7, 14日	圃場A:<0.50
						圃場B:1.04
						圃場C:0.67
綿実	1	6 lbs. ai/gallon トリブホス乳剤	1.9 lbs. ai/A 散布	—	7, 14日	圃場A:<0.50

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。

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結果) 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」)

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
綿実	4.0				4.0	アメリカ 【<0.50-2.57(n=15)(米国)】
牛の筋肉	0.02	0.02			0.02	アメリカ
豚の筋肉	0.02	0.02			0.02	アメリカ
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02	0.02			0.02	アメリカ
牛の脂肪	0.15	0.02			0.15	アメリカ
豚の脂肪	0.15	0.02			0.15	アメリカ
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.15	0.02			0.15	アメリカ
牛の肝臓	0.02	0.02			0.02	アメリカ
豚の肝臓	0.02	0.02			0.02	アメリカ
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02	0.02			0.02	アメリカ
牛の腎臓	0.02	0.02			0.02	アメリカ
豚の腎臓	0.02	0.02			0.02	アメリカ
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.02	0.02			0.02	アメリカ
牛の食用部分	0.02	0.02			0.02	アメリカ
豚の食用部分	0.02	0.02			0.02	アメリカ
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部	0.02	0.02			0.02	アメリカ
乳	0.01	0.02			0.01	アメリカ
鶏の筋肉		0.02				
その他の家さんの筋肉		0.02				
鶏の脂肪		0.02				
その他の家さんの脂肪		0.02				
鶏の肝臓		0.02				
その他の家さんの肝臓		0.02				
鶏の腎臓		0.02				
その他の家さんの腎臓		0.02				
鶏の食用部位		0.02				
その他の家さんの食用部分		0.02				
鶏の卵		0.02				
その他の家さんの卵		0.02				
魚介類(さけ目魚類に限る。)		0.02				
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)		0.02				
魚介類(すずき目魚類に限る。)		0.02				
魚介類(その他の魚類に限る。)		0.02				
魚介類(貝類に限る。)		0.02				
魚介類(甲殻類に限る。)		0.02				
その他の魚介類		0.02				
はちみつ		0.02				

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

(別紙3)

トリブホス推定摂取量 (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
綿実	4.0	0.4	0.4	0.4	0.4
陸棲哺乳類の肉類	0.15	8.6	4.9	9.1	8.6
陸棲哺乳類の乳類	0.01	1.4	2.0	1.8	1.4
計		10.5	7.3	11.3	10.5
ADI比 (%)		9.8	23.1	10.2	9.6

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

高齢者については畜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。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成20年 3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21年 1月15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22年 7月23日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年 7月30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
佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
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
永山 敏廣 東京都健康安全研究センター医薬品部長
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執行役員組織推進本部長
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 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
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）

トリブホス

食品名	残留基準値
	ppm
綿実	4.0
牛の筋肉	0.02
豚の筋肉	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉 ^(注1)	0.02
牛の脂肪	0.15
豚の脂肪	0.15
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.15
牛の肝臓	0.02
豚の肝臓	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02
牛の腎臓	0.02
豚の腎臓	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.02
牛の食用部分 ^(注2)	0.02
豚の食用部分	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02
乳	0.01

(注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

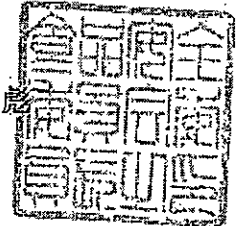
(注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府 食 第 4 5 号
平成 21 年 1 月 15 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 3 月 11 日付け厚生労働省発食安第 0311005 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トリブホスに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

トリブホスの一日摂取許容量を 0.002 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

トリブホス

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	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 動物体内運命試験 (ラット)	7
(2) 経皮吸収 (ラット)	8
(3) 経皮吸収 (サル)	8
(4) 畜産動物における動物体内運命試験	8
① ヤギ	8
② ニワトリ	8
2. 植物体内運命試験	9
3. 土壌中運命試験	9
(1) 土壌中運命試験	9
(2) 土壌中運命試験 (圃場試験)	9
(3) 土壌吸着試験	9
(4) 土壌カラムリーチング試験	9
4. 水中運命試験	9
(1) 加水分解試験	9
(2) 水中光分解試験	10
5. 土壌残留試験	10
6. 作物残留試験	10
7. 一般薬理試験	10
8. 急性毒性試験	10
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	11
10. 亜急性毒性試験	11

