

各試験の結果は表 15 に示されている。 (参照 23~25、49)

表 15 急性毒性試験結果概要

| 被験物質             | 投与経路 | 動物種                   | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |        | 観察された症状                                                                                                      |
|------------------|------|-----------------------|-----------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |      |                       | 雄                           | 雌      |                                                                                                              |
| マンジブロパミド<br>(原体) | 経口   | SD ラット<br>雌 3 匹       |                             | >5,000 | 肛門生殖器部位の汚れ<br>死亡例なし                                                                                          |
|                  | 経皮   | Wistar ラット<br>雌雄各 5 匹 | >2,000                      | >2,000 | 皮膚刺激性が認められた<br>が、その後回復した。<br>死亡例なし                                                                           |
|                  | 吸入   | Wistar ラット<br>雌雄各 5 匹 | LC <sub>50</sub> (mg/L)     |        | 流涎及び上部気道に刺激<br>性徴候が認められたが、<br>その後回復した。<br>死亡例なし                                                              |
| 代謝物 S            | 経口   | SD ラット<br>雌 11 匹      | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |        | 円背位、嗜眠、立毛、眼<br>瞼下垂、下痢、呼吸数減<br>少、呼吸困難、運動失調、<br>四肢蒼白、排尿過多、脱<br>水症状、削瘦、腹部膨満、<br>つま先歩行<br>2,000 mg/kg 体重で死亡<br>例 |
|                  |      |                       |                             | 1,049  |                                                                                                              |

## (2) 急性神経毒性試験

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回経口 (原体 : 0、200、600 及び 2,000 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与による影響が認められなかつたので、無毒性量は 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかつた。 (参照 26)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ (雌雄) を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。

眼及び皮膚に対してごく軽度の刺激性が認められた。

CBA マウス (雌雄、局所リンパ節試験法) 及び Dunkin-Hartley モルモット (雌雄、Maximization 法) を用いた皮膚感作性試験が実施された。結果はいずれも陰性であった。 (参照 27~30)

## 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、100、500、3,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 16 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 100 ppm | 500 ppm | 3,000 ppm | 5,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 8.2     | 41.1    | 260       | 435       |
|                         | 雌 | 8.9     | 44.7    | 260       | 444       |

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雌雄で自発運動量に一過性の有意な変化がみられたが、全体的に見て差がなかったので偶発的な変化と考えられた。

5,000 ppm 投与群の雄で Neu 及び Mon の減少がみられたが、総白血球数又は他の白血球型に投与の影響がなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

500 ppm 投与群の雄で肝比重量増加がみられたが、同群では肝臓に関連する血液生化学的及び病理組織学的な変化が認められないことから、毒性学的意義はないと考えられた。腎臓の尿細管好塩基性変化がすべての投与量群の雌雄で用量依存性の増加傾向を示した。毒性影響は通常両側性であり、片側での発現は毒性影響ではないと判断されることから、両側に観察された同変化を頻度で比較した結果、増加が観察された 5,000 ppm 投与群の雄の変化のみが毒性影響と考えられた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 500 ppm（雄：41.1 mg/kg 体重/日、雌：44.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 31）

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群          | 雄                                                                                                                                             | 雌                                                                                                                                                           |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5,000 ppm    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 減少</li> <li>・門脈周囲性肝細胞好酸性変化亢進を伴う肝細胞肥大</li> <li>・尿細管好塩基性変化増加</li> </ul>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>・TP 増加</li> </ul>                                                                                                    |
| 3,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重低値、体重増加抑制、食餌効率低下</li> <li>・MCV、MCH、MCHC 減少</li> <li>・Alb、TP 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量、腎比重量増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC 減少</li> <li>・Alb、T.Chol、GGT 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・門脈周囲性肝細胞好酸性変化亢進を伴う肝細胞肥大</li> </ul> |
| 500 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、300、800、2,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与群                     | 300 ppm   | 800 ppm | 2,000 ppm | 5,000 ppm |
|-------------------------|-----------|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄<br>37.2 | 98.0    | 248       | 624       |
|                         | 雌<br>47.3 | 128     | 316       | 801       |

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雄、300 ppm 及び 800 ppm 投与群の雌で MCV 及び MCH の減少がみられたが、その他の赤血球関連項目に影響が認められないことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

2,000 ppm 以上投与群の雌で脾絶対及び比重量増加がみられたが、病理組織学的検査で関連する所見が認められることから、毒性影響ではないと考えられた。

800 ppm 投与群の雌雄で観察された肝比重量増加については、肝障害を示唆する生化学的变化が観察されないこと及び比重量のみの増加であることから、毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 800 ppm（雄：98.0 mg/kg 体重/日、雌：128 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 32）

表 19 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                                                    |
|--------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 5,000 ppm    | ・体重增加抑制<br>・Hb、Ht、MCV、MCH 減少<br>・門脈周囲性肝細胞好酸性変化亢進 | ・体重增加抑制、摂餌量減少                                        |
| 2,000 ppm 以上 | ・摂餌量減少<br>・肝絶対及び比重量増加                            | ・Hb、Ht、MCV、MCH 減少<br>・肝絶対及び比重量増加<br>・門脈周囲性肝細胞好酸性変化亢進 |
| 800 ppm 以下   | 毒性所見なし                                           | 毒性所見なし                                               |

### （3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、5、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

400 ppm 投与群の雄で WBC 及び Neu 減少がみられた。そのほか、血液学的検査で統計学的に有意な変化がみられたが、用量相関性がみられないこと、一貫した経時的变化がみられないこと、及び関連する検査項目に変動がみられないことから、投与による変化とは考えられなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞褐色色素沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄で 25 mg/kg 体重/日であると考

えられた。(参照 33)

