

分科会報告品目（農薬関係）

・ イソキサフルトール（暫定基準の見直し）	1
・ イマザピックアンモニウム塩（暫定基準の見直し）	61
・ エタルフルラリン（暫定基準の見直し）	103
・ シクラニリド（暫定基準の見直し）	141
・ トリアゾホス（暫定基準の見直し）	183
・ フルオピコリド（適用拡大＋インポートトレランス申請）	233
・ ヘキサジノン（暫定基準の見直し）	335
・ ベノキサコール（暫定基準の見直し）	373
・ ベンスルフロンメチル（暫定基準の見直し）	415

各剤について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員長から厚生労働大臣へ）

と2文書がございます。

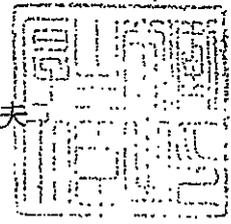




厚生労働省発食安0721第1号
平成23年7月21日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 細川 律夫



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

イソキサフルトール

平成23年8月4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23年7月21日付け厚生労働省発食安0721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項の規定に基づくイソキサフルトールに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

イソキサフルトール

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：イソキサフルトール [Isoxaflutole (ISO)]

(2) 用途：除草剤

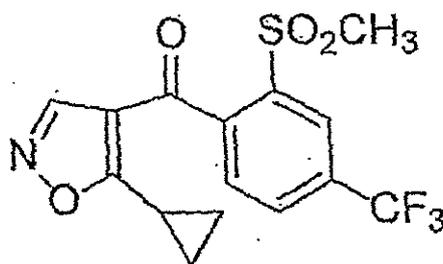
イソキサゾール構造をもつ除草剤である。プラストキノン生合成経路に関与し、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼを阻害することによって除草活性を示すと考えられている。

(3) 化学名

5-cyclopropyl-4-(2-methylsulfonyl-4-trifluoromethylbenzoyl)isoxazole
(IUPAC)

5-cyclopropyl-4-isoxazolyl[2-(methylsulfonyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl]methanone (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{15}H_{12}F_3NO_4S$
分子量	359.53
水溶解度	6.2 mg/L (pH 5.5)
分配係数	$\text{Log}_{10}\text{Pow} = 2.34$

(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。

海外での適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 海外での使用方法

①4.0 lb/gal イソキサフルトールフロアブル剤 (米国)

作物名	適用雑草名	使用量	最大 使用量	使用 回数	使用 方法	使用時期
とうもろこし	一年生イネ科雑草 及び広葉雑草	0.07-0.14 lb ai/A	0.14 lb ai/A	2回以内	散布	発芽前

②1.88 lb/gal イソキサフルトールフロアブル剤 (米国)

作物名	適用雑草名	使用量	最大 使用量	使用 回数	使用 方法	使用時期
とうもろこし	一年生イネ科雑草 及び広葉雑草	0.049-0.082 lb ai/A	0.141 lb ai/A	1回	散布	収穫45日 前まで

③2.0 lb/gal イソキサフルトールフロアブル剤 (米国)

作物名	適用雑草名	使用量	最大 使用量	使用 回数	使用 方法	使用時期
とうもろこし	一年生イネ科雑草 及び広葉雑草	0.047-0.141 lb ai/A	0.141 lb ai/A	1回	散布	収穫45日 前まで

④75%イソキサフルトール顆粒水和剤（オーストラリア）

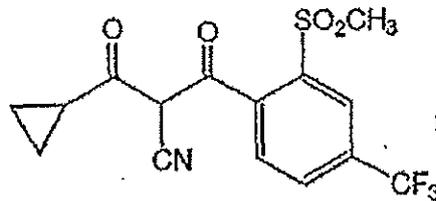
作物名	適用雑草名	使用量	使用方法	使用時期
さとうきび	イネ科雑草及び広葉雑草	200 g/ha (150 g ai/ha)	散布	発芽前及び発芽後（草丈が0.75m以下または1.2m以上では使用不可）
ひよこ豆	Capeweed Sowthistle Wild radish Prickly lettuce Indian hedge Mustard Turnip weed	100g /ha (75 g ai/ha)		播種から発芽までの間

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

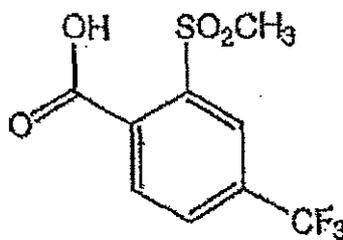
① 分析対象の化合物

- ・ イソキサフルトール
- ・ 2-シアノ-3-シクロプロピル-4-(2-メチルスルホニル-4-トリフルオロメチルフェニル)プロパン-1,3-ジオン（以下、代謝物Bという。）



(代謝物B)

- ・ 2-メチルスルホニル-4-トリフルオロメチル安息香酸（以下、代謝物Cという。）



(代謝物C)

② 分析法の概要

試料に1%ギ酸を加えてメタノールで抽出し、1mol/L塩酸を加えてジクロロメタンに転溶する。SPE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)で定量する。

又は、試料からメタノールで抽出し、クロロホルムに転溶する。イソキサフルトールを水酸化ナトリウム(NaOH)で代謝物Bに加水分解し、代謝物B及び代謝物Cをジクロロメタンに転溶する。代謝物BをNaOHで代謝物Cに加水分解し、代謝物Cを酸性下ジクロロメタンに転溶する。代謝物Cをメチル化し、フロリジルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ・質量分析計(GC-MS)で定量する。

定量限界 イソキサフルトール：0.01 ppm
 代謝物B：0.01ppm
 代謝物C：0.01ppm
 イソキサフルトール、代謝物B及びCの合計：0.01ppm (さとうきび)

(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. 畜産物への推定残留量

(1) 動物飼養試験(家畜残留試験)

①乳牛における残留試験

乳牛に対して4.6ppm、13.8ppm、46ppmのイソキサフルトールを含む飼料を42日間摂食させた後、乳、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中に含まれるイソキサフルトール(親化合物)及び代謝物Bを測定した(定量限界：0.02ppm~0.05ppm)。結果については表1を参照。

表1. 組織中の残留量(ppm)

		4.6ppm 投与群	13.8ppm 投与群	46ppm 投与群
乳	イソキサフルトール(親化合物)	—	—	<0.05
	代謝物B	—	—	<0.02
筋肉	イソキサフルトール(親化合物)	—	—	<0.05
	代謝物B	—	—	<0.05
脂肪	イソキサフルトール(親化合物)	—	—	<0.05
	代謝物B	—	—	<0.05
肝臓	イソキサフルトール(親化合物)	<0.05	—	<0.05
	代謝物B	0.62	—	—
腎臓	イソキサフルトール(親化合物)	<0.05	—	<0.05
	代謝物B	0.14	—	—

—：分析せず

上記の結果に関連して、カナダにおいては、牛における最大理論的飼料由来負荷 (MTDB^註) を 1.4ppm としている。

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)

②産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対して 0.18ppm、0.54ppm、1.8ppm のイソキサフルトールを含む飼料を 42 日間摂取させた後、鶏卵、筋肉、脂肪及び肝臓中に含まれるイソキサフルトール (親化合物) 及び代謝物 B を測定した (定量限界 : 0.05ppm)。結果については表 2 を参照。

表 2. 組織中の残留量 (ppm)

		0.18ppm 投与群	0.54ppm 投与群	1.8ppm 投与群
鶏卵	イソキサフルトール (親化合物)	—	—	<0.05
	代謝物 B	—	—	<0.05
筋肉	イソキサフルトール (親化合物)	—	—	<0.05
	代謝物 B	—	—	<0.05
脂肪	イソキサフルトール (親化合物)	—	—	<0.05
	代謝物 B	—	—	<0.05
肝臓	イソキサフルトール (親化合物)	—	—	<0.05
	代謝物 B	0.14	—	—

— : 分析せず

上記の結果に関連して、カナダにおいては、鶏における最大理論的飼料由来負荷 (MTDB^註) を 0.2ppm としている。

(2) 推定残留量

乳牛及び産卵鶏について、MTDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量 (最大値) を算出した。結果については、イソキサフルトールと代謝物 B の合計値で表した。表 3-1 及び表 3-2 参照。

表 3-1 乳牛における推定残留量 (ppm)

筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
0.003	0.003	0.204	0.058	0.002

表 3-2 鶏における推定残留量 (ppm)

筋肉	脂肪	肝臓	卵
0.01	0.01	0.211	0.01

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イソキサフルトールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.5 mg/kg 体重/day
(動物種) ラット
(投与方法) 混餌
(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験
(期間) 2年間
安全係数：100
ADI：0.005 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、ラット及びマウスの雌雄で肝細胞腫瘍、ラットの雄で甲状腺腫の発生頻度の増加が認められたが、遺伝毒性が認められなかったこと及び腫瘍発生機序に関する試験の結果より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。

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、米国においてとうもろこしに、カナダにおいてとうもろこし及び畜産物に、オーストラリアにおいてさとうきび、畜産物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

農産物にあつては、イソキサフルトールのみとし、畜産物にあつては、イソキサフルトール及び代謝物Bとする。

なお、食品安全委員会による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イソキサフルトール及び代謝物B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イソキサフルトールが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理

論最大 1 日摂取量(TMDI)) のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI / ADI (%) ^{注)}
国民平均	14.4
幼小児 (1~6 歳)	33.5
妊婦	14.1
高齢者 (65 歳以上)	14.1

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。

- (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。

イソキサフルトール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 (ppm) 注1) 【イソキサフルトール/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
とうもろこし 米国	20	2.0 lb/galイソキサフルトールフロアブル剤	0.113-0.122 g ai/ha 散布	-	91-157日	<0.01/<0.01 (n=20)
ひよこ豆 オーストラリア	5	75%イソキサフルトール顆粒水和剤	56.25, 75, 75.0, 93.75, 150 g ai/ha 散布	1回	147-188日	圃場A~E: <0.03 (#) 注2)
さとうきび オーストラリア	6	75%イソキサフルトール顆粒水和剤	150, 225-300 g ai/ha 散布	-	133-209日	圃場A~F: <0.01 (#)

(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」)

「最大残留量」欄に記載した残留値は、オーストラリアにおいてはイソキサフルトール、代謝物B及び代謝物Cの和。

(注2) (#): これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品名	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(玄米をいう。)		0.05				
小麦 大麦 ライ麦 とうもろこし そば その他の穀類	0.02	0.05			0.02; アメリカ	【<0.01(n=20)(米国)】
その他の豆類	0.03	0.03			0.03; オーストラリア	【<0.03(n=5)(オーストラリア ひよこ豆)】
さとうきび	0.01	0.01			0.01; オーストラリア	【<0.01(n=6)(オーストラリア さとうきび)】
その他のスパイス		0.03				
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	0.2 0.2 0.2	0.2 0.2 0.2			0.2; カナダ 0.2; カナダ 0.2; カナダ	推:<0.03 【牛の筋肉参照】 【牛の筋肉参照】
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	0.2 0.2 0.2	0.2 0.2 0.2				推:<0.03 【牛の脂肪参照】 【牛の脂肪参照】
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	0.5 0.1 0.1	0.4 0.2 0.3			0.5; カナダ 0.1; カナダ 0.1; カナダ	推:0.204
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	0.1 0.1 0.1	0.08 0.08 0.08			0.1; カナダ 0.1; カナダ 0.1; カナダ	推:0.058 【牛の腎臓参照】 【牛の腎臓参照】
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	0.1 0.1 0.1	0.08 0.08 0.08			0.1; カナダ 0.1; カナダ 0.1; カナダ	【牛の腎臓参照】 【牛の腎臓参照】 【牛の腎臓参照】
乳	0.02	0.03			0.02; カナダ	推:0.021
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉	0.2 0.2	0.2 0.2			0.2; カナダ 0.2; カナダ	推:<0.1 【鶏の筋肉参照】
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.2 0.2	0.2 0.2				推:<0.1 【鶏の脂肪参照】
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.3 0.3	0.2 0.2			0.3; カナダ 0.3; カナダ	推:0.211 【鶏の肝臓参照】
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.1 0.1	0.08 0.08			0.1; カナダ 0.1; カナダ	
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	0.1 0.1	0.08 0.08			0.1; カナダ 0.1; カナダ	
鶏の卵 その他の家きんの卵	0.01 0.01	0.02 0.02			0.01; カナダ 0.01; カナダ	推:<0.1 【鶏の卵参照】

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。

(注)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)

イソキサフルトール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
とうもろこし	0.02	0.1	0.1	0.1	0.0
その他の豆類	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
さとうきび	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1
陸棲哺乳類の肉類	0.50	28.8	16.5	30.3	28.8
陸棲哺乳類の乳類	0.02	2.9	3.9	3.7	2.9
家禽の肉類	0.3	6.1	5.6	4.9	6.1
家禽の卵類	0.01	0.4	0.3	0.4	0.4
計		38.3	26.4	39.3	38.2
ADI比 (%)		14.4	33.5	14.1	14.1

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

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

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成19年 4月 9日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成22年 6月24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23年 7月21日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年 7月26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]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所食品部門専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 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 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター医薬品部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 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 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授 |
| 吉成 浩一 | 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准教授 |
| 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)

インキサフルトール

食品名	残留基準値 ppm
とうもろこし	0.02
その他の豆類 ^{注1)}	0.03
さとうきび	0.01
牛の筋肉	0.2
豚の筋肉	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注2)} の筋肉	0.2
牛の脂肪	0.2
豚の脂肪	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2
牛の肝臓	0.5
豚の肝臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1
牛の腎臓	0.1
豚の腎臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1
牛の食用部分	0.1
豚の食用部分	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 ^{注3)}	0.1
乳	0.02
鶏の筋肉	0.2
その他の家きん ^{注4)} の筋肉	0.2
鶏の脂肪	0.2
その他の家きんの脂肪	0.2
鶏の肝臓	0.3
その他の家きんの肝臓	0.3
鶏の腎臓	0.1
その他の家きんの腎臓	0.1
鶏の食用部分	0.1
その他の家きんの食用部分 ^{注5)}	0.1
鶏の卵	0.01
その他の家きんの卵	0.01

※農産物にあつてはインキサフルトールとし、畜産物にあつては、インキサフルトール及び代謝物B[2-シアノ-3-シクロプロピル-4-(2-メチルスルホニル-4-トリフルオロメチルフェニル)プロパン-1,3-ジオン]をインキサフルトールに換算したものの和をいうこと。

注1)「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2)「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3)「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4)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

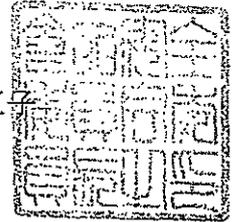
注5)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府 食 第 491 号
平成 22 年 6 月 24 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 19 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安第 0409005 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イソキサフルトールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

イソキサフルトールの一日摂取許容量を 0.005 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

イツキサフルトール

2010年6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
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) ラット	9
(2) ヤギ	10
(3) ニワトリ①	11
(4) ニワトリ②	12
(5) ウシ	12
2. 植物体内運命試験	12
(1) とうもろこし	12
(2) さとうきび	13
(3) 小麦	13
3. 土壌中運命試験	14
(1) 好氣的土壌中運命試験	14
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験	14
(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験	15
(4) 土壌中光分解試験	16
(5) 土壌吸脱着試験	16
(6) 土壌溶脱性試験	16
4. 水中運命試験	17
(1) 加水分解試験	17
(2) 水中光分解試験	17
5. 土壌残留試験	17

6. 作物残留試験	18
7. 後作物残留試験	18
8. 一般薬理試験	18
9. 急性毒性試験	18
(1) 急性毒性試験 (原体)	18
(2) 急性毒性試験 (代謝物)	19
(3) 急性神経毒性試験 (ラット)	19
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	19
11. 亜急性毒性試験	20
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	21
(3) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	21
(4) 42日間亜急性毒性試験 (ラット)	21
(5) 28日間亜急性毒性試験 (マウス)	22
(6) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	23
(7) 28日間亜急性毒性試験 (代謝物C、ラット)	23
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	23
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	23
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	24
(3) 18カ月間発がん性試験 (マウス)	26
13. 生殖発生毒性試験	27
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	27
(2) 発生毒性試験 (ラット)	27
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	28
14. 遺伝毒性試験	28
15. その他の試験	29
(1) イソキサフルトール投与後のチロシン代謝種間比較試験	29
(2) 血中チロシン濃度と眼毒性の動物種差	30
(3) イソキサフルトール及び代謝物の4-HPPD活性に対する影響	30
(4) イソキサフルトール及びNTBCを用いたチロシン負荷試験	31
(5) 血漿チロシン濃度に対する影響 (ラット)	31
(6) 血漿チロシン濃度に対する影響 (マウス)	31
(8) 肝薬物代謝酵素に対する影響 (ラット)	32
(9) 肝薬物代謝酵素に対する影響 (マウス)	33
(10) 甲状腺に対する影響 (ラット)	33
III. 食品健康影響評価	35

▪ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称.....	41
▪ 別紙 2 : 検査値等略称.....	42
▪ 参照.....	44

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2007年 4月 9日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 0409005 号)
2007年 4月 10日 関係書類の接受 (参照 2~8)
2007年 4月 12日 第 186 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2009年 7月 15日 第 25 回農薬専門調査会確認評価第一部会
2009年 11月 13日 第 57 回農薬専門調査会幹事会
2010年 1月 21日 第 317 回食品安全委員会 (報告)
2010年 2月 12日 第 60 回農薬専門調査会幹事会
2010年 2月 25日 第 321 回食品安全委員会 (報告)
2010年 2月 25日 から 3月 26日まで 国民からの御意見・情報の募集
2010年 6月 18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 6月 24日 第 337 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)

林 真 (座長代理)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

白井健二

江馬 眞

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

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

大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎**
西川秋佳*
布柴達男

與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

*: 2007年4月25日から

** : 2007年6月30日まで

*** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

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
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
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
義澤克彦**
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

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明

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
永田 清
長野嘉介
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑

小林裕子
三枝順三
佐々木有

根本信雄
八田稔久
平塚 明

若栗 忍

要 約

イソキサゾール系除草剤であるイソキサフルトール (CAS No. 141112-29-0) について、各種資料 (米国、豪州等) 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 (とうもろこし、さとうきび及び小麦)、後作物残留、急性毒性 (ラット及びウサギ)、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、イソキサフルトール投与による影響は、主に肝臓 (肝細胞肥大等) 及び眼 (角膜混濁等) 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、ラット及びマウスの雌雄で肝細胞腫瘍、ラットの雄で甲状腺ろ胞腺腫の発生頻度の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。

食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 0.5 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：イソキサフルトール

英名：isoxaflutole (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：5-シクロプロピル-4-(2-メチルスルフォニル-4-トリフルオロメチルベンゾイル)イソキサゾール

英名：5-cyclopropyl-4-(2-methylsulfonyl-4-trifluoromethylbenzoyl)isoxazole

CAS (No. 141112-29-0)

和名：5-シクロプロピル-4-イソキサゾリル[2-(メチルスルフォニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン

英名：5-cyclopropyl-4-isoxazolyl[2-(methylsulfonyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl]methanone

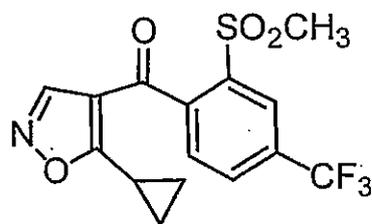
4. 分子式

$C_{15}H_{12}F_3NO_4S$

5. 分子量

359.53

6. 構造式



7. 開発の経緯

イソキサフルトールは、イソキサゾール構造を持つ除草剤である。作用機構は、プラストキノン生合成経路に関与する 4-HPPD の阻害である。海外では米国、豪州等において登録されている。

国内での登録はなく、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

米国資料（1998年）、豪州資料（1997及び2001年）及びカナダ資料（2001年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～7）

各種運命試験[II. 1～4]は、イソキサフルトールのフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -イソキサフルトール」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イソキサフルトールに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に ^{14}C -イソキサフルトールを 1 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）若しくは 100 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、又は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 ^{14}C -イソキサフルトールを単回経口投与）して、動物体内運命試験が実施された。（参照 4、5、7）

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。投与量、性別にかかわらず、 $T_{1/2}$ は 59.2～61.1 時間と比較的長かった。雌では雄に比べ C_{\max} に達するまでの時間が短かった。（参照 4、5）

表 1 血中放射能濃度推移

投与量	1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (時間)	1.03	0.52	0.98	0.67
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.50	0.27	48.1	25.2
$T_{1/2}$ (時間)	61.1	59.5	59.2	60.0

b. 吸収率

排泄試験 [1. (1) ④] より得られた、尿、ケージ洗浄液及び組織中の放射能の合計より算出された吸収率は、低用量単回投与群、高用量単回投与群及び低用量反復投与群でそれぞれ 73、39 及び 75% と推定された。（参照 7）

② 分布

各投与群で、標識体投与 7 日後の組織中に存在した放射能は、1.48～4.33% TAR

であった。各組織における残留値は、低用量単回投与群及び反復投与群では肝臓 (0.172~0.498 µg/g) 及び腎臓 (0.213~0.498 µg/g) で高かった。高用量単回投与群では、雌雄とも最も放射能濃度が高かったのは全血及び血漿であり、次いで、雄では肝臓及び腎臓、雌では肝臓、腎臓、肺及び心臓で高い値であった。(参照 3~5、7)

③ 代謝物同定・定量

低用量単回投与群及び反復投与群では、尿中に親化合物は検出されず、高用量単回投与群では、ごく微量検出された。尿中代謝物は、低用量単回投与群、反復投与群及び高用量単回投与群でそれぞれ 2、3 及び 9 種類確認された。主要代謝物は B (RPA202248) であり、70% TAR 以上存在した。

糞中には、高用量群でのみ親化合物が検出され、糞中化合物全体の 5~8% を占めた。これは、投与量によって尿及び糞中の排泄比率が異なることが原因と考えられ、また、高用量群でイソキサフルトールの吸収が飽和していることを示唆すると考えられた。

糞中代謝物は、低用量単回投与群及び反復投与群では B 及び C (RPA203328) の 2 種類、高用量単回投与群では主要代謝物 B 及び C を含め 11 種類確認された。

肝臓では、代謝物 C のみが検出された。

ラットにおける主要代謝経路は、最初に B が生成され、さらに C へと代謝されるものと考えられた。また、少量代謝物として、D (RPA205834)、E (RPA207048) 及び F (RPA205568) の生成が確認された。(参照 3~5、7)

④ 排泄

低用量単回投与群及び反復投与群では、尿中排泄は総排泄放射能の 60~67%、糞中排泄は 24~27% であった。高用量単回投与群では、投与後 7 日に排泄された放射能の 30~40% は尿中、55~60% は糞中であった。したがって主要排泄経路は低用量群では尿中、高用量群では糞中であった。しかしながら、高用量群では糞中に親化合物が認められたため、吸収が飽和したことにより糞中の放射能が高くなった可能性も考えられた。

放射能の大部分は、低用量単回投与群及び反復投与群では投与後 24 時間以内、高用量単回投与群では投与後 48 時間以内に排泄された。(参照 3~5、7)

(2) ヤギ

泌乳期ザーネン種ヤギ (一群 1~2 匹) に、¹⁴C-イソキサフルトールを 7 日間強制経口 (1、10 及び 50 ppm 混餌相当量、1 日 2 回) 投与する動物体内運命試験が実施された。

初回投与後 24 時間で、25~40% TAR が尿及び糞中に排泄された。初回投与後 7 日間では、1、10 及び 50 ppm 投与群で糞中にそれぞれ 31、27 及び 29% TAR、尿

中にそれぞれ 54、40 及び 27% TAR 排泄された。

乳汁中には、1 ppm 投与群では放射能は検出されなかった。10 ppm 投与群では、最大で 0.06~0.10 µg/g、定常状態に達した時点で 0.05~0.08 µg/g の放射能が検出され、50 ppm 投与群では、最大で 0.35 µg/g、定常状態に達した時点で 0.34 µg/g の放射能が検出された。乳汁中は TAR に対し、0.5~0.6%であった。

組織中で最も残留放射能濃度が高かったのは、腎臓及び肝臓であった。残留放射能濃度は、1、10 及び 50 ppm 投与群で、肝臓ではそれぞれ 0.54、2.2 及び 3.9 µg/g、腎臓ではそれぞれ 0.16、0.94 及び 2.1 µg/g、骨格筋ではそれぞれ 0.04、0.27 及び 0.93 µg/g、腹腔内脂肪ではそれぞれ 0.01、0.08 及び 0.24 µg/g であった。

尿、糞、乳汁及び組織中に親化合物は検出されなかった。各試料中の代謝物の TRR に対する割合は表 2 に示されている。(参照 5、7)

表 2 ヤギ試料中代謝物 (%TRR)

	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 E	未同定物質
尿	82.3	0.35	9.5	6.9
糞	65.0	3.7	20.3	9.9
肝臓	85.5	—	12.4	—
腎臓	82.0	—	11.6	5.6
筋肉	41.5	—	12.6	22.1
腎周囲脂肪	24.6	14.5	18.9	34.8
腹腔脂肪	24.2	8.1	25.8	40.3
乳汁	41.7	18.3	15.0	20.0

注) — : データなし

(3) ニワトリ①

産卵期ワーレン種ニワトリ (投与群一群 5 羽、対照群 1 羽) に、¹⁴C-イソキサフルトールを 14 日間カプセル経口 (1 及び 10 ppm 混餌相当量) 投与する動物体内運命試験が実施された。

初回投与後 24 時間に、1 及び 10 ppm 投与群でそれぞれ 82 及び 70% TAR が排泄された。最終投与後 24 時間に排泄された放射能は、92~100% TAR であり、ほとんどが排泄物中に排泄された。

卵白中には、1 ppm 投与群では放射能は検出されず、10 ppm 投与群で 0.01 µg/g 検出された。卵黄中には、1 及び 10 ppm 投与群でそれぞれ 0.22 及び 0.14 µg/g の放射能が存在した。卵中の放射能は TAR に対し、0.15%未満であった。

組織中で最も放射能残留濃度が高かったのは、腎臓及び肝臓であった。残留放射能濃度は、1 及び 10 ppm 投与群で、肝臓ではそれぞれ 0.84 及び 0.95 µg/g、腎臓ではそれぞれ 0.06 及び 0.16 µg/g、筋肉ではそれぞれ定量限界未満及び 0.035 µg/g、脂肪ではそれぞれ 0.004 及び 0.24 µg/g、皮膚ではそれぞれ 0.008 及び 0.068 µg/g

であった。

各組織及び卵中に親化合物は検出されなかった。いずれの組織及び卵中でも代謝物 B が検出されたが、存在量は 6%TRR (筋肉) から 95%TRR 以上 (肝臓) と、組織によって差が認められた。また、代謝物 C、D 及び E が検出された。

ヤギ及びニワトリにおけるイソキサフルトールの主要代謝経路は、ラットにおける主要代謝経路と同じと考えられた。(参照 5~7)

(4) ニワトリ②

産卵期ニワトリ (品種及び羽数不明) に、¹⁴C-イソキサフルトールを 42 日間混餌 (0.18、0.54 及び 1.8 ppm) 投与する動物体内運命試験が実施された。

1.8 ppm 投与群で、肝臓、筋肉、皮膚 (脂肪を含む) 及び卵における親化合物及び代謝物 B の残留は 0.05 µg/g 未満であった。ただし、0.18 ppm 投与群の肝臓で B が 0.14 µg/g 検出された。(参照 7)

(5) ウシ

泌乳期ウシ (品種及び頭数不明) に、¹⁴C-イソキサフルトールを 42 日間混餌 (4.6、13.8 及び 46 ppm) 投与する動物体内運命試験が実施された。

46 ppm 投与群で、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び乳汁における親化合物は 0.05 µg/g 未満であった。また、代謝物 B は筋肉及び脂肪では 0.05 µg/g 未満、乳汁中では 0.02 µg/g 未満であった。しかし、4.6 ppm 投与群において、代謝物 B は肝臓で 0.62 µg/g、腎臓で 0.14 µg/g 認められた。(参照 7)

2. 植物体内運命試験

(1) とうもろこし

¹⁴C-イソキサフルトールをとうもろこし (品種: Pioneer brand 3751) に 200 g ai/ha の用量で発芽前土壌処理 (PRE) 又は植付け前土壌混和 (PPI) し、植物体内運命試験が実施された。

植物体 (forage) 及び飼料用の茎葉 (fodder) と穀粒 (grain) における残留放射能濃度は表 3 に示されている。処理方法の違いによって残留濃度に大きな差はなかった。

各試料中に親化合物は検出されなかった。PPI 試験区の穀粒では、代謝物 B 及び C がそれぞれ 0.004 及び 0.035 mg/kg 存在した。代謝物 C はすべての試料で 90%TRR 以上存在したが、B の存在量は植物体及び茎葉で痕跡程度であった。

とうもろこしにおける主要代謝経路は、加水分解によるイソキサゾール環の開裂により B が生成され、さらに加水分解されることで C が生成されると考えられた。この過程はとうもろこしだけではなく、土壌中及び水中加水分解における分解経路でも認められた。(参照 5)

表3 とうもろこし試料中放射能濃度 (mg/kg)

PRE 試験区			PPI 試験区		
植物体	飼料用		植物体	飼料用	
	茎葉	穀粒		茎葉	穀粒
0.23	0.12	0.04	0.20	0.15	0.04

(2) さとうきび

¹⁴C-イソキサフルトールを、さとうきび (品種不明) に 200 g ai/ha の用量で発芽前土壌処理又は 150 g ai/ha の用量で発芽後茎葉散布し、植付け 1 及び 3 カ月後並びに成熟期に収穫した茎葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

さとうきび試料中の放射能分布及び代謝物は表 4 に示されている。

植付け 1 及び 3 カ月後の試料では、残留放射能濃度は 0.119~0.176 mg/kg であったが、成熟期の放射能濃度はごくわずかであった。分析されたいずれの試料中でも、主要代謝物は C であった。(参照 6)

表 4 さとうきび試料中放射能濃度及び代謝物

試料採取時期		発芽前処理区 (200 g ai/ha)			発芽後処理区 (150 g ai/ha)		
		植付け 1 カ月後	植付け 3 カ月後	成熟期	植付け 1 カ月後	植付け 3 カ月後	成熟期
総抽出放射能 (mg/kg)		0.119	0.147	0.0008	0.176	0.007	0.0004
%TRR	イソキサフルトール	—	—	/	10.8	/	/
	代謝物 C	85.9	93.5	/	66.5	/	/
	代謝物 B	—	—	/	2.2	/	/
	未同定代謝物	9.8	—	/	10.9	/	/
	未抽出残渣	4.3	6.5	/	9.6	/	/

— : 検出されず 斜線 : 分析されず

(3) 小麦

¹⁴C-イソキサフルトールを、小麦 (品種不明) に 55 又は 105 g ai/ha の用量で発芽後茎葉散布し、散布 41 日後 (青刈り期) に採取した植物体 (hay) 及び 100 日後 (成熟期) に採取したわら (straw) 及び穀粒 (grain) を試料として、植物体内運命試験が実施された。

小麦試料中の放射能分布及び代謝物は表 5 に示されている。

親化合物は、青刈り期にのみ検出された。成熟期には、放射能の大部分は代謝物 C として存在した。(参照 6)

表5 小麦試料中放射能濃度及び代謝物

試料採取時期	青刈り期		成熟期			
	植物体 (hay)		わら (straw)		穀粒 (grain)	
試料	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
親化合物	0.011	6.5	—	—	—	—
代謝物 C	0.112	65.0	0.084	79.1	0.055	95.8
代謝物 B	0.036	20.9	0.011	9.9	—	—
未抽出残渣	0.013	7.6	0.012	11.0	0.002	3.5

—：検出されず

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

¹⁴C-イソキサフルトールを砂壤土及び埴土に添加し、好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は、試験開始時に砂壤土及び埴土でそれぞれ 108 及び 91%TAR であったが、試験終了時にはそれぞれ 52 及び 30%TAR に減少していた。非抽出性放射能は、試験開始時から終了時まで、砂壤土で 0.9%TAR から 19%TAR、埴土で 4.5%TAR から 28%TAR に増加した。

揮発性物質としては、¹⁴CO₂ が砂壤土及び埴土でそれぞれ最大 16.8 及び 39.5%TAR 発生した。

主要分解物は B 及び C であり、砂壤土ではそれぞれ最大で 83.0 及び 68.4%TAR、埴土ではそれぞれ最大で 55.1 及び 33.7%TAR に達した。試験終了時には B が 25～30%TAR 存在した。

親化合物、分解物 B 及び C の推定半減期は、表 6 に示されている。(参照 2、7)

表6 推定半減期 (日)

	イソキサフルトール	分解物 B	分解物 C
砂壤土	1.4	96 (61) *	977
埴土	2.4	24	289

*：砂壤土における推定半減期は、61 日とする結果も得られた。

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験

¹⁴C-イソキサフルトールをを 2 種類の水/底質系 (英国、Manningtree 系及び River Roding 系) に処理し、20±2°C でインキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

水相中の放射能は、添加 14 日後で 50～63%TAR に減少し、添加 100 日後には Manningtree 系で 22%TAR、River Roding 系で 41%TAR に減少していた。土壌中非抽出性放射能は試験開始時の 1～2%TAR から、添加 100 日後の 19～23%TAR

まで増加した。

親化合物は水相中にのみ検出されたが、試験開始7日後からは検出されなくなった。主要分解物はB及びDであった。Bは、それぞれの系で添加2日後に最大値60~63%TARに達し、Dは、Manningtree系では添加2日後に最大値24%TAR、River Roding系では添加7日後に最大値26%TARに達した。それぞれの系で分解物C及びEが検出されたが、いずれも5%TARを超えなかった。

イソキサフルトール、分解物B及びDの推定半減期は表7に示されている。(参照7)

表7 好氣的湛水条件下の推定半減期(日)

		イソキサフルトール	分解物B	分解物D
Manningtree系	水/底質系全体	0.5	703	97
	水相	0.5	66	36
River Roding系	水/底質系全体	0.6	255	52
	水相	0.6	89	36

(3) 嫌氣的湛水土壤中運命試験

¹⁴C-イソキサフルトールを水/底質系(採取地不明)に処理し、嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された(温度条件不明)。

水相中の放射能は、速やかに底質相に移動した。底質相中の放射能は添加直後の0%TARから添加1日後には15%TARに増加した。添加28日後には平衡状態に達し、水相中に26%TAR、底質相中に73%TARの放射能が検出された。

親化合物は水相中にのみ検出されたが、試験開始2時間後には検出されなくなった。主要分解物はB及びDであった。Bは、水相中では添加6時間後に最大値69%TARに達した後減少し、添加365日後には23%TARとなった。Bは水相中から減少するのに伴い、底質相中では増加し、添加183日後には57%TARとなった。Dは添加6時間後に最大値28%TAR(水相中及び底質相中にそれぞれ25及び3%TAR)存在したが、その後水相中から底質相に移行し、添加274日後には水相中では1%TAR未満となった。底質相中では添加7日後に最大値10%TARに達した後減少し、添加365日後には3.1%TARであった。それぞれの系で分解物C及びEが検出されたが、1.5%TARを超えなかった。

イソキサフルトール、分解物B及びDの推定半減期は表8に示されている。(参照2、7)

表 8 嫌氣的湛水条件下の推定半減期

	イソキサフルトール	分解物 B	分解物 D
水/底質系全体	<2 時間	算出不能	131 日
水相	<2 時間	316 日	48 日
底質相	検出されず	算出不能	236 日

(4) 土壤中光分解試験

¹⁴C-イソキサフルトールを砂壤土（米国）に添加し、キセノン光（290 nm 以下の波長をカット）を 31 日間照射（光条件：16.1 時間明/7.9 時間暗）して、土壤中光分解試験が実施された。

光照射区及び暗対照区で、推定半減期はそれぞれ 22.8 及び 19.7 時間と大きな差はなく、土壤表面では光照射によって分解速度は影響を受けないと考えられた。

主要分解物は B（70%TAR 以上）及び D（30%TAR 以上）であった。（参照 2、7）

(5) 土壤吸脱着試験

4 種類の土壤[砂壤土、砂土、壤土及びシルト質埴土（米国又は英国：内訳の詳細不明）]及び底質土（英国）を用いたイソキサフルトールの土壤吸着試験が実施された。

イソキサフルトールの有機炭素含有率により補正された吸着係数 K_{oc} は 93（壤土）～165（底質土）であった。

4 種類の土壤[埴土、砂土、壤質砂土及びシルト質壤土（米国）]及び底質土（米国）を用いた分解物 B 及び C の土壤吸着試験が実施された。

B の吸着係数 K_{oc} は 94（埴土）～159（壤質砂土）、C の吸着係数 K_{oc} は 23（底質土）～100（シルト質壤土）であった。（参照 7）

(6) 土壤溶脱性試験

¹⁴C-イソキサフルトールを 4 種類の土壤（砂土、埴壤土、シルト質埴土、壤土及び砂壤土）及び底質土（壤土）に添加し、それぞれの土壤における推定半減期（5.5～44.6 時間）までエイジングした後、カラム（36 cm 長）に充填し、溶脱性試験が実施された。

有機物の少ない土壤（3.4%以下）では、溶出液中に 50.5～89.4%TAR の放射能が存在した。親化合物は、カラムの上部 6 cm までにのみ存在し、すべての土壤において分解物 B が溶出液中に検出された。C は砂壤土の溶出液中にのみ検出されたが、10%TAR 未満であった。