(1) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	11
(2) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	12
(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (経皮投与：ニワトリ)	13
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	13
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	13
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	13
(3) 90 週間発がん性試験 (マウス)	14
1 2. 生殖発生毒性試験	16
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	16
(2) 交差哺育試験 (ラット)	16
(3) 発生毒性試験 (ラット)	16
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	17
1 3. 遺伝毒性試験	17
Ⅲ. 食品健康影響評価	18
・別紙 1：代謝物/分解物	21
・別紙 2：検査値等略称	22
・参照	23

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
- 2008年 3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 0311005 号)、
関係書類の接受 (参照 2~6)
- 2008年 3月 13日 第 230 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 7)
- 2008年 7月 9日 第 23 回農薬専門調査会総合評価第一部会 (参照 8)
- 2008年 10月 15日 第 44 回農薬専門調査会幹事会 (参照 9)
- 2008年 11月 27日 第 264 回食品安全委員会 (報告)
- 2008年 11月 27日 より 12月 26日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 1月 13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 15日 第 269 回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	布柴達男
林 真 (座長代理)	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	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)

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

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

要 約

有機リン系植物成長調整剤である「トリブホス」(CAS No.78-48-8)について、各種資料(米国及び豪州)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、サル、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(わた)、土壌中運命、水中運命、急性毒性(ラット、ウサギ及びマウス)、亜急性毒性(ウサギ、ラット及びニワトリ)、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、トリブホス投与による影響は、主に脳及び赤血球 ChE 活性、血液及び眼に観察された。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、マウスの雄で小腸腺癌及び肝血管肉腫、雌で肺胞/細気管支腫瘍の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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0.2 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0.002 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

II. 安全性に係る試験の概要

米国資料 (2000 及び 2006 年)、米国 CA 資料 (2004 年) 及び豪州資料 (1998 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~6)

各種運命試験 (II. 1~3) は、トリブホスの炭素 (標識位置不明) を ^{14}C で標識したもの (^{14}C -トリブホス) 及び硫黄 (標識位置不明) を ^{35}S で標識したもの (^{35}S -トリブホス) 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トリブホスに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 動物体内運命試験 (ラット)

ラット (系統不明、一群雌雄各 5 匹) に ^{14}C -トリブホスを 5 mg/kg 体重 (以下、本項において、「低用量」という。) または 100 mg/kg 体重 (以下、本項において、「高用量」という。) で単回経口投与し、また低用量で反復経口投与 (14 日間非標識体を反復投与後、15 日目に標識体を投与) し、ラットにおける動物体内運命試験が実施された。

投与後 72 時間で、総投与放射能 (TAR) の 95~98% が尿及び糞中に排泄された。そのうち投与後 24 時間の排泄が、低用量単回投与群の雄で 91% TAR、雌で 87% TAR、高用量単回投与群の雄で 75% TAR、雌で 57% TAR であった。反復投与群でも、最終投与後 24 時間で、雄及び雌でそれぞれ 89 及び 85% TAR が排泄された。

主要排泄経路は尿中であり、投与後 72 時間で、低用量単回投与群の雄で 55% TAR、雌で 66% TAR、高用量単回投与群の雄で 60% TAR、雌で 70% TAR が尿中に排泄された。反復投与群の尿中排泄は雄で 73% TAR、雌で 80% TAR であった。尿中排泄率は単回投与群より反復投与群で多く、雄より雌が多かった。呼気への排泄は 1% TAR 未満であった。各投与群の尿中排泄から吸収率は 70% と推定された。