表 20 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                                           |
|------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 400 mg/kg 体重/日   | ・WBC、Neu 減少<br>・精巣絶対及び比重量減少                                   | ・肝比重量増加<br>・ALP 増加<br>・小葉中心性肝細胞空胞化          |
| 100 mg/kg 体重/日以上 | ・肝比重量増加<br>・Chol 及び ALP 増加<br>・小葉中心性肝細胞及びクッパー細胞褐色色素(ポルフィリン)沈着 | ・小葉中心性肝細胞及びクッパー細胞褐色色素(ポルフィリン)沈着<br>・Chol 増加 |
| 25 mg/kg 体重/日以下  | 毒性所見なし                                                        | 毒性所見なし                                      |

#### (4) 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 12 匹)を用いた混餌(原体: 0、100、500 及び 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 21 参照)投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

| 投与群                     | 100 ppm  | 500 ppm | 2,500 ppm |
|-------------------------|----------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄<br>7.4 | 37.3    | 193       |
|                         | 雌<br>8.4 | 41.0    | 207       |

2,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び食餌効率低下、2,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められた。

FOB、中枢及び末梢神経系の神経病理学的検査において、投与による影響は認められなかった。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 500 ppm(雄: 37.3 mg/kg 体重/日、雌: 41.0 mg/kg 体重/日)であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 34)

### 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いたカプセル経口(原体: 0、5、40 及び 400 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 22 に示されている。

40 mg/kg 体重/日投与群の雄で、対照群と比較して ALT 増加がみられたが、統計学的有意差はなかった。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認められ

たので、無毒性量は雌雄で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 35）

表 22 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

| 投与群                 | 雄                                    | 雌                         |
|---------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| 400 mg/kg 体重/日      | ・体重増加抑制<br>・ALT 増加<br>・肝比重量増加        | ・体重増加抑制<br>・ALT 増加        |
| 40 mg/kg 体重/日<br>以上 | ・PLT 増加<br>・ALP 増加<br>・肝色素（ポルフィリン）沈着 | ・ALP 増加<br>・肝色素（ポルフィリン）沈着 |
| 5 mg/kg 体重/日        | 毒性所見なし                               | 毒性所見なし                    |

## （2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 64 匹、うち中間と殺群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、50、250 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 23 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群                     | 50 ppm   | 250 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|----------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄<br>3.0 | 15.2    | 61.3      |
|                         | 雌<br>3.5 | 17.6    | 69.7      |

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雄では、慢性腎症の程度増強、大腿骨及び胸骨の線維性骨異栄養症、上皮小体過形成の発生頻度増加等が観察されたが、これらの変化を併発する個体が増加したことから、大腿骨及び胸骨の線維性骨異栄養症、上皮小体過形成の増加については、慢性腎症に伴う二次性上皮小体機能亢進による二次的な毒性変化である可能性が考えられた。

250 ppm 以上投与群の雌で腎比重量増加がみられたが、関連する病理組織学的変化がみられなかったことから、毒性影響ではないと考えられた。

250 ppm 投与群の雌で中間と殺時に肝比重量が増加したが、門脈周囲性肝細胞好酸性変化の有意な増加がみられなかったこと、GGT の変化など肝障害に関連する変化がみられていないことから、毒性影響ではないと考えられた。

1,000 ppm 投与群の雄で脾臓の腺房細胞腺癌が 2 例に観察された。しかし腺房細胞腺腫及び腺房細胞過形成の増加は観察されなかったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。したがって、検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雄で門脈周囲性肝細胞好酸性変化等、雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄で 250 ppm（雄：15.2 mg/kg 体重/日、雌：17.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認め

られなかつた。(参照 36)

表 24 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

| 投与群           | 雄                                                                                                                                                                                                                         | 雌                                                             |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 1,000 ppm     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、食餌効率低下</li> <li>・GGT 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・腎腫大、蒼白化、囊胞、表面粗造増加</li> <li>・門脈周囲性肝細胞好酸性変化</li> <li>・慢性腎症程度増強</li> <li>・大腿骨及び胸骨線維性骨異栄養症増加</li> <li>・上皮小体過形成増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul> |
| 250 ppm<br>以下 | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                    | 毒性所見なし                                                        |

### (3) 80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、100、500 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 25 参照)投与による 80 週間発がん性試験が実施された。

表 25 80 週間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

| 投与群                     | 100 ppm   | 500 ppm | 2,000 ppm |
|-------------------------|-----------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄<br>10.6 | 55.2    | 223       |
|                         | 雌<br>13.2 | 67.8    | 285       |

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

500 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量増加がみられたが、同群では肝臓に関する病理組織学的所見が認められなかつたことから、otoxicological意義はないと考えられた。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかつた。

本試験において、2,000 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 500 ppm(雄: 55.2 mg/kg 体重/日、雌: 67.8 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つた。(参照 37)

表 26 80 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                                                                                     |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 2,000 ppm     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、食餌効率低下</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、食餌効率低下</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul> |
| 500 ppm<br>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）

Wistar ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いた混餌（原体：0、50、250 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 27 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群                     |                   | 50 ppm | 250 ppm | 1,500 ppm |  |
|-------------------------|-------------------|--------|---------|-----------|--|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | P 世代              | 雄      | 4.4     | 21.8      |  |
|                         |                   | 雌      | 4.7     | 23.4      |  |
|                         | F <sub>1</sub> 世代 | 雄      | 4.9     | 23.9      |  |
|                         |                   | 雌      | 5.2     | 25.6      |  |
|                         |                   |        |         | 154       |  |
|                         |                   |        |         | 156       |  |

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 28 に示されている。

親動物では、1,500 ppm 投与群の雄で摂餌量減少及び食餌効率低下（P、F<sub>1</sub>）、体重増加抑制（F<sub>1</sub>）がみられ、同投与群の雌雄（P、F<sub>1</sub>）に表 28 に示した臓器重量の変化が認められた。