有機物の多い土壤（シルト質埴土及び底質土）では、それぞれカラム上部より 18 及び 24 cm 付近に、分解物 B 及び C が存在した。また、底質土のカラムでは、D

が少量（1%TAR未満）存在した。（参照2、7）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

イソキサフルトールのpH 5、7及び9の緩衝液（組成及び添加濃度不明）中の推定半減期は、25°Cでそれぞれ11.1日、20.1時間及び3.2時間と算出された。

イソキサフルトールのイソキサゾール環は加水分解により容易に開裂し、分解物Bが生成されると考えられた。

分解物B及びCはpH 7で加水分解に対し安定であった。（参照2、7）

(2) 水中光分解試験

水中光分解試験が実施され、イソキサフルトールの推定半減期は40時間と算出された。また、推定半減期が6.7日とする試験結果も得られた。（試験条件の詳細不明）。

イソキサフルトールは暗対照区では安定（添加54時間後に89%TAR以上が残存）であったため、水中でのイソキサフルトールの分解には光が大きく関与しているものと考えられた。

光照射区では分解産物が数種類確認されたが、いずれも10%TAR未満であった。暗対照区では分解物B、C及びDが確認され、このうちBが最も多く存在した（5%TAR）。B及びCは光分解に対し安定であった。（参照2、7）

5. 土壌残留試験

埴壤土、埴土及び砂壤土（いずれもカナダ）にイソキサフルトールを添加（濃度不明）し、土壌残留試験（圃場）が実施された。

イソキサフルトール、分解物B及びCの推定半減期は表9に示されている。

また、砂壤土（米国）における土壌残留試験（圃場）が実施され、イソキサフルトール及び分解物Bの推定半減期はそれぞれ2.2及び13.1日と算出された。

試験土壌に処理されたイソキサフルトールからは、主として分解物B及びCが生成された。イソキサフルトールはほとんどの土壌中で、表層から15 cmまでにとどまり、30 cmよりも深く浸透した事例はなかった。（参照2、7）

表9 土壌残留試験における推定半減期（日）

	イソキサフルトール	分解物B	分解物C
埴壤土	1.5	11.0	11.8
埴土	7.0	26.1	73.0
砂壤土	3.1	11.2	8.9

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

¹⁴C-イソキサフルトールを 200 g ai/ha の用量で土壌散布し、散布 34 日後にレタス、ソルガム及びはつかだいこん、123 日後にからしな、はつかいだいこん及び小麦、365 日後にレタス、ソルガム及びはつかいだいこんを植付けた。それぞれ未成熟期及び成熟期に試料を採取した。

最も残留値が高かったのは、散布 34 日後に植付けたソルガムの茎葉であった (0.13 ~ 0.24 mg/kg)。

イソキサフルトールは、散布 34 日後に栽培した作物からのみ検出された。

各試料より、代謝物 B 又は C が検出され、時間経過とともに減少したが、365 日後に植付けた作物のすべてにおいて、代謝物 B 及び C の 0.01 mg/kg を超える残留が観察された。(参照 4、7)

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)

イソキサフルトールの急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 10 に示されている。(参照 2、4、5、7)

表 10 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>5.23	>5.23	

(2) 急性毒性試験 (代謝物)

イソキサフルトール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 11 に示されている。(参照 4、5)

表 11 急性毒性試験結果概要 (原体)

検体	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 B	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	眼瞼下垂、自発運動低下、立毛、皮膚の冷感、振戦、呼吸困難、緩徐呼吸 5,000 mg/kg 体重投与群で雌雄とも死亡例
代謝物 C	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	呼吸困難、立毛、粘液便、被毛湿潤、流涎、異常呼吸音、円背位、自発運動低下 死亡例なし

(3) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

死亡例はなく、自発運動量、FOB を含めた各検査において、検体投与の影響は認められなかった。試験 15 日に、500 mg/kg 体重以上投与群の雄で後肢開脚幅の減少が認められたが、他の時期には認められなかったこと、後肢機能に関する他の試験では投与の影響が認められなかったこと等から、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 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った。(参照 5、7)

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、眼に対し軽微な刺激性が認められたが、皮膚に対しては刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 変法及び Maximization 法) が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。(参照 5、7)

1.1. 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、3、10 及び 100 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。

100 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例、10 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例及び 1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 例ずつが採血時に死亡したが、肉眼的に顕著な異常は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

臨床症状として、100 及び 1 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で眼の混濁が認められた。しかし、1 mg/kg 体重/日投与群では病理組織学的変化が認められなかったことから、10 mg/kg 体重/日以上投与群における変化のみが、検体投与の影響によるものと考えられた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雌で角膜混濁、Lym 減少等が認められたので、無毒性量は雄で 3 mg/kg 体重/日、雌で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 5、7）

表 12 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
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 減少 ・ TP 増加、クロール減少 ・ 尿 pH 低下、尿比重増加 ・ 肝及び腎絶対及び比重量¹増加 ・ 角膜角化 ・ 角膜上皮表層剥離、肥厚化、炎症 ・ 角膜上皮下線維芽細胞活性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Lym 減少、PT 延長 ・ Chol 増加、クロール減少 ・ 尿 pH 低下 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 眼の不透明化、角膜混濁 ・ 虹彩炎 ・ 角膜角化 ・ 角膜上皮表層剥離、空胞化、炎症 ・ 角膜上皮下線維芽細胞活性化 ・ 角膜実質血管新生
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Lym 減少 ・ 眼の不透明化、角膜混濁 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 角膜上皮空胞化 ・ 虹彩炎 ・ 角膜実質血管新生 	10 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
3 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、1,000 及び 2,000 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 13 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 50 ppm (雄: 7.6 mg/kg 体重/日、雌: 8.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 5、7)

表 13 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none">・腹部表面汚染 (黄色化)・ALT、AST 増加・肝腫大及び退色・小葉中心性肝細胞脂肪化	<ul style="list-style-type: none">・ALT、AST 増加・肝絶対及び比重量増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none">・肝絶対及び比重量増加・小葉中心性肝細胞肥大	<ul style="list-style-type: none">・小葉中心性肝細胞肥大
50 ppm	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 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、250 及び 750 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

750 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制が認められた。

自発運動量、FOB 及び神経組織病理学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雄で 250 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 750 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 5、7)

(4) 42 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、25、100、400 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による亜急性毒性試験が実施された。各投与群とも、42 日間検体を混餌投与後、49 日間回復期間を設けた。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

眼科学的検査によって認められた角膜限局性混濁は、試験 3 週目より確認され、雌より雄で顕著であったが、用量相関性は認められなかった。この変化は、回復期間中速やかに回復し、回復 2 週間時には雌雄とも消失した。

回復期間終了時に実施された組織病理学的検査においては、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で角膜の変化が観察された。

肝重量に検体投与の影響は認められなかったが、臓器重量は回復期間終了時に測定したため、投与期間中の変化が回復した可能性も考えられた。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で角膜限局性混濁等が認められたので、無毒性量は雄で25 mg/kg 体重/日未満、雌で25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照5、7)

表 14 42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	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・WBC 減少、PT 延長 ・クロール減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・Ht、MCV、MCH、WBC 減少 ・TP 増加、
400 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率減少 ・Hb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、食餌効率減少 ・Glu、A/G 比、クロール減少
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・尿 pH 低下 ・角膜上皮肥厚 ・角膜上皮下の間質線維芽細胞反応 ・角膜実質血管新生 	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜限局性混濁(片側性、両側性) ・角膜上皮肥厚 ・角膜上皮下の間質線維芽細胞反応 ・角膜実質血管新生
25 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Glu 減少 ・角膜限局性混濁(片側性、両側性) 	25 mg/kg 体重/日 毒性所見なし

(5) 28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、175、700、2,800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。

各投与群で認められた毒性所見は表15に示されている。

本試験において、175 ppm 以上投与群の雄で肝絶対重量増加、700 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で175 ppm 未満(29 mg/kg 体重/日未満)、雌で175 ppm (35 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照5)

表 15 28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"> ・脾髄外造血 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾髄外造血
2,800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT、AST 増加 ・肝白色域、小葉明瞭化 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝腫大 ・肝白色域、小葉明瞭化
700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・肝腫大 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝壊死巣 ・肝炎症性細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝壊死巣 ・肝炎症性細胞浸潤
175 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量増加 	175 ppm 毒性所見なし

(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 8 匹) を用いた経皮 (原体: 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、8 時間/日、7 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。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で、投与部分の皮膚の変化 (軽微な紅斑、落屑) が認められた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝比重量増加が、同群の雌で肝絶対重量増加が認められた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。
(参照 2~5、7)

(7) 28 日間亜急性毒性試験 (代謝物 C、ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物 C: 0、150、500、5,000 及び 15,000 ppm) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

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、雌雄とも本試験の最高用量 15,000 ppm (雄: 1,120 mg/kg 体重/日、雌: 1,270 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~5)

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 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、240、1,200、12,000 及び 30,000 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 16 に示されている。

30,000 ppm 投与群の雄は、体重減少と重篤な貧血症状を示し、全身状態が悪化したため、試験 26 週で全例切迫と殺された。

本試験において、12,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞壊死等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,200 ppm (雄: 45.3 mg/kg 体重/日、雌: 44.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~5、7)

表 16 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺（全例、26週） ・RBC、Hb、Ht 減少、PLT 増加 	
12,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・歯茎の蒼白化 ・TP、Alb、A/G 比、カルシウム、T.Bil、Ure 減少、ALP、ALT 増加 ・肝絶対重量増加 ・肝表面脆弱化 ・甲状腺暗色化 ・胆嚢多発性ゼラチン状変化 ・小葉中心性肝細胞腫脹 ・肝細胞染色性異常 ・小葉中心性肝細胞壊死 ・小葉中心性肝細胞線維化 ・肝細胞空胞化 ・小葉中心性グリコーゲン消失 ・甲状腺ろ胞上皮肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・歯茎の蒼白化（12,000 ppm 投与群 1例のみ） ・体重増加抑制 ・RBC、Hb、Ht 減少、PLT 増加 ・TP、Alb、A/G 比、Ure、カルシウム減少、ALP、ALT 増加 ・肝絶対重量増加 ・肝表面脆弱化 ・甲状腺暗色化 ・胆嚢多発性ゼラチン状変化 ・小葉中心性肝細胞腫脹 ・肝細胞染色性異常 ・小葉中心性肝細胞壊死 ・小葉中心性肝細胞線維化 ・肝細胞空胞化 ・小葉中心性グリコーゲン消失 ・甲状腺ろ胞上皮肥大
1,200 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（本試験群：一群雌雄各 75 匹、回復試験群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、0.5、2、20 及び 500 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。回復試験群のうち、各群 10 匹は 52 週でと殺され、各群 10 匹は 52 週後 8 週間の回復期間を置いた。

生存率は、最高用量群で対照群より高い値となった（対照群：45～47%、500 mg/kg 体重/日投与群：61～64%）。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 17 に、腫瘍の発生頻度は表 18 に示されている。

本試験でみられた多くの変化は、回復期間終了時に対照群とほぼ同等に回復した。500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生増加が、同群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生増加が認められた。

本試験において、2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で角膜炎が、20 mg/kg 体重/日投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 0.5 mg/kg 体重/日、雌で 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 5、7）

（肝腫瘍の発生機序に関しては [15. (8)]、甲状腺腫瘍の発生機序に関しては [15. (10)] を参照）

表 17 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
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 削瘦、異常歩行、後肢運動制限 (limited use of limbs)、眼球混濁 ・ 体重増加抑制、食餌効率減少 ・ 肝腫瘍、肝巣状嚢胞状変性 ・ 角膜実質血管新生 ・ 角膜上皮肥厚化 ・ 角膜上皮表層剥離 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 削瘦、異常歩行、後肢運動制限 (limited use of limbs)、眼球混濁 ・ 体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 ・ 肝重量増加 ・ 肝腫瘍 ・ 小葉中間帯泡沫状肝細胞 ・ 変異肝細胞巣 (明細胞、好塩基性) ・ 肝細胞色素沈着 ・ 坐骨神経軸索及びミエリン変性 ・ 大腿筋巣状変性及び炎症 ・ コレステロール肉芽腫 (神経、筋組織)
20 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝及び甲状腺重量増加 ・ 角膜混濁 ・ 肝腫大 ・ 甲状腺腫大、暗色化 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 小葉中間帯泡沫状肝細胞 ・ 甲状腺ろ胞上皮の嚢胞状過形成 ・ 坐骨神経軸索及びミエリン変性 ・ 大腿筋巣状変性及び炎症 ・ コレステロール肉芽腫 (神経、筋組織) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞肥大
2 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 角膜炎 	2 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
0.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

表 18 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた腫瘍性病変

性別	雄					雌				
	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
検査動物数	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
投与群 (mg/kg 体重/日)	0	0.5	2	20	500	0	0.5	2	20	500
肝細胞腺腫	2	3	5	6	14*	4	2	1	0	29*
肝細胞癌	5	1	4	2	17*	0	0	1	0	24*
甲状腺ろ胞細胞腺腫	3	1	5	7	15*	1	0	1	4	3

* : 統計学的有意差あり (解析方法不明)

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、500 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。

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 19 に、腫瘍性病変は表 20 に示されている。

7,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫が、同群の雄で肝細胞癌の発生増加が認められた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm (雄: 3.2 mg/kg 体重/日、雌: 4.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~5)

(肝腫瘍の発生機序に関しては[15. (9)]を参照)

表 19 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率減少 ・肝絶対重量増加 ・肝腫瘍 ・肝細胞色素沈着 ・クッパー細胞色素沈着 ・変異肝細胞巣 (好塩基性) ・肝細胞倍数体増加 ・脾髄外造血 	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率減少 ・肝絶対重量増加 ・肝腫瘍 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞壊死 ・脾髄外造血
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・肝細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量増加
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 20 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた腫瘍性病変 (発生頻度、%)

投与群 (ppm)	性別	雄				雌			
		0	25	500	7,000	0	25	500	7,000
途中死亡、切迫殺	肝細胞腺腫	7	5	7	44*	0	0	0	33
	肝細胞癌	7	14	20	25	0	0	0	17
中間と殺 (52 週)	肝細胞腺腫	17	9	0	58*	0	0	0	0
	肝細胞癌	0	0	8	0	0	0	0	0
最終と殺	肝細胞腺腫	21	29	21	56*	0	3	3	28*
	肝細胞癌	8	6	14	36*	0	0	0	7

*: 統計学的有意差あり (解析方法不明)

13. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 0.5, 2, 200 及び 500 mg/kg 体重/日) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見はそれぞれ表 21 に示されている。

本試験において、親動物では 200 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、児動物では 200 mg/kg 体重/日以上投与群で 4 日生存率低下等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 2 mg/kg 体重/日 (実際の検体摂取量、雄: 1.76 mg/kg 体重/日、雌: 1.79 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 2~5, 7)

表 21 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・斑状肝 ・肝嚢胞状変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・斑状肝 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・角膜炎 ・斑状肝 ・肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・角膜炎 ・斑状肝
	20 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
	2 mg/kg 体重/日以下	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	500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死産児増加 ・眼球混濁、暗色化 ・低体重 ・胃内に乳汁を認めない ・腎乳頭発達遅延 		<ul style="list-style-type: none"> ・角膜炎 ・虹彩炎、網膜出血 ・低体重 ・生後 4 日生存率低下 ・胃内に乳汁を認めない ・腎乳頭発達遅延 	
	20 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・4 日生存率低下 		<ul style="list-style-type: none"> ・死産児増加 	
	2 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0, 10, 100 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群で流涎、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、500 mg/kg 体重/日投与群で皮下浮腫、骨化遅延及び骨格変異（腰肋等）が、100 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2～5、7）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、5、20 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、対照群及び 20 mg/kg 体重/日投与群で 1 例ずつ死亡が認められた。また、100 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で流産が認められた。投与群で認められた死亡は、いずれも検体投与との関連はないものと考えられた。100 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量及び糞便の減少、着床後胚損失並びに後期胚吸収が認められた。

胎児では、20 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異（腰肋等）及び骨化遅延が、5 mg/kg 体重/日以上投与群で第 27 前仙椎骨が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 2～4）

1.4. 遺伝毒性試験

イソキサフルトール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 V79 細胞を用いた前進突然変異試験及び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ので、イソキサフルトールに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2～5、7）

表 22 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)	25～1,000 µg/7 ^h レット (+/-S9)	陰性
	前進突然変異試験	TK+/-マウスリンパ腫細胞	37.5～600 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 V79 細胞 (HGPRT 遺伝子)	6.25～100 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	75～600 µg/mL (+/-S9)	陰性
ヒトリンパ球		75～500 µg/mL (+/-S9)	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雄 5 匹）	200、1,000、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

代謝物 B 及び C の細菌を用いた復帰突然変異試験、C のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 23 に示されており、いずれも陰性であったので、代謝物 B 及び C に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2~5、7)

表 23 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102 TA1535, TA1537 株)	100~5,000 µg/7 ^h レット (+/-S9)	陰性
代謝物 C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	100~5,000 µg/7 ^h レット (+/-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 (CHO) 由来培養細胞株 (HGPRT 遺伝子)	①338~2,700 µg/mL (+S9) 84.5~2,700 µg/mL (-S9) ②675~2,700 µg/mL (+S9) 84.5~2,700 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 (CHO) 由来培養細胞株	①931~2,710 µg/mL (+/-S9) ②924~2,710 µg/mL (+/-S9)	陰性
	小核試験	マウス (雄: 系統、匹数不明) (骨髓細胞)	500, 1,000, 2,000 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

15. その他の試験

(1) イソキサフルトール投与後のチロシン代謝種間比較試験

SD ラット及び ICR マウス (いずれも一群雄 5 匹) に、イソキサフルトールを単回強制経口 (原体: 10 mg/kg 体重、溶媒: 0.75%MC 水溶液) 投与し、1 時間後に ¹⁴C で標識したチロシン (標識位置不明: 以下「¹⁴C-チロシン」という。) を強制経口投与して、チロシン代謝種間比較試験が実施された。

放射能の主要排泄経路は尿及び呼気中であつた。投与後 48 時間の尿中排泄率はラット及びマウスでそれぞれ 15.7 及び 46.8%TAR、呼気中の ¹⁴CO₂ としての排泄率はラット及びマウスでそれぞれ 17.0 及び 6.4%TAR であつた。

尿中には、ラット及びマウスとも 9~10 種類の代謝物が検出された。主要代謝物は両種とも HPLA 及び HPAA であり、また、NAT 及び HBA も検出された。ラット尿中にはチロシンも存在した。HPLA、HPAA はラット尿中よりマウス尿中に多く存在したが、これは尿中排泄率がラットよりマウスで高いことが原因である可能性も考えられた。NAT はマウスよりラット尿中に、HBA はラットよりマウス尿中に多く存在した。抱合体の形で存在する代謝物も検出されたが、HPLA 及び HPAA の抱合体ではなかつた。

本試験より、イソキサフルトール投与後のチロシン排泄に種差があることが示さ

れ、そこから、イソキサフルトールによってチロシン代謝経路が阻害された場合の代替的な代謝経路の利用性に種差があることが示唆された。(参照 4、5)

(2) 血中チロシン濃度と眼毒性の動物種差

SD ラット、Brown Norway (BN) ラット及び ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) に、チロシンを 14 日間混餌 (0、2 及び 5%) 投与して、眼科学的検査及び血中チロシン濃度測定を実施し、チロシン血症における種差及び性差について検討された。なお、血中チロシン濃度については、ラット雄は全投与群、マウス雄は 0 及び 5% 投与群、雌は SD ラットの 0 及び 5% 投与群のみを分析対象とした。

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

血漿中チロシン濃度については、表 24 に示されている。SD ラットでは 2 及び 5%投与群でそれぞれ約 3 及び 55 倍の増加がみられたが、雄マウスでは血中チロシン濃度の増加は認められなかった。

以上のことから、血中チロシン濃度と角膜混濁の出現頻度に相関があること、また、その程度に動物種差、系統差、性差があることが支持された。本試験では雄の SD ラットが最も感受性が高いことが示唆された。(参照 4、5)

表 24 血漿中チロシン濃度 (mg/L)

投与群 (チロシン%)		SD ラット			BN ラット			ICR マウス	
		0	2	5	0	2	5	0	5
血漿中 チロシン濃度	雄	21	59	114	12	32	68	13	18
	雌	13	—	62	—	—	—	—	—

(3) イソキサフルトール及び代謝物の 4-HPPD 活性に対する影響

イソキサフルトール及び代謝物 B の 4-HPPD 活性に対する影響を調べるため、雄 SD ラット由来の肝 4-HPPD を、イソキサフルトール、代謝物 B 及び陽性対照 (0、50、100 及び 200 nM) の存在下、30°C、20 分間インキュベートする *in vitro* の試験が実施された。基質としては 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸 (チロシンの代謝産物) が、陽性対照としては 4-HPPD 阻害剤である NTBC が用いられた。

イソキサフルトールは、200 nM においても 4-HPPD 活性阻害を示さなかった。NTBC 及び代謝物 B は用量相関性に 4-HPPD 活性を阻害し、IC₅₀ は NTBC で 59 nM、代謝物 B で 131 nM であった。(参照 5)

(4) イソキサフルトール及びNTBCを用いたチロシン負荷試験

イソキサフルトールの4-HPPD活性に対する影響を調べるため、SDラット（一群雄5匹）にイソキサフルトール（原体：0及10 mg/kg体重、溶媒：0.5%MC水溶液）及びNTBC（10 mg/kg体重）を単回強制経口投与し、2、24、48時間及び8日後にチロシンを単回強制経口（500 mg/kg体重、溶媒：0.5%MC水溶液）投与する試験が実施された。なお、飼料は低チロシン飼料を用いた。

全投与群で体重減少が認められたが、低チロシン飼料が原因と考えられた。

チロシン投与後24時間の尿中代謝物（NAT、HPAA及びHPLA）が分析された。イソキサフルトール投与群では、投与2及び24時間後にチロシンを負荷した群で、尿中の代謝物濃度が最も高かった。投与48時間後チロシン負荷群では代謝物は減少し、8日後負荷群では対照群と同等であった。

NTBC投与群でも同等の結果が得られたが、投与8日後チロシン負荷群でも代謝物濃度が対照群より多く認められたことから、NTBCの4-HPPD阻害作用は、イソキサフルトールより強いことが示唆された。

本試験結果より、イソキサフルトールは*in vivo*においても4-HPPD阻害剤であるNTBCと類似の作用を示すことが認められた。（参照4、5）

(5) 血漿チロシン濃度に対する影響（ラット）

SDラット（一群雄5匹）に、イソキサフルトールを14日間混餌（原体：0、10、100及び400 mg/kg体重/日）して、血漿中チロシン濃度の変化が検討された。

試験終了時（14日間混餌投与後）の0、10、100及び400 mg/kg体重/日投与群における血漿中チロシン濃度は、それぞれ25.7、79.7、92.5及び89.4 mg/Lであり、投与群における血漿中チロシン濃度は対照群の約3倍であった。なお、検体の投与量を増しても、血漿中チロシンの一定濃度以上の増加は認められなかった。

400 mg/kg体重/日投与群における血漿中チロシン濃度は、SDラットにチロシンを14日間5%で混餌投与し、角膜混濁が出現した際の血中濃度（114 mg/L）に近い値であった。（[15. (2)]参照）（参照5）

(6) 血漿チロシン濃度に対する影響（マウス）

ICRマウス（一群雄9～13匹）に、イソキサフルトールを14日間混餌（原体：0、175、600、2,800及び7,000 ppm）投与して、血漿中チロシン濃度の変化が検討された。

試験終了時（14日間混餌投与後）、対照群（0 ppm）における血漿中チロシン濃度は33 mg/Lであったが、投与群ではいずれも142 mg/Lを超えており、イソキサフルトールが血漿チロシン濃度を増加させることが示された。なお、本試験の検体投与群間で血漿チロシン濃度はほぼ同じであり、用量相関性のある値は得られなかった。（参照5）

(7) 血漿チロシン及びアミノ酸濃度に対する影響 (イヌ、ラット及びマウス)

・ ビーグル犬 (雌雄各 1 匹) に、イソキサフルトールを 56 日間混餌 (原体: 0 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与して、血漿中チロシン濃度の変化が検討された。

投与開始前の血漿中チロシン濃度は雌雄いずれも 9 mg/L であったが、投与開始 24 日には雄及び雌でそれぞれ 190 及び 130 mg/L となった。雄では、試験終了時まで血漿中チロシン濃度はほぼ一定 (約 200 mg/L) であったが、雌では、投与開始 39 及び 56 日の血漿中チロシン濃度はそれぞれ 140 及び 200 mg/L であった。チロシン以外のアミノ酸については、血漿中濃度の分析は行われなかった。

ラットにイソキサフルトールを 14 日間混餌投与した試験 [15. (3)] の血漿を用い、チロシン以外のアミノ酸について分析が行われた。イソキサフルトール 10 及び 400 mg/kg 体重/日投与群で、総アミノ酸濃度はそれぞれ 1.3 及び 1.5 倍のみの増加であった。15 種類のアミノ酸について個別に分析された結果にも、イソキサフルトール投与の影響は認められなかった。

同様に、マウスにイソキサフルトールを 14 日間混餌投与した試験 [15. (4)] の血漿を用い、チロシン以外の 15 種類のアミノ酸について個別に分析された結果、イソキサフルトール投与の影響は認められなかった。

ラット、マウス及びイヌを用いたイソキサフルトール投与による試験では、いずれの動物種でも、最低用量群からチロシン濃度増加が認められた。しかし、ラット及びマウスでは、他のアミノ酸濃度にイソキサフルトール投与の影響は認められなかった。この結果から、イソキサフルトールはチロシン代謝にかかわる 4-HPPD を特異的に阻害することが示唆された。4-HPPD 活性が阻害されることにより、チロシン分解経路の一つが阻害され、血漿中チロシン濃度が上昇すると考えられた。(参照 5)

(8) 肝薬物代謝酵素に対する影響 (ラット)

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、雌雄で肝腫瘍の発生増加が認められたため、腫瘍発生機序を検討するため、SD ラット (一群雄各 5 匹) に、イソキサフルトールを 14 日間混餌 (原体: 0, 10, 100 及び 400 mg/kg 体重/日) 投与する試験が実施された。

死亡例はなく、体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

全投与群で、用量相関性に肝絶対及び比重量増加が認められ、100 mg/kg 体重/日以上投与群で統計学的有意差が認められた。

また、10 mg/kg 体重/日以上投与群でチトクローム P450 の増加が認められた。

ラウリン酸 11 ヒドロキシラーゼ (11-LAOH)、ラウリン酸 12 ヒドロキシラーゼ (12-LAOH) 及び EROD の活性増加は認められたが、これらの活性を全 P450 含量に対する比活性で表すと有意な増加は認められなかった。一方、全投与群で PROD 及び BROD の全 P450 含量に対する比活性は増加していた。

本試験の結果より、イソキサフルトールはラットの肝薬物代謝酵素誘導に関し、10 mg/kg 体重/日以上でPB と類似した酵素誘導作用を有することが示唆された。(参照 4、5、7)

(9) 肝薬物代謝酵素に対する影響 (マウス)

マウスを用いた 18 カ月間発がん性試験[11. (3)]において、雌雄で肝腫瘍の発生増加が認められたため、腫瘍発生機序を検討するため、ICR マウス (一群雄 25 匹) に、イソキサフルトールを 14 日間混餌 (原体: 0、175、700、2,800 及び 7,000 ppm) 投与する試験が実施された。

死亡例はなく、体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

700 ppm 以上投与群で、用量相関性に肝絶対及び比重量増加並びにチトクローム P450 の増加が認められた。

全投与群で PROD 及び BROD の活性増加が認められた。また、PROD 及び BROD の全 P450 含量に対する比活性は、BROD は全投与群で、PROD は 700 ppm 以上投与群で増加した。EROD、11-及び 12-LAOH 並びに MROD の活性増加は認められたが、これらの活性を全 P450 含量に対する比活性で表すと有意な増加は認められなかった。

本試験の結果より、イソキサフルトールはマウスの肝薬物代謝酵素誘導に関し、ラット同様、PB と類似した酵素誘導作用を有することが示唆された。(参照 4、5、7)

(10) 甲状腺に対する影響 (ラット)

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において、雄で甲状腺腫瘍の発生増加が認められたため、腫瘍発生機序を検討するため、SD ラット (一群雄 14 匹) に、イソキサフルトールを 14 日間混餌 (原体: 0 及び 500 mg/kg 体重/日) 投与する試験が実施された。また、陽性対照群として、PB を 14 日間強制経口 (80 mg/kg 体重/日) 投与する群も設けられた。さらに、投与開始 15 日目 (検体投与期間終了翌日)、各群 6 匹に $^{125}\text{I}-\text{T}_4$ を単回静脈内投与し、投与後 48 時間の血中濃度推移が検討された。

死亡例はなかった。イソキサフルトール投与群では体重及び摂餌量に投与の影響は認められなかった。PB 投与群では、異常歩行及び摂餌量減少が認められたが、体重に投与の影響は認められなかった。

血中 T_4 濃度は対照群に比べ、イソキサフルトール及び PB いずれの投与群でも有意に減少した (対照群 5.7 mg/dL に対し、イソキサフルトール及び PB 投与群でそれぞれ 3.2 及び 4.9 mg/dL)。 T_3 濃度はいずれの投与群でも変化は認められなかった。

イソキサフルトール及び PB 投与群では、肝絶対及び比重量増加が認められた。両投与群で甲状腺絶対重量増加が認められたが、PB 投与群でのみ、統計学的有意

差が認められた。

イソキサフルトール及び PB 投与群で、肝ミクロソームタンパク、CYP 濃度、PROD 及び UGT 増加が認められた。いずれの変化についても、イソキサフルトール投与群で PB 投与群より変化がやや大きいことが認められた。

$^{125}\text{I}\text{-T}_4$ を単回静脈内投与後、全血からの ^{125}I の消失は、両投与群で対照群よりも速やかであった。

本試験の結果より、イソキサフルトール投与により肝 UGT 活性が増加し、その結果 T_4 の抱合化が促進されることで血中 T_4 の消失が促進される可能性が示唆された。血中 T_4 減少から、TSH 産生が誘導され、TSH の持続的産生は甲状腺過形成、さらに甲状腺腫瘍を引き起こすことが知られている。したがって、イソキサフルトールによる甲状腺腫瘍発生機序に、肝酵素誘導が関与している可能性が示唆された。

(参照 4、5、7)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「イソキサフルトール」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、イソキサフルトールの血中 $T_{1/2}$ は、約 60 時間であり、比較的長かった。主要排泄経路は、低用量単回又は反復投与群では尿中、高用量単回投与群では糞中であった。尿及び糞中の主要代謝物は B 及び C であった。

とうもろこし、さとうきび及び小麦を用いた植物体内運命試験において、処理したイソキサフルトールの可食部への移行は少ないと考えられた。未成熟期以外の植物に親化合物は検出されず、主要代謝物はいずれの植物でも B 及び C であった。

各種毒性試験結果から、イソキサフルトール投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）及び眼（角膜混濁等）に認められた。特に角膜混濁は、本検体の 4-HPPD 阻害作用によるチロシン蓄積に起因するものと考えられ、マウス、イヌよりラットで、また、雌より雄で感受性が高かった。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、ラット及びマウスの雌雄で肝細胞腫瘍、ラットの雄で甲状腺ろ胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、遺伝毒性が認められなかったこと及び腫瘍発生機序に関する試験の結果より、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。

後作物残留試験より、代謝物 B 及び C の長期の残留が認められたが、代謝物 C の毒性は極めて低いことが確認されたことから、食品中の暴露評価対象物質をイソキサフルトール及び代謝物 B と設定した。

各試験における無毒性量等は表 25 に示されている。

ラットを用いた 42 日間亜急性毒性試験において、雄の無毒性量が設定できなかったが（25 mg/kg 体重/日未満）、90 日間亜急性毒性試験において、より低い無毒性量（3 mg/kg 体重/日）が設定されている。

また、マウスを用いた 28 日間亜急性毒性試験において、雄の無毒性量が設定できなかったが（29 mg/kg 体重/日未満）、より低い用量で実施された 90 日間亜急性毒性試験において、無毒性量（7.6 mg/kg 体重/日）が設定されている。

食品安全委員会は、各試験の毒性試験の無毒性量又は最小毒性量から、一日摂取許容量（ADI）を次のように試算した。

各毒性試験のうち、ウサギを用いた発生毒性試験において、胎児の最小毒性量が 5 mg/kg 体重/日であり、無毒性量が設定できなかった。仮に、この試験を基に ADI を設定した場合、この最小毒性量を根拠として安全係数 1,000（種差 10、個体差 10、無毒性量を設定できなかった不確実係数の最大値 10）で除した 0.005 mg/kg 体重/日が試算された。

一方、ラットにおける無毒性量の最小値は、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.5

mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.005 mg/kg 体重/日が試算された。

試算の結果得られた値は、両者とも同じであることから、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量を根拠とすることにより、安全性は十分確保できると判断した。

以上より、0.005 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 25. 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⁾			
			米国	豪州	カナダ	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、1、3、10、100	/	雄：3 雌：10 雌雄：角膜混濁、Lym 減少等	雄：3 雌：10 雌雄：角膜混濁、Lym 減少等	雄：3 雌：10 雌雄：角膜混濁、Lym 減少等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、25、250、750	雄：— 雌：750 雄：後肢握力低下 雌：毒性所見なし	雌雄：250 雄：体重増加抑制 (神経毒性は認められない)	雌雄：250 雄：体重増加抑制 (神経毒性は認められない)	雄：250 雌：750 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし (神経毒性は認められない)
	42日間 亜急性 毒性試験 (49日間 回復)	0、25、100、400、 1,000	/	雄：— 雌：25 雌雄：角膜限局性混濁等	雄：— 雌：25 雌雄：角膜限局性混濁等	雄：— 雌：25 雌雄：角膜限局性混濁等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、0.5、2、20、500	雌雄：2 雄：肝絶対及び比重量増加 雌：尿比重増加等 雌雄で肝細胞腺腫及び癌、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫発生増加	雌雄：2 雄：肝絶対及び比重量増加 雌：尿比重増加等 雌雄で肝細胞腺腫及び癌、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫発生増加	雄：0.5 雌：2 雄：角膜炎 雌：小葉中心性肝細胞肥大等 雌雄で肝細胞腺腫及び癌、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫発生増加	雄：0.5 雌：2 雄：角膜炎 雌：小葉中心性肝細胞肥大 雌雄で肝細胞腺腫及び癌、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫発生増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			米国	豪州	カナダ	食品安全委員会
	2世代 繁殖試験	0, 0.5, 2, 20, 500 ----- (実際の投与量) 雄: 0, 0.45, 1.76, 17.4, 414 雌: 0, 0.46, 1.79, 17.7, 437	親動物及び児動物 雄: 1.76 雌: 1.79 親動物 雌雄: 小葉中心性肝細胞 肥大等 児動物 4日生存率低下等 (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物及び児動物 雌雄: 2 親動物 雌雄: 小葉中心性肝細胞 肥大等 児動物 4日生存率低下等 (繁殖能に対する影響は 認められない)	親動物及び児動物 雄: 1.76 雌: 1.79 親動物 雌雄: 小葉中心性肝細胞 肥大等 児動物 4日生存率低下等 (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物及び児動物 雄: 1.76 雌: 1.79 親動物 雌雄: 小葉中心性肝細胞 肥大等 児動物 4日生存率低下等 (繁殖能に対する影響 は認められない)
	発生毒性 試験	0, 10, 100, 500	母動物: 100 胎児: 10 母動物: 流涎、体重増加 抑制及び摂餌量減少 胎児: 低体重 (催奇形性は認められ ない)	母動物: 100 胎児: 10 母動物: 体重増加抑制及 び摂餌量減少 胎児: 低体重 (催奇形性は認められ ない)	母動物: 100 胎児: 10 母動物: 体重増加抑制及 び摂餌量減少 胎児: 低体重 (催奇形性は認められ ない)	母動物: 100 胎児: 10 母動物: 流涎、体重増 加抑制及び摂餌量減少 胎児: 低体重 (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	豪州	カナダ	食品安全委員会
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0, 50, 1,000, 2,000 ppm	/	雄: 7.6 雌: 8.7	雄: 7.6 雌: 8.7	雄: 7.6 雌: 8.7
		雄: 0, 7.6, 170, 324 雌: 0, 8.7, 181, 376		雌雄: 小葉中心性肝細胞 肥大等	雌雄: 小葉中心性肝細胞 肥大等	雌雄: 小葉中心性肝細胞 肥大等
	28日間 亜急性 毒性試験	0, 175, 700, 2,800, 7,000 ppm	/	雌雄: - 雌雄: Cre 減少等	雄: 29 雌: 35 雌雄: 肝腫大、小葉中心 生肝細胞肥大等	雄: - 雌: 35 雄: 肝絶対重量増加 雌: 小葉中心性肝細胞 肥大等
ウサギ	18カ月間 発がん性 試験	0, 25, 500, 7,000 ppm	雄: 3.2 雌: 4.0	雄: 3.2 雌: 4.0	雄: 3.2 雌: 4.0	雄: 3.2 雌: 4.0
		雄: 0, 3.2, 63.5, 977 雌: 0, 4.0, 77.9, 1,160	雌雄: 体重増加抑制等 雌雄で肝細胞腺腫、雄で 肝細胞癌発生増加	雌雄: 体重増加抑制等 雌雄で肝細胞腺腫、雄で 肝細胞癌発生増加	雌雄: 体重増加抑制等 雌雄で肝細胞腺腫、雄で 肝細胞癌発生増加	雌雄: 体重増加抑制等 雌雄で肝細胞腺腫、雄 で肝細胞癌発生増加
ウサギ	発生毒性 試験	0, 5, 20, 100	母動物: 20 胎児: - 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 27 仙骨前椎骨	母動物: 20 胎児: 5 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 骨格変異等 (催奇形性は認められ ない)	母動物: 20 胎児: 5 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 骨格変異等 (催奇形性は認められ ない)	母動物: 20 胎児: - 母動物: 体重増加抑制 等 胎児: 第27 前仙椎骨