低用量または高用量単回投与 72 時間後の組織中残留放射能は、いずれの組織あるいはカーカス¹でも 3% TAR 未満であり、組織残留性はないものと考えられた。最も放射能濃度が高かったのは肝臓であり、次いで脂肪、肺、腎臓、全血液、消化管、脾臓、骨、心臓、性腺、筋肉、脳の順であった。

尿中には 18 以上の成分が存在したが、同定された代謝物は C のみであった。糞中には、親化合物が 15~31% TAR、未同定の非極性化合物が 1% TAR 存在した。

また、マウス肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験及びラットにトリブホスを腹腔内投与した場合の尿中に、代謝物 D が検出された。

ラットにおける主要代謝経路は、トリブホスの加水分解により、代謝物 D 及び nBM が生成されるものと考えられた。nBM は脂肪酸等の生体成分に取り込まれ、さらに代謝を受けると考えられた。また、代謝物 D はさらに代謝を受け、nBM 及

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

プリン酸が生成されると考えられた。(参照 2、4)

(2) 経皮吸収 (ラット)

SD ラット (雄、匹数不明) の背部に ^{14}C -トリブホスを塗布 (原体: 1.93、12.4 及び $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) し、10 時間の経皮吸収試験が実施された。

塗布後 7 日間で尿中に排泄された放射能は 25.8~36.0%TAR であり、投与量に依存して排泄量が増加したが、糞中排泄は用量にかかわらず、ほぼ一定 (3.2~3.6%TAR) であった。経皮吸収率は 33.9~47.9% と算出された。(参照 4)

(3) 経皮吸収 (サル)

アカゲザル (雄 5 匹) の背部に ^{14}C -トリブホスを塗布 (原体: $3.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、 $83.3 \mu\text{g}/\text{個体}$) し、8 時間の経皮吸収試験が実施された。

塗布後 5 日間で 6.2%TAR が尿中に排泄され、その大部分は塗布 12~72 時間後に排泄された。糞中への排泄は、5 日間で 0.72%TAR であった。経皮吸収率は 7.1% と算出された。(参照 4)

(4) 畜産動物における動物体内運命試験

① ヤギ

泌乳期ヤギ (2頭、品種不明) に ^{14}C -トリブホスを 0.82 または $0.85 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日で 3 日間カプセル経口投与し、ヤギにおける動物体内運命試験が実施された。

肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉の残留放射能を測定したところ、肝臓で最も放射能濃度が高く、筋肉で最も低かった。乳汁中の放射能濃度は、肝臓と筋肉の中間の値であった。組織中の脂肪酸及びタンパク質に放射能が存在した。(参照 4)

② ニワトリ

産卵期ニワトリ (品種、羽数不明) に ^{14}C -トリブホスを $50 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重で経口または経皮投与したところ、血漿中消失半減期は経口投与で 2.7 日、経皮投与で 3.8 日であった。

産卵期ニワトリ (品種不明、6羽) に ^{14}C -トリブホスを、また産卵期ニワトリ (品種不明、4羽) に ^{35}S -トリブホスを、それぞれ $4 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日で 3 日間カプセル経口投与した。最終投与 4 時間後に、放射能濃度が最も高かったのは肝臓であり、次いで卵、筋肉、脂肪の順であった。

ニワトリ (雌、品種及び羽数不明) にトリブホスを $400 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重で単回経口投与、または $20\sim 80 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日で 30 日間連続経口投与したところ、血漿中及び排泄物中に nBM が存在した。nBM は消化管内でトリブホスの加水分解によって生じると考えられた。(参照 4)

2. 植物体内運命試験

わたにおける植物体内運命試験が実施された。親化合物がわたの茎葉部から総残留放射能 (TRR) の 80%以上、綿実から 50%TRR 検出された。(参照 2)

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験

トリブホスを砂壤土に添加し、暗所、好氣的条件下でインキュベートしたところ、推定半減期は 198 日と算出された。嫌氣的条件下での推定半減期は 64.8 日と算出された。(参照 4)

(2) 土壌中運命試験 (圃場試験)