児動物では、1,500 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> に体重増加抑制がみられ、F<sub>2</sub> の雌で肝絶対及び比重量増加が観察された。

本試験における無毒性量は、親動物及び児動物の雌雄で 250 ppm (P 雄 : 21.8 mg/kg 体重/日、P 雌 : 23.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 23.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 25.6 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 38）

表 28 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | 親:P、児:F <sub>1</sub> |                                                   | 親:F <sub>1</sub> 、児:F <sub>2</sub> |                                                    |                      |
|-----|----------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------|
|     | 雄                    | 雌                                                 | 雄                                  | 雌                                                  |                      |
| 親動物 | 1,500 ppm            | ・摂餌量減少、<br>食餌効率低下<br>・副腎、肝、腎、甲<br>状腺絶対及び<br>比重量増加 | ・腎、卵巣絶対重量<br>及び比重量増加               | ・体重増加抑制、<br>摂餌量減少、<br>食餌効率低下<br>・副腎、肝絶対及び<br>比重量増加 | ・副腎、腎、肝絶対<br>及び比重量増加 |
|     | 250 ppm<br>以下        | 毒性所見なし                                            | 毒性所見なし                             | 毒性所見なし                                             | 毒性所見なし               |
| 児動物 | 1,500 ppm            | ・体重増加抑制                                           |                                    | ・体重増加抑制<br>・肝絶対及び比重量増加（雌）                          |                      |
|     | 250 ppm<br>以下        | 毒性所見なし                                            |                                    | 毒性所見なし                                             |                      |

### (2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（原体：0、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%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、投与に関連した変化は認められなかった。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で外表/内臓の異常所見を伴う胎児の発生率が増加したが、頻度は低く、腹発生率及び個別の異常を有する胎児数には統計学的有意差がなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群においても母動物及び胎児に投与による影響は認められなかつたので、無毒性量は母動物及び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つた。（参照 39）

### （3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 24 四）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体： 0、50、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物には投与の影響は認められなかつた。

胎児では、250 mg/kg 体重/日以上投与群で歯突起骨化不全及び第 5 胸骨分節骨化不全の発生率が増加した。

本試験における無毒性量は、母動物で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 40）

## 13. 遺伝毒性試験

マンジプロパミド（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験及びラットを用いた小核試験、並びに代謝物 S の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 29 に示されているとおり、全て陰性であったことから、マンジプロパミドに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 41～45）

表 29 遺伝毒性試験結果概要

| 被験物質             | 試験                                 |           | 対象                                                                                                                        | 処理濃度・投与量                                 | 結果 |
|------------------|------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----|
| マンジブロペミド<br>(原体) | <i>in vitro</i>                    | 復帰突然変異試験  | <i>Salmonella typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 株)<br><i>Escherichia coli</i><br>(WP2P、WP2P <i>uvrA</i> 株) | 10~5,000 µg/7°N-ト<br>(+/-S9)             | 陰性 |
|                  |                                    | 遺伝子突然変異試験 | マウスリンゴーマ細胞<br>(L5178YTK+/-)                                                                                               | 1~4,120 µg/mL<br>(+/-S9)                 | 陰性 |
|                  |                                    | 染色体異常試験   | ヒトリンパ球細胞                                                                                                                  | 2.5~100 µg/mL (-S9)<br>5~100 µg/mL (+S9) | 陰性 |
|                  | <i>in vivo</i><br><i>/in vitro</i> | UDS 試験    | Wistar ラット (肝細胞)<br>(一群雄 3 囗)                                                                                             | 2,000 mg/kg 体重<br>(単回経口投与)               | 陰性 |
|                  | <i>in vivo</i>                     | 小核試験      | Wistar ラット (骨髄細胞)<br>(一群雄 5 囗)                                                                                            | 2,000 mg/kg 体重<br>(単回経口投与)               | 陰性 |
| 代謝物 S            | <i>in vitro</i>                    | 復帰突然変異試験  | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 株)<br><i>E. coli</i><br>(WP2P、WP2P <i>uvrA</i> )                   | 100~5,000 µg/7°N-ト<br>(+/-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

追加提出された、代謝物 S に関するラットを用いた急性毒性試験、復帰突然変異試験等を含む参考に挙げた資料を用いて農薬「マンジプロパミド」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したマンジプロパミドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたマンジプロパミドの投与後 48 時間における体内吸収率は、低用量で 67~74%、高用量で 30~45% であった。臓器及び組織中の残留放射能は肝及び腎で比較的高濃度で認められたが、各組織における残留放射能は試験終了時までに検出限界近くまで減少した。投与後 168 時間における糞中排泄率は 43~91%TAR、尿中排泄率は 2~46%TAR であり、主要排泄経路は糞中であった。糞中放射能の主要成分は未変化の親化合物であり、尿中では代謝物 C の抱合体であった。主要代謝経路は、脱プロパギル化し、最終的にグルクロン酸抱合体を生成する経路と考えられた。

<sup>14</sup>C で標識したマンジプロパミドのぶどう、トマト、レタス及びばれいしょを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分は親化合物であり、標準散布区においては 10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。高用量散布区のばれいしょの塊茎（外皮を含む）では代謝物 S が 10.5~12.7%TRR 検出された。いずれの作物でも代謝パターン及び代謝物はほぼ類似していると考えられた。主要代謝物は B、C 及び D であり、一部は糖との抱合体を形成していた。主要代謝経路は、脱プロパギル化し、糖抱合体を生成する経路と考えられた。

ばれいしょ、大豆、ぶどう等を用いて、マンジプロパミドを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。マンジプロパミドの最高値は最終散布 14 日後に収穫したぶどうの 0.921 mg/kg であった。ばれいしょでは代謝物 S についても分析対象化合物とされたが、すべて定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、マンジプロパミド投与による影響は、主に肝臓（肝細胞好酸性変化等）に認められた。神經毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