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	豪州	カナダ	食品安全委員会
イヌ	1年間慢性毒性試験	0, 240, 1,200, 12,000, 30,000 ppm 雄: 0, 8.41, 45.3, 498, 1,250 雌: 0, 8.56, 44.8, 453, 1,270 ²⁾	雄: 45.3 雌: 44.8 雌雄: 肝絶対重量増加等	雄: 46 雌: 48 雌雄: 肝絶対重量増加等	雄: 45.3 雌: 44.8 雌雄: 肝絶対重量増加等	雄: 45.3 雌: 44.8 雌雄: 小葉中心性肝細胞壊死等
ADI (cRfD)			NOEL: 2 NOEL: 1.76 UF: 300 cRfD: 0.0067	NOEL: 2 SF: 100 ADI: 0.02	NOEL: 0.5 SF: 100 ADI: 0.005	NOAEL: 0.5 SF: 100 ADI: 0.005
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世代繁殖試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験 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	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験

注) 斜線: 試験記載なし

NOAEL: 無毒性量 LOAEL: 最小毒性量 LOEL: 最小影響量 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
B	RPA202248	2-cyano-3-cyclopropyl-4-(2-methylsulphonyl-4-trifluoromethylphenyl)propan-1,3-dione
C	RPA203328	2-methylsulfonyl-4-trifluoromethylbenzoic acid
D	RPA205834	2-aminomethylene-3-cyclopropyl-4-(2-methylsulphonyl-4-trifluoromethylphenyl)propan-1,3-dione
E	RPA207048	2-hydroxymethylene-3-cyclopropyl-4-(2-methylsulphonyl-4-trifluoromethylphenyl)propan-1,3-dione
F	RPA205568	5-cyclopropyl-3-cyclopropyl-4-(2-methylsulphonyl-4-trifluoromethylphenyl)propan-1,3-dione

<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 (active ingredient)
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)]
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)]
BROD	ベンゾキシレゾルフィン・O-デベンジラーゼ
Chol	コレステロール
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450
EROD	エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HBA	4-ヒドロキシベンズアルデヒド
HPAA	4-ヒドロキシフェニル酢酸
HPLA	4-ヒドロキシフェニル乳酸
4-HPPD	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ
Ht	ヘマトクリット値
LAOH	ラウリン酸ヒドロキシラーゼ
IC ₅₀	50%阻害濃度
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン量
MCH	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MROD	メトキシレゾルフィン・O-デメチラーゼ
NAT	Nアセチルチロシン
NTBC	2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1,3-シクロヘキサジオン
PB	フェノバルビタール
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デペンチラーゼ
RBC	赤血球数

略称	名称
PT	プロトロンビン時間
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UGT	ウリジンニリン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
Ure	尿素
WBC	白血球数

<参照>

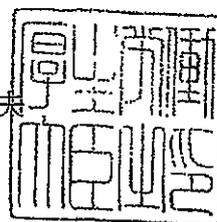
- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : Pesticide Fact Sheet Name of Chemical: Isoxaflutole(1998)
- 3 US EPA : Federal Register/Vol.63,No.184,50773~50784(1998)
- 4 US EPA : Isoxaflutole – 123000:Revised Health Effects Division Risk Characterization Document for the First Food Use of Isoxaflutole in/on Corn(1998)
- 5 Australia NRA : ISOXAFLUTOLE (1997)
- 6 Australia NRA : Residues Evaluation Report ,Isoxaflutole (2001)
- 7 Health Canada : Proposed Regulatory Decision Document, Isoxaflutole
- 8 食品健康影響評価について（平成 19 年 4 月 9 日付、厚生労働省発食安第 0409005 号）



厚生労働省発食安0621第5号
平成23年6月21日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 細川 律夫



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

イマザピックアンモニウム塩

平成23年8月4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23年6月21日付け厚生労働省発食安0621第5号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくイマザピックアンモニウム塩に係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

イマザピックアンモニウム塩

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。

暫定基準は除草剤としての製剤がイマザピックアンモニウム塩であることから、イマザピックアンモニウム塩として設定されている。しかし、各種試験はイマザピックを用いて実施されていること、米国及びオーストラリアにおける基準値はイマザピック（及び代謝物）の残留量を考慮して設定されていることから、本報告書ではイマザピックとして記載している。なお、各国の基準値の設定を踏まえ、本剤は「イマザピック」として告示することが適当であると考えられる。

1. 概要

(1) 品目名：イマザピック [Imazapic (ISO)]

(2) 用途：除草剤

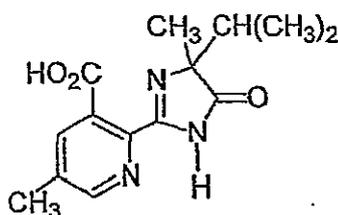
イミダゾリノン系除草剤である。分枝鎖アミノ酸（バリン、ロイシン及びイソロイシン）の植物体内での生合成酵素であるアセトラクテートシンターゼを阻害すると考えられている。

(3) 化学名

2-[(*RS*)-4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl]-5-methylnicotinic acid (IUPAC)

2-[4,5-dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1*H*-imidazol-2-yl]-5-methyl-3-pyridinecarboxylic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃
分子量	275.3
水溶解度	2.15 g/L
分配係数	log ₁₀ Pow = 0.684 (pH4-6)

(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。

海外での適用の範囲及び使用方は以下のとおり。

(1) 米国

①23.6%イマザピック (アンモニウム塩) 液剤

作物名	適用雑草	使用量	使用時期・方法 (発芽初期散布)	
らっかせい	Anoda, Spurred	4.0 ounces/A (0.063 lbs ai/A)	収穫90日 前まで	
	Burgherkin			草丈2インチまで
	Carpetweed			草丈6インチまで
	Citronmelon			草丈2インチまで
	Cocklebur, Common			草丈3インチまで
	Crownbeard, Golden			草丈2インチまで
	Indigo, Hairy			草丈2インチまで
	Morningglory			草丈4インチまで
	Pigweed			草丈2インチまで
	Amaranth, Palmer			草丈2インチまで
	Amaranth, Redroot			草丈4インチまで
	Amaranth, Smooth			草丈2インチまで
	Amaranth, Spiny			草丈4インチまで
	Poinsettia, Wild			草丈2インチまで
	Pusley, Florida			草丈4インチまで
	Radish, Wild			草丈3インチまで
	Redweed			草丈2インチまで
	Senna, Coffee			草丈2インチまで
	Sicklepod			草丈2インチまで
	Sida, Prickly			草丈2インチまで
	Spurge spp.			草丈2インチまで
	Starbur, Bristly			草丈2インチまで
	Velvetleaf			草丈2インチまで
	Beggarweed, Florida			草丈4インチまで
	Lamsbsquarter, Common			草丈2インチまで
	Ragweed, Common			草丈8~10インチまで
	Crabgrass			草丈4インチまで
Crowfootgrass	草丈2インチまで			
Johnsongrass, Rhizome	草丈4インチまで			
Johnsongrass, Seeding	草丈2インチまで			
Panicum, Fall	草丈4インチまで			
Panicum, Texas	草丈2インチまで			
Sandbur spp.	草丈4インチまで			
Signalgrass, Broadleaf	草丈2インチまで			
Goosegrass	草丈4インチまで			
Nutsedge	草丈2インチまで			

(2) 豪州

①240 g/L イマザピック (アンモニウム塩) 水溶剤

作物名	適用雑草	使用量	使用時期・方法 (発芽前散布)
さとうきび らっかせい	Awnless barnyard grass (<i>Echinochloa colona</i>)	300~400 mL/ha	年に1度まで (さとうきび) 作期中に1度まで (らっかせい)
	Barnyard grass (<i>E. crus-galli</i>)		
	Blackberry nightshade (<i>Solanum nigrum</i>)		
	Blue billygoat weed (<i>Ageratum houstonianum</i>)		
	Common sida (<i>Sida rhombifolia</i>)		
	Giant/Black pigweed (<i>Trianthema portulacastrum</i>)		
	Glossy nightshade (<i>Solanum americanum</i>)		
	Green amaranth (<i>Amaranthus viridis</i>)		
	Green summer grass (<i>Brachiaria subquadrifera</i>)		
	Ipomoea spp.		
	Guinea grass (<i>Panicum maximum</i>)		
	Liverseed grass (<i>Urochloa panicoides</i>)		
	Milkweed (Mexican fire plant) (<i>Euphorbia heterophylla</i>)		
	Pigweed (<i>Portulaca oleracea</i>)		
Summer grass (<i>Digitaria ciliaris</i>)			

②22.0 g/L イマザピック乳剤

作物名	適用雑草	使用量	使用時期・方法 (発芽後散布)
小麦	African turnip weed (<i>Sisymbrium thellungii</i>)	900 mL/ha	小麦の4葉期から止め葉 発生期まで 3葉期から第2分けつ期ま で (イネ科雑草) 2~6葉期まで (広葉雑草) 作期中に1度まで
	Amsinckia (<i>Amsinckia</i> spp.)		
	Annual ryegrass (<i>Lolium rigidum</i>)		
	Barley grass (<i>Hordeum leporinum</i>)		
	Bedstraw (<i>Galium tricomutum</i>)		
	Brome grass (<i>Bromus</i> spp.)		
	Capeweed (<i>Arctotheca calendula</i>)		
	Clover (<i>Trifolium</i> spp.)		
	Corn growwell (<i>Buglossoides arvensis</i>)		

②22.0 g/L イマザピック乳剤 (つづき)

作物名	適用雑草	使用量	使用時期・方法 (発芽前散布)
小麦	Crassula (<i>Crassula</i> spp.)	900 mL/ha	小麦の4葉期から止め葉発生期まで 3葉期から第2分けつ期まで (イネ科雑草) 2~6葉期まで (広葉雑草) 作期中に1度まで
	Deadnettle (<i>Lamium amplexicaule</i>)		
	Doublegee (<i>Emex australis</i>)		
	Fumitory (<i>Fumaria</i> spp.)		
	Hedge mustard (<i>Sisymbrium officinale</i>)		
	Indian hedge mustard (<i>Sisymbrium orientale</i>)		
	London rocket (<i>Sisymbrium irio</i>)		
	Paterson's curse (<i>Echium plantagineum</i>)		
	Phalaris (<i>Phalaris</i> spp.)		
	Shepherd's purse (<i>Capsella bursa-pastoris</i>)		
	Spear thistle (<i>Cirsium vulgare</i>)		
	Spreading night phlox (<i>Zaluzianskya divaricata</i>)		
	Toadrush (<i>Juncus bufonius</i>)		
	Turnip weed (<i>Rapistrum rugosum</i>)		
	Variegated thistle (<i>Silybum marianum</i>)		
	Volunteer canola (<i>Brassica napus</i>)		
	Volunteer barley (<i>Hordeum vulgare</i>)		
	Volunteer wheat (<i>Triticum aestivum</i>)		
	Wild turnip (<i>Brassica tournefortii</i>)		
	Wild oats (<i>Avena</i> spp.)		
Wild radish (<i>Raphanus raphanistrum</i>)			
Wireweed (<i>Polygonum aviculare</i>)			

③525 g/kg イマザピック顆粒水和剤

作物名	適用雑草	使用量	使用時期・方法 (発芽後散布)	
なたね	Wild turnip (<i>Brassica tournefortii</i>)	20 g/ha 40 又は 55 g/ha		
	Shepherd's purse (<i>Capsella bursa-pastoris</i>)			
	Wild radish (<i>Raphanus raphanistrum</i>)			
	Hedge mustard (<i>Sisymbrium officinale</i>)			
	Indian hedge mustard (<i>S. orientale</i>)			
	London rocket (<i>S. irio</i>)			
	Amsinckia (<i>Amsinckia</i> spp.)			40 又は 55 g/ha
	Barley grass (<i>Hordeum leporinum</i>)			
	Bedstraw (<i>Galium tricomutum</i>)	なたねの 2~6 葉期まで <使用量 20 g/ha の場合>		
	Brome grass (<i>Bromus</i> spp.)	3~5 葉期まで (イネ科雑草)		
	Climbing buckwheat (<i>Fallopia convolvulus</i>)	2~4 葉期まで (広葉雑草)		
	Clover (<i>Trifolium</i> spp.)	<使用量 40 又は 55 g/ha の 場合>		
	Corn gromwell (<i>Buglossoides arvensis</i>)	3 葉期~第 2 分けつ期まで (イネ科雑草)		
	Crassula (<i>Crassula</i> spp.)	2~6 葉期まで (広葉雑草)		
	Deadnettle (<i>Lamium amplexicaule</i>)	作期中に 1 度まで		
	Doublegee (<i>Enex australis</i>)			
	Fumitory (<i>Fumana</i> spp.)			
	Paterson's curse (<i>Echium plantagineum</i>)			
	Phalaris (<i>Phalaris</i> spp.)			
	Toadrush (<i>Juncus bufonius</i>)			
	Volunteer barley (<i>Hordeum vulgare</i>)			
	Volunteer canola (<i>Brassica napus</i>)			
	Volunteer wheat (<i>Triticum aestivum</i>)			
	Wild oats (<i>Avena</i> spp.)			
	Wireweed (<i>Polygonum aviculare</i>)			

③525 g/kg イマザピック顆粒水和剤 (つづき)

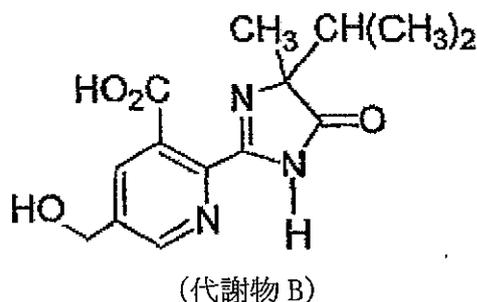
作物名	適用雑草	使用量	使用時期・方法 (発芽後散布)
小麦	Wild turnip (<i>Brassica tournefortii</i>)	20 g/ha 40 g/ha	小麦の4葉期から止め葉発生 期まで <使用量 20 g/ha の場合> 3~5葉期まで (イネ科雑草) 2~4葉期まで (広葉雑草) <使用量 40 g/ha の場合> 3葉期~第2分けつ期まで (イネ科雑草) 2~6葉期まで (広葉雑草) 作期中に1度まで
	Shepherd's purse (<i>Capsella bursa-pastoris</i>)		
	Wild radish (<i>Raphanus raphanistrum</i>)		
	Hedge mustard (<i>Sisymbrium officinale</i>)		
	Indian hedge mustard (<i>S. orientale</i>)		
	London rocket (<i>S. irio</i>)		
	Amsinckia (<i>Amsinckia</i> spp.)		
	Barley grass (<i>Hordeum leporinum</i>)		
	Bedstraw (<i>Galium tricomutum</i>)		
	Brome grass (<i>Bromus</i> spp.)		
	Climbing buckwheat (<i>Fallopia convolvulus</i>)		
	Clover (<i>Trifolium</i> spp.)		
	Corn gromwell (<i>Buglossoides arvensis</i>)		
	Crassula (<i>Crassula</i> spp.)		
	Deadnettle (<i>Lamium amplexicaule</i>)		
	Doublegee (<i>Emex australis</i>)		
	Fumitory (<i>Fumana</i> spp.)		
	Paterson's curse (<i>Echium plantagineum</i>)		
	Phalaris (<i>Phalaris</i> spp.)		
	Toadrush (<i>Juncus bufonius</i>)		
	Volunteer barley (<i>Hordeum vulgare</i>)		
	Volunteer canola (<i>Brassica napus</i>)		
	Volunteer wheat (<i>Triticum aestivum</i>)		
Wild oats (<i>Avena</i> spp.)			
Wireweed (<i>Polygonum aviculare</i>)			

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・イマザピック
- ・2-[4,5-ジハイドロ-4-メチル-4-(1-メチルエチル)-5-オキソ-1*H*-イミダゾール-2-イル]-5-ヒドロキシメチル-3-ピリジンカルボン酸 (以下、代謝物 B という。)



② 分析法の概要

試料からアセトン・メタノール・水 (1:1:1) 混液で抽出し、強塩基性陰イオン交換体 (SAX) カラムで精製する。溶出液からジクロロメタンで抽出し、強酸性陽イオン交換体 (SCX) カラムで精製して高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

又は、試料から塩酸・水 (1:39) 混液で抽出し、ジクロロメタンに転溶する。SCX カラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

定量限界：イマザピック及び代謝物 B 0.05~0.1 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. 畜産物への推定残留量

(1) 動物飼養試験 (家畜残留試験)

① 乳牛における残留試験

乳牛に対して、飼料中濃度として0、67、223及び676 ppmに相当する量のイマザピックを28日間経口投与した。乳については毎日2回採取し、さらに28日目に屠殺した後、筋肉、脂肪、腎臓、肝臓を採取し、イマザピック及び代謝物 B を測定した (定量限界：各組織 0.05 ppm 乳 0.010 ppm)。結果を表1に示す。

表 1. 組織及び乳中の最大残留量 (ppm)

		67 ppm	223 ppm	676 ppm
筋肉	イマザピック	<0.05	0.0626	0.081
	代謝物 B	<0.05	<0.05	<0.05
脂肪	イマザピック	<0.05	0.0537	0.0532
	代謝物 B	<0.05	<0.05	<0.05
腎臓	イマザピック	0.465	2.20	3.75
	代謝物 B	<0.05	<0.05	<0.05
肝臓	イマザピック	<0.05	0.126	0.231
	代謝物 B	<0.05	<0.05	<0.05
乳 (平均)	イマザピック	0.025	0.077	0.274
	代謝物 B	<0.010	<0.010	<0.010

上記の結果に関連して、米国では乳牛における MTDB^注 を 28 ppm と評価している。

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

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

(2) 推定残留量

乳牛について、MTDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量を算出した。結果については表 2 を参照。

表 2. 乳牛における推定残留量 (ppm)

筋肉	脂肪	腎臓	肝臓	乳
0.02	0.02	0.19	0.02	0.01

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イマザピックアンモニウム塩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。

最小毒性量: 137 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: 500

ADI : 0.27 mg/kg 体重/day (イマザピックとして)

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、米国においてらっかせい、畜産物等に、オーストラリアにおいて小麦、さとうきび、畜産物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

イマザピックとする。

豪州及び米国においては、規制対象物質をイマザピック及び代謝物 B としている。作物残留試験及び動物飼養試験において代謝物 B はいずれも定量限界未満であることから、代謝物 B は残留の規制対象に含めないこととした。

なお、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イマザピック及び代謝物 B 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イマザピック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	0.5
幼小児 (1~6 歳)	1.1
妊婦	0.5
高齢者 (65 歳以上)	0.5

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。

海外作物残留試験一覧

(別紙1)

(豪州)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【イマザピック/代謝物B】
		剤型	部位	使用量・使用方法	経過日数	
小麦	7	乳剤	穀粒	50 g ai/ha	328~392日	圃場A~C: <0.1/<0.1 (n=3)
				100 g ai/ha		圃場A~C: <0.1/<0.1 (n=3) (#) ^{注2)}
				21~70 g ai/ha	94~113日	圃場D~G: <0.05/- (n=9) (#)
さとうきび	4	水溶剤	茎	144 g ai/ha	152~158日	圃場A~D: <0.05/- (n=4) (#)
				288 g ai/ha		圃場A~D: <0.05/- (n=4) (#)
なたね	3	顆粒水和剤	穀粒	35 g ai/ha	80, 95日	圃場A, B: <0.05/- (n=2) (#)
				52.5 g ai/ha		
				70 g ai/ha		
				21 g ai/ha	76日	圃場C: <0.05/- (n=1) (#)
				35 g ai/ha		

(米国)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^(ppm) 【イマザピック/代謝物B】
		剤型	部位	使用量・使用方法	経過日数	
らっかせい	10	水溶剤	子実	0.062 lb ai/A	105日	圃場A: <0.10/<0.10 (n=1)
				0.185 lb ai/A		圃場A: <0.10/<0.10 (n=1) (#)
				0.063 lb ai/A	117, 119日	圃場B, C: <0.10/<0.10 (n=2)
				0.189 lb ai/A		圃場B, C: <0.10/<0.10 (n=2) (#)
				0.063 lb ai/A	102, 104日	圃場D, E: <0.10/<0.10 (n=2)
				0.188 lb ai/A		圃場D, E: <0.10/<0.10 (n=2) (#)
				0.062 lb ai/A	95日	圃場F: <0.10/<0.10 (n=1)
				0.186 lb ai/A		圃場F: <0.10/<0.10 (n=1) (#)
				0.062 lb ai/A	70日	圃場G: <0.10/<0.10 (n=1) (#)
				0.062 lb ai/A	97日	圃場H: <0.10/<0.10 (n=1)
				0.188 lb ai/A		圃場H: <0.10/<0.10 (n=1) (#)
				0.063 lb ai/A	92, 109日	圃場I, J: <0.10/<0.10 (n=2)

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（いわゆる最大条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

注2) (#) 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。

食品名	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	
小麦	0.05	0.05			0.05 オーストラリア	【<0.1 (n=3) (豪州)】
らっかせい	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【<0.1 (n=9) (米国)】
さとうきび	0.05	0.05			0.05 オーストラリア	【<0.05 (n=4) (豪州)】
なたね	0.05	0.05			0.05 オーストラリア	【<0.05 (n=3) (豪州)】
牛の筋肉	0.1	0.1			0.1 アメリカ	推:0.02
豚の筋肉	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.1	0.08			0.10 アメリカ	推:0.02
豚の脂肪	0.1	0.08			0.10 アメリカ	【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.08			0.10 アメリカ	【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.1	0.08			0.1 アメリカ	推:0.02
豚の肝臓	0.1	0.08			0.1 アメリカ	【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1	0.08			0.1 アメリカ	【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	1	0.5			1.0 アメリカ	推:0.19
豚の腎臓	1	0.5			1.0 アメリカ	【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	1	0.5			1.0 アメリカ	【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	0.1	0.08			0.1 アメリカ	【牛の肝臓参照】
豚の食用部分	0.1	0.08			0.1 アメリカ	【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1	0.08			0.1 アメリカ	【牛の肝臓参照】
乳	0.05	0.06			0.1 アメリカ	推:0.01
鶏の筋肉		0.01				
その他の家きんの筋肉		0.01				
鶏の脂肪		0.01				
その他の家きんの脂肪		0.01				
鶏の肝臓		0.01				
その他の家きんの肝臓		0.01				
鶏の腎臓		0.01				
その他の家きんの腎臓		0.01				
鶏の食用部分		0.01				
その他の家きんの食用部分		0.01				
鶏の卵		0.01				
その他の家きんの卵		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。
 (注)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

イマザピック推定摂取量 (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	0.05	5.8	4.1	6.2	4.2
らっかせい	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1
さとうきび	0.05	0.7	0.6	0.5	0.6
なたね	0.05	0.4	0.3	0.4	0.3
陸棲哺乳類の肉類	1	57.5	32.9	60.5	57.5
陸棲哺乳類の乳類	0.05	7.1	9.9	9.2	7.1
計		71.6	47.7	76.8	69.7
ADI比 (%)		0.5	1.1	0.5	0.5

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19年 6月 5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 6月24日 食品安全委員会委員長より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23年 6月21日 薬事・食品衛生審議会への諮問
平成23年 7月26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]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 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 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 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 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 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准教授 |
| 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)

イマザピック

食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.05
らっかせい	0.1
さとうきび	0.05
なたね	0.05
牛の筋肉	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.1
牛の脂肪	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1
牛の肝臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1
牛の腎臓	1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	1
牛の食用部分	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 ^{注2)}	0.1
乳	0.05

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。

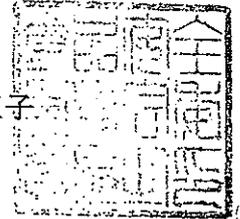
*なお、イマザピックアンモニウム塩はイマザピックとして告示することが適当である。



府食第492号
平成22年6月24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19年6月5日付け厚生労働省発食安第0605004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イマザピックアンモニウム塩に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

イマザピックアンモニウム塩の一日摂取許容量を0.27 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

イマザピックアンモニウム塩

2010年6月

食品安全委員会

4

5

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.....	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.....	8
(2) ヤギ.....	8
(3) ニワトリ.....	9
(4) ヤギ(代謝物B).....	9
(5) ニワトリ(代謝物B).....	9
2. 植物体内運命試験(らっかせい).....	10
3. 土壌中運命試験.....	11
(1) 土壌中運命試験.....	11
(2) 土壌吸脱着試験.....	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.....	11
5. 土壌残留試験.....	11
6. 作物残留試験.....	11
7. 一般薬理試験.....	11
8. 急性毒性試験.....	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.....	12
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	12
(2) 3週間経皮毒性試験(ウサギ).....	12

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）.....	14
(3) 18カ月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）.....	14
1 2. 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）.....	14
(3) 発生毒性試験（ウサギ）.....	14
1 3. 遺伝毒性試験.....	15
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	16
・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 0605004 号)、関係書類の接受 (参照 2~5)
- 2007年 6月 7日 第 193 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2009年 10月 6日 第 27 回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2010年 1月 20日 第 59 回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 2月 18日 第 320 回食品安全委員会 (報告)
- 2010年 2月 18日 から 3月 19日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 6月 18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 6月 24日 第 337 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>

(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	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋

小澤正吾
小林裕子

納屋聖人
成瀬一郎*

吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年6月30日まで

** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

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

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

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

義澤克彦**

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

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

小林裕子

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

三枝順三
佐々木有

八田稔久
平塚 明

要 約

イミダゾリノン系除草剤である「イマザピックアンモニウム塩」(「イマザピック」として、CAS No. 81334-60-3) 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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(らっかせい)、亜急性毒性(ラット及びウサギ(経皮))、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

経口投与による亜急性毒性試験はラットのみ1種であったが、ラット、マウス及びイヌの慢性毒性試験が実施されていることから、本剤の評価は可能と判断した。

試験結果から、イマザピック投与による影響は、主に血液系(貧血、イヌ)、骨格筋(変性及び壊死、イヌ)及び胃(胃潰瘍、ウサギ)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及び最小毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における最小毒性量5,000 ppm(雄:137 mg/kg 体重/日)であったことから、これを一日摂取許容量(ADI)の根拠とすることが適切であると考えられた。また、当該試験の5,000 ppm投与群の雌雄において、投与による筋肉病変(骨格筋変性及び壊死)が認められているが、同群におけるこの病変は軽微であり、最小毒性量を用いたことによる追加の係数は5とするのが妥当と考えられた。

したがって、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の最小毒性量である137 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数500(種差:10、個体差:10、追加係数:5)で除した0.27 mg/kg 体重/日を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：イマザピック

英名：imazapic (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(±)2-(4-イソプロピル-4-メチル-5-オキソ-2-イミダゾリン-2-イル)-5-メチルニコチン酸

英名：(±)2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)-5-methylnicotinic acid

CAS (No. 104098-48-8)

和名：(±)2-[4,5-ジハイドロ-4-メチル-4-(1-メチルエチル)-5-オキソ-1*H*-イミダゾール-2-イル]-5-メチル-3-ピリジンカルボン酸

英名：(±)2-[4,5-dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1*H*-imidazol-2-yl]-5-methyl-3-pyridinecarboxylic acid

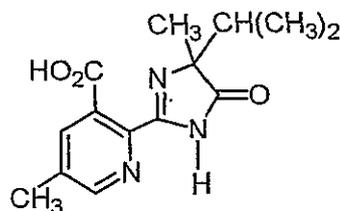
4. 分子式

$C_{14}H_{17}N_3O_3$

5. 分子量

275.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

イマザピックは、アメリカンサイアナミド社（現 BASF アグロ株式会社）により開発されたイミダゾリノン系除草剤である。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。

なお、暫定基準値はイマザピックアンモニウム塩として設定されているが、各種試験はイマザピックを用いて実施されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国資料 (2001年) 及び豪州資料 (1996年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 3~5)

各種運命試験 [II. 1~4] は、イマザピックのピリジン環の 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[pyr- ^{14}C]イマザピック」という。) 及び代謝物 B の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「 ^{14}C -B」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イマザピックに換算した。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

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、 ^{14}C -イマザピック (標識位置不明) を 10 mg/kg 体重 (以下 [I. (1)] において「低用量」という。) 若しくは 1,000 mg/kg 体重 (以下 [I. (1)] において「高用量」という。) で単回経口投与し、低用量で静脈内投与し、又は低用量で反復投与 (非標識のイマザピックを 14 日間経口投与し、15 日目に ^{14}C -イマザピックを経口投与) して、動物体内運命試験が実施された。

95% TAR 以上が胃腸管から吸収され、雄で 94% TAR、雌で 94.5% TAR 以上が尿中に排泄された。投与後 6 時間以内に尿中に 80~90% TAR が排泄され、糞中には、雄で 0.79~3.44% TAR、雌で 0.59~3.5% TAR が排泄された。尿中の主要成分は親化合物であり、93~108% TRR であった。その他の代謝物として B、D 及び数種の未同定代謝物が検出されたが、いずれも 5% TRR 未満であった。糞中の主要成分は親化合物であり、66% TRR を占めた。その他、代謝物 B、D 及び E が少量検出された。

低用量群の動物の血中から残留放射能は検出されず、高用量群の雄では 0.127 $\mu\text{g/g}$ 、雌では 0.1 $\mu\text{g/g}$ 未満検出された。低用量群の動物の臓器から残留放射能は検出されず、高用量群の動物の臓器からは平均 0.01% TAR 未満が検出された。カーカス¹からは 0.01~0.43% TAR 検出された。カーカスから検出された放射能濃度は、雌の方が雄よりわずかに高い傾向が認められた。

反復投与群においても、吸収及び排泄は単回投与群と同様であった。

動物体内における主要代謝反応は、ピリジン環のメチル基の酸化による B の生成、閉環及び水酸化による D 及び E の生成であると考えられた。(参照 6)

(2) ヤギ

泌乳期ヤギ (3 頭、品種不明) に [pyr- ^{14}C]イマザピックを 0、2 又は 11.8 ppm 混餌相当量で 7 日間経口投与する動物体内運命試験が実施された。

2 及び 11.8 ppm 投与群において、投与された [pyr- ^{14}C]イマザピックのそれぞれ

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

67 及び 94%TAR が尿中に、7 及び 9.6%TAR が糞中に排泄された。乳汁、血液、筋肉及び肝臓中の残留放射能は検出限界未満 (<0.01 µg/g) であった。残留放射能が検出されたのは、腹腔内脂肪 (2 及び 11.8 mg/kg 投与群でそれぞれ 0.04 µg/g) 及び腎臓 (11.8 mg/kg 投与群で 0.05 µg/g、2 mg/kg 投与群では検出限界未満) だけであった。

11.8 ppm 投与群における腎臓、糞及び尿中の放射能の主要成分は、親化合物であり、腎臓、糞及び尿中でそれぞれ 30 (0.02 µg/g)、58 (1.18 µg/g) 及び 96%TRR (5.68 µg/g) であった。腎臓及び糞中から、代謝物 B がそれぞれ 8 (<0.01 µg/g) 及び 9%TRR (0.18 µg/g) 検出された。ヤギにおける主要代謝反応はピリジン環のメチル基の酸化による B の生成であると考えられた。(参照 6)

(3) ニワトリ

産卵鶏 (匹数及び品種不明) に [pyr-¹⁴C] イマザピックを 2 又は 10 ppm 混餌相当量で 7 日間経口投与する動物体内運命試験が実施された。

投与された [pyr-¹⁴C] イマザピックは、2 又は 10 ppm 投与群でそれぞれ、90.6 及び 95.2%TAR が排泄物中に排泄された。卵 (毎日 2 回採取)、血液、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚及び皮下脂肪における残留放射能は、いずれも検出限界未満 (<0.01 µg/g) であった。(参照 6)

(4) ヤギ (代謝物 B)

泌乳期ヤギ (頭数、品種不明) に ¹⁴C-B (代謝物 B の炭素を ¹⁴C で標識したもの、標識位置不明) を 0、2.33 又は 14.6 ppm 混餌相当量で 7 日間経口投与する動物体内運命試験が実施された。

投与された ¹⁴C-B は、2.33 及び 14.6 ppm 投与群において、それぞれ 81.7 及び 67.8%TAR が糞中に、14.6 及び 18.2%TAR が尿中に排泄された。尿中における放射能の主要成分は 88%TAR が未変化の B であった。

乳汁、血液、肝臓、筋肉及び腹腔内脂肪中における残留放射能はいずれも検出限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。14.6 ppm 投与群の腎臓のみから、残留放射能が 0.03 µg/g 検出され、うち 9%TRR (<0.01 µg/g) が未変化の B であり、その他の 78%TRR (0.02 µg/g) は、B と腎臓成分との弱い結合体であると考えられた。(参照 6)

(5) ニワトリ (代謝物 B)

産卵鶏 (匹数及び品種不明) に ¹⁴C-B (標識位置不明) を 2 又は 10 ppm 混餌相当量で 7 日間経口投与する動物体内運命試験が実施された。

投与された ¹⁴C-B は、2 又は 10 ppm 投与群でそれぞれ、85.3 及び 88.6%TAR が排泄物中に排泄された。卵、血液、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚及び皮下脂肪における残留放射能は、いずれも検出限界未満 (<0.01 µg/g) であった。(参照 6)

2. 植物体内運命試験

(1) らっかせい

出芽 30 日後のらっかせい (品種不明) に [pry-¹⁴C] イマザピックを 71.7 g ai/ha で散布し、植物体内運命試験が実施された。処理 0、31 及び 61 日後に未成熟植物体、処理 131 日後 (収穫期) に茎葉及び子実が採取された。土壌試料が、処理直前 (-1 日)、処理直後 (0 日) 及び収穫期 (処理 131 日後) に採取された。

各試料における残留放射能濃度は表 1 に示されている。

処理直前、処理直後及び収穫期に採取された 0~7.6 cm の深さの土壌中の残留放射能は、それぞれ定量限界未満 (<0.003 mg/kg)、0.079 及び 0.015 mg/kg であった。

収穫期 (処理 131 日後) に採取されたらっかせいの子実における総残留放射能濃度は 0.016 mg/kg であった。主要代謝物として、収穫期にはらっかせいの茎葉から B 及び C (B のグルコース抱合体) がそれぞれ 28 及び 16%TRR、さやから 28 及び 36%TRR、子実から 8 及び 35%TRR 検出された。

イマザピックの植物体内における主要代謝反応は、ピリジン環のメチル基の酸化による B の生成及びその後のグルコース抱合による C の生成であると考えられた。(参照 6)

表 1 各試料における残留放射能濃度

試料	処理後 日数 (日)	総残留放射能		親化合物		代謝物 B		代謝物 C	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
未成熟 植物体	0	4.76	95.9	3.62	76	0.048	1	0.095	2
	31	0.071	81.2	0.001	2	0.009	12	0.023	32
	61	0.085	88.9	0.003	3	0.010	12	0.039	46
茎葉	131	0.197	79.2	0.006	3	0.055	28	0.032	16
さや	131	0.089	81.9	0.002	2	0.025	28	0.032	36
子実	131	0.016	76.4	<0.001	1	0.001	8	0.006	35

(2) 牧草

イマザピックの牧草における植物体内運命試験が実施された。

処理 0 日後に採取した茎葉飼料中には、イマザピックが 90%TRR 認められた。処理 15、32 及び 49 日後に採取した茎葉飼料中には、B が主要代謝物として認められた。処理 68 日後に採取したわらからは B 及び C が同様の濃度 (0.08 mg/kg) で認められた。(参照 5)

3. 土壤中運命試験

(1) 土壤中運命試験

好氣的土壤における推定半減期は 2,010 日、嫌氣的土壤における推定半減期は 2,400 日と算出された。(参照 4)

(2) 土壤表面光分解試験

土壤表面光分解試験において、推定半減期は 106 日と算出された。(参照 4)

(3) 土壤吸脱着試験

6 種類の土壤を用いて実施された土壤吸脱着試験において、イマザピックの吸着係数 K_{ads} は 0.17~2.99 であり、土壤中で高~中等度の移動性であると考えられた。(参照 4)

さらに、異なる 6 種類の土壤を用いたイマザピックの土壤吸着試験において、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 7~267 であった。(参照 7)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

イマザピックは pH 5、7 及び 9 の緩衝液中で添加 30 日後においても 94.3%以上が存在し、安定であった。(参照 4)

(2) 水中光分解試験

イマザピックの緩衝液 (pH 2~9) における光分解は、pH 2~5 で pH の増加により分解が速やかとなりそれ以上では水平に推移し、また、緩衝液の温度 (25、30 及び 40°C) も光分解に影響を及ぼし 40°C で最も分解が促進された。pH 7 での推定半減期は 177~203 分であった。分解物として 8 種類以上が認められ、主要分解反応は、①ピリジン環の脱カルボニル反応、②イミダゾール環のプロトン転位、③アミン・イミングループや CN 結合の開裂に伴うニコチン酸の生成及びその後の脱水反応等であると考えられた。(参照 8)