トリブホスを 2 カ所の圃場 (米国:カリフォルニア州) に 3,780 ai g/ha の用量で散布した。土壌中のトリブホス及び分解物 E を分析したが、分解物 E は 0.01 mg/kg 未満であった。トリブホスの推定半減期は 2 カ所の圃場でそれぞれ 15.3 及び 47.7 日と算出された。(参照 4)

(3) 土壌吸着試験

4 種類の土壌 (砂土、砂質壤土、シルト質壤土、埴壤土:採取地不明) を用いて、土壌吸着試験が実施された。

トリブホスの土壌吸着係数 K_{ads} は 60.6~106、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 4,870~12,684 であった。(参照 4)

(4) 土壌カラムリーチング試験

トリブホスを埴壤土、砂壤土、壤土及び黒泥土 (採取地不明) を充填したカラム (1.6 cm×45 cm) の最上部に添加し、カラムリーチング試験が実施された。土性にかかわらず、トリブホスはカラム最上部から 4 cm 以内に存在した。埴壤土及び砂壤土でのみ、浸透液中にトリブホスが存在したが、存在量は添加量の 1%未満であった。

^{14}C -トリブホスを添加し、32 日間室温、好氣的条件下でインキュベートした砂壤土を、砂壤土を充填したカラム (5.4 cm×45 cm) の最上部に重層し、カラムリーチング試験が実施された。土壌カラムの最上部から 6 cm までに、総処理放射能 (TAR) の 94.7%が存在し、その 74.7%が親化合物であった。浸透液中の放射能は 1%TAR 未満であった。(参照 4)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

トリブホスを pH 5、7 及び 9 の各緩衝液 (組成不明) に添加し、加水分解試験が実施された。

トリブホスは pH 5 及び 7 の緩衝液中では安定であった。pH 9 では分解され、推

定半減期は 124 日と算出された。分解物として F が存在した。(参照 4)

(2) 水中光分解試験

トリブホスを pH 7 の緩衝液に添加し、太陽光を 30 日照射して、光分解試験が実施された。推定半減期は 44 日と算出された。分解物は同定されなかった。(参照 4)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

トリブホス (原体)、代謝物 nBM 及び G の急性毒性試験が実施された。結果は表 1 及び 2 に示されている。(参照 2~5)

表 1 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	435	234	着色尿、紅涙による着色、流涙、下痢、肛門周囲着色、鼻吻部着色、活動の低下、流涎、呼吸困難、喘鳴
経皮	NZW ウサギ	1,093		振戦、筋線維束性攣縮、紅斑、活動の低下、鼻からの分泌物、運動失調、反応性の亢進、流涙
吸入		LC ₅₀ (mg/L)		
	ラット	4.0	1.6	異常行動、身繕いの減少、嗜眠
	SD ラット	4.65	2.46	活動低下、着色尿、鼻からの分泌物、紅涙、流涙、運動失調、振戦、興奮、発声、呼吸困難

表2 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

投与経路	検体	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	nBM	ラット	1,500	/	不穏、呼吸促迫、協調不能、筋力低下、骨格筋麻痺、チアノーゼ、嗜眠、鎮静、呼吸抑制、昏睡、下痢
	G	SDラット	/	>2,000	運動失調、流涙、活動低下、活動亢進、反応性の亢進、円背位
腹腔内	nBM	ラット	399	/	不穏、呼吸促迫、協調不能、筋力低下、骨格筋麻痺、チアノーゼ、嗜眠、鎮静、呼吸抑制、昏睡
吸入	nBM		LC ₅₀ (mg/L)		
		ラット	14.8	/	不穏、呼吸促迫、協調不能、筋力低下、骨格筋麻痺、チアノーゼ、嗜眠、鎮静、呼吸抑制、昏睡
		マウス	9.20	/	不穏、呼吸促迫、協調不能、筋力低下、骨格筋麻痺、チアノーゼ、嗜眠、鎮静、呼吸抑制、昏睡