代謝物 S は、急性経口毒性試験においてその毒性はマンジプロパミドより強かつたが、作物残留試験において S の残留値は定量限界未満であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をマンジプロパミド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 30 に示されている。

表 30 各試験における無毒性量及び最小毒性量

| 動物種 | 試験                            | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                                                                                                                | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日)                                                       | 最小毒性量<br>(mg/kg 体重/日)                                                  | 備考                                                              |
|-----|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| ラット | 90 日間<br>亜急性<br>毒性試験          | 0,100,500,3,000,<br>5,000 ppm                                                                                                      | 雄: 41.1<br>雌: 44.7                                                         | 雄: 260<br>雌: 260                                                       | 雌雄: 肝絶対及び比重<br>量增加等                                             |
|     |                               | 雄: 0,8.2,41.1,<br>260,435<br>雌: 0,8.9,44.7,<br>260,444                                                                             |                                                                            |                                                                        |                                                                 |
|     | 90 日間<br>亜急性<br>神経毒性<br>試験    | 0,100,500,2,500<br>ppm                                                                                                             | 雄: 37.3<br>雌: 41.0                                                         | 雄: 193<br>雌: 207                                                       | 雌雄: 肝絶対及び比重<br>量增加等<br>(神経毒性は認めら<br>れない)                        |
|     |                               | 雄: 0,7.4,37.3,<br>193<br>雌: 0,8.4,41.0,<br>207                                                                                     |                                                                            |                                                                        |                                                                 |
|     | 2 年間<br>慢性毒性/<br>発がん性<br>併合試験 | 0,50,250,1,000<br>ppm                                                                                                              | 雄: 15.2<br>雌: 17.6                                                         | 雄: 61.3<br>雌: 69.7                                                     | 雄: 門脈周囲性肝細胞<br>好酸性変化等<br>雌: 肝絶対及び比重量<br>増加<br>(発がん性は認めら<br>れない) |
|     |                               | 雄: 0,3.0,15.2,<br>61.3<br>雌: 0,3.5,17.6,<br>69.7                                                                                   |                                                                            |                                                                        |                                                                 |
| マウス | 2 世代<br>繁殖試験                  | 0,50,250,1,500<br>ppm                                                                                                              | 親動物及び児<br>動物                                                               | 親動物及び児動<br>物                                                           | 親動物: 臓器重量変化<br>等<br>児動物: 体重増加抑制<br>等<br>(繁殖能に対する影<br>響は認められない)  |
|     |                               | P 雄: 0,4.4,21.8,<br>139<br>P 雌: 0,4.7,23.4,<br>140<br>F <sub>1</sub> 雄: 0,4.9,23.9,<br>154<br>F <sub>1</sub> 雌: 0,5.2,25.6,<br>156 | P 雄: 21.8<br>P 雌: 23.4<br>F <sub>1</sub> 雄: 23.9<br>F <sub>1</sub> 雌: 25.6 | P 雄: 139<br>P 雌: 140<br>F <sub>1</sub> 雄: 154<br>F <sub>1</sub> 雌: 156 |                                                                 |
|     | 発生毒性<br>試験                    | 0,50,200,1,000                                                                                                                     | 母動物及び<br>胎児: 1,000                                                         | 母動物及び<br>胎児: -                                                         | 親動物及び児動物:<br>毒性所見なし<br>(催奇形性は認めら<br>れない)                        |
| マウス | 90 日間<br>亜急性<br>毒性試験          | 0,300,800,2,000,<br>5,000 ppm                                                                                                      | 雄: 98.0<br>雌: 128                                                          | 雄: 248<br>雌: 316                                                       | 雌雄: 肝絶対及び比重<br>量增加等                                             |
|     |                               | 雄: 0,37.2,98.0,<br>248,624<br>雌: 0,47.3,128,<br>316,801                                                                            |                                                                            |                                                                        |                                                                 |

|                    |                                                |                  |                    |                                      |
|--------------------|------------------------------------------------|------------------|--------------------|--------------------------------------|
| 80週間<br>発がん性<br>試験 | 0、100、500、2,000、<br>ppm                        | 雄：55.2<br>雌：67.8 | 雄：223<br>雌：285     | 雌雄：体重増加抑制等<br>(発がん性は認められない)          |
|                    | 雄：0、10.6、55.2、<br>223<br>雌：0、13.2、67.8、<br>285 |                  |                    |                                      |
| ウサギ                | 発生毒性<br>試験                                     | 0、50、250、1,000   | 母動物：1,000<br>胎児：50 | 母動物：一<br>胎児：250<br><br>(催奇形性は認められない) |
| イヌ                 | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験                            | 0、5、25、100、400   | 雄：25<br>雌：25       | 雌雄：小葉中心性肝細胞褐色色素沈着等                   |
|                    | 1年間<br>慢性毒性<br>試験                              | 0、5、40、400       | 雄：5<br>雌：5         | 雌雄：ALP 増加等                           |

一：最小毒性量は設定できなかった。

備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値が、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の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)       | 5 mg/kg 体重/日    |
| (安全係数)       | 100             |