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

イマザピックの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 4、参照 6)

表 2 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>4.8	>4.8	
	ラット (系統、匹数及び性別不明)	>5.52		(記載なし)

*: 溶媒としてコーン油使用

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対しては中等度、皮膚に対しては軽微な刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。皮膚感作性は陰性であった。(参照 6)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5,000、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、いずれの投与群においても毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 20,000 ppm (雄: 1,520 mg/kg 体重/日、雌: 1,730 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、6)

(2) 3 週間経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 6 匹) を用いた経皮 (原体: 0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週、溶媒: 生理食塩水) 投与による 3 週間経皮毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与の影響は認められなかったため、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。(参照 3、4、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 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5,000、20,000 及び 40,000 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 3 に、腹筋変性及び壊死の程度、病巣数及び発生例数は表 4 に示されている。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で腹筋に変性、壊死及び炎症等が認められたので、無毒性量は雌雄で 5,000 ppm 未満 (雄: 137 mg/kg 体重/日未満、雌: 180 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 3、4、6)

表 3 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
40,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 嘔吐、体重増加抑制 死亡例 (1 匹) Ht、Hb 及び RBC 減少 網赤血球数増加 正赤芽球症、赤血球大小不同症及び血色素減少症 PLT 増加 Cre 減少 AST 及び ALT 増加 肝比重量増加² 	<ul style="list-style-type: none"> 嘔吐、体重増加抑制 MCV 及び MCHC 減少 網赤血球数増加 正赤芽球症、赤血球大小不同症及び血色素減少症 PLT 増加 リン増加 Alb 及び Cre 減少 AST 及び ALT 増加 肝比重量増加
20,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 流涎 MCV 及び MCHC 減少 飲水量及び尿量減少 骨髓うっ血及び造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> 流涎 骨髓うっ血及び造血亢進
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 広筋及び腹筋変性、壊死及び炎症* 	<ul style="list-style-type: none"> Ht、Hb 及び RBC 減少** 広筋及び腹筋変性、壊死及び炎症*

*: リンパ球とマクロファージの浸潤からなる。

** : 20,000 ppm 投与群では認められない。

表 4 腹筋変性及び壊死の程度、病巣数及び発生例数

投与群	病変の程度: 病巣数(1 匹あたり)	発生例数 (発生例数/1 群匹数)	
		雄	雌
5,000 ppm	軽微: 極少数	3/6	1/6
20,000 ppm	軽微: 極少数	4/6	2/6
40,000 ppm	軽微: 極稀~中等度: 中等度数	4/5	4/6

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

(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 65 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5,000、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。

本試験において、検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm (雄: 1,030 mg/kg 体重/日、雌: 1,240 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、4、6)

(3) 18 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 65 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,750、3,500 及び 7,000 ppm) 投与による 18 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

本試験において、検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm (雄: 1,130 mg/kg 体重/日、雌: 1,440 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、4、6)

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、5,000、10,000 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、親動物及び子動物に検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は親動物及び子動物で本試験の最高用量 20,000 ppm (雄: 934 mg/kg 体重/日、雌: 1,620 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 6)

(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、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児に検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物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った。(参照 3、4、6)

(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、175、350、500 及び 700 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.4% CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物において、700 mg/kg 体重/日投与群で生存率が低下した (対照群: 95%、175 mg/kg 体重/日投与群: 80%、350 及び 500 mg/kg 体重/日投与群: 75%、700 mg/kg 体重/日投与群: 40%)。同群においては、体重増加抑制及び摂餌量減少、肺の暗赤色化 (4/20 例) 並びに胃潰瘍及び発赤 (5/20 例) が認められた。

胎児においては、700 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異である痕跡状過剰肋骨の発生率 (38%) が、対照群の発生率 (16%) 及び背景データ (10.8~34.0%) よりも高かった。胎児において、その他の骨格及び内臓異常は認められなかった。

本試験において、700 mg/kg 体重/日投与群の母動物で生存率低下、体重増加抑制、胃潰瘍等が認められ、胎児で痕跡状過剰肋骨が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 5)

1.3. 遺伝毒性試験

イマザピック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 (CHO) 由来細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及び前進突然変異試験、ラット肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験及びラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 5 に示されているとおり、これらの条件においてすべて陰性であったことから、イマザピックに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3、4、6)

表 5 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, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	100~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	前進突然変異試験 (HGPRT 遺伝子)	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来細胞	0.5~5.0 mg/mL (-S9) 0.5~4.0 mg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来細胞	0.25~3.0 mg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット (肝細胞)	250~2,500 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	ラット (骨髄細胞)	500~5,000 mg/kg 体重 (経口投与)	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「イマザピックアンモニウム塩」の食品健康影響評価を実施した。

経口投与による亜急性毒性試験はラットのための1種であったが、ラット、マウス及びイヌの慢性毒性試験が実施されていることから、本剤の評価は可能と判断した。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、¹⁴C で標識されたイマザピックは経口投与後 95% TAR 以上が速やかに吸収され、投与後 6 時間以内に尿中に 90% TAR 以上が親化合物のまま排泄された。主要排泄経路は尿中であつた（尿中 94.0~94.5% TAR、糞中 0.79~3.5% TAR）。組織及びカーカスにおける残留放射能濃度は 0.43% TAR 以下であり、組織残留性は認められなかつた。

らっかせいを用いた植物体内運命試験の結果、植物体内の親化合物は処理後減少し、収穫期の子実においては定量限界未満 (<0.001 mg/kg) であつたが、代謝物 B 及び C がそれぞれ 8 及び 35% TRR (0.001 及び 0.006 mg/kg) 検出された。

各種毒性試験結果から、イマザピック投与による影響は、主に血液系（貧血、イヌ）、骨格筋（変性及び壊死、イヌ）及び胃（胃潰瘍、ウサギ）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つた。

ウサギを用いた催奇形性試験において、700 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異である痕跡状過剰肋骨の発生頻度増加が認められたが、奇形の増加は認められず、ラットにおいては変異及び奇形の増加は認められなかつた。これらのことから、イマザピックに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をイマザピック及び代謝物 B と設定した。なお、代謝物 C は、代謝物 B のグルコース抱合体であり、B よりも水溶性が高く、動物体内に吸収されにくいと推測されたため、暴露評価対象物質に含めなかつた。

各試験における無毒性量等は表 6 に示されている。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験における最小毒性量 5,000 ppm（雄：137 mg/kg 体重/日）であつたことから、これを一日摂取許容量（ADI）の根拠とすることが適切であると考えられた。また、当該試験の 5,000 ppm 投与群の雌雄において、投与による筋肉病変（骨格筋変性及び壊死）が認められているが、豪州は、同群におけるこの病変は軽微であり、1,000 ppm であれば筋肉病変は誘発されない可能性があると考え、最小毒性量を用いたことによる追加の係数は 5 とするのが妥当と評価している。食品安全委員会は、この評価を妥当と判断した。

したがって、食品安全委員会は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の最小毒性量である 137 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 500（種差：10、個体差：10、追加係数：5）で除した 0.27 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.27 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
(最小毒性量)	137 mg/kg 体重/日
(安全係数)	500

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6 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	豪州	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、5,000、10,000、20,000 ppm	雌雄：1,522 雌雄：毒性所見なし	雌雄：－ (>1,728) 雌雄：毒性所見なし	雄：1,520 雌：1,730 雌雄：毒性所見なし
		雄：0、386、760、1,520 雌：0、429、848、1,730			
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、5,000、10,000、20,000 ppm	雄：1,029 雌：1,237 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雌雄：－ (>1,237) 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄：1,030 雌：1,240 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)
		雄：0、253、505、1,030 雌：0、308、609、1,240			
2世代 繁殖試験	0、5,000、10,000、20,000 ppm	親動物及び児動物 雄：1,205 雌：1,484	親動物及び児動物 雌雄：－ (>1,620) 親動物及び児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 雄：934 雌：1,620 親動物及び児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	
		雄：0、238、470、934 雌：0、403、804、1,620	親動物及び児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)		親動物及び児動物 雌雄：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	親動物及び胎児 雄：1,000 雌：1,000	親動物及び胎児 雄：1,000 雌：1,000	親動物及び胎児 雄：1,000 雌：1,000	
		親動物及び胎児 雌雄：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	親動物及び胎児 雌雄：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	親動物及び胎児 雌雄：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	
マウス	18カ月間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、1,750、3,500、7,000 ppm 雄：0、271、551、1,130 雌：0、369、733、1,440	雄：1,134 雌：1,442 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雌雄：－ (>1,442) 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄：1,130 雌：1,440 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)

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	豪州	食品安全委員会
ウサギ	発生毒性 試験	0、175、350、500、700	母動物：350 胎児：500 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：死亡率増加 (催奇形性は認められない)	母動物：500 胎児：500 母動物：生存率低下、体重増加抑制、胃潰瘍等 胎児：痕跡状過剰肋骨 (催奇形性は認められない)	母動物：500 胎児：500 母動物：生存率低下、体重増加抑制、胃潰瘍等 胎児：痕跡状過剰肋骨 (催奇形性は認められない)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、5,000、20,000、40,000 ppm ----- 雄：0、137、501、1,140 雌：0、180、534、1,090	雄：－ 雌：－ LOAEL：137 雌雄：腹筋変性、壊死及び炎症等	雄：－ 雌：－ LOAEL：137 雌雄：腹筋変性、壊死及び炎症等	雄：－ 雌：－ LOAEL：137 雌雄：腹筋変性、壊死及び炎症等
ADI (cRfD)			LOAEL：137 UF：300 cRfD：0.5	LOAEL：137 SF：500 ADI：0.27	LOAEL：137 SF：500 ADI：0.27
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験	イヌ 1年間慢性毒性試験	イヌ 1年間慢性毒性試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 LOAEL：最小毒性量

UF：不確実係数 SF：安全係数 －：無毒性量は設定できなかった。

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
B	CL 263,284	2-[4,5-dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1H-imidazol-2-yl]-5-hydroxymethyl-3-pyridinecarboxylic acid
C	CL 189,215	glucose conjugate of B
D	CL 303,459	<i>N</i> -(1-carbamoyl-1,2-dimethylpropyl)-5-methylpyridine-2,3-dicarboximide
E	CL 290,610	2-[(1-carbamoyl-1,2-dimethylpropyl)carbamoyl]-5-methylnicotinic acid

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
Alb	アルブミン
ai	有効成分量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
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)]
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
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
MCHC	平均赤血球血色素濃度
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
TRR	総残留放射能

<参照>

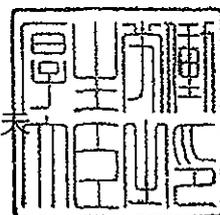
- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
- 2 食品健康影響評価について（平成19年6月5日付、厚生労働省発食安第0605004号）
- 3 US EPA : Federal Resisiter/Vol. 66, No. 247, 66325~66333 (2001)
- 4 US EPA : Imazapic in/on pasures and rangeland. HED risk assessment. (2001)
- 5 US EPA : Imazapic. Results of the Health Effects Division (HED) Metabolism Assessment Review Committee (MARC) Meeteing Held on 22-MAY-2001.(2001)
- 6 Australia APVMA : JAPANESE POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLS FOR IMAZAPIC (1996)
- 7 New York State Department of Environmental Conservation ; NYS DEC Letter – Registration of the New Active Ingredient Contained in the Pesticide Product Imazapic Herbicide Technical 12/04 (2004)
- 8 Harir, M. et al.; Photolysis Pathway of Imazapic in Aqueous Solution: Ultrahigh Resolusion Mass Spectrometry Analysis of Intermediates. J. Agric. Food Chem., 55, 9936-9943 (2007).



厚生労働省発食安0721第3号
平成23年7月21日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 細川 律 夫



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

エタフルラリン

平成23年8月4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23年7月21日付け厚生労働省発食安0721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項の規定に基づくエタフルラリンに係る食品規格（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)

エタルフルラリン

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、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：エタルフルラリン [Ethalfluralin (ISO)]

(2) 用途：除草剤

ジニトロアニリン系の除草剤である。作用機構は、細胞分裂時の紡錘体の機能阻害であり、雑草の発芽前の土壌に処理する選択性除草剤である。

(3) 化学名：

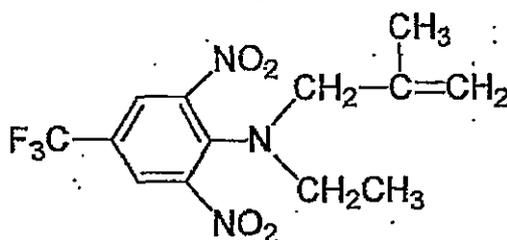
N-ethyl- α, α, α -trifluoro-*N*-(2-methylallyl)-2,6-dinitro-*p*-toluidine

(IUPAC)

N-ethyl-*N*-(2-methyl-2-propenyl)-2,6-dinitro-4-(trifluoromethyl)benzenamine

(CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{13}H_{14}F_3N_3O_4$
分子量	333.27
水溶解度	0.3 mg/L (pH 7, 25°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 5.11$ (pH 7, 25°C)

(米国評価書より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内において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。

(1) 米国

①35.4%エタルフルラリン 乳剤

作物名	適用雑草名	使用適期	1回の使用量	栽培期間中の 総使用量	使用方法 (発芽前処理)
なたね	1年生雑草	定植前	1.5-2.5 pt/acre (土性によって異なる)	-	散布 または 土壌混和
豆類			3.5-4.5 pt/acre (土性によって異なる)	-	
えんどう			1.5-2.0 pt/acre (土性によって異なる)	-	
らっかせい			1.5-3.0 pt/acre (土性によって異なる)	-	
べにばな			1.5-3.0 pt/acre (土性によって異なる)	3pint/acre /作期	
大豆			3.0-3.5 pt/acre (土性によって異なる)	-	
ひまわり			3.0-4.5 pt/acre (土性によって異なる)	-	

②10%エタルフルラリン 粒剤

作物名	適用雑草名	1回の使用量	栽培期間中の 総使用量	使用方法 (発芽前処理)
なたね	1年生雑草	5.5-9.5 lb/acre (土性によって異なる)	-	散布 または 土壌混和
豆類		11.5-17.0 lb/acre (土性によって異なる)	-	
えんどう		5.5-7.5 lb/acre (土性によって異なる)	-	
らっかせい		5.5-11.5 lb/acre (土性によって異なる)	-	
べにばな		5.5-11.5 lb/acre (土性によって異なる)	11.5 lb/acre /作期	
大豆		11.5-13.0 lb/acre (土性によって異なる)	-	

作物名	適用雑草名	1回の使用量	栽培期間中の 総使用量	使用方法 (発芽前処理)
ひまわり	1年生雑草	11.5-17.0 lb/acre (土性によって異なる)	-	散布 または 土壌混和

(2) カナダ

①5%エタルフルラリン 粒剤

作物名	適用雑草名	1回の使用量	栽培期間中の 総使用量	使用方法 (発芽前処理)
なたね、そら豆、大豆、 えんどう、いんげん (white 又は kidney)、か らしな(yellowのみ)、デ イル、ひまわり、キャラ ウェイ、アルファルファ、 べにばな、コリアンダー	イネ科雑草 広葉雑草	秋：22-28 kg/ha (土性によって異なる) 春：17-28 kg/ha (土性によって異なる)	-	土壌混和
レンズ豆		秋：22-28 kg/ha (土性によって異なる)		

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

エタルフルラリン

②分析法の概要

試料からメタノールで抽出し、ジクロロメタンに転溶する。フロリジルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (ECD) を用いて定量する。

定量限界:0.01 ppm~0.02 ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験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タルフルラリンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：3.9 mg/kg 体重/day

(動物種)	ラット
(投与方法)	混餌
(試験の種類)	慢性毒性試験
(期間)	1年間

安全係数：100

ADI：0.039 mg/kg 体重/day

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において乳腺線維腺腫が増加したが、米国による評価は2つの試験を合計した結果であり、通常行われない評価方法である。しかし、仮に乳腺腫瘍誘発の可能性があっても生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったことから、食品安全委員会は評価にあたり閾値を設定することは可能であると判断した。一方、マウスでは発がん性は認められなかった。

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験で陽性の結果が得られたが、*in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、エタルフルラリンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

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、米国において大豆、小豆等に、カナダにおいて大豆、ひまわり等に、EUにおいて大豆、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

エタルフルラリンとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてエタルフルラリン (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タルフルラリンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量 (理論最大1日摂取量 (TMDI)) のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMD I / A D I (%) ^{注)}
国民平均	0.2
幼小児 (1~6 歳)	0.3
妊婦	0.1
高齢者 (65 歳以上)	0.2

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。

エタフルラリン：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			経過日数	最大残留量 (ppm) (注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
大豆	13	36.1% 乳剤	1.312 lb ai/A 散布	1回	123日	圃場A: <0.01 (#) (注2)
					123日	圃場B: <0.01 (#)
					120日	圃場C: <0.01 (#)
					127日	圃場D: <0.01 (#)
					133日	圃場E: <0.01 (#)
					133日	圃場F: <0.01 (#)
					124日	圃場G: <0.01 (#)
					126日	圃場H: <0.01 (#)
					147日	圃場I: <0.01 (#)
					147日	圃場J: <0.01 (#)
					131日	圃場K: <0.01 (#)
					121日	圃場L: <0.01 (#)
130日	圃場M: <0.01 (#)					
えんどう	1	36.1% 乳剤	0.75 lb ai/A 散布	1回	97日	圃場A: <0.01 (n=3) (#)
らっかせい	8	36.1% 乳剤	1.125 lb ai/A 散布	1回	140日	圃場A: <0.01 (#)
					140日	圃場B: <0.01 (#)
					158日	圃場C: <0.01 (#)
					152日	圃場D: <0.01 (#)
					138日	圃場E: <0.01 (#)
					134日	圃場F: <0.01 (#)
					138日	圃場G: <0.01 (#)
					142日	圃場H: <0.01 (#)
豆類 (インゲンマメ)	6	36.1% 乳剤	1.7 lb ai/A	1回	138日	圃場A: <0.01 (n=2) (#)
					112日	圃場B: <0.01 (n=2) (#)
					113日	圃場C: <0.01 (n=2) (#)
					91日	圃場D: <0.01 (n=2) (#)
					111日	圃場E: <0.01 (n=2) (#)
					90日	圃場F: <0.01 (n=2) (#)
	6	10% 粒剤	1.7 lb ai/A	1回	138日	圃場A: <0.01 (n=2)
					112日	圃場B: <0.01 (n=2)
					113日	圃場C: <0.01 (n=2)
					91日	圃場D: <0.01 (n=2)
					111日	圃場E: <0.01 (n=2)
					90日	圃場F: <0.01 (n=2)
ひまわりの種子	3	36.1% 乳剤	1.1 lb ai/A	1回	119日	圃場A: <0.01 (#)
					124日	圃場B: <0.01 (#)
					124日	圃場C: <0.01 (#)
	1	10% 粒剤	1.1 lb ai/A	1回	124日	圃場A: <0.01 (#)
					119日	圃場A: <0.01
					124日	圃場B: <0.01
1	1.03 lb ai/A	1回	124日	圃場A: <0.01		
1	5.5 lb ai/A	1回	124日	圃場A: <0.01		
なたね	8	35.4%乳 剤+10% 粒剤	0.75 lb ai/A +0.74 lb ai/A	1+1 回	216日	圃場A: <0.02 (#)
			1.25 lb ai/A +1.25 lb ai/A		128日	圃場B: <0.02 (#)
			1.23 lb ai/A +1.31 lb ai/A		112日	圃場C: <0.02 (#)
			1.28 lb ai/A +1.27 lb ai/A		116日	圃場D: <0.02 (#)
			1.24 lb ai/A +1.31 lb ai/A		103日	圃場E: <0.02 (#)
			1.31 lb ai/A +1.23 lb ai/A		100日	圃場F: <0.02 (#)
			1.25 lb ai/A +1.23 lb ai/A		94日	圃場G: <0.02 (#)
			0.76 lb ai/A +0.75 lb ai/A		87日	圃場H: <0.02 (#)

カナダ

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) (注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
マスタードの種子	5	-	1.4 kg ai/ha	1回	127日	圃場A: <0.01
			1.12 kg ai/ha		127日	圃場B: <0.01
			1.12 kg ai/ha		116日	圃場C: <0.01
			1.0 lb ai/A		119日	圃場D: <0.01
			2.0 lb ai/A		119日	圃場E: <0.01 (#)

(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）を複数の圃場で実施し、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係る意見具申」）

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、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値 索 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	
大豆	0.05	0.05			0.05; アメリカ	【<0.01(#) (n=13) (米国)】
小豆類	0.05	0.05			0.05; アメリカ	【<0.01(#) (n=6)/<0.01 (n=6) (米国)】
えんどう	0.05	0.05			0.05; アメリカ	【<0.01(#) (n=4) (米国)】
らっかせい	0.05	0.05			0.05; アメリカ	【<0.01(#) (n=4) (米国)】
その他の豆類	0.05	0.05			0.05; アメリカ	【米国 小豆類参照】
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.05				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.05				
しろうり		0.05				
すいか		0.05				
メロン類果実		0.05				
まくわうり		0.05				
その他のうり科野菜		0.05				
えだまめ		0.05				
ひまわりの種子	0.05	0.05			0.05; アメリカ	【<0.01(#) (n=4)/<0.01 (n=4) (米国)】
べにばなの種子		0.05				
なたね	0.05	0.05			0.05; アメリカ	【<0.02 (n=6), <0.02(#) (n=2)/<0.02 (n=5), <0.02(#) (n=3) (米 国)】
その他のスパイス	0.05	0.05			0.05; カナダ	【<0.01 (n=5) (カナダ)】

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。

(別紙3)

エタフルラリン推定摂取量 (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
大豆	0.05	2.8	1.7	2.3	2.9
小豆類	0.05	0.1	0.0	0.0	0.1
えんどう	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
らっかせい	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ひまわりの種子	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	0.05	0.4	0.3	0.4	0.3
その他のスパイス	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
計		3.4	2.0	2.7	3.4
ADI比 (%)		0.2	0.3	0.1	0.2

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 3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22年10月14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23年 7月21日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年 7月26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]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 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 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 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 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 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准教授 |
| 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)

エタルフルラリン

食品名	残留基準値
	ppm
大豆	0.05
小豆類 ^{注1)}	0.05
えんどう	0.05
らっかせい	0.05
その他の豆類 ^{注2)}	0.05
ひまわりの種子	0.05
なたね	0.05
その他のスパイス ^{注3)}	0.05

注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。

注2)「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。

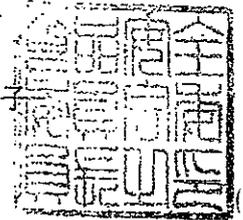
注3)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。



府 食 第 805 号
平成 22 年 10 月 14 日

厚生労働大臣
細川 律夫 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 3 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0325004 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タフルラリ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

エタフルラリンの一日摂取許容量を 0.039 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

エタルフルラリン

2010年10月

食品安全委員会

2

2

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) ラット	7
(2) ニワトリ	7
(3) ウシ	7
2. 植物体内運命試験	8
3. 土壌中運命試験	8
(1) 好氣的土壌中運命試験	8
(2) 嫌氣的土壌中運命試験	8
(3) 土壌表面光分解試験	8
(4) 土壌吸着試験	9
(5) 土壌溶脱性（リーチング）試験 <参考データ>	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	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)	10
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	11
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	11
1 1. 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(ラット)	11
(2) 1年間慢性毒性試験(マウス)	12
(3) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	12
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	12
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	12
1 2. 生殖発生毒性試験	13
(1) 3世代繁殖試験(ラット)	13
(2) 2世代(7カ月間)繁殖試験(ラット)	13
(3) 発生毒性試験(ラット)	13
(4) 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	16
・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）
2008年 3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 0325004号）、関係書類の
 接受（参照 2～5）
2008年 3月 27日 第 231 回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 2月 9日 第 30 回農薬専門調査会確認評価第一部会
2010年 7月 14日 第 64 回農薬専門調査会幹事会
2010年 8月 26日 第 345 回食品安全委員会（報告）
2010年 8月 31日 から 9月 29日 まで 国民からの御意見・情報の募集
2010年 10月 12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 10月 14日 第 351 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>

(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	山手丈至
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

(2010年3月31日まで)

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
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
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
義澤克彦**
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

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
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
長尾哲二
永田 清
長野嘉介
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久
平塚 明

福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

要 約

ジニトロアニリン系の除草剤である「エタルフルラリン」(CAS No. 5523-68-6)は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国資料を参照した各種毒性試験は、一部試験条件等の詳細が不明であったが、米国において、評価に十分であると判断されたことが確認されたことから、食品安全委員会では、本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ニワトリ及びウシ)、植物体内運命(豆類及びらっかせい)、亜急性毒性(ラット、マウス、イヌ及びウサギ)、慢性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2及び3世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の成績である。

試験結果から、エタルフルラリン投与による影響は、主に肝臓(血中酵素活性の変化(ALP、ALT等増加)、重量増加及び巣状の肝細胞過形成(マウス))に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、乳腺線維腺腫が増加したが、米国による評価は、2つの試験を合計した結果であり、通常行われない評価方法である。しかし、仮に乳腺腫瘍誘発の可能性があるにしても、生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったことから、食品安全委員会は評価にあたり閾値を設定することは可能であると判断した。一方、マウスでは発がん性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、胎児で頭骨の発達異常及び胸骨変異が認められた。米国EPAでは、ウサギ胎児におけるこれらの所見は軽度な変化であり、母動物に毒性が発現する用量で生じると判断している。また、ラットでは奇形の増加は認められなかったことから、食品安全委員会では催奇形性はないと判断した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた1年間慢性毒性試験の3.9 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0.039 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：エタルフルラリン

英名：Ethalfluralin (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：*N*-エチル- α,α,α -トリフルオロ-*N*-(2-メチルアリル)-2,6-ジニトロ-*p*-トルイジン

英名：*N*-ethyl- α,α,α -trifluoro-*N*-(2-methylallyl)-2,6-dinitro-*p*-toluidine

CAS (No. 5523-68-6)

和名：*N*-エチル-*N*-(2-メチル-2-プロペニル)-2,6-ジニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミン

英名：*N*-ethyl-*N*-(2-methyl-2-propenyl)-2,6-dinitro-4-(trifluoromethyl)benzenamine

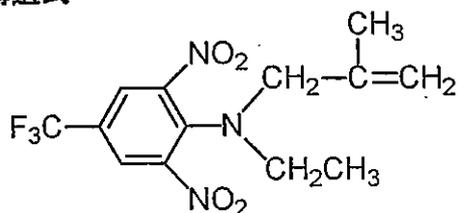
4. 分子式

$C_{13}H_{14}F_3N_3O_4$

5. 分子量

333.27

6. 構造式



7. 開発の経緯

エタルフルラリンは、ジニトロアニリン系の除草剤である。作用機序は、細胞分裂時の紡錘体の機能阻害であり、雑草の発芽前の土壌に処理する選択性除草剤である。

米国ではだいたひまわり等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

米国が行った評価を基に、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、エタルフルラリンのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの(以下「[phe- ^{14}C]エタルフルラリン」という。)及び炭素を ^{14}C で標識した標識位置不明のもの(以下「 ^{14}C -エタルフルラリン」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タルフルラリンに換算した。

米国資料を参照した各種毒性試験[II.8～13]は、米国において、評価に十分であると判断されたことが確認された。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

Fischer ラット(性別及び匹数不明)に ^{14}C -エタルフルラリンを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は低用量で反復経口投与して動物体内運命試験が実施された(詳細不明)。

エタルフルラリンの吸収率は、全投与群で 79～87%と推定された。エタルフルラリンは、速やかかつ広範に代謝され、投与 7 日後までに 95% TAR が糞尿中より排泄された。主な排泄経路は糞中で 50.9～63.2% TAR であった。投与 3 日後の組織中に残留放射能は、ほとんど認められなかった。(参照 3)

(2) ニワトリ

産卵期ニワトリ(雌、品種及び匹数不明)に[phe- ^{14}C]エタルフルラリンを 10 ppm(理論上の餌からの最大暴露量の約 200 倍)で 10 日間混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

組織中(採取時期不明)の残留放射能の最高値は、肝臓で 0.697 $\mu\text{g/g}$ 、皮膚で 0.194 $\mu\text{g/g}$ 、卵で 0.169 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉で 0.070 $\mu\text{g/g}$ であった。皮膚中の主要成分は親化合物であった。卵、肝臓及び筋肉中の親化合物はわずかであり、代謝物 B、C、D 及び E がそれぞれ 0.05 $\mu\text{g/g}$ 以下存在した。(参照 3)

(3) ウシ

泌乳期ウシ(雌、品種及び匹数不明)に[phe- ^{14}C]エタルフルラリンを 10 ppm(理論上の餌からの最大暴露量の約 200 倍)で 3 日間混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

組織中(採取時期不明)の残留放射能濃度は、肝臓で 0.104 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓で 0.050 $\mu\text{g/g}$ 、脂肪で 0.011 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉で 0.002 $\mu\text{g/g}$ 、乳汁中には最大で 0.006 $\mu\text{g/g}$ 認められた。乳汁及び脂肪中からは親化合物が検出された。腎臓及び肝臓中に

は親化合物は検出されず、同定された代謝物はなかった。(参照 3)

2. 植物体内運命試験

豆類及びらっかせいの植え付け前に[^{14}C]エタフルラリンを最大使用量まで土壌混和し、植物体内運命試験が実施された(詳細不明)。

残留放射能はリグニン、セルロース及びタンパク中に取り込まれ、残留放射能中の親化合物は、わずかであった。(参照 3)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

^{14}C -エタフルラリンを砂壤土に添加し、好氣的土壌中運命試験が実施された(詳細不明)。

推定半減期は 46 日であった。

親化合物は、処理直後の 84.4% TAR から 0.9 カ月後では 49% TAR、9 カ月後では 1.3% TAR に減少した。F、G、H、I、J、K 及び L の分解物が同定され、様々な採取時期で、それぞれ最大で 0.2~3.2% TAR であった。(参照 3)

(2) 嫌氣的土壌中運命試験

^{14}C -エタフルラリンを砂壤土に添加し、30 日間好氣的条件でインキュベート後、30 日間嫌氣的条件でインキュベートする土壌中運命試験が実施された(詳細不明)。

推定半減期は 13.8 日であった。

親化合物は嫌氣的条件下のインキュベーション開始時の 65% TAR から嫌氣的条件 30 日後までに 10% TAR に減少した。好氣的条件下では分解物 F、G、I、J 及び M が同定され、それぞれ 0.047 mg/kg 以下であった。嫌氣的条件下では、主要分解物 H、L 及び N が同定され、30 日後までにそれぞれ最大 0.119、0.074 及び 0.076 mg/kg 存在した。その他にそれぞれ 0.017 mg/kg 以下の分解物 O、P、Q 及び R が認められた。

エタフルラリンは土壌中で微生物によって分解された後、土壌中の成分に取り込まれると考えられた。(参照 3)

(3) 土壌表面光分解試験

^{14}C -エタフルラリンを砂壤土に添加し、土壌表面光分解試験が実施された(詳細不明)。

エタフルラリンの推定半減期は 14.2 日であった。

光分解物として S、T 及び U が同定され、それぞれ最大で 4.3% TAR 以下であった。(参照 3)

(4) 土壤吸着試験

4種の土壤（砂土、砂壤土、壤土及び埴壤土、いずれも採取地不明）を用いて土壤吸着試験が実施された（詳細不明）。エタルフルラリンは土壤に強く吸着し、ほとんど移動しないと考えられた。Freundlichの吸着係数 K_{ads} は、それぞれ 11.9、32.6、53.0 及び 97.0 であり、脱着係数 K_{des} は、それぞれ 16.2~20.9、46.7~66.8、71~117.3 及び 118.6~146.3 であった。（参照3）

(5) 土壤溶脱性（リーチング）試験 <参考データ>

土壤溶脱性試験が実施された結果、放射能は、土壤上部 6 cm までに 77% TAR、溶出液中に 7% TAR 未満が存在した。エタルフルラリンの土壤中での移動性は低いと考えられた。分解物の試験成績が不足しているため、米国 EPA では参考データとしている。（参照3）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

エタルフルラリンの pH 3、6 及び 9 の緩衝液（詳細不明）を用いた加水分解試験が実施された結果、エタルフルラリンは緩衝液中で安定であった。（参照3）

(2) 水中光分解試験

^{14}C -エタルフルラリンを pH 5 の緩衝液中に添加し、水中光分解試験が実施された（詳細不明）。

推定半減期は 6.3 時間であった。主要分解物は S が 24.4% TAR、それ以外に 3 種の分解物が 11.4% TAR 以下、未同定分解物 7 種が存在した。エタルフルラリンは暗所対照区では分解されなかった。（参照3）

5. 土壤残留試験

シルト質埴壤土 (Illinois) 及び砂壤土 (Georgia) を用いて、エタルフルラリンをそれぞれ 1.68 及び 1.46 kg ai/ha 添加し、エタルフルラリンを分析対象化合物とした土壤残留試験が実施された。

推定半減期は、シルト質埴壤土で 23 日、砂壤土で 28 日であった。

エタルフルラリンは多くの小分解物に分解され、主要分解物は生成されなかった。また、エタルフルラリンの土壤上部 15 cm より下への溶出はなかった。（参照3）

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

エタルフルラリンのラットを用いた急性経口、経皮及び吸入毒性試験が実施された。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 (原体)

経路	動物種*	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
経口	ラット	>5,000
経皮	ラット	>5,000
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L)
		>0.94

*: 系統、匹数及び性別不明

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結果、眼に対して中等度、皮膚に対して中等度から重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 (Buehler 変法及び Maximization 法) が実施された。Buehler 変法では陰性であったが、Maximization 法では陽性であった。(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)

Fischer ラット (性別及び匹数不明) を用いた混餌 (原体: 0、250、500、1,100、2,500 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。

1,100 ppm 以上投与群で肝及び腎絶対重量の増加、RBC、Ht 及び Hb の減少並びに血中酵素活性の変動 (詳細不明) が認められた。本試験の無毒性量は、雌雄とも 500 ppm (29 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 3)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (雌雄、匹数不明) を用いた混餌 (原体: 0、560、1,110、2,250、4,000 及び 8,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

2,250 ppm以上投与群で体重増加抑制、ALT及びALPの増加並びに肝比重量¹の増加が、1,110 ppm以上投与群の雄で腎臓重量の減少が認められた。

本試験において、1,110 ppm以上投与群の雄で腎臓重量減少、2,250 ppm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 560 ppm (68 mg/kg 体重/日)、雌で 1,110 ppm (136 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 (性別及び匹数不明) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、6.25、27.5 及び 125/80 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。

80 mg/kg 体重/日以上投与群で ALP、Chol 及び BUN の増加並びに軽微な肝臓の脂肪変性が認められた。

本試験の無毒性量は、雌雄とも 27.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (性別及び匹数不明) を用いた経皮 (原体 : 0 及び 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。

皮膚には、軽微から重度の皮膚刺激性病変があり皮膚の浮腫や表皮の亀裂を伴う角化亢進が認められた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で一般状態に異常は認められなかったため、全身に対する無毒性量は本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。投与局所に関する無毒性量は、1,000 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 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 (ラット)

Fischer ラット (雌雄、匹数不明) を用いた混餌 (原体 : 0、100、250 及び 750 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

750 ppm 投与群で肝比重量の増加及び体重増加抑制が、250 ppm 以上投与群で血液生化学的検査項目において変化 (詳細不明) が認められた。

本試験において、250 ppm 以上投与群で血液生化学的検査項目に変化 (詳細不明) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 3.9 mg/kg 体重/日、雌 : 4.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

(2) 1年間慢性毒性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、400 及び 1,500 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

1,500 ppm 投与群の雌雄で肝比重量増加、同群の雄で ALT 増加及び同群の雌で RBC 減少が認められた。400 ppm 以上投与群の雄で ALP 増加が認められた。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄で ALP 増加、1,500 ppm 投与群の雌で肝比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (12 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (49 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、5)

(3) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、4、20 及び 80 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。

80 mg/kg 体重/日投与群で肝重量増加及び肝臓のヘモジデリン沈着増加、20 mg/kg 体重/日以上投与群で ALP 増加、20 mg/kg 体重/日投与群で赤血球形態の多様化並びに尿中 Bil、PLT 及び骨髄の赤血球系細胞増加が認められた。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群で尿中 Bil 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、5)

(4) 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²) を用いた混餌 (原体 : 0、100、250 及び 750 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。

250 ppm 以上投与群の雌で乳腺の線維腺腫が統計学的に有意に増加した。

本試験において、雄では検体投与の影響は認められず、雌では 250 ppm 以上投与群で乳腺線維腺腫が統計学的に有意に増加したので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 750 ppm (32.3 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (4.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、4、5)

(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

B6C3F1 マウス [一群雌雄各 120 匹 (対照群) 及び 80 匹 (投与群)]³ を用いた混餌 (原体 : 0、100、400 及び 1,500 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。