/: 試験実施されず

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ラットを用いた皮膚刺激性試験が実施された。皮膚に軽度から中等度の紅斑、乾燥、亀裂、浮腫が認められた。

ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。ウサギの眼及び皮膚に、中等度の刺激性が認められた。

モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果、皮膚感作性は陰性であった。

代謝物 nBM に関して、ウサギを用いた眼刺激性試験が実施された。nBM は眼に対し軽度の刺激性を示した。(参照 2~5)

10. 亜急性毒性試験

(1) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、2、11 及び 29 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。対照群及び最高用量群は、別群 (一群雌雄各 10 匹) を設け、21 日間経皮投与後、14 日間の回復期間をおいた。

各投与群で認められた毒性所見は表 3 に示されている。

赤血球及び脳 ChE 活性は、回復期間後も回復が認められなかった。

本試験において、11 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雄で 2 mg/kg 体重/日、雌で 2 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 2、4、5)

表 3 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
29 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (1例) ・振戦、自発運動低下、流涙、浮腫、鼻汁 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (4例) ・振戦、自発運動低下、反応性亢進、流涎、鼻汁 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
11mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・筋線維束性収縮、皮膚の乾燥及び亀裂、紅斑 ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・筋線維束性収縮、皮膚の乾燥及び亀裂、紅斑、流涙
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)

(2) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄 10 匹) を用いた吸入暴露 ([原体:0、0.00093、0.00243、0.0122 及び 0.0595 mg/L/日 (0、0.3、0.9、4.5 及び 22 mg/kg 体重/日)]、鼻部 6 時間/日、5 日/週暴露) による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

各暴露群で認められた毒性所見は表 4 に示されている。

網膜電位の低下が認められたが、病理組織学的検査では網膜の異常は認められなかった。

本試験において、0.0122 mg/L/日以上暴露群の雌雄で赤血球 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 0.00243 mg/L/日であると考えられた。(参照 2、4、5)

表 4 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

暴露群	雄	雌
0.0595 mg/L/日	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下、呼吸緩徐、呼吸困難、縮瞳、眼球突出、眼瞼痙攣、低体温 ・RBC、Hb、Ht 減少 ・副腎皮質脂肪沈着 ・網膜電位低下 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下、呼吸緩徐、呼吸困難、縮瞳、眼球突出、眼瞼痙攣、低体温 ・RBC、Hb、Ht 減少 (有意差なし) ・副腎皮質脂肪沈着 ・眼底網膜の着白化、斑状化 ・網膜電位低下

		・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
0.0122 mg/L/日以上	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
0.00243 mg/L/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90日間亜急性神経毒性試験 (経皮投与：ニワトリ)

ニワトリ (品種不明、一群雌 12 匹) を用いた経皮 (原体: 0、2.6、11 及び 42 mg/kg 体重/日、5 日/週、鶏冠に塗布) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

42 mg/kg 体重/日投与群で、脳及び脊髄に有機リン剤誘発性遅発性神経障害 (OPIDN) が認められた。11 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が、2.6 mg/kg 体重/日以上投与群で全血 ChE 活性阻害が認められた。

一般毒性の無毒性量は 2.6 mg/kg 体重/日、全血 ChE 活性に関する無毒性量は 2.6 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 2、4、5)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、4、16 及び 64 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

64 ppm 投与群の雌で RBC、Hb 及び Ht 減少が認められた。同群の雄では毒性所見は認められなかった。赤血球 ChE は、雌雄とも阻害されたが、軽度 (20%未満) であった。脳 ChE 活性は、雌雄とも検体投与の影響を受けなかった。

本試験における無毒性量は、雄で 64 ppm (1.7 mg/kg 体重/日)、雌で 16 ppm (0.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、4、5)

(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 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、4、40 及び 320 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 5 に示されている。

中枢神経病理組織学的検査で異常は認められなかった。投与に関連した腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。

本試験において、40 ppm 以上投与群の雌雄で小腸粘膜過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4 ppm (雄: 0.2 mg/kg 体重/日、雌: 0.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、4、5)