<別紙1：代謝物/分解物略称>

| 略称 | 化学名                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B  | 2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-N[2-(3-メトキシ-4-プロパ-2-イニルオキシフェニル)エチル]アセトアミド                                       |
| C  | 2-(4-クロロフェニル)-N[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]-2-プロパ-2-イニルオキシアセトアミド                                       |
| D  | 2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-N[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]アセトアミド                                              |
| E  | 2-(4-クロロフェニル)-N[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]-2-プロパ-2-イニルオキシアセトアミド                                           |
| F  | 2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-N[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド                                                  |
| G  | 2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-N[2-(4-グルクロニル-3-メトキシフェニル)エチル]アセトアミド                                             |
| H  | 2-(4-クロロフェニル)-N[2-(3-ヒドロキシ-4-プロパ-2-イニルオキシフェニル)エチル]-2-プロパ-2-イニルオキシアセトアミド                               |
| I  | (4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-2-プロパ-2-イニルオキシアセチルアミノ]エチル}-2-メトキシフェノキシ)酢酸                                        |
| K  | 2-(4-クロロフェニル)-N{2-[3-メトキシ-4-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-ヒドロキシメチルテトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]エチル}-2-プロパ-2-イニルオキシアセトアミド |
| L  | 2-(4-クロロフェニル)-N{2-[3-メトキシ-4-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-マロニルメチルテトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]エチル}-2-プロパ-2-イニルオキシアセトアミド  |
| M  | 2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド                                                                           |
| Q  | 4-クロロ安息香酸                                                                                             |
| R  | 4-クロロフェニル-ヒドロキシ酢酸                                                                                     |
| S  | 2-(4-クロロフェニル)-2-プロパ-2-イニルオキシ酢酸                                                                        |
| T  | 2-(4-クロロフェニル)-2-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-ヒドロキシメチルテトラヒドロピラン-2-イルオキシ)酢酸                                         |
| W  | 3-(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-2-プロパ-2-イニルオキシアセチルアミノ]エチル}-2-メトキシ)フェノキシ-1-プロパンオール                              |
| X  | 3-(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-2-プロパ-2-イニルオキシアセチルアミノ]エチル}-2-メトキシ)フェノキシ-1-プロペン-1-オール                           |

<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              | カルボキシメチルセルロース                                      |
| ALT              | アラニンアミノトランスフェラーゼ<br>[=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ] |
| AUC              | 薬物濃度曲線下面積                                          |
| Chol             | コレステロール                                            |
| C <sub>max</sub> | 最高濃度                                               |
| CMC              | カルボキシメチルセルロース                                      |
| 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<br>[=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP) ]  |
| Hb               | ヘモグロビン (血色素量)                                      |
| Ht               | ヘマトクリット値                                           |
| LC <sub>50</sub> | 半数致死濃度                                             |
| LD <sub>50</sub> | 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                                            |
| Mon              | 単球数                                                |
| Neu              | 好中球数                                               |
| PHI              | 最終使用から収穫までの日数                                      |
| PLT              | 血小板数                                               |
| T <sub>1/2</sub> | 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 <sub>max</sub> | 最高濃度到達時間                                           |
| TP               | 総蛋白質                                               |
| TRR              | 総残留放射能                                             |
| WBC              | 白血球数                                               |

<別紙3：作物残留試験成績>

一国内圃場の試験一

| 作物名<br>(栽培形態・分析部位)<br>実施年度       | 試験<br>圃場数 | 使用量<br>(g ai/ha)     | 回数<br>(回)      | PHI<br>(日) | 残留値(mg/kg) |        |        |        |
|----------------------------------|-----------|----------------------|----------------|------------|------------|--------|--------|--------|
|                                  |           |                      |                |            | 公的分析機関     |        | 社内分析機関 |        |
|                                  |           |                      |                |            | 最高値        | 平均値    | 最高値    | 平均値    |
| だいす<br>(露地・乾燥子実)<br>2005年度       | 2         | 250~330              | 3              | 7          | 0.021      | 0.020  | 0.016  | 0.016  |
|                                  |           |                      |                | 14         | 0.028      | 0.028  | 0.021  | 0.021  |
|                                  |           |                      |                | 21         | 0.010      | 0.010  | 0.008  | 0.008  |
|                                  |           |                      | 3              | 7          | 0.031      | 0.030  | 0.027  | 0.027  |
|                                  |           |                      |                | 14         | 0.014      | 0.014  | 0.014  | 0.014  |
|                                  |           |                      |                | 21         | 0.006      | 0.006  | 0.009  | 0.008  |
| あづき<br>(露地・乾燥子実)<br>2005年度       | 2         | 107~250              | 3              | 7          | 0.014      | 0.014  | 0.012  | 0.012  |
|                                  |           |                      |                | 14         | 0.013      | 0.013  | 0.010  | 0.010  |
|                                  |           |                      |                | 21         | 0.010      | 0.010  | 0.006  | 0.006  |
|                                  |           |                      | 3              | 7          | 0.019      | 0.018  | 0.016  | 0.016  |
|                                  |           |                      |                | 14         | 0.011      | 0.010  | 0.009  | 0.009  |
|                                  |           |                      |                | 21         | 0.005      | 0.005  | <0.005 | <0.005 |
| ばれいしょ<br>(露地・塊茎)<br>2005年度       | 2         | 330~500 <sup>a</sup> | 3 <sup>a</sup> | 7          | <0.005     | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
|                                  |           |                      |                | 14         | <0.005     | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
|                                  |           |                      |                | 21         | <0.005     | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
|                                  |           |                      | 3 <sup>a</sup> | 7          | <0.005     | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
|                                  |           |                      |                | 14         | <0.005     | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
|                                  |           |                      |                | 21         | <0.005     | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| ばれいしょ<br>(露地・塊茎)<br>2007年度       | 2         | 167                  | 2              | 7          | <0.01      | <0.01  | <0.01  | <0.01  |
|                                  |           |                      |                | 14         | <0.01      | <0.01  | <0.01  | <0.01  |
|                                  |           |                      |                | 21         | <0.01      | <0.01  | <0.01  | <0.01  |
|                                  |           |                      | 2              | 7          | <0.01      | <0.01  | <0.01  | <0.01  |
|                                  |           |                      |                | 14         | <0.01      | <0.01  | <0.01  | <0.01  |
|                                  |           |                      |                | 21         | <0.01      | <0.01  | <0.01  | <0.01  |
| はくさい<br>(露地・茎葉)<br>2005年度        | 2         | 417~500 <sup>a</sup> | 3              | 7          | 2.49       | 2.49   | 1.98   | 1.96   |
|                                  |           |                      |                | 14         | 0.707      | 0.706  | 0.454  | 0.452  |
|                                  |           |                      |                | 21         | 0.255      | 0.253  | 0.165  | 0.161  |
|                                  |           |                      | 3              | 7          | 0.407      | 0.406  | 0.792  | 0.741  |
|                                  |           |                      |                | 14         | 0.440      | 0.434  | 0.282  | 0.278  |
|                                  |           |                      |                | 21         | 0.104      | 0.103  | 0.036  | 0.036  |
| キャベツ<br>(露地・葉球)<br>2004年度        | 2         | 344~500 <sup>a</sup> | 3              | 7          | 0.278      | 0.275  | 0.275  | 0.272  |
|                                  |           |                      |                | 14         | 0.208      | 0.206  | 0.073  | 0.072  |
|                                  |           |                      |                | 21         | 0.087      | 0.084  | 0.006  | 0.006  |
|                                  |           |                      | 3              | 7          | 0.067      | 0.066  | 0.081  | 0.078  |
|                                  |           |                      |                | 14         | 0.035      | 0.034  | 0.083  | 0.077  |
|                                  |           |                      |                | 21         | 0.010      | 0.010  | 0.005  | 0.005  |
| ブロッコリー<br>(露地・花蕾)<br>2007~2008年度 | 2         | 312                  | 2              | 14         | 1.00       | 1.00   | 0.73   | 0.72   |
|                                  |           |                      |                | 21         | 0.49       | 0.48   | 0.42   | 0.42   |
|                                  |           |                      |                | 28         | 0.12       | 0.12   | 0.10   | 0.10   |
|                                  |           |                      | 2              | 14         | 0.37       | 0.36   | 0.55   | 0.54   |
|                                  |           |                      |                | 21         | 0.29       | 0.29   | 0.15   | 0.15   |
|                                  |           |                      |                | 28         | 0.17       | 0.17   | 0.11   | 0.10   |