² 一群雌雄各 30 匹を用い 2 回実施した試験の合計

³ 一群雌雄各 60 匹 (対照群) 及び 40 匹 (投与群) 用い 2 回実施した試験の合計

1,500 ppm 投与群で体重増加抑制（性別不明）、同群の雌雄で ALP 増加、雌で Ht、Hb 及び RBC の減少並びに MCHC の増加が認められた。400 ppm 以上投与群の雌雄で巣状の肝細胞過形成、同群の雌で肝臓、腎臓及び心臓の比重増加が認められた。検体投与に関連した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で巣状の肝細胞過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (10.3 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 3、4)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、250 及び 750 ppm) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、750 ppm 投与群の雄の全世代で体重増加抑制が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかった。

児動物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、親動物の雄で 250 ppm (12.5 mg/kg 体重/日)、親動物の雌及び児動物の雌雄で本試験の最高用量 750 ppm (37.5 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 3)

(2) 2 世代 (7 カ月間) 繁殖試験 (ラット)

Fischer ラット (雌雄、匹数不明) を用いた混餌 (原体: 0、100、250 及び 750 ppm) 投与による 2 世代 (7 カ月間) 繁殖試験が実施された。

親動物では、750 ppm 投与群で肝絶対重量増加が認められた。

児動物では検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物では 750 ppm 投与群で肝絶対重量増加が認められ、児動物では検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は親動物で 250 ppm (20 mg/kg 体重/日)、児動物で本試験の最高用量 750 ppm (61 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)

(3) 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、50、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 10%アラビアゴム水溶液) 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/日以上投与群で体重増加抑制及び暗色尿が認められた。

胎児では検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 50 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 3)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

Dutch Belted ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、25、75、150 及び 300 mg/kg 体重/日; 溶媒: 10%アラビアゴム水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、肝臓肥大及び橙色尿が認められ、150 mg/kg 体重/日以上投与群で流産及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、150 mg/kg 体重/日以上投与群で吸収胚が軽度増加した。さらに、頭骨の発達異常 (2 胎児) 及び胸骨変異 (1~2 胎児) がそれぞれ軽度増加した。本試験の無毒性量は、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 3、4)

1.3. 遺伝毒性試験

エタフルラリン (原体) の *in vitro* における細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* におけるチャイニーズハムスターを用いた SCE 試験、及びラットを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 2 に示されている。

In vitro における細菌を用いた復帰変異試験において、一部の菌株で弱陽性の結果が得られたが、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び UDS 試験では陰性であった。*In vitro* における CHO 細胞を用いた染色体異常試験で陽性が認められたが、California EPA はエタフルラリン以外の影響によるものと考察している。*In vivo* の試験ですべて陰性の結果であった。したがって、エタフルラリン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 2、3、5)

表 2 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、 TA1537、TA1538 株)	0~1,000 µg/7 ^o レト (+/-S9)	弱陽性 TA100 及び TA1535 株 (+S9)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
復帰突然 変異試験 (変法)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538株)	0~1,000 µg/プレート (+/-S9)	弱陽性 [TA100及びTA1535 株 (+/-S9)、TA98株 (-S9の最高濃度)]	
	<i>Escherichia coli</i>			
	遺伝子突然 変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	0.1~10.0 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.5~1,000 nM/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 (CHO) 由来細胞	7.24~72.4 µg/mL (-S9) 5~85 µg/mL (+S9)	陽性(+S9)
	SCE 試験	チャイニーズハムスター (骨髓細胞) (一群雌3匹)	200、300、400、500 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	優性致死 試験	Wistar ラット (一群雄各10匹、雌の匹数不明)	5,000 mg/kg (雄: 単回経口投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

農薬「エタフルラリン」は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国資料を参照した各種毒性試験は、一部試験条件等の詳細が不明であったが、米国において、評価に十分であると判断されたことが確認されたことから、食品安全委員会では、本剤の評価は可能であると判断した。¹⁴Cで標識したエタフルラリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、エタフルラリンの吸収率は、79～87%であった。エタフルラリンは、速やかかつ広範に代謝され、投与後7日に95% TARが糞尿中より排泄された。主な排泄経路は糞中で50.9～63.2% TARであった。

¹⁴Cで標識したエタフルラリンの豆類及びらっかせいを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能はリグニン、セルロース及びタンパク中に存在し、親化合物の残留はわずかであった。

各種毒性試験結果から、エタフルラリン投与による影響は、主に肝臓（血中酵素活性の変化（ALP、ALT等増加）、重量増加及び巣状の肝細胞過形成（マウス））に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において乳腺線維腺腫が増加したが、米国による評価は2つの試験を合計した結果であり、通常行われない評価方法である。しかし、仮に乳腺腫瘍誘発の可能性があるにしても生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったことから、食品安全委員会は評価にあたり閾値を設定することは可能であると判断した。一方、マウスでは発がん性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、胎児で頭骨の発達異常及び胸骨変異が認められた。米国EPAでは、ウサギ胎児におけるこれらの所見は軽度な変化であり、母動物に毒性が発現する用量で生じると判断している。また、ラットでは奇形の増加は認められなかったことから、食品安全委員会は催奇形性はないと判断した。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をエタフルラリン（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表3に示されている。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた1年間慢性毒性試験の3.9 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0.039 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.039 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3.9 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3 各評価機関の評価結果及び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, 250, 500, 1,100, 2,500, 5,000ppm	雌雄：29	雌雄：29
		0, 29, 290, 2,900 (詳細不明)	雌雄：肝及び腎絶対重量増加等	雌雄：肝及び腎絶対重量増加等
	1年間 慢性毒性 試験	0, 100, 250, 750ppm	雄：3.9 雌：4.9	雄：3.9 雌：4.9
		雄：0, 3.9, 9.7, 28.4 雌：0, 4.9, 11.9, 34.4	雌雄：血液生化学的検査項目の変化(詳細不明)	雌雄：血液生化学的検査項目の変化(詳細不明)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 100, 250, 750ppm	一般毒性に対して 雌雄：32.3	雄：32.3 雌：4.2
雌雄：0, 4.2, 10.7, 32.3		発がん性に対して：4.2 雌雄：毒性所見なし (雌で乳腺線維腺腫増加)	雄：毒性所見なし 雌：乳腺線維腺腫増加 (雌で乳腺線維腺腫増加)	
3世代 繁殖試験	0, 100, 250, 750ppm	親動物：12.5 児動物及び繁殖能：37.5	親動物 雄：12.5 雌：37.5 児動物 雌雄：37.5	
	雌雄：0, 5.0, 12.5, 37.5	親動物 雄：体重増加抑制 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 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし 児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	
2世代 (7カ月間) 繁殖試験	0, 100, 250, 750ppm	親動物：20 児動物及び繁殖能：61	親動物 雌雄：20 児動物 雌雄：61	
	雌雄：0, 8, 20, 61	親動物：肝絶対重量増加 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 雌雄：肝絶対重量増加 児動物： 雌雄：毒性所見なし (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⁾	
			米国	食品安全委員会
	発生毒性 試験	0、50、250、1,000	母動物：50 胎児及び催奇形性：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：50 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)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、560、1,110、2,250、4,000、 8,000ppm 雌雄：0、68、136、285、538、 1,205	雌雄：68 雄：Bil 減少等	雄：68 雌：136 雄：腎臓重量減少 雌：体重増加抑制等
	1年間 慢性毒性 試験	0、100、400、1,500ppm 雄：0、12、47、173 雌：0、12、49、184	雄：12 雌：12 雌雄：ALP 増加	雄：12 雌：49 雄：ALP 増加 雌：肝比重量増加等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、400、1,500 ppm 雌雄：0、10.3、41.9、 163.3	雌雄：10.3 雌雄：巣状の肝細胞過形成等 (発がん性は認められない)	雌雄：10.3 雌雄：巣状の肝細胞過形成等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、25、75、150、300	母動物、胎児及び催奇形性：75 母動物：流産等 胎児及び催奇形性：吸収胎増加等	母動物及び胎児：75 母動物：流産等 胎児：吸収胎増加等
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、6.25、27.5、125/80	雌雄：27.5 雌雄：ALP 増加等	雌雄：27.5 雌雄：ALP 増加等
	1年間 慢性毒性 試験	0、4、20、80	雌雄：4 雌雄：尿中 Bil 増加等	雌雄：4 雌雄：尿中 Bil 増加等
ADI (cRfD)			NOEL：4.0 UF：100 cRfD：0.04	NOAEL：3.9 SF：100 ADI：0.039
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験	ラット1年間慢性毒性試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 NOEL：無影響量 NOAEL：無毒性量

UF：不確実係数 SF：安全係数 -：参照資料中に記載がなく不明

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	名称
B		2,6-dinitro-4-(trifluoromethyl)phenol
C		N-ethyl-2,6-dinitro-4-(trifluoromethyl)benzenamine
D		N-(2-methyl-2-propenyl)-2,6-dinitro-4-(trifluoromethyl)benzenamine
E		2,6-dinitro-4-(trifluoromethyl)benzenamine
F	ET-2E	—
G	ET-2M	—
H	ET-4	—
I	ET17E	—
J	ET20	—
K	ET28E	—
L	M1	—
M	ET-15M	—
N	M2	—
O	ET-13E	—
P	ET-3	—
Q	ET-5E	—
R	ET-7	—
S	LY-50030	5-trifluoromethyl-3-nitro-1,2-benzendiamine
T	LY-275133	2-(1-methylethenyl)-4-nitro-6-trifluoromethyl-1H-benzimidazole
U	LY-65138	2-methyl-7-nitro-5-trifluoromethyl-1H-benzimidazole-3-oxide

— : 参照資料中に記載がなく不明

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
ALP	アルカリホスファターゼ
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
SCE	姉妹染色分体交換
TAR	総投与 (処理) 放射能
UDS	不定期 DNA 合成

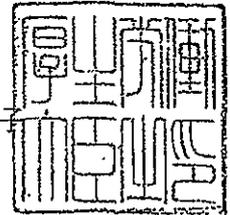
<参照>

- 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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : R.E.D. FACTS Ethalfuralin (1995)
- 3 US EPA : Reregistration Eligibility Decision (RED) Ethalfuralin (1995)
- 4 Federal Register : Vol.72, No. 233/ Wednesday, December 5, 2007
- 5 California EPA Department of Pesticide Regulation Medical Toxicology Branch :
Summary of Toxicology Data : Ethalfuralin (1993)

厚生労働省発食安1006第1号
平成23年10月6日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



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

シクラニリド

平成23年11月10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23年10月6日付け厚生労働省発食安1006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項の規定に基づくシクラニリドに係る食品規格（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)

シクラニリド

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：シクラニリド [Cyclanilide (ISO)]

(2) 用途：植物成長調整剤

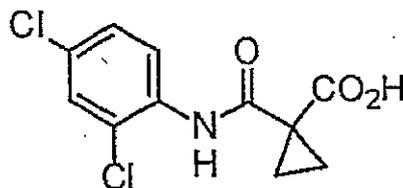
オーキシンの輸送阻害作用を持つ植物成長調整剤（枯凋剤）である。植物成長調整剤であるエテホンと同時に使用され、協調的に作用することによってオーキシンの輸送阻害作用を増強し、綿の開じょ促進等に効果を示すと考えられている。

(3) 化学名

1-(2,4-dichloroanilinocarbonyl)cyclopropanecarboxylic acid (IUPAC)

1-[[(2,4-dichlorophenyl) amino] carbonyl] cyclopropanecarboxylic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{11}H_9Cl_2NO_3$
分子量	274.1
水溶解度	0.037 g/mL (pH 5.2, 20°C) 0.048 g/mL (pH 7, 20°C) 0.048 g/mL (pH 9, 20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 3.25$ (21°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。
海外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)

60g/L シクラニリド・480g/L エテホン水和剤

作物名	使用目的	使用時期	使用量	収穫前日数	使用方法
綿実	綿の蒴果の開じょ促進及び再成長の抑制	開じょ前の蒴果成熟時	2.33~4.66L/ha	収穫7日前まで	散布

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

・シクラニリド (メチルエステル体を含む)

②分析法の概要

試料からメタノール・水混液で抽出し、アルカリ条件下で2,4-ジクロロアニリンに加水分解した後、2-クロロプロピオニルクロリドと反応させ、N-(2,4-ジクロロフェニル)-2-クロロプロピルアミド (2,4-DCPA) に変換する。2,4-DCPAをフロリジルカラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

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結果の概要については別紙1を参照。

4. 畜産物への推定残留量

(1) 動物飼養試験 (家畜残留試験)

米国および豪州

乳牛に対して、シクラニリドが5.6、16.8、56 ppm含有する飼料を28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるシクラニリド含量を測定した。(定量限界：筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓：0.01 ppm)

また、乳については1、5、8、11、15、18、22、25及び27日後に搾乳したものを測定した。(定量限界：0.01 ppm) 結果については表1を参照。

表1. 組織中の最大残留量 (ppm)

	5.6 ppm 投与群	16.8 ppm 投与群	56 ppm 投与群
筋肉	0.019	0.066	0.14
脂肪	0.021	0.15	1.2
肝臓	0.14	0.57	1.7
腎臓	1.4	6.4	17
乳 (平均)	0.013	0.041	0.16

上記の結果に関連して、乳牛におけるMTDB^{注)}は、米国では6.0ppm、豪州では5ppmと評価している。

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

乳牛について、MTDBと各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量(最大値)を算出した。結果については表2を参照。

表2. 畜産物中の推定残留量; 牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛 (米国)	0.020 ppm	0.023 ppm	0.15 ppm	1.5 ppm	0.014 ppm
乳牛 (豪州)	0.017 ppm	0.019 ppm	0.13 ppm	1.3 ppm	0.012 ppm

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シクラニド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。

最小毒性量 : 1.9 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 : 300

ADI : 0.0063 mg/kg 体重/day

安全係数について、最小毒性量をADIの根拠としたこと及び最小毒性量において認められた毒性所見は軽度であると考えられたことから3が追加されている。

なお、評価に供された遺伝毒性試験の*in vitro*試験の一部で陽性の結果が得られたが、*in vivo*試験では陰性の結果が得られたので、シクラニリドは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

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、米国及びオーストラリアにおいて綿実、畜産物等に、EUにおいて綿実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

シクラニリドとする。

残留試験においてシクラニリドと代謝物を2,4-ジクロロアニリンに加水分解して定量する分析方法が利用されており、豪州はシクラニリド及びシクラニリドのメチルエステル体を、米国はシクラニリド(2,4-ジクロロアニリンとして測定)を規制対象としている。

しかし、植物代謝及び家畜代謝試験において代謝物の生成が僅かであったことから、残留の規制対象はシクラニリド本体のみとすることとした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としてシクラニリド(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シクラニリド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。

	TMD I / AD I (%) ^{注)}
国民平均	36.4
幼小児 (1~6 歳)	76.1
妊婦	37.2
高齢者 (65 歳以上)	35.8

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。

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)} (ppm) 【シクラニリド(2,4-ジクロロアニ リンに変換される代謝物を含む)】
		剤型	使用量・使用方法	収穫前日数	使用回数	
綿実	12	60g/Lシクラニリド・ 480g/Lエテホン水和 剤	280g ai/ha 散布	7日	1回	圃場A: 0.082
						圃場B: 0.39
						圃場C: 0.085
						圃場D: <0.05
						圃場E: 0.13
						圃場F: 0.078
						圃場G: <0.05
						圃場H: <0.05
						圃場I: 0.55
						圃場J: 0.32
				6日	1回	圃場K: 0.43 (#)
				9日	1回	圃場L: 0.062

注) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、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係る意見具申」)

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、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品名	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	0.6	0.4			0.60 アメリカ	<0.05-0.55(n=12)(米国)
牛の筋肉	0.05	0.04			0.05 オーストラリア	推:0.017(豪州)
豚の筋肉	0.05	0.04			0.05 オーストラリア	(牛の筋肉参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.1			0.05 オーストラリア	(牛の筋肉参照)
牛の脂肪	0.1	0.1			0.10 アメリカ	推:0.023(米国)
豚の脂肪	0.1	0.1			0.10 アメリカ	(牛の脂肪参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.1			0.10 アメリカ	(牛の脂肪参照)
牛の肝臓	2	1			2 オーストラリア	推:0.13(豪州)
豚の肝臓	2	1			2 オーストラリア	(牛の肝臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2	1			2 オーストラリア	(牛の肝臓参照)
牛の腎臓	2	2			2 オーストラリア	推:1.3(豪州)
豚の腎臓	2	2			2 オーストラリア	(牛の腎臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2	2			2 オーストラリア	(牛の腎臓参照)
牛の食用部分	2	1			2 オーストラリア	(牛の腎臓参照)
豚の食用部分	2	1			2 オーストラリア	(牛の腎臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	2	1			2 オーストラリア	(牛の腎臓参照)
乳	0.05	0.05			0.05 オーストラリア	推:0.012(豪州)
鶏の筋肉		0.01				
その他の家きんの筋肉		0.01				
鶏の脂肪		0.01				
その他の家きんの脂肪		0.01				
鶏の肝臓		0.01				
その他の家きんの肝臓		0.01				
鶏の腎臓		0.01				
その他の家きんの腎臓		0.01				
鶏の食用部分		0.01				
その他の家きんの食用部分		0.01				
鶏の卵		0.01				
その他の家きんの卵		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。
「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)

シクラニリド推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	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	0.6	0.1	0.1	0.1	0.1
陸棲哺乳類の肉類	2	115.0	65.8	121.0	115.0
陸棲哺乳類の乳類	0.05	7.1	9.9	9.2	7.1
計		122.2	75.7	130.2	122.2
ADI比 (%)		36.4	76.1	37.2	35.8

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20年 3月 3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23年 6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23年10月 6日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年10月14日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 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 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 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 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 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准教授 |
| 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)

シクラニド

食品名	残留基準値
	ppm
綿実	0.6
牛の筋肉	0.05
豚の筋肉	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	0.1
豚の脂肪	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1
牛の肝臓	2
豚の肝臓	2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2
牛の腎臓	2
豚の腎臓	2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2
牛の食用部分 ^{注2)}	2
豚の食用部分	2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	2
乳	0.05

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 444 号
平成 23 年 6 月 2 日

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直平



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 20 年 3 月 3 日付け厚生労働省発食安第 0303011 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シクラニリド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 1 のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添 2 のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

シクラニリドの一日摂取許容量を 0.0063 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

シクラニリド

2011年6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	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
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) ヤギ	10
(3) ニワトリ	10
2. 植物体内運命試験	11
(1) わた	11
(2) 小麦	11
3. 土壌中運命試験	11
(1) 好氣的土壌中運命試験	11
(2) 嫌氣的土壌中運命試験	12
(3) 土壌表面光分解試験	12
(4) 土壌吸着試験	12
(5) 土壌溶脱試験	12
4. 水中運命試験	12
(1) 加水分解試験	12
(2) 水中光分解試験	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	13
(1) 急性毒性試験	13
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	13

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	13
10. 亜急性毒性試験	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(マウス)	14
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	14
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	15
(5) 42日間亜急性毒性試験(イヌ) <参考データ>	15
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	15
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	15
(2) 23か月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	16
12. 生殖発生毒性試験	17
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	17
(2) 発生毒性試験(ラット)	18
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	18
13. 遺伝毒性試験	19
III. 食品健康影響評価	20
・別紙1: 代謝物/分解物略称	24
・別紙2: 検査値等略称	25
・参照	26

<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 3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 0303011号)、関係書類の接受 (参照 2~12)
- 2008年 3月 6日 第 229 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2009年 10月 6日 第 27 回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2009年 12月 1日 第 28 回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2010年 7月 14日 第 64 回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 9月 14日 第 1 回農薬専門調査会評価第四部会
- 2010年 10月 20日 第 67 回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 1月 20日 第 363 回食品安全委員会 (報告)
- 2011年 1月 20日 から 2月 18 日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2011年 4月 15日 第 71 回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 5月 13日 第 72 回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 5月 31日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2011年 6月 2日 第 384 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)	(2011年 1月 6日まで)	(2011年 1月 7日から)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (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*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常

* : 2007年 2月 1日から * : 2009年 7月 9日から * : 2011年 1月 13日から
** : 2007年 4月 1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年 3月 31日まで)		
鈴木勝士 (座長)	三枝順三	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
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

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

(2010年3月31日まで)

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

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏

佐々木有
代田眞理子
高木篤也

平塚 明
福井義浩
藤本成明

赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

要 約

オーキシン輸送阻害作用を持つ植物成長調整剤である「シクラニリド」(CAS No. 113136-77-9)は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国、EU及び豪州が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。参照した米国資料に記載されている各種毒性試験は、概ね米国テストガイドラインに基づいて実施されており、食品安全委員会では本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(わた及び小麦)、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、シクラニリド投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び肝臓(肝細胞壊死等)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められなかった。ラットを用いた発がん性試験の1,000 ppm投与群の雌において、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が増加する傾向を示したが、遺伝毒性は認められなかったことから、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではないと考えられ、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及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の1.9 mg/kg体重/日であったので、これを根拠として、安全係数300で除した0.0063 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：シクラニリド

英名：cyclanilide (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：1-(2,4-ジクロロアニリノカルボニル)シクロプロパンカルボキシ酸

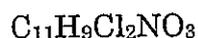
英名：1-(2,4-dichloroanilincarbonyl)cyclopropanecarboxylic acid

CAS (No. 113136-77-9)

和名：1-[(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]カルボニルシクロプロパンカルボキシ酸

英名：1-[(2,4-dichlorophenyl)aminocarbonyl]cyclopropanecarboxylic acid

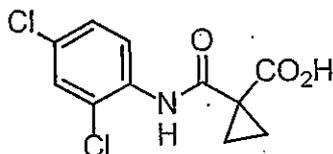
4. 分子式



5. 分子量

274.1

6. 構造式



7. 開発の経緯

シクラニリドは、オーキシシン輸送阻害作用を持つ植物成長調整剤(枯凋剤)である。植物成長調整剤であるエテホンと同時に使用され、エテホンと協調的に作用することによってオーキシシンの輸送阻害作用を増強し、わたの開じょ促進に効果を示すと考えられる。

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、EU及び豪州が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。参照した米国資料に記載されている各種毒性試験 [II. 8~13] は、概ね米国テストガイドラインに基づいて実施されており、[13] の UDS 試験以外は、米国ガイドラインに基づき実施されたことが確認された。(参照 2~11)

動物体内運命試験 [II. 1] は、フェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識した ^{14}C -シクラニリド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シクラニリドに換算した。

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

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に ^{14}C -シクラニリドを 5 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「低用量」という。) 若しくは 50 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、又は低用量で反復経口投与 (13 日間非標識体を投与後、14 日目に ^{14}C -シクラニリドを単回経口投与) して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

全血及び血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。(参照 2、4)

表 1 全血及び血漿中放射能濃度推移

試料	全血				血漿			
	5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
投与量	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (時間)	0.81	1.02	5.51	7.45	0.92	0.81	2.95	4.71
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	16.8	18.6	94.2	138	32.3	37.8	201	229

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④] における投与後 7 日の尿中排泄率から推定された吸収率は、低用量及び高用量単回投与群で 61 及び 34% であり、高用量単回投与群で明らかに低かった。低用量反復投与群では 66% と低用量単回投与群よりもわずかに高かった。なお、雌雄の間に差は認められなかった。(参照 2、4)

② 分布

各投与群で標識体投与 7 日後の組織中の残留放射能が測定された。

組織中の残留放射能濃度は、低用量単回投与群の雄では 1.5% TAR、雌では

0.3%TARであった。低用量反復投与群の雄では0.66%TAR、雌では0.65%TARであった。高用量単回投与群の雄では6.08%TAR、雌では1.05%TARであった。

皮膚及び体毛の残留放射能が比較的高く、この傾向は雄で顕著に認められ、低用量単回投与群の雄では0.27 µg/g、雌では0.06 µg/g、高用量単回投与群の雄では10.9 µg/g、雌では2.48 µg/gであった。低用量反復投与群の雄の残留放射能は0.14 µg/g、雌では0.16 µg/gであった。皮膚及び体毛中の残留放射能中には親化合物のみが認められた。

低用量単回及び反復投与群で皮膚及び体毛以外で残留放射能が検出された臓器等は肝臓、腎臓、小腸及び小腸内容物、全血並びに血漿であったが、いずれも0.05 µg/g未満であった。

高用量単回投与群で皮膚及び体毛以外で残留放射能が検出された臓器は腎臓で0.24 µg/g、肝臓で0.17 µg/g、血漿で0.11 µg/gであった。(参照2、4)

③ 代謝

高用量単回経口投与群の投与後72時間までの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。

シクラニリドは、投与後72時間までに尿及び糞中へ40%TARが親化合物として排泄された。同定された代謝物は、シクラニリドのメチルエステル体(A)のみで5%TAR以下であった。その他代謝物として糞中には10種のアミノ酸抱合体が合計で9~17%TAR(それぞれ0.11~5.22%TAR)、尿中には4種のアミノ酸抱合体が合計で1.46~2.52%TAR(それぞれ0.01~1.59%TAR)並びにグルコシド及びグルクロニド抱合体がそれぞれ1.49~2.54%TAR認められた。(参照2、4)

④ 排泄

投与後168時間の尿及び糞中排泄率は表2に示されている。

放射能の排泄は速やかで低用量単回及び反復投与群では投与24時間後まで、高用量単回投与群では投与48時間後までに、ほとんどの放射能が排泄された。低用量単回及び反復投与群では尿中への排泄が主であったが、高用量単回投与群では、割合が逆になり糞中への排泄が主であった。[1. (1)①b]にあるように、高用量では吸収率が低かったためと考えられる。なお、排泄パターンに雌雄差は認められなかった。(参照2、4)

表2 投与後168時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与群	5 mg/kg 体重 (単回)		5 mg/kg 体重 (反復)		50 mg/kg 体重 (単回)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	57.0	60.9	61.2	66.0	29.9	29.5
糞	40.0	37.8	34.3	26.8	58.2	61.9
ケージ洗浄液	1.18	1.13	1.09	1.68	1.28	0.67
合計	98.2	99.8	96.6	94.5	89.4	92.0

(2) ヤギ

泌乳期ヤギ（品種不明、一群1頭）を用い、¹⁴C-シクラニリドを連続7日間カプセル経口（1及び10 ppm 混餌相当量、1日2回）投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与後24時間の尿及び糞中への排泄率は、表3に、最終投与24時間後の各組織中放射能濃度は、表4に示されている。主要排泄経路は、いずれも尿中であった。両投与群で尿、糞、腎及び肝の残留放射能は主に親化合物で、代謝物は定量限界未満であった。（参照2、3、9）

表3 最終投与後24時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	1 ppm	10 ppm
尿	55.5	62.4
糞	9.74	9.14

表4 最終投与24時間後の各組織中放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与量	1 ppm	10 ppm
乳汁	<0.01	0.01
脂肪（大網）	n.d.	n.d.
脂肪（腎臓）	n.d.	n.d.
筋肉	n.d.	n.d.
肝臓	0.01	0.12
腎臓	0.01	0.14

n.d. : 検出されず

(3) ニワトリ

産卵期ニワトリ（品種不明、一群5羽）を用い、¹⁴C-シクラニリドを連続14日間カプセル経口（1及び10 ppm 混餌相当量、1日1回）投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与後24時間の放射能の尿及び糞中への排泄率は、1 ppm 投与群では93.5%TAR、10 ppm 投与群では99.0%TARであった。排泄物中の放射能は親化合物と同定された。

最終投与24時間後の各組織中放射能濃度は、表5に示されている。組織中の主要成分は親化合物と同定された。（参照2、3、9）

表5 最終投与 24 時間後の各組織中放射能濃度 (μg/g)

投与量	1 ppm	10 ppm
皮膚	<0.01	0.04
脂肪	n.d.	n.d.
筋肉	n.d.	0.01
肝臓	0.02	0.23
腎臓	0.18	1.33
卵白	n.d.	0.08
卵黄	0.01	0.11

n.d. : 検出されず

2. 植物体内運命試験

(1) わた

¹⁴C-シクラニリドを結実期 (hardened boll stage) のわた (品種不明) に 5 mg ai/plant (平均使用量 0.27 kg ai/ha のおよそ 4.5 倍) の用量で茎葉散布し、散布 26 日後に採取した棉実 (開じよ及び未開じよ) 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。

葉、長繊維 (開じよ棉実)、長繊維 (未開じよ棉実) 及び短繊維から、98.9、0.84、0.23 及び 0.01%TRR が検出された。葉では、88%TRR 以上が親化合物であり、長繊維 (開じよ棉実及び未開じよ棉実) では親化合物のみが認められた。代謝物は 10%TRR 以下であった。

総残留放射能濃度は、葉で 27 mg/kg、長繊維 (開じよ棉実) で 4 mg/kg、種子で 0.01 mg/kg 以下であった。(参照 3、4、9)

(2) 小麦

¹⁴C-シクラニリド (標識位置不明) を生長期 [Zadoks (BBCH) Scale: 40-42] の小麦に 340 g ai/ha の用量で処理し植物体内運命試験が実施された。

処理 3~4 か月後に穀粒及び麦わらが試料として採取された。穀粒及び麦わら中の総残留放射能濃度は 0.04 及び 5.02 mg/kg で麦わら中の 76%TRR (3.8 mg/kg) が親化合物であった。麦わら中の代謝物として A、B、C、D、E 及び F が同定されたが、いずれも 4%TRR 未満であった。(参照 2、3、4、9、11)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

シクラニリドを 0.28 kg ai/ha で添加し (試験条件不明)、土壌中運命試験が実施された。

シクラニリドの好氣的土壌中における推定半減期は、35~114 日であった。

シクラニリドの分解速度は、低湿度で気温の低い秋から冬で遅く、高湿度で気温の高い春から夏で早かった。シクラニリドは、土壌上部 15 cm までに検出された。(参照 6)

(2) 嫌氣的土壤中運命試験

シクラニリドの嫌氣的土壤中 (20°C) における推定半減期は、15 か月以上であった。(参照 10)

(3) 土壤表面光分解試験

シクラニリドの土壤表面光分解試験 (試験条件不明) が実施された結果、推定半減期は 95 日であった。(参照 6)

(4) 土壤吸着試験

シクラニリドの土壤吸着試験 (試験条件不明) が実施された結果、吸着係数 K_{oc} は 194~565 で、土壤中で中程度の移動性を持つと考えられた。シクラニリドの分解物 F の吸着係数 K_{oc} は 349~883 であり、親化合物よりわずかに土壤中の移動性が低いと考えられた。(参照 6)

(5) 土壤溶脱試験

リーチング試験 (試験条件不明) が実施された結果、3% TAR 未満が溶出し、大部分が処理土壤の上部 6 cm までに検出された。また、残留放射能は、ほとんどすべてが親化合物であった。(参照 6)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

シクラニリドは pH 5、7、9 の緩衝液中 (25°C) で 30 日間安定であった (試験条件不明)。(参照 6)

(2) 水中光分解試験

シクラニリドの pH 5、7、9 の緩衝液中 (25°C) での推定半減期は、50~55 日 (Florida、夏) であった。(試験条件不明)。(参照 6)

5. 土壤残留試験

5 種の海外土壤 (S.France、Spain、Mississippi、N.Carolina 及び California) 用いて、シクラニリドを分析対象化合物とした土壤残留試験 (容器内又は圃場) が実施された。推定半減期は、11~114 日と算出された。(参照 10)

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

シクラニリドの急性毒性試験が実施された。
結果は表 6 に示されている。(参照 4、8)

表 6 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	雄	雌	観察された症状
		LD ₅₀ (mg/kg 体重)		
経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	315	208	
経皮	NZW ウサギ (雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	軽微な紅斑
吸入	SD ラット (雌雄各 5 匹)	LC ₅₀ (mg/L)		体重増加抑制、自発運動低下、鼻汁、立毛、眼瞼下垂、流涎、鼻周囲の痂皮
		>2.64	>2.64	

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、15、50 及び 150 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。

FOB 及び自発運動観察において 150 mg/kg 体重投与群の雌雄で弾力のある筋緊張の有意な増加、150 mg/kg 体重投与群の雌で歩行不能 (痛み刺激に対する後肢踏み直し反応の遅延)、前肢ナックリング、外転動作の過剰又は遅延が認められた。

病理組織学的検査においては、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、150 mg/kg 体重投与群の雌雄で筋緊張の有意な増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 4、7)

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が実施された。全例で結膜炎及び上皮細胞の剥離を伴った角膜の混濁がみられたが、症状は投与 14 日後までに消失した。虹彩炎が 5 例で観察されたが、投与 72 時間後までに消失した。

NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施された。投与 30~60 分後に 2 例にわずかな紅斑が認められたが投与後 72 時間までに症状は消失した。これらの結果から、投与により目及び皮膚に対して刺激性があると判断した。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 4)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、400、800 及び 1,600 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 7 に示されている。

本試験において、1,600 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 800 ppm (雄: 55 mg/kg 体重/日、雌: 62 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、7)

表 7 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
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量及び摂餌効率低下 ・ハンドリング時の硬直 ・ALP 増加 ・Glob 減少、A/G 比増加 ・TP 減少 ・Glu 及びカルシウム減少 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・ハンドリング時の硬直 ・Glob 減少、A/G 比増加 ・TP 減少 ・Glu 及びカルシウム減少 ・肝絶対及び比重量¹増加
800 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、40、200、2,000 及び 4,000 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 8 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 38 mg/kg 体重/日、雌: 43 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、7)

表 8 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
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝細胞壊死巣 ・全身又は腎部硬直
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 ・全身又は腎部硬直 ・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞壊死巣 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 ・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加
200 ppm 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 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、450 及び 1,200 ppm)

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

1,200 ppm 投与群の雌で後肢開脚の減少、450 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制及び運動量増加が認められた。検体投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、雄で検体投与の影響は認められず、450 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 1,200 ppm (78.6 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (4.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、7)

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (性別不明、一群 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/週) 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、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4、8)

(5) 42 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考データ>

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、40、400、600²、800³ 及び 1,200 ppm) 投与による 42 日間亜急性毒性試験が実施された。1,200 ppm 投与群では、検体投与による体重増加抑制、摂餌量減少及び脱水がみられ、試験の継続は難しいと考えられたので、試験開始 5 週間後に切迫と殺された。

1,200 ppm 投与群の生存動物で ALT 及び ALP 増加、600 ppm 以上投与群で ALT 増加が認められたが、試験開始 1 週間後までの検体投与の影響が大きく、評価は困難であった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 400 ppm (雄 : 15 mg/kg 体重/日、雌 : 17 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験は、用量設定のための試験であることから米国では参考データとされており、本調査会においても試験動物数が少ないことから、参考データとした。(参照 4、7)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、40、160 及び 640 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

-
- ² 試験開始後 1 週間は 4,000 ppm の混餌投与がされたが、顕著な摂餌量低下がみられたため、600 ppm に減量された。
- ³ 試験開始後 1 週間は 12,000 ppm の混餌投与がされたが、顕著な摂餌量低下がみられたため、800 ppm に減量された。

各投与群で認められた毒性所見は、表 9 に示されている。

本試験において、640 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 160 ppm (雄 : 5.3 mg/kg 体重/日、雌 : 5.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、7)

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
640 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ ALT 及び AST 増加 ・ ALP 増加 ・ 肝臓の赤色化及び退色、表面粗ぞう、小型化、嚢胞及び結節 ・ 肝臓の亜急性及び慢性炎症を伴う小葉中心性変性壊死、壊死後瘢痕、再生性肥大及び過形成、小出血巣、胆管過形成、うっ血、髓外造血、細網内皮及び肝細胞細胞質の褐色色素沈着 ・ 近位尿細管上皮細胞の細胞質内褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ ALT 増加 ・ 肝臓の亜急性及び慢性炎症を伴う小葉中心性肝細胞変性壊死、壊死後瘢痕、再生性肥大及び過形成、小出血巣、うっ血、髓外造血、細網内皮及び肝細胞細胞質の褐色色素沈着 ・ 近位尿細管上皮細胞の細胞質内褐色色素沈着
160 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 23 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、150、450 及び 1,000 ppm) 投与による 23 か月間慢性毒性/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 (非腫瘍性病変) は表 10 に、雌で認められた変異肝細胞巣、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 11 に示されている。

その結果、1,000 ppm 投与群の雌において肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計の発生頻度が増加する傾向を示した。

本試験において、雄で検体投与の影響は認められず、450 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大 (門脈周囲性及びび慢性) 等が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 1,000 ppm (43.1 mg/kg 体重/日)、雌で 150 ppm (8.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、8)

表 10 23 か月間慢性毒性/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
1,000 ppm	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・Glob 低下
450 ppm		・体重増加抑制 ・Chol 低下 ・肝臓の肝細胞肥大（門脈周囲性及びび慢性）、クッパー細胞の緑色及び褐色色素沈着、胆管上皮過形成、リンパ球様細胞集簇、小肉芽腫及び変異肝細胞巣（好塩基性）
150 ppm 以下		毒性所見なし

表 11 雌における変異肝細胞巣、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

投与量 (ppm)	0	50	150	450	1,000
検査動物数	60	60	60	60	60
所見					
変異肝細胞巣（好塩基性）	4	7	2	3	15
肝細胞腺腫	0	0	1	1	3
肝細胞癌	0	0	0	0	2
肝細胞腺腫+肝細胞癌	0	0	1	1	4 [#]

: 1例で腺腫、腺癌の両方の発生が認められた

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、50、250 及び 1,000 ppm）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制並びに肝絶対及び比重量増加が認められた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 250 ppm（雄：41.8 mg/kg 体重/日、雌：52.4 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 4、8）