表5 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
320 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・粗毛、発疹、皮膚の隆起、着色 尿、下痢 ・体重増加抑制 ・TP、Glob 減少、BUN 増加 ・白内障、角膜混濁、角膜血管新生、虹彩炎/ぶどう膜炎、 ・両側性網膜萎縮、視神経萎縮 ・副腎皮質空胞変性 ・小腸粘膜空胞変性 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・粗毛、発疹、皮膚の隆起、着色 尿、下痢 ・体重増加抑制 ・TP、Glob 減少、BUN 増加 ・白内障、水晶体混濁、角膜混濁、 角膜血管新生、虹彩炎/ぶどう膜炎 ・両側性網膜萎縮、視神経萎縮 ・副腎皮質空胞変性 ・小腸粘膜空胞変性 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
40 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb、Ht 減少 ・小腸粘膜過形成 ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb、Ht 減少 ・小腸粘膜過形成 ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
4 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50 及び 250 ppm）投与による 90 週間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 6 に、小腸、肝及び肺の増殖性病変の発生頻度は表 7 に示されている。

雄において、小腸腺癌及び肝血管肉腫が傾向検定で有意に増加し、250 ppm 投与群では、いずれも対照群に比べ、発生数の差が統計学的に有意であった。雌において、肺胞/細気管支腺腫が、傾向検定で有意に増加し、250 ppm 投与群では、いずれも対照群に比べ、発生数の差が統計学的に有意であった。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：1.5 mg/kg 体重/日、雌：2.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、4）

表6 90週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加、腹部膨満 ・副腎変性 ・直腸急性炎症、潰瘍及び壊死 ・小腸粘膜過形成 ・小腸内腔拡張 ・RBC、Hb、Ht 減少、MCV、MCH 増加 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加、軟便、腹部膨満 ・直腸急性炎症、潰瘍及び壊死 ・副腎鉍質沈着、変性及び色素沈着 ・盲腸浮腫 ・肝細胞肥大 ・小腸粘膜過形成 ・小腸内腔拡張 ・肺胞上皮の立方上皮化生 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・蒼白、円背位 ・小腸粘膜空胞変性 ・脾臓髓外造血 ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・小腸粘膜空胞変性 ・RBC、Hb、Ht 減少 ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表7 小腸、肝及び肺の増殖性病変の発生頻度

投与群			0 ppm	10 ppm	50 ppm	250 ppm
小腸	粘膜過形成	雄	0/50 ^c	0/50	1/50	22/50***
		雌	1/50 ^c	0/50	0/50	19/50***
	異型細胞巢	雄	0/50 ^c	0/50	0/50	4/50
		雌	0/50 ^a	0/50	0/50	1/50
	腺癌	雄	0/47 ^c	0/48	0/47	9/46***
		雌	0/49	1/45	0/44	4/47
肝	血管肉腫	雄	1/47 ^b	1/48	4/47	7/46*
		雌	2/49	2/47	2/47	1/48
肺	巣状過形成	雌	3/50 ^d	4/50	3/50	8/50
		雄	11/47	9/48	5/47	9/46
	肺胞/細気管支 腺腫	雌	5/49 ^c	5/45	2/44	15/47**
		雄	3/47	5/48	4/47	3/46
	肺胞/細気管支 腫瘍 (合計)	雌	1/49	2/45	0/44	2/47
		雄	11/47	13/48	9/47	11/46
雌	6/49 ^c	7/45	2/44	16/47**		

注：病変発生個体数/検査個体数で示した

a : p<0.05, b : p<0.01, c : p<0.001 (Peto の検定)

d : 傾向検定で有意 (有意水準不明)

* : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001 (Fisher の正確確率検定)

12. 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 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、4、32 及び 260 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、260 ppm 投与群の雄で脳 ChE 活性阻害 (20%以上、P 及び F₁)、雌で体重増加抑制及び摂餌量減少 (P 及び F₁)、振戦 (P)、異常な頭部の傾き (F₁) が、32 ppm 以上投与群の雌雄で、赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上、P 及び F₁) が認められた。