| 作物名<br>(栽培形態・分析部位)<br>実施年度     | 試験<br>圃場数 | 使用量<br>(g ai/ha) | 回数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値(mg/kg) |       |        |        |
|--------------------------------|-----------|------------------|-----------|------------|------------|-------|--------|--------|
|                                |           |                  |           |            | 公的分析機関     |       | 社内分析機関 |        |
|                                |           |                  |           |            | 最高値        | 平均値   | 最高値    | 平均値    |
| レタス<br>(施設・茎葉)<br>2005~2006年度  | 2         | 250              | 3         | 7          | 2.70       | 2.64  | 0.565  | 0.552  |
|                                |           |                  |           | 14         | 0.155      | 0.154 | 0.125  | 0.120  |
|                                |           |                  |           | 21         | 0.014      | 0.013 | <0.005 | <0.005 |
|                                | 2         | 209~250          | 2         | 7          | 3.99       | 3.90  | 3.19   | 3.16   |
|                                |           |                  |           | 14         | 1.90       | 1.86  | 2.11   | 2.10   |
|                                |           |                  |           | 21         | 0.364      | 0.362 | 0.228  | 0.222  |
| たまねぎ<br>(露地・鱗茎)<br>2007~2008年度 | 2         | 209~250          | 2         | 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  |
|                                | 2         | 250              | 2         | 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  |
| ねぎ<br>(露地・茎葉)<br>2007年度        | 2         | 250              | 2         | 7          | 0.50       | 0.50  | 0.28   | 0.28   |
|                                |           |                  |           | 14         | 0.03       | 0.03  | 0.05   | 0.05   |
|                                |           |                  |           | 21         | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01  |
|                                | 2         | 330~500          | 3         | 7          | 0.13       | 0.13  | 0.10   | 0.10   |
|                                |           |                  |           | 14         | 0.07       | 0.07  | 0.06   | 0.06   |
|                                |           |                  |           | 21         | 0.03       | 0.03  | 0.02   | 0.02   |
| トマト<br>(施設・果実)<br>2005年度       | 2         | 330~500          | 3         | 1          | 0.308      | 0.306 | 0.325  | 0.324  |
|                                |           |                  |           | 7          | 0.242      | 0.236 | 0.396  | 0.390  |
|                                |           |                  |           | 14         | 0.294      | 0.280 | 0.160  | 0.153  |
|                                | 2         | 250~375          | 3         | 1          | 0.425      | 0.410 | 0.656  | 0.655  |
|                                |           |                  |           | 7          | 0.497      | 0.477 | 0.367  | 0.364  |
|                                |           |                  |           | 14         | 0.392      | 0.388 | 0.315  | 0.302  |
| ミニトマト<br>(施設・果実)<br>2006年度     | 2         | 250~375          | 3         | 1          | 0.38       | 0.38  | 0.39   | 0.38   |
|                                |           |                  |           | 7          | 0.32       | 0.32  | 0.47   | 0.47   |
|                                |           |                  |           | 14         | 0.23       | 0.22  | 0.37   | 0.37   |
|                                | 2         | 250~375          | 2         | 1          | 0.38       | 0.38  | 0.27   | 0.27   |
|                                |           |                  |           | 7          | 0.31       | 0.30  | 0.25   | 0.24   |
|                                |           |                  |           | 14         | 0.24       | 0.23  | 0.20   | 0.20   |
| ピーマン<br>(施設・果実)<br>2007年度      | 2         | 250~375          | 2         | 1          | 0.81       | 0.81  | 0.90   | 0.90   |
|                                |           |                  |           | 7          | 0.33       | 0.32  | 0.39   | 0.38   |
|                                |           |                  |           | 21         | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01  |
|                                | 2         | 250~375          | 2         | 1          | 0.68       | 0.66  | 0.64   | 0.62   |
|                                |           |                  |           | 7          | 0.43       | 0.43  | 0.40   | 0.40   |
|                                |           |                  |           | 21         | 0.22       | 0.22  | 0.19   | 0.18   |