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 30 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300 及び 1,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は、表 12 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 F₁ 雌で腎乳頭石灰化、児動物では 30 ppm 以上投与群の F₁ 雌雄で離乳後初期の体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 30 ppm 未満（P 雄：1.9 mg/kg 体重/日未満、P 雌：

2.3 mg/kg 体重/日未満、F₁雄：2.0 mg/kg 体重/日未満、F₁雌：2.4 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 4、8)

表 12 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,000 ppm	・肝絶対及び比重量増加	・肝絶対及び比重量増加	・肝絶対及び比重量増加 ・腎盂結石	・腎盂結石
	300 ppm 以上	・体重増加抑制及び摂餌量減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・腎乳頭石灰化	・体重増加抑制及び摂餌量減少
	30 ppm 以上	30 ppm 毒性所見なし	30 ppm 毒性所見なし	30 ppm 毒性所見なし	・腎乳頭石灰化
児動物	1,000 ppm	・肝比重量増加 (雄) ・肝絶対重量減少 (雌)		・肝比重量増加 (雄) ・肝絶対重量減少 (雌)	
	300 ppm 以上	・低体重		・低体重	
	30 ppm 以上	30 ppm 毒性所見なし		・離乳後初期の体重増加抑制	

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~16 日に強制経口 (原体：0、3、10 及び 30 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、30 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下がみられた。

胎児では、30 mg/kg 体重/日投与群で第 14 肋骨発生の母動物あたりの出現頻度が増加したが [7/23 (30%)]、背景データの範囲内 (3.7~59.3%) であり、用量相関性が認められなかったため、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が認められ、胎児では検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 30 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 4、7)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体：0、3、10 及び 30 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 30 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、よろめき歩行、後肢の部分的麻痺、自発運動低下、流涎、削瘦、脱毛及び無便が認められた。

胎児では、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児では検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量 30 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 4、7)

13. 遺伝毒性試験

シクラニリド (原体) の *in vitro* における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前進突然変異試験及び染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* における UDS 試験並びに *in vivo* におけるマウス小核試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。

in vitro における染色体異常試験の結果、シクラニリドは細胞毒性を示す濃度の代謝活性化系存在下で染色体異常誘発能を示したが、*in vivo* のマウス小核試験では陰性であったことから、シクラニリドには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4、5、8)

表 13 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、TA1537、 TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	100~5,000 µg/7 ^レ ット (+/-S9)	陰性
	前進突然変異試験 チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞 (HGPRT 遺伝子)	100~800 µg/mL (-S9) 100~700 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 (CHO) 細胞	25.5~255 µg/mL (-S9) 255~1,270 µg/mL (+S9)	陽性 (+S9)
<i>in vivo/ in vitro</i>	UDS 試験 SD ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	60、125、250 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	50、100、225 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

農薬「シクラニリド」は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国、EU及び豪州が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。参照した米国資料に記載されている各種毒性試験は、概ね米国テストガイドラインに基づいて実施されており、食品安全委員会では本剤の評価は可能であると判断した。

^{14}C で標識したシクラニリドを用いたラットの動物体内運命試験の結果、シクラニリドは、比較的速やかに吸収され、5及び50 mg/kg 体重の単回経口投与群で吸収率はそれぞれ61及び34%であった。主要排泄経路は5 mg/kg 体重投与で尿中、50 mg/kg 体重投与で糞中であり、投与48時間後までに、ほとんどの放射能が糞尿中に排泄された。尿及び糞中の40% TAR が親化合物であった。 ^{14}C で標識したシクラニリドのヤギ及びニワトリの動物体内運命試験の結果、乳汁及び卵への残留放射能は $<0.01\sim 0.11$ $\mu\text{g/g}$ であった。

^{14}C で標識したシクラニリドを用いたわた及び小麦の植物体内運命試験の結果、主要成分は親化合物で、認められた代謝物は10% TRR 以下であった。

各種毒性試験結果から、シクラニリド投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（肝細胞壊死等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められなかった。ラットを用いた発がん性試験の1,000 ppm 投与群の雌において、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が増加する傾向を示したが、米国では、ラット及びマウスについて明確な発がん性はなかったと結論されている。いずれにしても、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではないと考えられ、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。

各種毒性試験の結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をシクラニリド（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表14に示されている。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、離乳後初期の体重増加抑制及び腎乳頭石灰化が認められ、無毒性量が設定できなかった（1.9 mg/kg 体重/日未満）。この値は、他の無毒性量と比べても最小値であったことから、これを一日摂取許容量（ADI）の根拠とした。最小毒性量において認められた腎臓の所見は、 F_1 世代の雌のみで認められ、豪州では、投与量に応じた悪化や発生率の増加が認められなかったと考察されている。また離乳時の体重増加抑制は、離乳後初期のみの影響であった。したがって、これらの所見は軽度であると考えられ、追加係数は3とすることが妥当であると判断した。

以上より、食品安全委員会は、ラットを用いた2世代繁殖試験の最小毒性量1.9 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数300（種差：10、個体差：10、追加係数：3）で除した0.0063 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

ADI	0.0063 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
(最小毒性量)	1.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	300

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 14 各評価機関の評価結果及び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 ²⁾	豪州 ³⁾	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、400、800、1,600 ppm 雄：0、27、55、113 雌：0、32、62、121	雄：55 雌：62 雌雄：体重増加抑制等		雄：55 雌：62 雌雄：体重増加抑制等
	90日間 亜急性神経 毒性試験	0、50、450、1,200 ppm 雄：0、33、297、78.6 雌：0、40、35.8、93.9	雄：78.6 雌：4.0 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等		雄：78.6 雌：4.0 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等
	23か月間 慢性毒性/ 発がん性併 合試験	0、50、150、450、 1,000 ppm 雄：0、2.0、6.2、 18.9、43.1 雌：0、2.6、8.1、 25.5、58.6	雄：43.1 雌：8.1 雄：毒性所見なし 雌：肝細胞肥大（門脈周囲 性及びび漫性） （発がん性は認められな い）		雄：43.1 雌：8.1 雄：毒性所見なし 雌：肝細胞肥大（門脈周 囲性及びび漫性） （雌で肝細胞腺腫及び肝 細胞癌の合計の増加傾 向）
	2世代繁殖 試験	0、30、300、1,000 ppm P雄：0、1.9、19.0、 64.1 P雌：0、2.3、21.8、 84.5 F ₁ 雄：0、2.0、20.2、 70.4 F ₁ 雌：0、2.4、25.9、 85.7	親動物：－ 繁殖性：2.3 親動物：腎乳頭石灰化（F ₁ 雌） 繁殖性：離乳後初期の体重 増加抑制（F ₁ 雌雄） （繁殖能に対する影響は 認められない）		親動物及び児動物：－ 親動物：腎乳頭石灰化（F ₁ 雌） 児動物：離乳後初期の体 重増加抑制（F ₁ 雌雄） （繁殖能に対する影響は 認められない）
	発生毒性 試験	0、3、10、30	母動物：10 胎児：30 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：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
マウス	90日間 亜急性毒性 試験	0、40、200、2,000、 4,000 ppm 雄：0、8、38、364、 741 雌：0、9、43、416、 788	雄：38 雌：43 雌雄：肝絶対及び比重量増 加等		雄：38 雌：43 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等

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 ²⁾	豪州 ³⁾	食品安全委員会
	18 か月間 発がん性 試験	0、50、250、1,000 ppm 雄:0、84、41.8、168 雌:0、106、52.4、206	雄: 41.8 雌: 52.4 雌雄: 体重増加抑制等 (発がん性は認められない)		雄: 41.8 雌: 52.4 雌雄: 体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、3、10、30	母動物: 10 胎児: 30 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: 30 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	1年間 慢性毒性 試験	0、40、160、640 ppm 雄:0、15、5.3、21.2 雌:0、1.3、5.2、21.5	雄: 5.3 雌: 5.2 雌雄: 体重増加抑制等		雄: 5.3 雌: 5.2 雌雄: 体重増加抑制等
ADI(cRfD)			LOEL: 2.0 ⁴⁾ UF: 300 cRfD: 0.007	LOEL: 2.5 ⁵⁾ SF: 200 ADI: 0.01	LOAEL: 1.9 SF: 300 ADI: 0.0063
ADI(cRfD)設定根拠資料			ラット2世代繁殖試験	ラット2世代 繁殖試験	ラット2世代繁殖試験

NOAEL: 無毒性量 LOAEL: 最小毒性量 LOEL: 最小影響量 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 - : 無毒性量は設定できない

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。

2) 米国では無影響量が用いられている。

3) 豪州資料には毒性試験の詳細は記載されていなかった。

4) 検体摂取量から求めた雌雄の平均値

5) ラットの一般的な平均摂餌量から求めた概算値

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	名称 (略称)	化学名
A	RPA093903	1(2,4-Dichlorophenylaminocarbonyl)cyclopropane carboxylic acid,methyl ester
B	RPA107624	2-Hydroxyethyl-3-[(2,4-dichlorophenyl)amino]-3-oxo-propionate
C	RPA302543	
D	RPA090901	1-[[[(2,4-Dichlorophenyl)-amino]carbonyl]cyclopropane-carboxylic acid, ethyl ester
E	RPA090998	1-(4-Chlorophenyl-aminocarbonyl)cyclopropane-carboxylic acid
F		2,4-dichloroaniline

/ : 記載なし

<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	有効性分量
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)]
C _{max}	最高濃度
Chol	コレステロール
FOB	機能観察総合検査
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
TAR	総投与 (処理) 放射能
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
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量

< 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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : Cyclanilide sodium in or on cotton. Results of Petition Method Validation.(1995)
- 3 US EPA : Cyclanilide sodium in or on Cottonseed and Animal Racs. Evaluation of Residue Data and Analytical Methods. (1996)
- 4 US EPA : CYCIANILIDE. Human Health Risk Assessment for Registration of the Technical, the end-use product FINISH® Harvest Aid and establishment of Tolerances. (1997)
- 5 US EPA : Cyclanilide Technical- Condition-of-Registration Toxicology Data. (1999)
- 6 US EPA : Psticide Fact Sheet, Cyclanilide (1997)
- 7 US EPA : HIARC Briefing Packages, Cyclanilide(1996)
- 8 US EPA : Cyclanilide (New Active Ingredient); Requet to Register Cyclanilide Technical and Finish™ Harvest Aid for Cotton, containing Ethephon 35.1% and Cyclanilide 4.3%; and Petition for Permanent Tolerances for Cyclanilide in/on Cottonseed, Cotton Gin Trash, Meat and Milk. (1997)
- 9 Australia APVMA : Japanese Positive List response in Support of Australian MRLs for: Cyclanilide (2007)
- 10 European Commission, 7463/VI/98-final, Review report for the active substance cyclanilide (2001)
- 11 BBCH working Group (1997): "Compendium of Growth Stage Identification Keys for Mono- and Dicotyledonous Plants (Extended BBCH scale)", 2nd Edition, ISBN: 3-9520749-3-4
- 12 食品健康影響評価について（平成 20 年 3 月 3 日付け厚生労働省発食安第 0303011 号）

C

C

厚生労働省発食安0908第6号
平成23年9月8日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子

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

トリアゾホス

平成23年10月11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23年9月8日付け厚生労働省発食安0.908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項の規定に基づくトリアゾ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)

トリアゾホス

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：トリアゾホス [Triazophos (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

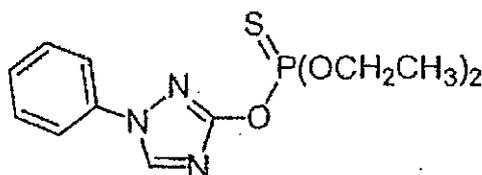
有機リン系殺虫剤である。昆虫の神経系のアセチルコリンエステラーゼを阻害することで殺虫作用を示すと考えられている。

(3) 化学名

O,O-diethyl *O*-(1-phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl) phosphorothioate (IUPAC)

O,O-diethyl *O*-(1-phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phosphorothioate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{12}H_{16}N_3O_3PS$

分子量 313.3

水溶解度 39 mg/L (20°C)

分配係数 $\log_{10} Pow = 3.34$ (20°C)

(JMPR 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。

本剤は、単剤又はデルタメトリン等との混合剤として、吸汁性昆虫やダニ類、鱗翅目昆虫等に対して、幅広い殺虫スペクトラムを示す。主に、綿実等に使用される。

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

トリアゾホス

②分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、塩化ナトリウム及び硫酸マグネシウムを添加して振とうする。得られた抽出溶液をシリカゲルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (FPD) を用いて定量する。

又は、試料からアセトン・水 (2:1) 混液で抽出し、ジクロロメタンに転溶後、スチレンジビニルベンゼン共重合体 (GPC) カラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) を用いて定量する。

定量限界 : 0.02 ppm

(2) 作物残留試験結果

穀類及び綿実の作物残留試験の結果の概要については、2007年、2010年に JMPR おいて報告されている。

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、食品安全委員会にて意見を求めたトリアゾ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。

最小毒性量 : 0.0125 mg/kg 体重/day

(動物種) ヒト

(投与方法) 経口

(試験の種類) 反復投与試験

(期間) 3週間

安全係数 : 30

ADI : 0.00041 mg/kg 体重/day

陽性の結果が得られたのはいずれもショウジョウバエを用いた試験であったが、ガイドラインで定められており、試験方法とともに評価法が確立している試験系である *in vitro* の試験及び哺乳動物を用いた *in vivo* の試験 (小核試験) ではいずれも陰性であったことから、トリアゾホスに、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

5. 諸外国における状況

2002年にJMPRによる毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準は穀類、綿実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、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

トリアゾホスとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としてトリアゾホス（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値の上限までトリアゾ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2参照。

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	29.7
幼小児(1~6歳)	68.1
妊婦	28.3
高齢者(65歳以上)	21.0

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。

食品名	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(玄米をいう。)		N.D.		0.05		
小麦	0.05	N.D.		0.05		
大麦	0.05	N.D.		0.05		
ライ麦	0.05	N.D.		0.05		
とうもろこし	0.05	N.D.		0.05		
そば	0.05	N.D.		0.05		
その他の穀類	0.05	N.D.		0.05		
大豆		N.D.				
小豆類		0.2				
えんどう		0.02				
そら豆		N.D.				
らっかせい		0.02				
その他の豆類		0.02				
ばれいしょ		N.D.				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.02				
かんしょ		0.02				
やまいも(長いもをいう。)		0.02				
こんにやくいも		0.02				
その他のいも類		0.02				
てんさい		N.D.				
さとうきび		N.D.				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.02				
かぶ類の根		0.02				
かぶ類の葉		0.02				
西洋わさび		0.02				
クレンソウ		0.02				
はくさい		0.02				
キャベツ		0.1				
芽キャベツ		0.1				
ケール		0.02				
こまつな		0.02				
きょうな		0.02				
チンゲンサイ		0.02				
カリフラワー		0.1				
ブロッコリー		0.02				
その他のあぶらな科野菜		0.02				
ごぼう		0.02				
サルシフィー		0.02				
アーティチョーク		0.02				
チコリ		0.02				
エンダイブ		0.02				
しゅんぎく		0.02				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		0.02				
その他のきく科野菜		0.02				
たまねぎ		N.D.				
ねぎ(リーキを含む。)		0.02				
にんにく		0.02				
にら		0.02				
アスパラガス		0.02				
わけぎ		0.02				
その他のゆり科野菜		0.02				
にんじん		0.5				
パースニップ		1				
パセリ		0.02				
セロリ		0.02				
みつば		0.02				
その他のせり科野菜		0.02				

食品名	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	
トマト		0.02				
ピーマン		0.02				
なす		0.02				
その他のなす科野菜		0.02				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.02				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.02				
しろうり		0.02				
すいか		0.02				
メロン類果実		0.02				
まくわうり		0.02				
その他のうり科野菜		0.02				
ほうれんそう		0.02				
たけのこ		0.02				
オクラ		0.02				
しょうが		0.02				
未成熟えんどう		0.1				
未成熟いんげん		0.1				
えだまめ		0.02				
マッシュルーム		0.02				
しいたけ		0.02				
その他のきのこ類		0.02				
その他の野菜		0.1				
みかん		0.02				
なつみかんの果実全体		0.02				
レモン		0.02				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.02				
グレープフルーツ		0.02				
ライム		0.02				
その他のかんきつ類果実		0.02				
りんご		0.2				
日本なし		0.2				
西洋なし		0.2				
マルメロ		0.2				
びわ		0.2				
もも		0.02				
ネクタリン		0.02				
あんず(アプリコットを含む。)		0.02				
すもも(プルーンを含む。)		0.02				
うめ		0.02				
おうとう(チェリーを含む。)		0.02				
いちご		N.D.				
ラズベリー		0.02				
ブラックベリー		0.02				
ブルーベリー		0.02				
クランベリー		0.02				
ハックルベリー		0.02				
その他のベリー類果実		0.02				
ぶどう		0.02				
かき		0.02				

食品名	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	
バナナ		0.02				
キウイ		0.02				
パイナップル		N.D.				
アボカド		0.02				
パイナップル		0.02				
グアバ		0.02				
マンゴー		0.02				
パッションフルーツ		0.02				
なつめやし		0.02				
その他の果実		0.02				
ひまわりの種子		0.02				
ごまの種子		0.02				
べにばなの種子		0.02				
綿実	0.2	0.1		0.2		
なたね		0.02				
その他のオイルシード		0.02				
ぎんなん		0.02				
くり		0.02				
ペカン		0.02				
アーモンド		0.02				
くるみ		0.02				
その他のナッツ類		0.1				
茶		0.05				
コーヒー豆		N.D.				
カカオ豆		N.D.				
ホップ		0.05				
その他のスパイス		0.1				
その他のハーブ		0.1				
牛の筋肉		0.01				
豚の筋肉		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.02				
牛の脂肪		0.01				
豚の脂肪		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.02				
牛の肝臓		0.02				
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		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				
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				
鶏の食用部分		0.02				
その他の家さんの食用部分		0.02				

農薬名 トリアゾホス

(別紙1)

食品名	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	
鶏の卵 その他の家きんの卵		0.02 0.02				
綿実油(注1を除く。)	1			1		

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。
 本基準（暫定基準以外の基準）を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
 注1)食用植物油脂の日本農林規格に規定する精製綿実油、綿実サラダ油及びこれらと同等以上の規格を有すると認められる食用油

(別紙2)

トリアゾホス推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	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	0.05	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	0.05	0.1	0.2	0.1	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
綿実	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
計		6.5	4.4	6.4	4.7
ADI比 (%)		29.7	68.1	28.3	21.0

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21年 2月 9日 厚生労働大臣から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23年 2月10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23年 9月 8日 薬事・食品衛生審議会への諮問
平成23年 9月14日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 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 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 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 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 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准教授 |
| 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)

トリアゾホス

食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.05
大麦	0.05
ライ麦	0.05
とうもろこし	0.05
そば	0.05
その他の穀類 ^{注1)}	0.05
綿実	0.2
綿実油(食用植物油の日本農林規格に規定する精製綿実油、綿実サラダ油及びこれらと同等以上の規格を有すると認められる食用油を除く。)	1

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。

※米、大豆、小豆類、そら豆、ばれいしよ、てんさい、キャベツ、カリフラワー、たまねぎ、にんじん、ハースニップ、未成熟いんげん、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、いちご、その他のナッツ類及びコーヒー豆については現行基準が削除される。

トリアゾホス試験法については、告示から削除し通知により示すことが適当である。



府食第 124号
平成23年2月10日

厚生労働大臣
細川 律夫 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21年2月9日付け厚生労働省発食安第0209006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アゾ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

トリアゾホスの一日摂取許容量を0.00041 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

トリアゾホス

2011年2月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) ラット①.....	7
(2) ラット②.....	7
(3) イヌ.....	8
2. 植物体内運命試験.....	8
(1) わた（温室及び圃場）.....	8
(2) わた（移行試験）.....	9
(3) 水稲（温室及び圃場）.....	10
(4) 水稲（移行試験）.....	11
(5) ねぎ（移行試験）.....	12
3. 土壌中運命試験.....	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.....	13
5. 土壌残留試験.....	13
6. 作物等残留試験.....	14
(1) 作物残留試験.....	14
(2) 乳汁移行試験.....	14
7. 一般薬理試験.....	14
8. 急性毒性試験.....	14
(1) 急性毒性試験（原体）.....	14

(2) 急性毒性試験 (代謝物)	15
(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ①	15
(4) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ②	16
(5) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ③	17
(6) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ④	17
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	18
10. 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 (マウス)	19
(4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	20
(5) 22日間亜急性毒性試験 (サル)	20
(6) 30日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	21
(7) 28日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	21
(8) 90日間亜急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	22
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	22
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	22
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	23
(3) 2年間発がん性試験 (マウス)	23
12. 生殖発生毒性試験.....	24
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	24
(2) 発生毒性試験 (ラット)	24
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	24
13. 遺伝毒性試験.....	25
14. その他の試験.....	26
(1) 1年間慢性毒性試験 (ChE 活性阻害試験: ラット)	26
(2) 解毒試験 (ラット)	26
(3) ヒト志願者における反復投与試験①	26
(4) ヒト志願者における反復投与試験②	27
(5) ヒト志願者における反復投与試験③	27
(6) ヒト志願者における反復投与試験④	27
(7) ヒト志願者における反復投与試験⑤	27
III. 食品健康影響評価.....	29
・別紙1: 代謝物/分解物略称	33
・別紙2: 検査値等略称	34
・参照.....	35

大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三**

西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
平塚 明

吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年4月10日から

** : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三
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
永田 清
長野嘉介
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久
平塚 明

福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

要 約

有機リン系殺虫剤であるトリアゾホス (CAS No.24017-47-8) は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。本剤について、JMPR が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命 (ラット及びイヌ)、植物体内運命 (わた、水稻及びねぎ)、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)、遺伝毒性等の試験成績である。参照した資料には、評価に必要な試験が記載されていることから、食品安全委員会では、本剤の評価は可能であると判断した。

試験結果から、トリアゾホス投与による影響として、主に ChE 活性阻害が認められたが、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ヒト志願者における 3 週間反復投与試験で得られた最小毒性量が 0.0125 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 30 で除した 0.00041 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：トリアゾホス

英名：triazophos (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：O,O-ジエチル O-1-フェニル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル
ホスホロチオエート

英名：O,O-diethyl O-1-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl
phosphorothioate

CAS (No. 24017-47-8)

和名：O,O-ジエチル O-(1-フェニル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)
ホスホロチオエート

英名：O,O-diethyl O-(1-phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)
phosphorothioate

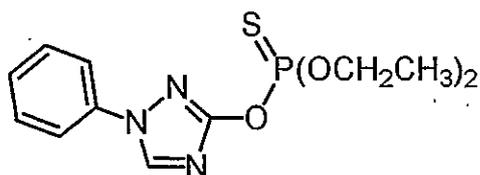
4. 分子式

$C_{12}H_{16}N_3O_3PS$

5. 分子量

313.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

トリアゾホスは、有機リン系殺虫剤であり、昆虫の神経系の AChE 活性を阻害することで殺虫作用を示す。

国内での登録はなく、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 が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2、3)

各種運命試験[II. 1~4]は、トリアゾホスのトリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素どちらか一方又は両方を ^{14}C で標識したもの(以下、「 $[\text{tri-}^{14}\text{C}]$ トリアゾホス」という。)を用いて実施された。なお、標識位置が不明の場合は ^{14}C -トリアゾホスと表記した。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はトリアゾホスに換算した。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

Wistar ラット(雌 23 匹)に、 $[\text{tri-}^{14}\text{C}]$ トリアゾホス(トリアゾール環の 3 位の炭素を標識)を 5 mg/kg 体重で単回経口投与する動物体内運命試験が実施された。

投与 4 時間後に血中放射能濃度は C_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は 3.8 時間であった。尿中排泄率より、吸収率は 90% 以上であると考えられた。

主要排泄経路は尿中であった。投与後 48 時間で 90% TAR 以上が尿中に排泄され、糞中排泄は 4.5% TAR であった。

組織(肝臓、腎臓、肺、心臓、脳、脊髄、腎周囲脂肪及び皮下脂肪)における残留濃度については、肝臓及び腎臓で比較的高かったが、いずれも 0.004 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。

尿中には 3 種類の代謝物が存在し、代謝物 B (43% TAR)、B のグルクロン酸抱合体 (36% TAR) 及び B の硫酸抱合体 (13% TAR) であった。親化合物は尿中には存在しなかった。糞中の代謝物は分析されなかった。(参照 3)

(2) ラット②

Wistar ラット(一群雌雄各 5 匹)に $[\text{tri-}^{14}\text{C}]$ トリアゾホス(トリアゾール環の 3 位の炭素を標識)を 15~21 mg/kg 体重 (2.8 mg/個体) で単回経口投与し、又は別の群(雌雄、匹数不明)に 3.1~4.3 mg/kg 体重/日 (0.56 mg/個体) で連続 12 日間反復投与する、動物体内運命試験が実施された。

単回投与群では、投与後 48 時間に尿中に 76% TAR、糞中に 21% TAR 排泄された。排泄経路に性差は認められなかった。投与 4 日後の組織では、消化管に 0.31% TAR、肝臓に 0.089% TAR の放射能残留が認められ、腎臓、性腺、脳、筋肉及び皮膚における放射能は 0.04% TAR 未満であった。

反復投与群では、投与期間中、70~83% TAR が尿中に、18~31% TAR が糞中に排泄された。最終投与 4 日後に、消化管では 0.5% TAR の放射能が存在したが、組織(皮下脂肪、腎臓、性腺、肝臓、脳、筋肉及び皮膚)における放射能は 0.0008% TAR 未満であり、蓄積性はないと考えられた。

尿及び糞中¹の代謝物が分析され、尿中では、尿中放射能の 85%が尿素であった。その他尿中には代謝物 B、D 及び E（すべてグルクロン酸抱合体）が、それぞれ尿中放射能の 3~5%存在した。糞中に、未変化の親化合物（糞中放射能の 40%）及び B（糞中放射能の 60%）が存在した。（参照 3）

(3) イヌ

ビーグル犬（雌 2 匹）に、¹⁴C-トリアゾホスを 4.4~4.8 mg/kg 体重/日で単回経口投与する体内運命試験が実施された。

血中濃度は、投与 2 時間後に C_{max}に達し、T_{1/2}は 3.6 時間であった。投与 48 時間後には、血中には放射能は検出されなかった。組織残留放射能は分析されなかった。

主要排泄経路は尿中であり、投与後 24 時間で 85%TAR、48 時間で 92%TAR 排泄された。糞中排泄は、投与後 24 時間で 0.3%TAR、48 時間で 7.2%TAR であった。

尿中には、代謝物 B（18%TAR）、B のグルクロン酸抱合体（60%TAR）及び硫酸抱合体（5%TAR）が存在した。ラットの尿中に認められない代謝物（11%TAR）が存在したが、B の硫酸抱合体の一つであると考えられた。尿中に親化合物は存在しなかった。糞中には、親化合物（0.7%TAR）、遊離型の代謝物 B（0.3%TAR）及び 5 種類の未同定代謝物（合計で 7.3%TAR）が存在した。（参照 3）

2. 植物体内運命試験

(1) わた（温室及び圃場）

乳剤に調製された[tri-¹⁴C]トリアゾホス（トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を標識）で、温室栽培又は圃場栽培のわた（品種不明）を処理する植物体内運命試験が実施された。

温室栽培区では、開花約 5 週前（50 cm 高）のわたの茎葉に、[tri-¹⁴C]トリアゾホスが単回処理（処理量不明）され、処理 0、1、2、3、4 及び 15 週後に試料として植物体が採取された。

圃場栽培区では、植物体全体に、[tri-¹⁴C]トリアゾホスが 14 及び 20 日間隔で 3 回散布（処理量不明）され、最終散布 23 日後に試料として植物体が採取された。

植物体はいずれも、葉（処理葉及び未処理葉）、茎、根、綿花、綿糸及び綿実に分けて分析された。

わた試料中放射能分布は表 1 に示されている。

温室栽培区では、処理 4 週後（28 日後）に葉内部に 27%TAR の放射能が存在

¹尿及び糞試料は、単回投与群及び反復投与群それぞれ分けて分析されたか、明らかではない。

した。トリアゾホスは、処理後速やかに処理葉内部に浸透したが、他の部位又は根への移行は少量であった。投与 15 週後（105 日後）の綿糸には 0.025% TAR の放射能が存在した。綿糸及び綿実には親化合物及び代謝物 B が存在した。

圃場栽培区では、最終処理時が開花前であった綿花での放射能残留は、ごく少量であった。綿花及び綿糸には親化合物及び代謝物 B が存在した。（参照 2）

表 1 わた試料中放射能分布 (mg/kg)

	試料採取日 ¹⁾	試料 ²⁾		トリアゾ	代謝物	代謝物	未同定代謝物
				ホス	B	C	
温室栽培	0 日	洗浄液		193	0.5	—	—
		葉		33	0.1	—	—
		植物体		—	—	—	—
		根		—	—	—	—
	7 日 (1 週)	洗浄液		23	0.1	—	—
		葉		46	2.9	—	—
		植物体		0.03	0.01	—	0.01
		根		1.5	—	—	—
	28 日 (4 週)	洗浄液		4	0.01	0.04	—
		葉		25	3	0.02	—
		植物体		0.003	—	—	—
		根		0.03	0.01	—	—
	105 日 (15 週)	綿花	綿糸	0.02	0.01	—	0.01
綿実			0.3	0.1	—	0.003	
圃場栽培	23 日	洗浄液		0.7	0.03	0.03	—
		葉		3.6	0.4	0.2	—
		植物体		1.1	0.2	0.1	0.01
		根		0.1	0.01	—	—
		綿花① ³⁾	綿糸	2.2	0.1	—	—
			綿実	1.0	0.1	—	1.3
		綿花② ³⁾	綿糸	0.06	—	—	—
			綿実	0.14	0.06	—	0.1
		綿花③ ³⁾	綿糸	0.02	0.01	—	—
			綿実	0.03	0.15	—	0.4

注) — : 検出されず

1) 試料採取日: 処理後 (圃場試験では最終処理後) 日数

2) 洗浄液: 葉表面洗浄液、葉: 処理葉抽出物

3) 綿花①: トリアゾホス処理時に既に開花、試料採取時は開花

綿花②: トリアゾホス処理時は開花前、試料採取時は開花

綿花③: トリアゾホス処理時は開花前、試料採取時は開花前

(2) わた (移行試験)

わた (品種、生育時期不明) を、[tri-¹⁴C]トリアゾホス (トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を標識) を表面散布した土壌 (トリアゾホスを 2.5 mg/L の用量で添加した水を散布) で栽培し、又は 1.67 mg/L 添加した水耕液で水耕栽培して、移行試験が実施された。それぞれ 7 日間栽培した後に植物体及び土壌又は水

耕液を採取し試料とした。試験期間中、水耕栽培区の水耕液は毎日交換し、土壌栽培区は土壌表面に毎日散水した。わた植物体及び土壌又は水耕液の放射能分布は表 2 に示されている。

土壌栽培、水耕栽培のいずれも植物全体に比べ根に放射能が多く存在した。試験終了時の土壌及び水耕液に存在した放射能は、大部分が親化合物であった。土壌及び水耕液と同様に、根及び植物体にも代謝物 B が存在したが、親化合物に比べ少量であった。(参照 2)

表 2 わた植物体及び土壌又は水耕液中放射能分布 (mg/kg)

	試料	トリアゾ ホス	代謝物 B	代謝物 C	未同定 代謝物
土壌栽培	根	0.9	0.02	0.04	—
	植物体	0.04	0.01	—	0.1
	土壌 (0~10 cm 深)	0.05	0.001	0.001	—
	土壌 (10~20 cm 深)	0.05	0.002	0.001	—
	土壌 (20~30 cm 深)	0.02	0.002	—	—
水耕栽培	根	10	0.005	—	—
	植物体	4	0.05	—	—
	水耕液	1.3	0.2	—	0.4

注) — : 検出されず又はデータなし

(3) 水稻 (温室及び圃場)

乳剤に調製された[tri-¹⁴C]トリアゾホス (トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を標識) で、温室栽培又は圃場栽培の水稻 (品種不明) を処理する植物体内運命試験が実施された。

温室栽培区では、茎伸長期又は出穂期の茎葉に単回処理され、処理 1~9 週後に試料として植物体が採取された。

圃場栽培区では、4 回散布され (散布時の水稻生育時期不明)、最終散布 4、10、及び 13 週後に試料として植物体が採取された。

植物体はいずれも穂 (穀粒、もみ殻) 及びそれ以外の部位 (植物体) に分けられた。

水稻試料中放射能分布は表 3 に示されている。

温室栽培区 (茎伸長期処理) では、処理 0 日後に表面洗浄液中の放射能は 76% TAR であったが、処理 9 週後には 1.5% TAR に減少した。温室栽培区 (出穂期処理) でも、表面洗浄液中の放射能は処理 0 日後の 63% TAR から処理 8 週後の 4.2% TAR に減少した。温室栽培区では、各試料中の主要成分は親化合物であった。

圃場栽培区では、穀粒に存在した放射能はごく少量 (不検出又は 0.05% TAR) であった。各試料中の主要成分は親化合物及び代謝物 B であった。(参照 2)

表3 水稻試料中放射能分布 (%TAR)

	試料採取日 ¹⁾	試料 ²⁾	トリアゾホス	代謝物 B	代謝物 C	未同定代謝物	
温室栽培 (茎伸長期 処理)	9週	洗浄液	1.5	—	—	—	
		穀粒	—	—	—	0.6	
		もみ殻	0.08	0.02	—	—	
		植物体	30	5.4	—	—	
温室栽培 (出穂期処 理)	0週	洗浄液	63	—	—	—	
		穂	3.7	—	—	—	
		植物体	19	—	—	—	
	1週	洗浄液	23	0.2	—	—	
		穂	16	0.16	—	—	
		植物体	11	1.7	—	—	
	8週	洗浄液	4.2	0.07	0.06	—	
		穀粒	0.03	0.02	—	0.65	
		もみ殻	3.2	0.09	0.001	0.02	
		植物体	18	5.8	0.39	—	
	圃場栽培	4週	洗浄液	0.05	0.005	0.003	—
			穀粒	—	0.02	—	0.62
もみ殻			5.29	0.22	0.07	0.09	
植物体			0.54	1.04	—	0.42	
根			0.06	0.06	—	—	
10週		洗浄液	0.02	0.01	—	—	
		穀粒	—	—	—	0.02	
		もみ殻	0.1	0.02	—	—	
		植物体	0.09	0.29	—	0.07	
13週		根	0.14	0.18	—	—	
		洗浄液	0.01	0.02	—	—	
		穀粒	0.005	0.005	—	0.03	
		もみ殻	0.21	0.03	—	—	
		植物体	0.03	0.08	—	—	
根		0.36	0.55	—	—		

注) — : 検出されず又はデータなし

1) 試料採取日: 処理後(圃場試験では最終処理後)日数(週)

2) 洗浄液: 植物体表面洗浄液、植物体: 穂(穀粒、もみ殻)、根以外の部位

(4) 水稻(移行試験)

水稻(品種、生育時期不明)を、[tri-¹⁴C]トリアゾホス(トリアゾール環の3及び5位の炭素を標識)を水層に0.5 mg 添加した湛水土壌(湛水深10 cm、1日に2 cm ずつ入れ替え)で栽培し、又は1.67 mg/L 添加した水耕液で水耕栽培して、移行試験が実施された。それぞれ7日間栽培した後に植物体及び土壌又は水耕液を採取し、試料とした。

水稻植物体及び土壌又は水耕液の放射能分布は表4に示されている。

湛水土壌栽培においては土壌及び水層に、水耕栽培においては水耕液に、それぞれ放射能が多く(80%TAR以上)存在した。穂に存在した放射能は、いずれ

の栽培区も 0.5% TAR 未満であった。湛水土壌における水層及び水耕液中の主要成分は、親化合物及び代謝物 B であった。(参照 2)

表 4 水稻植物体及び土壌又は水耕液中放射能分布 (%TAR)

	試料	総残留放射能	トリアゾホス	代謝物 B	代謝物 C	未同定代謝物
湛水土壌栽培	根	0.06	0.04	0.02	0.005	
	植物体	0.15	0.12	0.03	—	0.007
	穂	0.06	0.05	0.02	—	—
	水層	82	9.9	72	—	—
	水層+土壌	17.4	8	—	1.8	3.4
水耕栽培	根	7.7	6.95	0.41	0.09	0.22
	植物体	2.2	1.97	0.17	0.01	0.04
	穂	0.4	0.37	0.01	0.001	0.06
	水耕液	83	39	36.6	1.2	6.2

注) — : 検出されず又はデータなし

(5) ねぎ (移行試験)

乳剤に調製した [tri-¹⁴C] トリアゾホス (トリアゾール環の 5 位の炭素を標識) を 480 又は 960 g ai/ha の用量で散布した壤土又は砂土にねぎを植え付けて、散布 90 日後に採取したねぎ植物体及び土壌を試料として、移行試験が実施された。

ねぎ及び土壌試料中の放射能分布は、表 5 に示されている。ねぎ植物体中には、放射能は検出されなかった。土壌中には、親化合物、代謝物 B、C 及び尿素と考えられる物質が検出された。(参照 2)

植物体内におけるトリアゾホスの主要代謝経路は、親化合物又はその酸化によるオキソ体 (代謝物 C) の P-O 結合の加水分解による代謝物 B の生成であると考えられた。