繁殖能に関して、260 ppm 投与群で受胎率低下 (P)、妊娠期間の延長 (F_{2a})、出産率及び出生率低下 (P 及び F₁) が認められた。

児動物では、260 ppm 投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上、F₁雌、F₂雌雄)、体重増加抑制及び生存率低下 (F₁、F₂)、喰殺、体の傷 (咬傷)、頭部及び腹部等の紫色変色、脱水等が認められた。

本試験において、親動物では 32 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、親動物の無毒性量は 4ppm (雄: 0.3 mg/kg 体重/日、雌: 0.4 mg/kg 体重/日)、児動物では 260 ppm 投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 及び体重増加抑制等が認められたことから、児動物の無毒性量は 32 ppm (雄: 2.2 mg/kg 体重/日、雌: 3.0 mg/kg 体重/日)、また 260 ppm 投与群で受胎率低下等が認められたので、繁殖能に関する無毒性量は 32 ppm であると考えられた。(参照 2、4、5)

(2) 交差哺育試験 (ラット)

2 世代繁殖試験における児動物の死亡が、親動物への投与の影響か、胎児の子宮内での暴露によるものか確認するために、交差哺育試験が実施された。

SD ラット (一群雄 15 匹、雌 30 匹) に、トリブホスを混餌 (原体: 0 及び 260 ppm) 投与した。非投与群 (0 ppm) として I 群及び II 群、投与群 (260 ppm) として III 群及び IV 群を設け、それぞれの群内で交配した。出生後、I 群及び III 群はそれぞれの児動物を交換し、II 群及び IV 群は、群内の親動物同士で児動物を交換した。

I 及び II 群 (母動物非投与群) では、一腹あたり児動物損失数はそれぞれ 0.0 及び 0.47、III 及び IV 群 (母動物投与群) では、それぞれ 1.50 及び 2.85 であり、III 群及び IV 群では児の喰殺も認められた。したがって、喰殺等による児動物損失はトリブホス投与による影響であると考えられた。(参照 2、4、5)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 33 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、1、7 及び 28 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5% CMC 溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、28 mg/kg 体重/日投与群で流産、体重増加抑制、脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が、7 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。

胎児では、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、母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で 28 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、4)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

アメリカンダッチウサギ (一群雌 17 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、1、3 及び 9 mg/kg 体重/日、溶媒: CMC 溶液 (濃度不明)) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、9 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が、1 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。

胎児では、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、母動物で 1 mg/kg 体重/日未満、胎児で 9 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、4)

1.3. 遺伝毒性試験

トリブホスの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた姉妹染色体交換試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、マウス肝細胞を用いた *in vitro/in vivo* UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 8 に示されており、結果はすべて陰性であったので、トリブホスに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、4、5)

表 8 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>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA 1537, TA1538 株)	667~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞	0.007~0.1 µL/mL(+S9) 0.004~0.05 µL/mL(-S9)	陰性
	姉妹染色体交換試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	2.5~20 µg/mL(+/-S9)	陰性
			~18.9 µg/mL(-S9)	陰性
UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.0001~0.006 µg/mL	陰性	
<i>in vitro/in vivo</i>	UDS 試験	ICR マウス (初代培養肝細胞)	75、150、300 mg/kg 体重	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞)	60、125、250 mg/kg 体重	陰性

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「トリブホス」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、トリブホス経口投与後 72 時間以内に 95~98% TAR が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、55~80% TAR が尿中に排泄された。投与 72 時間後に、肝臓で最も放射能濃度が高かったが、他の組織も含め、すべて残留放射能は 3% TAR 未満であり、組織残留性はないものと考えられた。主要代謝経路は、加水分解による D 及び nBM の生成と考えられた。