| 作物名<br>(栽培形態・分析部位)<br>実施年度  | 試験<br>圃場数 | 使用量<br>(g ai/ha) | 回数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値(mg/kg) |       |        |       |  |  |
|-----------------------------|-----------|------------------|-----------|------------|------------|-------|--------|-------|--|--|
|                             |           |                  |           |            | 公的分析機関     |       | 社内分析機関 |       |  |  |
|                             |           |                  |           |            | 最高値        | 平均値   | 最高値    | 平均値   |  |  |
| なす<br>(施設・果実)<br>2006年度     | 2         | 375              | 3         | 1          | 0.79       | 0.78  | 0.82   | 0.81  |  |  |
|                             |           |                  |           | 7          | 0.241      | 0.21  | 0.27   | 0.26  |  |  |
|                             |           |                  |           | 14         | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01 |  |  |
|                             | 2         |                  |           | 1          | 0.30       | 0.30  | 0.28   | 0.28  |  |  |
|                             |           |                  |           | 7          | 0.04       | 0.04  | 0.10   | 0.09  |  |  |
|                             |           |                  |           | 14         | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01 |  |  |
| すいか<br>(施設・果実)<br>2007年度    | 2         | 375              | 2         | 1          | <0.01      | <0.01 | 0.03   | 0.03  |  |  |
|                             |           |                  |           | 7          | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01 |  |  |
|                             |           |                  |           | 14         | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01 |  |  |
|                             | 2         |                  |           | 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 |  |  |
| ほうれんそう<br>(施設・茎葉)<br>2008年度 | 2         | 188~250          | 2         | 7          | 7.77       | 7.74  | 9.54   | 9.40  |  |  |
|                             |           |                  |           | 14         | 2.43       | 2.40  | 2.67   | 2.58  |  |  |
|                             | 2         |                  |           | 7          | 10.9       | 10.9  | 12.0   | 12.0  |  |  |
|                             |           |                  |           | 14         | 7.54       | 7.48  | 5.20   | 5.19  |  |  |
| 大粒種ぶどう<br>(施設・果実)<br>2005年度 | 1         | 375              | 3         | 7          | 0.529      | 0.516 | 0.488  | 0.472 |  |  |
|                             |           |                  |           | 14         | 0.455      | 0.452 | 0.445  | 0.440 |  |  |
|                             |           |                  |           | 21         | 0.338      | 0.334 | 0.384  | 0.370 |  |  |
| 小粒種ぶどう<br>(施設・果実)<br>2005年度 | 1         | 312              | 3         | 7          | 1.27       | 1.24  | 1.16   | 1.13  |  |  |
|                             |           |                  |           | 14         | 0.921      | 0.888 | 0.728  | 0.704 |  |  |
|                             |           |                  |           | 21         | 0.746      | 0.716 | 0.534  | 0.522 |  |  |

- 注) • 敷布にはフロアブル剤が使用された。  
 • ばれいしょでは代謝物Sについても測定されたが、すべての試料で定量限界未満(<0.005 mg/kg)であった。  
 • 申請された希釈倍数、液量又は回数を上回る使用方法には<sup>a</sup>を付した。

### 一海外圃場の試験一

| 作物名<br>(分析部位)<br>実施年      | 試験<br>圃場数 | 使用量<br>(g ai/ha) | 回数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値<br>(mg/kg) |  |  |
|---------------------------|-----------|------------------|-----------|------------|----------------|--|--|
| ホップ<br>(乾花)<br>2005~2006年 | 3         | 151 g ai/ha      | 3         | 7          | 6.2            |  |  |
|                           |           |                  |           | 9          | 3.9            |  |  |
|                           |           |                  |           | 14         | 0.03           |  |  |
|                           |           |                  |           | 16         | 1.2            |  |  |
|                           | 3         |                  |           | 7          | 4.6            |  |  |
|                           |           |                  |           | 14         | 4.6            |  |  |
|                           |           |                  |           | 7          | 11.2           |  |  |
|                           |           |                  |           | 14         | 9.6            |  |  |