表5 ねぎ及び土壌試料中放射能分布 (%TAR)

土壌	処理量 (g ai/ha)	試料	トリアゾ ホス	代謝物 B	代謝物 C	尿素
壤土	480	ねぎ	—	—	—	—
		土壌 0~10 cm	0.92	0.42	0.50	—
		10~20 cm	/	/	/	/
		20~30 cm	0.14	0.05	0.10	—
	960	ねぎ	—	—	—	—
		土壌 0~10 cm	2.2	1.0	0.8	—
		10~20 cm	0.09	0.05	0.08	0.04
		20~30 cm	0.02	0.02	0.02	—
砂土	480	ねぎ	—	—	—	—
		土壌 0~10 cm	0.10	0.02	0.01	—
		10~20 cm	/	/	/	/
		20~30 cm	/	/	/	/
	960	ねぎ	—	—	—	—
		土壌 0~10 cm	1.80	0.2	0.4	—
		10~20 cm	0.22	0.04	0.06	—
		20~30 cm	0.01	0.01	0.01	0.01

注) — : 検出されず 斜線 : 分析不能

3. 土壌中運命試験

好氣的土壌（圃場）からの消失半減期は 6~12 日、水/底質系からの消失半減期は、水相からの消失が 3 日未満、系全体からの消失が 11 日未満であった。（参照 5）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

加水分解試験では、20℃の pH 5、7 及び 9 における推定半減期は、それぞれ 296、55 及び 35 日と算出された。25℃の pH 5、7 及び 9 における推定半減期は、それぞれ 134、30 及び 19 日と算出された。（参照 2）

(2) 水中光分解試験

滅菌酢酸緩衝液中で、25℃でキセノン光を 166 時間照射した光分解試験では、推定半減期は 392 日と算出された。（参照 2）

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. 作物等残留試験

(1) 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。

(2) 乳汁移行試験

泌乳期ホルスタイン種ウシ（一群一頭）に、トリアゾホスを混餌投与する乳汁移行試験が実施された。

3頭のホルスタインに100 mg/頭/日で2日間トリアゾホスを混餌投与し、7日後から1頭ずつそれぞれ0、50及び100 mg/頭/日（それぞれ0、2.38及び4.76 ppm混餌相当量）で7日間混餌投与した。

投与期間中搾乳された乳汁及び最終投与24時間後の組織におけるトリアゾホスの残留量は、いずれも定量限界未満（乳汁中：0.05 mg/kg 未満、組織中：0.01 mg/kg 未満）であった。（参照2）

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（原体）

トリアゾホスの急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表6に示されている。感受性に性差は認められなかった。ラット、マウス及びモルモットで認められた症状は、振戦、腹臥位、筋振戦、強直性痙攣、呼吸促迫、努力性呼吸、流涙、流涎、跳躍攣縮、平衡消失、後肢麻痺等、イヌで認められた症状は、拒食、嘔吐、吐き気、下痢、流涎、振戦、異常歩行、努力性呼吸、縮瞳及び平衡消失が認められた。（参照3）

表6 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)	
		雄	雌
経口	Wistar ラット	/	82
	Wistar ラット	68	64
	Wistar ラット	/	48
	Wistar ラット	/	66
	Wistar ラット	/	57
	Wistar ラット	59	/
	NMRI マウス	31	29
	NMRI マウス	76	41
	Pirbright White モルモット	26	35
	ビーグル犬	>800	~500
経皮	Wistar ラット	>2,000	1,000
	Wistar ラット	/	1,100
腹腔内	Wistar ラット	57	61
	Wistar ラット	/	107
	NMRI マウス	46	37
皮下	Wistar ラット	280	/
	Wistar ラット	/	150
	NMRI マウス	90	68
吸入		LC ₅₀ (mg/L)	
	Wistar ラット	/	0.56
	Wistar ラット	0.61	0.45

注) 斜線: データなし 試験動物の匹数不明

(2) 急性毒性試験 (代謝物)

トリアゾホスの代謝物 B の急性経口毒性試験が実施された。結果は表 7 に示されている。(参照 3)

表7 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

検体	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 B	Wistar ラット [1986年]	>5,000	>5,000	自発運動低下、異常歩行、脇腹萎縮、うずくまり姿勢 死亡例なし

注) 試験動物の匹数不明

(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ①

白色レグホン種ニワトリ(一群雌6羽)を用いた強制経口(原体:0及び25 mg/kg 体重、溶媒:ゴマ油)投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

トリアゾホス投与群は2群設け、両群とも21日間隔で2回、トリアゾホスが投与されたが、一方の群には、解毒剤としてアトロピン (10 mg/kg 体重) 及び塩酸オビドキシム (4 mg/kg 体重) が、トリアゾホス投与前に1回及び投与後に4~5回、腹腔内投与された。また、陽性対照群 (雌6羽) として、TOCP (500 mg/kg 体重) が単回投与された。

トリアゾホス初回投与後21日間に、解毒剤投与群及びトリアゾホス単独投与群で1例ずつ、トリアゾホス2回目投与後には、解毒剤投与群で2例、トリアゾホス単独投与群で3例に死亡が認められた。

TOCP投与群では、3例が死亡又は状態が悪化したために切迫と殺された。

解毒剤投与群、TOCP投与群及びトリアゾホス単独投与群いずれも、投与3日以内に重度の流涎、呼吸促迫、平衡障害、伸筋攣縮、側臥位及び円背位が初回および2回目投与後に認められたが、解毒剤投与群では症状が緩和された。TOCP投与群及びトリアゾホス投与群では試験期間中に体重減少が認められた。TOCP投与群では、投与12日後から平衡障害、麻痺、摂餌量減少及びうずくまり姿勢症状が認められた。

組織学的検査において、トリアゾホス投与群 (2群) では、検体投与に関連する変化は認められなかった。TOCP投与群では、脊髄で軸索腫大、限局性グリア細胞増殖、散発性の脱髄の遅発性神経毒性を示す所見が認められた。

本試験条件下で、トリアゾホスには遅発性神経毒性はないものと考えられた。
(参照3) [参照3 (JMPP) : 23~24頁]

(4) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ②

白色レグホン種ニワトリ (投与群: 雌20羽、対照群: 雌6羽) を用いた、強制経口 (原体: 0及び50 mg/kg 体重、溶媒: ゴマ油) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

検体及び溶媒は、21日間隔で2回投与された。トリアゾホス投与群には、解毒剤として硫酸アトロピン (10 mg/kg 体重) 及びPAM (75 mg/kg 体重) がトリアゾホス投与前後に腹腔内投与された。また、陽性対照群 (雌6羽) として、TOCP (500 mg/kg 体重) を単回強制経口投与する群が設けられ、23日目にと殺された。ChE及びNTE活性は測定されなかった。

トリアゾホス投与群では、初回投与後2日以内に9例、2回目投与後に6例がコリン作動性の症状を呈して死亡し、1例が投与後38日で体重減少のため切迫と殺された。同群では体重及び摂餌量減少が認められた。神経組織の肉眼的病理検査での毒性所見及び運動障害は認められなかったが、組織学的検査では、2回目投与後の死亡例7例 (切迫と殺1例を含む) 中1例で軽微な斑状分解産物を伴うミエリン鞘の膨化が腰髄に認められ、別の1例では軽微な限局性グリア細胞増生が大脳皮質に認められた。試験終了時まで生存した個体では、1例で投与35日から投与終了時まで軽度な運動失調及び胸髄のミエリン鞘の斑状分解産物

が、同様の病理組織学的変化が腰髄に認められた別の 1 例で投与後 28 日より持続的・進行性の運動失調が、さらに別の 1 例で運動障害はないものの、大脳皮質における軽微なグリア細胞増生、グリア細胞結節及び血管周囲細胞浸潤が認められた。検査個体数は少なかったものの、これらから、トリアゾホスが遅発性神経毒性を有すると考えられた。

TOCP 投与群では、投与後 8～14 日に進行性の運動失調が認められ、と殺時には麻痺が認められた。神経病理組織学的検査では腰髄、胸髄又は坐骨神経に軽度から中程度のミエリン鞘の斑状変性産物が、大脳皮質に軽微から軽度な限局性グリア細胞増生並びに大脳、脊髄及び末梢神経に囲管性細胞浸潤が認められた。(参照 3)

(5) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ③

白色レグホン種ニワトリ (投与群：雌 15 羽、対照群：雌 6 羽) を用いた、強制経口 (原体：0 及び 12 mg/kg 体重、溶媒：ゴマ油) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

検体及び溶媒は、21 日間隔で 2 回投与された。トリアゾホス投与群には、解毒剤として硫酸アトロピン (10 mg/kg 体重) 及び PAM (投与量不明) がトリアゾホス投与前後に腹腔内投与された。また、陽性対照群 (雌 6 羽) として、TOCP (500 mg/kg 体重) を単回強制経口投与する群が設けられ、21 日後か 23 日後にと殺された。ChE 及び NTE 活性は測定されなかった。

トリアゾホス投与群では、死亡例は認められなかった。同群では投与開始 1～3 日目にうずくまり姿勢、自発運動量低下、羽の逆立て行動、歩行失調が認められた。神経組織病理学的検査では、7 例に一致する軽微から中程度の大脳半球の囲管性細胞浸潤が観察された。しかし、大脳半球の血管周囲の円形細胞浸潤は、対照群にも認められ、トリアゾホス群における発生頻度が陽性対照である TOCP よりも高いことから、有機リンの毒性ではなく、自然発生性のものと考えられると JMPR では判断されている。

TOCP 投与群では、死亡例は認められず、運動失調、麻痺、胸部脊髄のトルビード様軸索腫大、神経線維の球状分解物等が認められた。

本試験条件下では、トリアゾホスが遅発性神経毒性を示すか否か結論することはできなかった。(参照 3)

(6) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ④

白色レグホン種ニワトリ (一群雌 15 羽) を用いた、強制経口 (原体：0、2.5、5 及び 10 mg/kg 体重、溶媒：コーン油) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。別の一群 (15 羽) には、陽性対照群として、TOCP が強制経口 (750 mg/kg 体重) 投与された。解毒剤は投与されなかった。

対照群の 1 例が、死亡した (原因不明)。投与後 2 日目に TOCP 投与群の 2

例で、重度の麻痺が認められたために切迫と殺され、投与 2 時間後および 18 時間後にトリアゾホス 10 mg/kg 体重投与群の 2 例が死亡し、これらはコリン作動性の作用が原因と考えられた。

トリアゾホス 10 mg/kg 体重投与群で体重増加抑制、呼吸困難、異常姿勢、下痢、落ち着きのなさ及び不穏が、5 mg/kg 体重以上投与群で運動失調、鎮静及び恐怖行動が認められた。この 2 つの投与群において、恐怖行動、落ち着きのなさ及び不穏の症状は、1 週間後に観察された。

トリアゾホス投与群では脳 ChE 並びに脳及び脊髄 NTE 活性阻害は認められなかった。神経病理組織学的検査で、検体投与による急性遅発性毒性を示す変化は認められなかった。

TOCP 投与群では、体重増加抑制、恐怖行動、落ち着きのなさ、不穏、興奮行動、下痢、運動失調、脳及び脊髄 NTE 活性阻害が認められ、神経病理組織学的検査では軸索変性、ミエリン鞘破壊等の変化が認められた。脳 ChE 活性阻害は認められなかった。

本試験条件下で、トリアゾホスが急性遅発性神経毒性を示す証拠は得られなかった。(参照 3)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ヒマラヤウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。皮膚刺激性試験では、原体を希釈せずに投与した群の大部分が死亡したため、刺激性が正確に評価されなかった。1 及び 10%希釈投与群では、ごく軽微な皮膚刺激性が認められた。眼刺激性試験では、軽微な刺激性が認められたが、原体を希釈せずに投与した群で、1 例が死亡した。

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

NZW ウサギを用いて、代謝物 B の眼刺激性試験が実施された。代謝物 B は、軽微な眼刺激性が認められた。(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

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1、20 及び 400 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、0、20 及び 400 ppm 投与群は、それぞれ別に 1 群が設けられ、90 日間投与後、4 週間基礎飼料が給餌され、回復群とされた。

本試験において死亡例はなかった。400 ppm 投与群の雌雄で Hb、MCHC、Ure 及び Glu 減少並びに WBC、リン、カリウム及び TP 増加が、雄で PLT 増加が、雌で RBC、MCV 及び MCH 減少、PT 短縮並びに T.Chol 及び HDLP 増加が認められたが、Wistar ラットで認められる変動範囲内であり、関連する病理

所見は認められなかった。

赤血球 ChE 活性が、20 及び 400 ppm 投与群の雌でそれぞれ 41 及び 45% 阻害された。雄ではいずれの投与群でも統計学的に有意な阻害は認められなかった。

脳 ChE 活性が、400 ppm 投与群の雌で 35% 阻害され、同群の雄では 12% 阻害された。

回復群では、回復期間終了時に検体投与による変化は認められなかった。

本試験において、400 ppm 投与群の雄で Hb 減少等が、20 ppm 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 20 ppm (1.5 mg/kg 体重/日)、雌で 1 ppm (0.08 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1、3、10 及び 200/400 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において死亡例はなかった。200/400 ppm 投与群の雌で軽度の体重増加及び摂餌量増加が、同群の雄で食餌効率が減少した。

200/400 ppm 投与群では、赤血球 ChE 活性が雌雄とも 69% 阻害され、脳 ChE 活性は雄で 44%、雌で 87% 阻害された。

本試験において、200/400 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 (0.5 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 (マウス)

MNRKf マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、80、160 及び 320 ppm、溶媒 : ゴマ油) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において死亡例はなかった。320 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量³増加 (雄の絶対重量増加は有意差なし) が認められた。

赤血球 ChE 活性が、320 ppm 投与群の雄及び雌でそれぞれ 45 及び 50%、160 ppm 投与群の雄及び雌でそれぞれ 41 及び 44%、80 ppm 投与群の雌で 44% 阻害された。

脳 ChE 活性が、320 ppm 投与群の雄及び雌でそれぞれ 39 及び 44% 阻害された。

本試験において、160 ppm 以上投与群の雄及び 80 ppm 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 80 ppm (12 mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (3.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

² 200 ppm 投与群は、投与開始 6 週以降、投与量を 400 ppm に変更した。

³ 体重比重量を比重量という (以下同じ)

(4) 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、0.3、9 及び 270/180 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与終了後、0 及び 9 ppm 投与群の雌雄 2 匹ずつに 4 週間基礎飼料が給餌され、回復群とされた。

各投与群で認められた毒性所見は、表 8 に示されている。

脳 ChE 活性が、270/180 ppm 投与群の雄で 10%、雌で 9% 阻害された。

回復期間終了時に、回復群で認められた変化は、赤血球 ChE 活性阻害であり、9 ppm 投与群 (雌雄で各 2 匹検査) の雄で 25%、雌で 52% 阻害された。

本試験において、9 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 0.3 ppm (雄: 0.01 mg/kg 体重/日、雌: 0.01 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 8 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
270/180 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (2 例) ・下痢、嘔吐、流涎、活動低下、振戦 ・体重及び摂餌量減少 ・Hb 減少・ALT、ALP、GGT、OCT 増加、A/G 比変化、TP、Glu、HDLC、PL、カルシウム、ナトリウム、カリウム減少 ・十二指腸壁肥厚 ・空腸壁肥厚 ・十二指腸壁肥大 ・頬骨腺の炎症性変化又は変性 ・左心室乳頭筋鈣質沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (1 例) ・下痢、嘔吐、流涎、活動低下 ・体重及び摂餌量減少 ・Hb 減少 ・ALT、ALP、GGT、OCT 増加、A/G 比変化、TP、Glu、HDLC、PL、カルシウム、ナトリウム、カリウム減少 ・十二指腸壁肥厚 ・十二指腸壁肥大
9 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上)
0.3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 22日間亜急性毒性試験 (サル)

アカゲザル (一群雌雄各 1 匹) を用いた強制経口 (原体: 0.025 及び 0.05 mg/kg 体重/日、溶媒: 2% デンプン懸濁液) 投与による 22 日間亜急性毒性試験が実施された。

0.05 mg/kg 体重/日投与群の雄では、摂餌量が減少した。同群の雄では体重に変化は認められず、同群の雌ではわずかに (4%) 増加した。0.025 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では、試験開始時に比べ、体重が減少 (雄で 2.6%、雌で 15%) した。

⁴ 270 ppm 投与群は、投与開始 33 日後に投与量を 180 ppm に変更した。

赤血球 ChE 活性阻害は認められなかった。脳 ChE 活性は測定されなかった。
本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 0.05 mg/kg 体重/日
であると考えられた。(参照 3)

(6) 30 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた経皮 (原体: 0、0.5、5 及び 50 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週、溶媒: ゴマ油) 投与による 30~31 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。各群の雌雄各 5 匹は、投与終了後 28~29 日無処理で飼育され、回復群とされた。

投与群に死亡例はなく、対照群の雄 1 例が死亡した。

50 mg/kg 体重/日投与群の雄で ALT 増加及び TG 減少が、同群の雌及び 5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で Glu 及び Ure 増加が認められた。5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で副腎絶対及び比重量増加が認められた。

赤血球 ChE 活性は、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で阻害され、50 mg/kg 体重/日投与群の雄及び雌でそれぞれ 84 及び 91%、5 mg/kg 体重/日投与群の雄及び雌で 20 及び 50% 阻害された。

脳 ChE 活性は、50 mg/kg 体重/日投与群の雄及び雌でそれぞれ 26 及び 46% 阻害された。

回復群では、回復期間終了時に副腎重量の変化及び皮膚の角化亢進等が認められた。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (>20%) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

(7) 28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた吸入 (原体: 0、0.001、0.0049 及び 0.027 mg/L、鼻部、6 時間/日、5 日/週) 暴露による 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。各群雌雄各 5 匹は、暴露期間終了後も 4 週間無処理で飼育し、回復群とした。

0.027 mg/L 暴露群の雌 1 例が死亡したが、原因不明の呼吸器出血によるものであり、検体投与が原因ではないと考えられた。

赤血球 ChE 活性が、0.027 mg/L 暴露群の雄及び雌でそれぞれ 73 及び 82% 阻害され、0.0049 mg/L 暴露群の雌で 28% 阻害された。

脳 ChE 活性が、0.027 mg/L 暴露群の雄で 22% 阻害されたが、雌では脳 ChE 活性阻害は認められなかった。

本試験において、0.027 mg/L 暴露群の雄及び 0.0049 mg/L 以上暴露群の雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) が認められたので、無毒性量は雄で 0.0049 mg/L、雌で 0.001 mg/L であると考えられた。(参照 3)

(8) 90日間亜急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)

白色レグホン種ニワトリ(一群雌10羽)を用いた混餌(原体:0、50、110及び250ppm)投与による90日間亜急性遅発性神経毒性試験が実施された。また、比較のため、ニワトリ(一群雌10羽)にTOCPを90日間強制経口(原体:0、10、20及び50mg/kg体重/日)投与する試験も実施された。TOCP50mg/kg体重/日投与群のみ、運動失調を伴う顕著な神経症状が認められたため、28日間で投与が中断された。赤血球及び脳ChE活性は測定されなかった。また、TOCP投与群のみNTE活性が測定された。対照群の1例が体重減少を示して死亡した。250ppm投与群の1例が体重減少及び遅発性神経毒性に特徴的な症状(自発運動低下、起立不能等)を示して死亡した。

250ppm投与群で摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた。同群で認められた死亡個体では、頸髄、胸髄、腰髄及び脛骨神経で軸索の損傷並びに軽度なミエリン鞘の変化が認められた。また、同群の別の1例では、試験期間中、軽微な協調運動障害、よろめき等の運動障害が認められ、神経病理組織学的検査で、頸髄、胸髄及び腰髄に軸索及びミエリン鞘の損傷が認められた。

TOCP投与群では、20mg/kg体重/日投与群の脊髄及び末梢神経で、TOCP投与時に認められる典型的な神経所見が認められた。運動失調は認められなかったが、NTE活性は脳で77%、脊髄で70%阻害された。10mg/kg体重/日投与群では、病理組織学的所見は認められなかったが、NTE活性は脳で63%、脊髄で50%阻害され、統計学的に有意であった。なお、50mg/kg体重/日投与群では比較できる対照群がなかったものの、NTE活性は脳及び脊髄の阻害率はそれぞれ93及び87%と推定された。本試験において、250ppm投与群の1例で遅発性運動機能障害等が認められたので、無毒性量は110ppm(9.6mg/kg体重/日)であると考えられた。トリアゾホスが遅発性神経毒性を有する可能性は否定できなかった。

トリアゾホス投与群及びTOCP50mg/kg体重/日投与群について、病理組織学的所見が再評価された。その結果から、トリアゾホスで認められた所見は遅発性神経毒性を示す病変ではないと結論づけられた。(参照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(一群雌雄各4~6匹)を用いた混餌(原体:0、0.2、0.4、4及び80ppm)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

80ppm投与群の雌1例が切迫と殺され、別の雌1例は試験開始106日で投与を中止した。これらの個体では、下痢が持続し、重篤な血漿及び赤血球ChE活性阻害が認められ、検体投与の影響と考えられた。

80ppm投与群の雌及び4ppm以上投与群の雄で継続的な下痢及び嘔吐が認められた。80ppm投与群の雌雄で体重増加抑制、同群の雄及び4ppm以上投与群

の雌で摂餌量減少が認められた。

赤血球 ChE 活性が、80 ppm 投与群の雌雄で 87~92%、4 ppm 投与群の雄で 24~32%阻害された。

脳 ChE 活性阻害は認められなかった。

本試験において、4 ppm 以上投与群の雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が、雌で摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.4 ppm (雌雄: 0.012 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

(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 80 匹) を用いた混餌 (原体: 0、3、27 及び 240 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。

240 ppm 投与群の雌若しくは雄又は雌雄両方に、RBC、Ht 及び Hb 減少並びに網状赤血球及び PLT 増加が認められた。

赤血球 ChE 活性は、27 ppm 以上投与群の雌雄で 20%以上阻害された。阻害率は、240 ppm 投与群の雌雄で 73~90%、27 ppm 投与群の雌雄で 48~73%であった。

脳 ChE 活性は 240 ppm 投与群の雌でのみ阻害が認められ、21~28%阻害された。

肉眼的に 240 ppm 投与群の雄で脾臓の結節性病変が、病理組織学的に 27 ppm 以上投与群の雄で脾臓の限局性又は多巣性の腺房細胞過形成が認められた。

検体投与の影響で発生が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、27 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 3 ppm (雄: 0.15 mg/kg 体重/日、雌: 0.18 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3)

(3) 2年間発がん性試験 (マウス)

NMRI マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 0、6、30 及び 150 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

150 ppm 投与群の雌雄で軽度に死亡率が増加した (統計学的有意差なし)。試験期間後半の 1 年間に死亡した雌は、ほとんどが悪性リンパ腫によるものであったが、150 ppm 投与群の雌雄とも悪性リンパ腫の発生頻度に統計学的有意差は認められず、悪性リンパ腫の発生と検体投与と関連はないと考えられた。また、その他に検体投与の影響で発生が増加した腫瘍性病変はなかった。

赤血球 ChE 活性は、150 ppm 投与群の雌雄で 41~54%、30 ppm 投与群の雌で 33~34%阻害された。脳 ChE 活性は、150 ppm 投与群の雌で 43%阻害された。

本試験において、150 ppm 投与群の雄及び 30 ppm 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 30 ppm (4.2 mg/kg 体重/日)、雌で 6 ppm (0.95 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 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 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、3、27 及び 240 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、240 ppm 投与群の雌 3 例 (F₁) で、検体投与に関連した死亡が認められた。240 ppm 投与群の P 世代雌雄で攻撃行動が、F₁ 世代雌雄及び P 世代雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が、P 世代の雌で眼球突出、運動失調、振戦及び呼吸困難が認められた。

児動物では、240 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 世代で低体重が、F₁ 世代で着床数減少及び着床後胚損失の増加が、F₂ 世代で死産数増加、生後 4 日生存率低下及び生後 21 日生存率減少が認められた。

本試験において、親動物では 240 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 240 ppm 投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で雌雄とも 27 ppm (P 世代: 1~3 mg/kg 体重/日、F₁ 世代: 1~4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 3)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 7~16 日 (精子発見日=妊娠 1 日) に混餌 (原体: 0、10、50 及び 250 ppm) 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 250 ppm (22 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)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、2、4 及び 8 mg/kg 体重/日、溶媒: ゴマ油) 投与して発生毒性試験が実施された。

8 mg/kg 体重/日投与群の 2 例及び 4 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が呼吸器及び消化器の異常で死亡した。2 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が投与時の気管損傷により死亡した。

8 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、1 例で流産が、また、別の 1 例で全胚の早期吸収が認められた。

胎児には、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 4 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高

用量 8 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)

13. 遺伝毒性試験

トリアゾホスの細菌を用いた復帰突然変異試験、酵母菌を用いた前進突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、酵母菌を用いた遺伝子転換試験、マウスを用いた小核試験、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、性染色体不分離試験及び性染色体消失試験が実施された。

結果は表 9 に示されている。伴性劣性致死試験で陽性、性染色体不分離試験で弱陽性の結果が得られた。

陽性の結果が得られたのはいずれもショウジョウバエを用いた試験であったが、ガイドラインに定められており、試験方法とともに評価法が確立している試験系である *in vitro* の試験及び哺乳動物を用いた *in vivo* の試験（小核試験）ではいずれも陰性であったことから、トリアゾホスに、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3)

表 9 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 株)	0.2~5,000 fg/7 ^o レト (+/-S9)	陰性
	前進突然変異試験	<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	1,000~4,000 fl/L (+/-S9)	陰性
	遺伝子転換試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1,000~4,000 fl/L (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	0.92~920 fl/L(+S9) 0.8~800 fl/L (-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス (骨髄細胞) (性別、系統及び匹数不明)	0.2~20 mg/kg 体重 (2回経口投与)	陰性
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ (匹数不明)	0~30 ppm (経口又は注射による投与)	陽性 ¹⁾
	性染色体不分離試験	ショウジョウバエ (匹数不明)	0~1 ppm	弱陽性
	性染色体消失試験	ショウジョウバエ (匹数不明)	投与量不明 (経口又は注射による投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下
1) 経口投与時に陽性

代謝物 B を用いた遺伝毒性試験では、細菌 (*S. typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験において TA98 株 (+S9) で陽性の結果が得られた。しかし、同じ遺伝子突然変異を指標とするほ乳類の細胞で検討されたチャイニーズハムスター

V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (*Hprt* 遺伝子座)、さらに染色体異常試験の結果は、いずれも陰性であった。(試験詳細不明) (参照 3)

14. その他の試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (ChE 活性阻害試験: ラット)

血液及び脳 ChE 活性阻害と回復性について検討するために、Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体: 0、3、10 及び 200 ppm)投与による 1 年間慢性毒性試験 (ChE 活性阻害試験)が実施された。投与終了後、各群とも 7 週間基礎飼料を給餌した(回復期間)。

200 ppm 投与群の雄 1 例が死亡した。原因は明らかにされていないが、この用量群では ChE 活性阻害が認められているので、検体投与に関連した死亡であると考えられた。10 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加が認められた。

赤血球 ChE 活性は、200 ppm 投与群の雌雄とも 73%、10 ppm 投与群の雄及び雌でそれぞれ 15 及び 20%阻害された。回復期間終了時には、各群とも赤血球 ChE 活性は回復した。

脳 ChE 活性は、回復期間終了時にのみ測定され、検体投与の影響は認められなかった。(参照 3)

(2) 解毒試験 (ラット)

Wistar ラット又は Glaxo ラットにトリアゾホスを単回経口(原体: 87 mg/kg 体重、溶媒: らっかせい油又は 10 mg/kg 体重、溶媒: 2%デンプン懸濁液)投与し、投与 1.5~10 分後に種々の解毒剤を単独で又は組み合わせて腹腔内投与して、トリアゾホスの解毒試験が実施された。

解毒剤非投与群、硫酸アトロピン単独投与群及びメチル硝酸アトロピン単独投与群に比べ、硫酸アトロピン及び PAM 投与群並びに硫酸アトロピン及び塩化オピドキシム投与群で、死亡率の低下が認められた。(参照 3)

(3) ヒト志願者における反復投与試験①

ヒト志願者(男性 1 名、41 歳)へのトリアゾホス経口投与による 4 日間反復投与試験が実施された。投与量は、1 日目は 0.012 mg/kg 体重/日、2~4 日目は 0.062 mg/kg 体重/日とした。4 日間投与後、7 日間の回復期間を置いた。

血漿 ChE 活性は、試験 3~4 日目に 20~34%阻害され、回復期間中も 14~21% 阻害された。

赤血球 ChE 活性阻害は認められなかった。

投与期間中から、被験者が頭痛を訴え、検体投与の影響と考えられ、無毒性量は設定できなかった。(参照 3)

(4) ヒト志願者における反復投与試験②

ヒト志願者（男性 2 名、女性 2 名、40～50 歳）へのトリアゾホス経口投与による反復投与試験が実施された。投与量は、0.012、0.03 及び 0.05 mg/kg 体重/日で 5 日間とした。男性には、投与終了後 2 日間の非投与期間を置いた後、0.03 mg/kg 体重/日で 5 日間投与した。さらに 2 日間非投与期間を置いた後、0.05 mg/kg 体重/日で 5 日間投与し、2 日間非投与期間を置いた。

血漿 ChE 活性は、投与前に比べ、0.05 mg/kg 体重/日投与群の男性で 40%、0.03 mg/kg 体重/日投与群の男性で 11～17%阻害され、非投与期間終了後まで完全には回復しなかった。

赤血球 ChE 活性阻害は認められなかった。

本試験において、赤血球 ChE 活性阻害に対する無毒性量は、本試験の最高用量 0.05 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

(5) ヒト志願者における反復投与試験③

ヒト志願者（男性 2 名、女性 3 名、18～23 歳）へのトリアゾホス経口（原体：0.012 mg/kg 体重/日、5 日間/週）投与による 3 週間反復投与試験が実施された。本試験条件下で、検体投与の影響は認められなかった。（参照 3）

(6) ヒト志願者における反復投与試験④

ヒト志願者（男性 3 名、女性 2 名、21～25 歳）へのトリアゾホス経口（原体：0.025 mg/kg 体重/日、5 日間/週）投与による 3 週間反復投与試験が実施された。投与終了後、1 週間の回復期間を置いた。

血漿 ChE 活性は、試験開始前に比べ男性女性とも 13～28%阻害された。

赤血球 ChE 活性は、女性で軽度（9%）な阻害が認められたが、統計学的有意差は認められなかった。

本試験において、赤血球 ChE 活性阻害に対する無毒性量は本試験で用いられた用量 0.025 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

(7) ヒト志願者における反復投与試験⑤

ヒト志願者〔男性 13 名：17～59 歳（平均 26 歳）、女性 12 名：16～51 歳（平均 28 歳）〕へのトリアゾホス経口（原体：0.0125 mg/kg 体重/日、5 日間/週）投与による 3 週間反復投与試験が実施された。投与終了後、4 週間の回復期間を置いた。

尿意切迫、疲労感、けだるさ、頭痛、喉及び鼻の痛み、下痢、嘔吐、胃腸障害の症状が訴えられた。JMPR では、これらの症状は投与によるものではなく、精神的な要因や風邪等（viral or other type of infection）によるものとしている。

男性 2 名及び女性 1 名で、試験 1 週目に急激な血漿 ChE 活性阻害が認められ、試験 6 日目に検体投与を中断した。試験 3 週目には ChE 活性が回復したため、

再び検体が投与された。

血漿 ChE 活性は、一部の被験者で 20%程度阻害されたが、別の被験者ではわずかな変化しか観察されなかった。一部の被験者では、回復期間終了時にも ChE 活性が投与開始前のレベルに回復しなかった。

赤血球 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、JMPR では 0.0125 mg/kg 体重/日であると結論されているが、食品安全委員会はずべての所見を精神的な要因や風邪等の影響であると断定できないこと、数名の被験者における検体投与が一時期中断されたことから、0.0125mg/kg 体重/日を最小毒性量であると判断した。(参照 3)

III. 食品健康影響評価

トリアゾホス (CAS No.24017-47-8) はポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。本剤について JMPR が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。参照した資料には、評価に必要な試験が記載されており、食品安全委員会では、本剤の評価は可能であると判断した。

トリアゾホスのラット及びイヌを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたトリアゾホスは、ラットではほぼ 100% 吸収されると考えられた。ラット及びイヌでは、主要排泄経路は尿中であり、主要代謝物は B であった。組織蓄積性は認められなかった。

わた、水稻及びねぎを用いた植物体内運命試験の結果、土壌から植物体への移行又は植物体内での処理部から非処理部への移行はわずかであった。

植物体内におけるトリアゾホスの主要代謝経路は、親化合物又はその酸化によるオキソ体 (代謝物 C) の P-O 結合の加水分解による代謝物 B の生成であると考えられた。植物体内における主要成分は親化合物であり、酸化による代謝物 C 及び加水分解による代謝物 B が存在したが、可食部においていずれも 10%TRR を超えなかった。

各種毒性試験結果から、トリアゾホス投与による影響として、主に ChE 活性阻害が認められたが、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をトリアゾホス (親化合物のみ) と設定した。

JMPR の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 10 に示されている。

遅発性神経毒性試験において、運動失調等の所見が認められた。しかし、病理組織学的所見は有機リン剤によって誘発される遅発性神経毒性にみられる典型的な所見と異なり、臨床症状は ChE 活性阻害によるものと確認できなかった。NTE に関しても明確な阻害作用は認められなかった。以上より JMPR は、食品に残留する量ではトリアゾホスによって誘発された遅発性神経毒性様の症状が、ヒトにおいて引き起こされることはない判断している。

JMPR では、ヒト志願者における反復投与試験⑤ [II.14 (7)] における 0.0125mg/kg 体重/日を無毒性量とし、それを根拠として、一日摂取許容量 (ADI) を設定している。しかしながら、本試験で観察された全ての所見を精神的な要因や風邪等の理由で投与の影響ではないと判断できないこと、数名の被験者における検体投与が一時期中断されたことから、食品安全委員会は、0.0125mg/kg 体重/日を最小毒性量であると判断した。一方、ヒト志願者における反復投与試験③ [II.14 (5)] ではまったく影響が認められないことを勘案し、追加の安全係数は 3 が妥当であると判断した。

食品安全委員会は、ヒト志願者における反復投与試験⑤で得られた最小毒性量

0.0125 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 30 (ヒトの試験であるため種差 1、
個体差 10、追加 3) で除した 0.00041 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.00041 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	反復投与試験
(動物種)	ヒト
(期間)	3 週間
(投与方法)	経口
(最小毒性量)	0.0125 mg/kg 体重/日
(安全係数)	30

表 10 JMPR における評価結果及び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) ^D	
			JMPR	食品安全委員会
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、1、20、400 ppm 雄：0、0.07、1.5、 31 雌：0、0.08、1.6、 36	雄：1.5 雌：0.08 雄：Hb 減少等 雌：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上)	雄：1.5 雌：0.08 雄：Hb 減少等 雌：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
	90 日間 亜急性 毒性試験 ②	0、1、3、10、 200/400 ppm 0、0.05、0.15、 0.5、10/20	雌雄：0.5 雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	雌雄：0.5 雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、3、27、240 ppm 雄：0.15、1.3、12 雌：0.18、1.6、15	雄：0.15 雌：0.18 雌雄：赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上) 等 (発がん性は認められ ない)	雄：0.15 雌：0.18 雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上) 等 (発がん性は認められ ない)
	2 世代 繁殖試験	0、3、27、240 ppm P 世代： 0、0.2~0.3、 1~3、12~25 F ₁ 世代： 0、0.1~0.4、 1~4、12~35	親動物及び児動物 P 世代：1~3 F ₁ 世代：1~4 親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物：低体重等 (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物及び児動物 P 世代：1~3 F ₁ 世代：1~4 親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物：低体重等 (繁殖能に対する影響は 認められない)
	発生毒性 試験	0、10、50、250 ppm 0、0.87、4.2、22	母動物及び胎児：22 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：22 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、20、80、160、 320 ppm 雄：0、3.1、12、 25、51 雌：0、3.3、13、 28、57	雄：12 雌：3.3 雌雄：赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上)	雄：12 雌：3.3 雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			JMPR	食品安全委員会
	2年間 発がん性 試験	0、6、30、150 ppm	雄：4.2 雌：0.95	雄：4.2 雌：0.95
		雄：0、0.83、4.2、 20 雌：0、0.95、4.9、 24	雌雄：赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上) (発がん性は認められ ない)	雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上) (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、2、4、8	母動物：4 胎児：8 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：4 胎児：8 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、9、270/180 ppm	雄：0.01 雌：0.01	雄：0.01 雌：0.01
	1年間 慢性毒性 試験	雄：0、0.01、 0.28、6 雌：0、0.01、 0.3、6.5	雌雄：赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上)	雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上)
	3週間 反復投与 試験	0、0.2、0.4、4、80 ppm	雄：0.012 雌：0.012	雄：0.012 雌：0.012
		雄：0、0.007、 0.012、0.13、2.4 雌：0、0.006、 0.012、0.14、2.7	雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上) 雌：摂餌量減少	雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 雌：摂餌量減少
ヒト	3週間 反復投与 試験	0.0125	男性及び女性：0.0125 男性及び女性：毒性所見 なし	男性及び女性：— 男性及び女性：下痢、嘔 吐、胃腸障害等
ADI			NOAEL：0.0125 SF：10 ADI：0.001	LOAEL：0.0125 SF：30 ADI：0.00041
ADI 設定根拠資料			ヒト3週間反復投与試験	ヒト3週間反復投与試験