植物体内運命試験の結果、植物体内の残留放射能の 50~80% TRR が未変化の親化合物であった。

各種毒性試験結果から、トリブホス投与による影響は、主に脳及び赤血球 ChE 活性、血液及び眼に観察された。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、マウスの雄で小腸腺癌及び肝血管肉腫、雌で肺胞/細気管支腫瘍の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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、農産物中の暴露評価対象物質をトリブホス（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 9 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の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 0.2 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 0.002 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.002 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)	0.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表9 各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	食品安全委員会
ラット	2年間慢性毒性/ 発がん性併合 試験	0, 4, 40, 320 ppm 雄: 0, 0.2, 1.8, 16.8 雌: 0, 0.2, 2.3, 21.1	雄: 0.2 雌: 0.2 雌雄: 小腸粘膜過形成	雄: 0.2 雌: 0.2 雌雄: 小腸粘膜過形成等 (発がん性は認められ ない)
	2世代繁殖試験	0, 4, 32, 260 ppm 雄: 0, 0.3, 2.2, 19.1 雌: 0, 0.4, 3.0, 24.1	親動物 雌雄: — 繁殖能 雄: 2.2 雌: 3.0 親動物 雌雄: 血漿 ChE 活性阻 害 繁殖能: 受胎率低下 児動物 雌雄: 低体重	親動物 雄: 0.3 雌: 0.4 児動物及び繁殖能 雄: 2.2 雌: 3.0 親動物 雌雄: 赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上) 児動物 雌雄: 赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上) 及び体 重増加抑制等 繁殖能: 受胎率低下等
	発生毒性試験	0, 1, 7, 28	母動物: 1 胎児: 28 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)	母動物: 1 胎児: 28 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週間 発がん性試験	0, 10, 50, 250 ppm 雄: 0, 1.5, 8.4, 48.1 雌: 0, 2.0, 11.3, 63.1	雌雄: — 雌雄: 血漿、赤血球及び 脳 ChE 活性阻害 (小腸腺癌、肝血管肉 腫、肺胞/気管支腺腫発 生増加)	雄: 1.5 雌: 2.0 雌雄: 赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上) 等 (小腸腺癌、肝血管肉 腫、肺胞/気管支腺腫発 生増加)
ウサギ	発生毒性試験	0, 1, 3, 9	母動物: — 胎児: 9 母動物: 血漿及び赤血 球 ChE 活性阻害 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	母動物: — 胎児: 9 母動物: 赤血球 ChE 活 性阻害 (20%以上) 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	食品安全委員会
イヌ	1年間慢性 毒性試験	0, 4, 16, 64	血漿 ChE 雄 : 0.1 雌 : 0.1	雄 : 1.7 雌 : 0.4
		雄 : 0, 0.1, 0.4, 1.7 雌 : 0, 0.1, 0.4, 2.0	赤血球 ChE 雄 : 0.4 雌 : 0.4	雄 : 毒性所見なし 雌 : RBC、Hb 及び Ht 減少
ADI			NOAEL : 0.1 UF : 100 cRfD : 0.001	NOAEL : 0.2 SF : 100 ADI : 0.002
ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験

SF : 安全係数 UF : 不確実係数 cRfD : 慢性参照用量

1)無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称、記号	化学名
nBM	<i>n</i> -butyl mercaptan
C	butyl- γ -glutamylcysteinylglycine disulfide
D	<i>S,S</i> -dibutyl phosphorothioate
E	dibutyl disulfide
F	desbutylthio tribufos
G	3-hydroxybutylmethyl sulfone

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
CMC	カルボキシメチルセルロース
Glob	グロブリン
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
MCV	平均赤血球容積
OPIDN	有機リン剤誘発性遅発性神経障害
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号)
- 2 US EPA : Human Health Risk Assessment Tribufos (2000)
- 3 US EPA : Reregistration Eligibility Decision for Tribufos(2006)
- 4 CA EPA : S,S,S-tributyl phosphorotrithioate(Tribufos) Risk Characterization Document (2004)
- 5 Australia NRA : NRA special review of Tribufos(DEF) (1998)
- 6 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-tribufos_200311.pdf)
- 7 第 230 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai230/index.html>)
- 8 第 23 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_dai23/index.html)
- 9 第 44 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_dai44/index.html)