注) 敷布には水和剤が使用された。

<別紙4：推定摂取量>

| 作物名    | 残留値<br>(mg/kg) | 国民平均<br>(体重:53.3 kg) |                | 小児(1~6歳)<br>(体重:15.8 kg) |                | 妊婦<br>(体重:55.6 kg) |                | 高齢者(65歳以上)<br>(体重:54.2 kg) |                |
|--------|----------------|----------------------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------|----------------|----------------------------|----------------|
|        |                | ff<br>(g/人日)         | 摂取量<br>(μg/人日) | ff<br>(g/人日)             | 摂取量<br>(μg/人日) | ff<br>(g/人日)       | 摂取量<br>(μg/人日) | ff<br>(g/人日)               | 摂取量<br>(μg/人日) |
| 大豆     | 0.03           | 56.1                 | 1.68           | 33.7                     | 1.01           | 45.5               | 1.37           | 58.8                       | 1.76           |
| 小豆類    | 0.018          | 1.4                  | 0.03           | 0.5                      | 0.01           | 0.1                | 0.00           | 2.7                        | 0.05           |
| はくさい   | 2.49           | 29.4                 | 73.2           | 10.3                     | 25.7           | 21.9               | 54.5           | 31.7                       | 78.9           |
| キャベツ   | 0.275          | 22.8                 | 6.27           | 9.8                      | 2.70           | 22.9               | 6.30           | 19.9                       | 5.47           |
| ブロッコリー | 1              | 4.5                  | 4.50           | 2.8                      | 2.80           | 4.7                | 4.70           | 4.1                        | 4.10           |
| レタス    | 3.9            | 6.1                  | 23.8           | 2.5                      | 9.75           | 6.4                | 25.0           | 4.2                        | 16.4           |
| ねぎ     | 0.5            | 11.3                 | 5.65           | 4.5                      | 2.25           | 8.2                | 4.10           | 13.5                       | 6.75           |
| トマト    | 0.655          | 24.3                 | 15.9           | 16.9                     | 11.1           | 24.5               | 16.1           | 18.9                       | 12.4           |
| ピーマン   | 0.9            | 4.4                  | 3.96           | 2                        | 1.80           | 1.9                | 1.71           | 3.7                        | 3.33           |
| オズ     | 0.81           | 4                    | 3.24           | 0.9                      | 0.73           | 3.3                | 2.67           | 5.7                        | 4.62           |
| スイカ    | 0.03           | 0.1                  | 0.00           | 0.1                      | 0.00           | 0.1                | 0.00           | 0.1                        | 0.00           |
| ほうれん草  | 12             | 18.7                 | 224.0          | 10.1                     | 121.0          | 17.4               | 209            | 21.7                       | 260            |
| ブドウ    | 1.24           | 5.8                  | 7.19           | 4.4                      | 5.46           | 1.6                | 1.98           | 3.8                        | 4.71           |
| 合計     |                |                      | 370            |                          | 184            |                    | 327            |                            | 399            |

- 注) • 残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうちマンジプロパミドの最大値を用いた（参照 別紙3）。
- 「ff」：平成10年～12年の国民栄養調査（参照54～56）の結果に基づく農産物摂取量(g/人日)
  - 「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたマンジプロパミドの推定摂取量(μg/人日)
  - トマトにはトマト、ミニトマトが含まれるが、残留値の最も高かったトマトの0.655 mg/kg を用いた。
  - ばれいしょ、たまねぎは全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。

<参考>

- 1 農薬抄録 マンジプロパミド（殺菌剤）：シンジェンタ ジャパン株式会社、2007年、一部公表予定
- 2 ラットにおける代謝試験（血中濃度および組織内分布）（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 3 ラットにおける代謝試験（組織内分布および排泄）（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 4 ラットにおける代謝試験（吸収、分布および排泄）（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 5 ラットにおける代謝試験（代謝物同定および代謝経路の検討）（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 6 ぶどうにおける代謝試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス）、2003年、未公表
- 7 トマトにおける代謝試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス）、2003年、未公表
- 8 レタスにおける代謝試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス）、2005年、未公表
- 9 ばれいしょにおける代謝試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス）、2003年、未公表
- 10 ばれいしょにおける代謝試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス）、2005年、未公表
- 11 好気的、好気的/嫌気的および好気的滅菌条件下における土壤代謝試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス）、2003年、未公表
- 12 好気的、好気的/嫌気的および好気的滅菌条件下における土壤代謝試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス）、2003年、未公表
- 13 好気的条件下における土壤代謝試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス）、2002年、未公表
- 14 土壤吸脱着試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス）、2003年、未公表
- 15 土壤吸脱着試験（火山灰土壤）（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス）、2005年、未公表
- 16 加水分解運命試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス）、2002年、未公表
- 17 滅菌緩衝液中における光分解運命試験（GLP 対応）：Syngenta Jealott's Hill International Research Centre（英国）、2003年、未公表
- 18 滅菌自然水中における光分解運命試験（GLP 対応）：Syngenta Jealott's Hill International Research Centre（英国）、2003年、未公表
- 19 土壤残留性試験成績：シンジェンタ ジャパン（株）、2004年、未公表

- 20 作物残留性試験：シンジエンタ ジャパン株式会社、2005年、未公表
- 21 後作物残留性試験：シンジエンタ ジャパン株式会社、2005年、未公表
- 22 マンジプロパミドにおける薬理試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2006年、未公表
- 23 ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Product Safety Laboratories（米国）、2004年、未公表
- 24 ラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2004年、未公表
- 25 ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2003年、未公表
- 26 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory、2005年、未公表
- 27 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2004年、未公表
- 28 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2004年、未公表
- 29 マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節試験法）（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 30 モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2004年、未公表
- 31 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 32 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 33 ビーグル犬を用いた 90 日反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 34 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 35 ビーグル犬を用いた 1 年間反復経口投与試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 36 ラットを用いた飼料混入投与による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 37 マウスを用いた飼料混入投与による 80 週間発がん性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 38 ラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 39 ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表

- 40 ウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005 年、未公表
- 41 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005 年、未公表
- 42 マウスリンホーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005 年、未公表
- 43 ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2002 年、未公表
- 44 ラットの肝を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005 年、未公表
- 45 ラットの骨髄細胞を用いた小核試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005 年、未公表
- 46 食品健康影響評価について（平成 19 年 8 月 6 日付け厚生労働省発食安第 0806012 号）
- 47 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 21 年 6 月 4 日付け厚生労働省告示第 325 号）
- 48 農薬抄録 マンジプロパミド（殺菌剤）：シンジェンタ ジャパン株式会社、平成 21 年 12 月 18 日改訂、一部公表予定
- 49 SYN500003（代謝物 S、植物における代謝物）のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories（英国）、2006 年、未公表
- 50 SYN500003（代謝物 S、植物における代謝物）の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2006 年、未公表
- 51 マンジプロパミドの作物残留試験成績（国内）：シンジェンタ ジャパン株式会社、未公表
- 52 マンジプロパミドの作物残留試験成績（海外）：シンジェンタ ジャパン株式会社、未公表
- 53 食品健康影響評価について（平成 22 年 3 月 1 日付け厚生労働省発食安 0301 第 1 号）
- 54 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
- 55 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
- 56 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