注) —：無毒性量は設定できない
NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	Triazole	1-phenyl-3-hydroxy-1,2,4-triazole
C	P=O analogue (O-Triazophos)	<i>O,O</i> -diethyl- <i>O</i> -1-phenyl-1 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-yl phosphate
D	—	phenylsemicarbazide
E	—	semicarbazide

— : 参照資料中に記載がなく不明

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (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)]
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ダーゼ (γ -GTP)]
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン量
HDLP	高密度リポタンパク質コレステロール
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	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NTE	神経障害標的エステラーゼ
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
PAM	プラリドキシム
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TOCP	リン酸トリ- <i>o</i> -クレジル
Ure	尿素
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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 JMPR : “Triazophos” Pesticide residues in food—2007 evaluations. Part I. Residues. p1349~1373 (2008)
- 3 JMPR : “Triazophos” , Pesticide residues in food 2002 evaluations. Part II. Toxicological. nos 1006 on INCHEM (2003)
- 4 食品健康影響評価について（平成 21 年 2 月 9 日付け厚生労働省発食安第 0209006 号）
- 5 The e-Pesticide Manual (14th edition) ver.4.0 (British Crop Protection Council) : 842 Triazophos

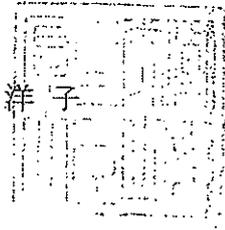
2

3

厚生労働省発食安0908第7号
平成23年9月8日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



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

フルオピコリド

平成23年10月11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23年9月8日付け厚生労働省発食安0908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項の規定に基づくフルオピコリドに係る食品規格（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)

フルオピコリド

今般の残留基準値の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたこと及び関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、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：フルオピコリド [Fluopicolide (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

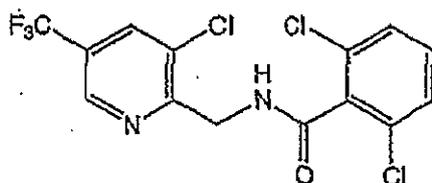
ベンズアミド骨格を有する殺菌剤である。作用機構は不明であるが、電子伝達系阻害、エネルギーの代謝障害（リン酸化の脱共役）、セルロース生合成阻害等とは異なると考えられている。

(3) 化学名：

2,6-dichloro-*N*-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridylmethyl]benzamide
(IUPAC)

2,6-dichloro-*N*-[[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]methyl]
benzamide
(CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{14}H_8Cl_3F_3N_2O$

分子量 383.6

水溶解度 3.02mg/L (20°C)

分配係数 $\log_{10}P_{ow}=3.26$ (22±1°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

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

また、さといも、かんしょ等に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

(1) 国内における使用方法

①5.5%フルオピコリド・55.5%プロパモカルブ塩酸塩フロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍率	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルオピコリドを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	疫病	200~250倍	25L/10a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内
		800~1000倍	100~300L/10a				

②33.0%フルオピコリド・12.0%ベンチアバリカルブイソプロピルフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍率	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルオピコリドを含む農薬の総使用回数
トマト ミニトマト	疫病	5000倍	100~300L/10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
きゅうり はくさい たまねぎ	べと病			3000倍			

(2) 海外における使用方法

①4.44%フルオピコリド・66.7%ホセチル顆粒水和剤(チェコ共和国)

作物名	適用病害虫名	使用量	散布濃度	使用時期	使用方法	本剤の使用回数
ぶどう	べと病	0.133kg ai/ha	0.133kg ai/hL	収穫21日前まで	散布	3回以内

②39. 5%フルオピコリドフロアブル(米国)

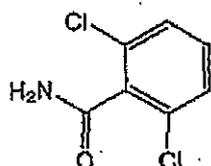
作物名	適用病害虫名	使用量	使用液量	使用時期	使用方法	本剤の使用回数		
ぶどう	べと病	100-140 g ai/ha (合計 420g ai/ha/作期)	散布： 190-470 L/ha	収穫 21日前まで	散布、 空中散布	4回以内		
鱗茎菜類	灰色腐敗病 べと病		空中散布： 47 L/ha	散布： 190-940 L/ha (※カリフォルニア, NY, ハワイ 190-470 L/ha) 空中散布： 47 L/ha			収穫 2日前まで	
うり科野菜	べと病 疫病 CrownRot		散布： 190-940 L/ha (※カリフォルニア, NY, ハワイ 190-470 L/ha) 空中散布： 47 L/ha					収穫 2日前まで
果菜類 (うり科を除く)	疫病							
葉菜類 (あぶらな属を除く)	べと病 白さび病		散布： 190-940 L/ha (※カリフォルニア, NY, ハワイ 190-470 L/ha) 空中散布： 47 L/ha	収穫 2日前まで				
あぶらな属野菜 (葉菜を含む) ※カリフォルニアとNYを除く	べと病 苗立枯病 疫病						散布： 190-940 L/ha (※カリフォルニア, NY, ハワイ 190-470 L/ha) 空中散布： 47 L/ha	収穫 2日前まで
あぶらな属野菜 (結球、花蕾及び茎) ※カリフォルニアとNYのみ	べと病 苗立枯病 疫病		散布： 190-940 L/ha (※カリフォルニア, NY, ハワイ 190-470 L/ha) 空中散布： 47 L/ha	収穫 2日前まで				
根菜類 ※カリフォルニアとNYを除く	Pythium Diseases						散布： 190-470 L/ha 空中散布： 47 L/ha	収穫 7日前まで
根菜類 (にんじん、ばれいし よ、てんさいを除く) ※カリフォルニアとNYのみ	Cavity Spot Root Dieback		散布： 190-470 L/ha 空中散布： 47 L/ha	収穫 7日前まで				
かんしょ ※カリフォルニアとNYのみ	疫病 Pink Rot						散布： 190-470 L/ha 空中散布： 47 L/ha	収穫 7日前まで
ばれいしよ ※カリフォルニアとNYを除く	疫病 Pink Rot	散布： 190-470 L/ha 空中散布： 47 L/ha	収穫 7日前まで					
にんじん ※カリフォルニアとNYを除く	Cavity Spot Root Dieback			140g ai/ha (合計 420g ai/ha/作期)	畝間散布： 47-94 L/ha 側方散布： 190-380 L/ha	畝間散布、 側方散布		

3. 作物残留試験

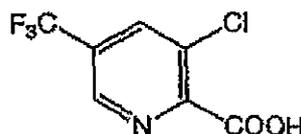
(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

- ・フルオピコリド
- ・2,6-ジクロロベンズアミド (以下、代謝物M1 という)
- ・3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸 (以下、代謝物M2 という)



代謝物M1



代謝物M2

②分析法の概要

試料からアセトニトリル・水 (9 : 1) 混液で抽出する。ヘキサンを加えて振とうし、フルオピコリド(親化合物)はヘキサン層に、代謝物M1 及びM2 は水層に分配する。ヘキサン層は、シリカゲルカラム及びアミノプロピルシリル化シリカゲル (NH₂) カラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。水層は、アルカリ性として酢酸エチル・ヘキサン混液を加えて振とうし、代謝物M1 を有機溶媒層に、代謝物M2 を水層に分配する。有機溶媒層は、シリカゲルカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。水層は、酸性として酢酸エチル・ヘキサン混液に転溶し、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

又は、試料からアセトニトリル・水 (9 : 1) 混液で抽出する。アルカリ性下酢酸エチル・ヘキサン (7 : 3) 混液を加えて振とうし、フルオピコリド(親化合物)及び代謝物M1 は有機溶媒層に、代謝物M2 は水層に分配する。有機溶媒層は、シリカゲルカラムで精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。水層は、酸性として酢酸エチル・ヘキサン (7 : 3) 混液に転溶し、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

あるいは、試料からアセトニトリル・水 (9 : 1) 混液又は酸性下アセトン・水 (3 : 1) 混液で抽出し、そのまま又はメチル-tert-ブチルエーテル (MTBE) に転溶した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界 フルオピコリド : 0.005~0.01ppm

代謝物M1 : 0.008~0.01 ppm

代謝物M2 : 0.01 ppm

検出限界 フルオピコリド : 0.0025~0.005ppm

代謝物M1 : 0.003~0.005 ppm

代謝物M2 : 0.001~0.005 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験結果の概要については別紙 1-2 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 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフルオピコリド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。

フルオピコリド（親化合物）

無毒性量：7.9 mg/kg 体重/day

(動物種)	マウス
(投与方法)	混餌投与
(試験方法)	発がん性試験
(期間)	18 カ月間

安全係数：100

ADI：0.079 mg/kg 体重/日

代謝物 M1

無毒性量：4.5 mg/kg 体重/day

(動物種)	イヌ
(投与方法)	混餌投与
(試験方法)	慢性毒性試験
(期間)	2年間

安全係数：100

ADI：0.045 mg/kg 体重/日

マウスの発がん性試験において、3,200 ppm 投与群で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したため、マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。その結果、肝細胞増殖が誘発されたが、一過性であり、28 日間投与後に増殖は認められなかった。また、本剤投与によりフェノバルビタール投与時と同様に CYP、BROD、EROD 及び PROD の誘導を誘発することが示された。その他に、ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。その結果、フルオピコリドはラットにおいてもフェノバルビタールと類似の肝薬物代謝酵素 (CYP、BROD、EROD、PROD 及び UDPGT) を誘導することが示された。肝細胞腺腫の増加は、本剤投与による肝薬物代謝酵素の誘導及び一過性の増殖活性によるものと考えられた。本試験結果及び遺伝毒性試験結果から、肝細胞腺腫の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難いことから、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、フルオピコリドは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

5. 諸外国における状況

2009年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準はたまねぎ、ぶどう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、米国においてぶどう、はくさい等に、EUにおいてかぼちゃ、ねぎ等に、ニュージーランドにおいてばれいしょ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

フルオピコリドとする。

作物残留試験において、代謝物 M1 及び代謝物 M2 を分析対象とした試験が行われているが、代謝物 M1 及び代謝物 M2 の残留量はフルオピコリドの残留に比較し十分に低いことから、残留の規制対象には含めないこととする。

なお、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フルオピコリド及び代謝物 M1 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

フルオピコリドについて、各食品について基準値案の上限までフルオピコリド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3-1参照。

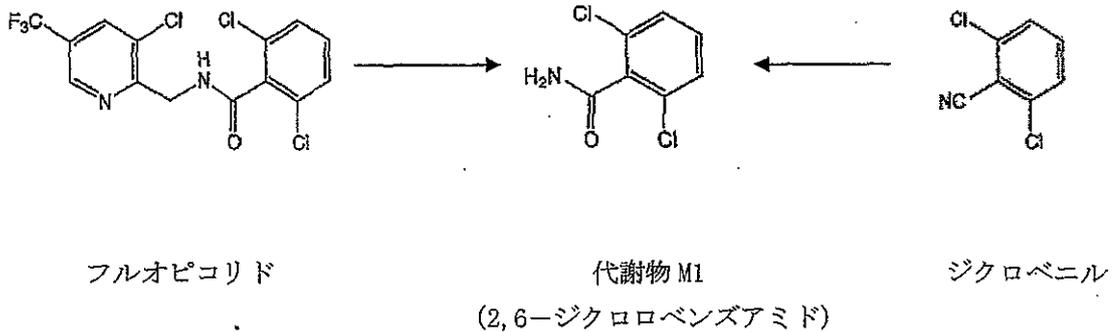
なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

フルオピコリド(親化合物)

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	43.4
幼小児 (1~6歳)	77.6
妊婦	36.3
高齢者 (65歳以上)	43.9

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。

代謝物 M1 は、同じく除草剤として農薬登録がなされているジクロベニルの代謝物でもある。



フルオピコリドとジクロベニルの共通代謝物 M1 について、各食品についてジクロベニルの残留基準値の上限まで及びフルオピコリドの基準値案の上限まで又はフルオピコリド由来の作物残留試験成績等のデータから推定される量の代謝物 M1 が残留していると仮定した場合に、国民栄養調査結果に基づき試算される、1 日当たり摂取する農薬の量（推定 1 日摂取量(EDI)）の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3-2 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。

代謝物 M1 (2,6-ジクロロベンズアミド)

	EDI/ADI (%) 注)
国民平均	27.5
幼小児 (1~6 歳)	53.8
妊婦	20.0
高齢者 (65 歳以上)	29.8

注) フルオピコリドの基準値案のみがある食品の中で、個別の作物残留試験成績等がある食品については EDI 試算、それ以外の食品については TMD I 試算を行った。

TMD I 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI 試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

ジクロベニルの残留基準値のみがある食品については、TMD I 試算を行った。

フルオピコリドの基準値案及びジクロベニルの残留基準値がある食品においては、暴露評価を行うにあたり、フルオピコリド由来及びジクロベニル由来の暴露評価に用いた数値の合計を用いた。

また、フルオピコリド又はジクロベニルの基準値を改正する際には、代謝物 M1 (2,6-ジクロロベンズアミド) の暴露評価を行うこととする。

フルオピコリド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 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【フルオピコリド/代謝物M1/代謝物M2】	
ばれいしょ (塊茎)	2	5.5%フロアブル	300倍散布 200, 240L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:<0.01/<0.009/<0.01 圃場B:<0.01/<0.009/<0.01	
ばれいしょ (塊茎)	2	5.5%フロアブル	200倍散布 25L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:<0.01/<0.009/<0.01 圃場B:<0.01/<0.009/<0.01	
ばれいしょ (茎葉)	2	33.0%フロアブル	5000倍散布 200, 300L 80, 150L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:0.81/<0.009/<0.01 圃場B:0.07/<0.009/0.02 (*3回:14日)	
たまねぎ (鱗茎)	2	33.0%フロアブル	3000倍散布 200L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:<0.01/<0.008/<0.01 圃場B:<0.01/<0.008/<0.01	
トマト (果実)	2	33.0%フロアブル	5000倍散布 300, 200, 250L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:0.53/<0.009/<0.01 (*3回:7日) 圃場B:0.13/<0.009/<0.01	
きゅうり (果実)	2	33.0%フロアブル	5000倍散布 200, 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:0.15/<0.008/<0.01 圃場B:0.26/<0.008/<0.01	

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）を複数の圃場で実施し、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係る意見具申」）

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) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

フルオピコリド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) 注1)		
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【フルオピコリド/代謝物M1/代謝物M2】	
ぶどう注2) (果実)	5	4.44% 顆粒水和剤	125g ai/ha 散布 220~1000L/ha	3回	21, 29日	圃場A:0.52*/<0.01/<0.01 (*3回, 29日) 注1)	
					21, 29日	圃場B:0.37/<0.01/<0.01	
					21, 28日	圃場C:0.32/<0.01/<0.01	
					21, 28日	圃場D:0.27/0.013/0.020 (3回, 28日)	
					21, 28日	圃場E:0.21*/<0.01/<0.01 (*3回, 28日)	
ぶどう注2) (果実)	5	4.44% 顆粒水和剤	125g ai/ha 散布 150L/ha 125, 138.3g ai/ha 散布 200, 222L/ha 125g ai/ha 散布 800, 1000L/ha	3回	21, 28日	圃場A:0.65/<0.01/<0.01	
					21, 28日	圃場B:0.28/<0.01/<0.01	
					28日	圃場C:0.38/0.041/0.022 (3回, 28日)	
					22, 28日	圃場D:0.21/0.026/0.038 (3回, 28日) ※注4)	
					22, 28日	圃場E:0.11*/<0.01/<0.017* (*3回, 28日)	
ぶどう注2) (果実)	4	4.44% 顆粒水和剤	125g ai/ha 散布 500L/ha 125, 139g ai/ha 散布 500, 556L/ha 125g ai/ha 散布 500L/ha	3回	21日	圃場A:0.50/<0.01/<0.01 圃場B:0.66/<0.01/<0.01 圃場C:0.18/<0.01/<0.01 圃場D:0.33/<0.01/<0.01	
					21日	圃場A:0.40/<0.01/<0.01 圃場B:0.21/0.016/0.025 圃場C:1.1/<0.01/<0.01 圃場D:0.21/0.019/0.020	
						圃場A:0.46/0.02/0.02 圃場B:0.16/<0.01/0.01 圃場C:0.20/<0.01/0.02※ 圃場D:0.32/0.03/0.04 圃場E:0.97/0.02/<0.01※ 圃場F:0.54/0.02/0.06	
ぶどう注2) (果実)	4	4.44% 顆粒水和剤	125g ai/ha 散布 300~1000L/ha	3回	21日	圃場A:0.44/<0.01/<0.01 圃場B:0.38/<0.01/<0.01 圃場C:0.48/0.010/<0.01 圃場D:0.32/<0.01/0.011 圃場E:0.20/<0.01/<0.01	
					20日注3)	圃場A:0.69/<0.01/<0.01 (3回, 20日) (#) 注3)	
						21日	圃場B:0.15/<0.01/<0.01 圃場C:1.2/0.037/0.018
ぶどう注2) (果実)	5	9.45% サスポエマル ション製剤	133g ai/ha 散布 150~1000L/ha	3回	22日	圃場D:0.11/0.015/0.015 (3回, 22日) ※	
					21日	圃場E:0.39/0.014/0.048	
					7月	圃場A:0.05/<0.01/<0.01 圃場B:0.11/<0.01/<0.01 圃場C:0.03/<0.01/<0.01 圃場D:0.02/<0.01/<0.01	
						7月	圃場A:0.0/0.02/0.02 圃場B:0.0/0.010/0.03
							圃場C:0.0/0.010/0.01 圃場D:0.0/0.03/0.01 圃場E:0.2/0.04/0.02 圃場F:0.2/0.01/0.03
ブドウ注2) (果実)	6	4.44% 顆粒水和剤	125g ai/ha 散布 150L/ha 125, 138.3g ai/ha 散布 200, 222L/ha 125g ai/ha 散布 800, 1000L/ha	3回	7月	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01 圃場B:0.14/<0.01/<0.01 圃場C:0.05/<0.01/<0.01 圃場D:0.01/<0.01/<0.01 圃場E:0.01/<0.01/<0.01 圃場F:0.03/<0.01/<0.01	
					7月	圃場A:0.0/0.02/0.02 圃場B:0.0/0.010/0.03	
						圃場C:0.0/0.010/0.01 圃場D:0.0/0.03/0.01 圃場E:0.2/0.04/0.02 圃場F:0.2/0.01/0.03	
					7月	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01 圃場B:0.14/<0.01/<0.01 圃場C:0.05/<0.01/<0.01 圃場D:0.01/<0.01/<0.01 圃場E:0.01/<0.01/<0.01 圃場F:0.03/<0.01/<0.01	
						圃場A:0.0/0.02/0.02 圃場B:0.0/0.010/0.03	

農作物	試験圃場	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【フルオピコリド/代謝物M1/代謝物M2】
てん菜 (C-1)	10	480g a.i./ha フロアノキサリ	180~189g a.i./ha 1回 (1898~2017g a.i./ha) 156~224g/ha	3回	2月	■A:0.057/0.017/0.008
					2月	■B:0.054/0.008/0.005
					2月	■C:0.044/0.008/0.003
					2月	■D:0.040/0.024/0.005
					2月	■E:0.027/0.008/0.003
					2月	■F:0.027/0.008/0.005
					2月	■G:0.087/0.008/0.005
					2月	■H:0.087/0.008/0.005
					2月	■I:0.047/0.008/0.003(3回/10日)
					2月	■J:0.057/0.008/0.003
てん菜 (C-2)	10	480g a.i./ha フロアノキサリ	180~189g a.i./ha 1回 (1898~2017g a.i./ha) 156~224g/ha	3回	2月	■A:0.057/0.02/0.004
					2月	■B:0.047/0.02/0.004
					2月	■C:0.012/0.02/0.004
					2月	■D:0.010/0.02/0.006
					2月	■E:0.027/0.02/0.02
					2月	■F:0.02/0.02/0.003
					2月	■G:0.010/0.02/0.005
					2月	■H:0.03/0.02/0.003
					2月	■I:0.03/0.02/0.003
					2月	■J:0.03/0.02/0.003(3回/14日)
てん菜 (C-3)	10	480g a.i./ha フロアノキサリ	180~189g a.i./ha 1回 (1898~2017g a.i./ha) 156~224g/ha	3回	2月	■A:0.00467/0.003/0.0447(4)
					2月	■B:0.0003/0.004/0.00882
					2月	■C:0.00283/0.004/0.00161
					2月	■D:0.00872/0.004/0.00655
					2月	■E:0.003/0.004/0.002
					2月	■F:0.00645/0.004/0.002
					2月	■G:0.00519/0.004/0.002
					2月	■H:0.00614/0.004/0.00591(3回/14日)
					2月	■I:0.00433/0.004/0.00458
					2月	■J:0.00463/0.004/0.00175
てん菜 (C-4)	10	480g a.i./ha フロアノキサリ	180~189g a.i./ha 1回 (1898~2017g a.i./ha) 156~224g/ha	3回	2月	■K:0.00586/0.004/0.002
					2月	■L:0.0126/0.004/0.002(3回/9日)
					2月	■M:0.0003/0.004/0.002
					2月	■N:0.00118/0.004/0.002
					2月	■O:0.0003/0.004/0.002
					2月	■P:0.0003/0.004/0.002
					2月	■Q:0.00298/0.004/0.002
					2月	■R:0.00271/0.004/0.002
					2月	■S:0.00789/0.004/0.002
					2月	■T:0.0003/0.008/0.003
てん菜 (C-5)	10	480g a.i./ha フロアノキサリ	180~189g a.i./ha 1回 (1898~2017g a.i./ha) 156~224g/ha	3回	2月	■A:0.017/0.008/0.003
					2月	■B:0.017/0.008/0.008(3回/3日)
					2月	■C:0.05/0.008/0.008
					2月	■D:0.07/0.008/0.008
					2月	■E:2.3/0.01/0.008
クローバー ホーサン	10	480g a.i./ha フロアノキサリ	180~189g a.i./ha 1回 (1898~2017g a.i./ha) 156~224g/ha	3回	2月	■A:0.57/0.01/0.008
					2月	■B:0.77/0.008/0.008
					2月	■C:0.17/0.027/0.008(3回/3日)
					2月	■D:0.45/0.004/0.001
					2月	■E:2.28/0.00937/0.001(3回/3日)
てん菜 (空果/外果入り)	10	480g a.i./ha フロアノキサリ	180~189g a.i./ha 1回 (1898~2017g a.i./ha) 156~224g/ha	3回	2月	■A:2.45/0.004/0.001
					2月	■B:2.28/0.00937/0.001(3回/3日)
					2月	■C:2.38/0.0116/0.001
					2月	■D:0.616/0.0132/0.001
					2月	■E:4.16/0.00578/0.001
2月	■F:4.32/0.00593/0.001					
2月	■G:0.715/0.004/0.001					

農作物	試験圃場	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【フルオピコリド/代謝物M1/代謝物M2】
トウモロコシ (E1、E2、E3)	7	480g ai/l フロピコリド剤	125~140g ai/ha 散布 (E1) 125~140g ai/ha 散布 (E2) 125~140g ai/ha 散布 (E3) 125~140g ai/ha 散布	1回	2月	0.0032/0.004/0.001
					2月3日(7日)	0.0028/0.002/0.001
					2月	0.0555/0.004/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.002/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
トウモロコシ (E4)	7	480g ai/l フロピコリド剤	125~135g ai/ha 散布 (E4) 125~135g ai/ha 散布 (E4) 125~135g ai/ha 散布 (E4) 125~135g ai/ha 散布	1回	2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月3日(7日)	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
トウモロコシ (E5)	7	480g ai/l フロピコリド剤	131~141g ai/ha 散布 (E5) 131~141g ai/ha 散布 (E5) 131~141g ai/ha 散布 (E5) 131~141g ai/ha 散布	1回	2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月3日(7日)	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
トウモロコシ (E6)	7	480g ai/l フロピコリド剤	132~138g ai/ha 散布 (E6) 132~138g ai/ha 散布 (E6) 132~138g ai/ha 散布 (E6) 132~138g ai/ha 散布	1回	2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
トウモロコシ (E7)	7	480g ai/l フロピコリド剤	130~138g ai/ha 散布 (E7) 130~138g ai/ha 散布 (E7) 130~138g ai/ha 散布 (E7) 130~138g ai/ha 散布	1回	2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
トウモロコシ (E8)	7	480g ai/l フロピコリド剤	130~137g ai/ha 散布 (E8) 130~137g ai/ha 散布 (E8) 130~137g ai/ha 散布 (E8) 130~137g ai/ha 散布	1回	2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
トウモロコシ (E9)	7	480g ai/l フロピコリド剤	130~137g ai/ha 散布 (E9) 130~137g ai/ha 散布 (E9) 130~137g ai/ha 散布 (E9) 130~137g ai/ha 散布	1回	2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
トウモロコシ (E10)	7	480g ai/l フロピコリド剤	130~137g ai/ha 散布 (E10) 130~137g ai/ha 散布 (E10) 130~137g ai/ha 散布 (E10) 130~137g ai/ha 散布	1回	2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001
					2月	0.001/0.001/0.001

農作物	試験圃場	試験条件			最大残留量 (ppm) ^{注1)} 【フルオピコリド/代謝物M1/代謝物M2】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
トマト (果実)	10	480g a.i./L フロアフラグ剤	131~140g a.i./ha 2回 (1400~1420g a.i./ha) 187~190g/ha	3回	2月	圃場A:0.28/<0.01/<0.01
					2月	圃場B:0.19/<0.01/<0.01
					2月	圃場C:0.059/<0.01/<0.01
					2月	圃場D:0.17/<0.01/<0.01
					2月	圃場E:0.15/<0.01/<0.01
					2月	圃場F:0.081/<0.01/<0.01
					2月	圃場G:0.100/<0.01/<0.01
					23/5/7月	圃場H:0.19/<0.01/<0.01
					23/5/7月	圃場I:0.082/<0.01/<0.01
					2月	圃場J:0.17/<0.01/<0.01
トマト (果実)	11	480g a.i./L フロアフラグ剤	128~139g a.i./ha 2回 (1391~1401g a.i./ha) 216~217g/ha	3回	2月	圃場A:0.046/<0.005/<0.00569
					2月	圃場B:0.092/<0.005/<0.003
					2月	圃場C:0.118/<0.005/<0.003
					2月	圃場D:0.148/<0.005/<0.003
					2月	圃場E:0.194/<0.005/<0.00562
					2月	圃場F:0.044/<0.005/<0.003
					23/5/7月	圃場G:0.571/<0.005/<0.00823 (3回/3月/7月)
					2月	圃場H:0.0984/<0.003/<0.003
					2月	圃場I:0.358/<0.005/<0.003
					2月	圃場J:0.578/<0.005/<0.003
とりのたまご (果実)	12	480g a.i./L フロアフラグ剤	132~138g a.i./ha 2回 (1398~1401g a.i./ha) 281~380g/ha	3回	2月	圃場A:0.0984/<0.003/<0.003
					2月	圃場B:0.358/<0.005/<0.003
					2月	圃場C:0.578/<0.005/<0.003
					2月	圃場D:0.0914/<0.003/<0.00524
					23/5/7月	圃場E:0.0125/<0.003/<0.00248 (3回/7月)
とりのたまご (果実)	13	480g a.i./L フロアフラグ剤	127~136g a.i./ha 2回 (1391~1405g a.i./ha) 166~189g/ha	3回	2月	圃場A:0.0163/<0.003/<0.00209
					2月	圃場B:0.0286/<0.003/<0.002
					2月	圃場C:0.0283/<0.003/<0.00299
					2月	圃場D:0.0587/<0.003/<0.00549
					2月	圃場E:0.0506/<0.003/<0.002
サマースカッシュ (果実)	14	480g a.i./L フロアフラグ剤	131~138g a.i./ha 2回 (1397~1411g a.i./ha) 142~217g/ha	3回	2月	圃場A:0.0506/<0.003/<0.002
					2月	圃場B:0.0143/<0.005/<0.0178
					23/5/7月	圃場C:0.0572/<0.008/<0.0397 (3回/3日)
					2月	圃場D:0.0418/<0.003/<0.0106
					2月	圃場E:0.0397/<0.003/<0.002
					2月	圃場F:0.0300/<0.003/<0.002
カンクローブ (シロ)	15	480g a.i./L フロアフラグ剤	131~139g a.i./ha 2回 (1395~1405g a.i./ha) 141~194g/ha	3回	2月	圃場A:0.0688/<0.003/<0.002
					2月	圃場B:0.0534/<0.003/<0.002
					2月	圃場C:0.0657/<0.003/<0.002
					2月	圃場D:0.0600/<0.003/<0.002
					2月	圃場E:0.00479/<0.003/<0.002
					2月	圃場F:0.0568/<0.003/<0.002
					2月	圃場G:0.0980/<0.003/<0.002
					2月	圃場H:0.258/<0.003/<0.002
					23/5/7月	圃場I:0.297/<0.003/<0.002 (3回/5日)

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）を複数の圃場で実施し、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」）

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) ぶどうにおける代謝物M1及び代謝物M2の最大残留量はフルオピコリドに換算して掲載した。

換算係数はフルオピコリド/代謝物M1=2.02，フルオピコリド/代謝物M2=1.70

注3) (H)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

注4) (※) これらの作物残留試験は果梗を除いたものを検査部位として分析されており、これら以外の作物残留試験については、果梗を含めて分析がなされていることから、果梗を除いて実施された作物残留試験に基づき基準値策定を行った。

注5) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

食品名	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	
ばれいしょ さといも類(やつがしらを含む。)	0.05	0.05	○		0.02	アメリカ 【0.01, <0.01, <0.01, <0.01 【0.00271~0.0126(n=19) (米国)】
かんしょ	0.02		IT		0.02	アメリカ 【米国ばれいしょ参照】
やまいも(長いもをいう。)	0.02		IT		0.02	アメリカ 【米国ばれいしょ参照】
その他のいも類	0.02		IT		0.02	アメリカ 【米国ばれいしょ参照】
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.2		IT		0.15	アメリカ 【0.02~0.11(n=6)(米国)】
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	15		IT		15.0	アメリカ 【2.4~10.2(n=6)(米国)】
かぶ類の根	0.2		IT		0.15	アメリカ 【<0.01~0.14(n=7)(米国 にんじん)】【0.02~ 0.11(n=6)(米国ラディッ シュの根)】【0.004~ 0.06(n=10)(米国てんさい の根)】
かぶ類の葉	15		IT		15.0	アメリカ 【2.4~10.2(n=6)(米国ラ ディッシュの葉)】【4.3~ 11.2(n=10)(米国てんさい の葉)】
西洋わさび	0.2		IT		0.15	アメリカ 【米国にんじん、ラディッ シュの根及びびてんさいの 根参照】
はくさい	5		○・甲・IT		5.0	アメリカ 【米国キャベツ及びブロッ コリー参照】
キャベツ	5		IT		5.0	アメリカ 【0.31~3.9(n=7)(外葉あ り)(米国)】
芽キャベツ	5		IT	0.2	5.0	アメリカ 【0.01~2.6(n=7)(外葉な し)(米国)】
カリフラワー	5		IT	2	5.0	アメリカ 【米国キャベツ及びブロッコリー参照】
ブロッコリー	5		IT	2	5.0	アメリカ 【0.18~0.69(n=6)(米国)】
その他のあぶらな科野菜	5		IT		5.0	アメリカ 【米国キャベツ及びブロッコリー参照】
ごぼう	0.2		IT		0.15	アメリカ 【米国にんじん、ラディッ シュの根及びびてんさいの 根参照】
サルシフィー	0.2		IT		0.15	アメリカ 【米国にんじん、ラディッ シュの根及びびてんさいの 根参照】
チコリ	15		IT		15.0	アメリカ 【米国ラディッシュの葉及 びてんさいの葉参照】
エンダイブ	25		IT		25	アメリカ 【米国レタス、セロリ及びほ うれん草参照】
しゅんぎく	25		IT		25	アメリカ 【米国レタス、セロリ及びほ うれん草参照】
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	25		IT		25	アメリカ 【0.616~7.15(n=7)(結球レ タス外葉あり)(米国)】
その他のきく科野菜	25		IT		25	アメリカ 【<0.003~0.324(n=7)(結 球レタス外葉なし)(米国)】 【4.33~11.7(n=7)(非結球 レタス)(米国)】
たまねぎ	7		○・甲・IT	1	7.0	アメリカ 【米国レタス、セロリ及びほ うれん草参照】
ねぎ(リーキを含む。)	10		IT	10	7.0	アメリカ 【0.01~2.3(n=7)(米国)】
にんにく	7		IT		7.0	アメリカ 【米国たまねぎ参照】
その他のゆり科野菜	7		IT		7.0	アメリカ 【1.7~4.5(n=3)(米国グ リーンオニオン)】【米国た まねぎ参照】
パースニップ	0.2		IT		0.15	アメリカ 【米国にんじん、ラディッ シュの根及びびてんさいの 根参照】
パセリ	25		IT		25	アメリカ 【米国レタス、セロリ及びほ うれん草参照】
セロリ	25		IT		25	アメリカ 【0.16~14(n=7)(米国)】
その他のせり科野菜	25		IT		25	アメリカ 【米国レタス、セロリ及びほ うれん草参照】

食品名	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		
トマト	2		○・甲・IT	1	1.60	アメリカ	0.53(\$), 0.13(ミニトマト)
ピーマン	2		IT	1	1.60	アメリカ	{0.053~0.42(n=12)(米 国)}
なす	2		IT	1	1.60	アメリカ	{0.044~0.571(n=7)(米 国)}
その他のなす科野菜	2		IT	1	1.60	アメリカ	{米国トマト、ピーマン及び とうがらし参照}
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7		○・甲・IT	0.5			0.26, 0.15 {0.0125~0.0567(n=6)(米 国)}
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.5		IT	0.5	0.50	アメリカ	{0.0143~0.0572(n=6)(米 国スカッシュ)}
しろり	0.5		IT	0.5	0.50	アメリカ	{0.00479~0.297(n=9)(米 国カンタローブ)}【米 国きゅうり、スカッシュ参照】
メロン類果実※	0.2		IT	0.5			
その他のり科野菜	0.5		IT	0.5	0.50	アメリカ	【米国きゅうり、スカッシュ 及びカンタローブ参照】
ほうれんそう	25		IT		25	アメリカ	{6.8~17(n=7)(米 国)}
オクラ	1			1			
しょうが	0.02		IT		0.02	アメリカ	【米国ばれいしよ参照】
しいたけ	1			1			
その他のきのこ類	1			1			
その他の野菜	25		IT		25	アメリカ	【米国レタス、セロリ及び内 まょうれん草参照】
ぶどう	2	2		2	2.0	アメリカ	{0.11~0.97(n=4)(米 国)}
その他の果実	1			1			
牛の筋肉	0.01			0.01			
豚の筋肉	0.01			0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01			0.01			
牛の脂肪	0.01			0.01			
豚の脂肪	0.01			0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01			0.01			
牛の肝臓	0.01			0.01			
豚の肝臓	0.01			0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01			0.01			
牛の腎臓	0.01			0.01			
豚の腎臓	0.01			0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01			0.01			
牛の食用部分	0.01			0.01			
豚の食用部分	0.01			0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01			0.01			
乳	0.02			0.02			
鶏の筋肉	0.01			0.01			
その他の家きんの筋肉	0.01			0.01			
鶏の脂肪	0.01			0.01			
その他の家きんの脂肪	0.01			0.01			
鶏の肝臓	0.01			0.01			
その他の家きんの肝臓	0.01			0.01			
鶏の腎臓	0.01			0.01			
その他の家きんの腎臓	0.01			0.01			
鶏の食用部分	0.01			0.01			
その他の家きんの食用部分	0.01			0.01			
鶏の卵	0.01			0.01			
その他の家きんの卵	0.01			0.01			
干しぶどう	10			10			
とうがらし(乾燥させたもの)	7			7			

(\$)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。
「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。

※メロン類果実においては、国際基準の残留基準に加工係数0.3(可食部係数、果実全体の残留量に対する果肉の残留量の比)を乗じた値を基準値案とした。

(別紙3-1)

フルオピコオリド推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	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
ばれいしょ	0.05	1.8	1.1	2.0	1.4
さといも類 (やつがしらを含む。)	0.02	0.2	0.1	0.2	0.3
かんしょ	0.02	0.3	0.4	0.3	0.3
やまいも (長いもをいう。)	0.02	0.1	0.0	0.0	0.1
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。)	0.2	9.0	3.7	5.7	11.7
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	15	33.0	7.5	13.5	51.0
かぶ類の根	0.2	0.5	0.1	0.1	0.8
かぶ類の葉	15	7.5	1.5	4.5	16.5
西洋わさび	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
はくさい	5	147.0	51.5	109.5	158.5
キャベツ	5	114.0	49.0	114.5	99.5
芽キャベツ	5	0.5	0.5	0.5	0.5
カリフラワー	5	2.0	0.5	0.5	2.0
ブロッコリー	5	22.5	14.0	23.5	20.5
その他のあぶらな科野菜	5	10.5	1.5	1.0	15.5
ごぼう	0.2	0.9	0.3	0.5	1.0
サルシフィー	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
チコリ	15	1.5	1.5	1.5	1.5
エンダイブ	25	2.5	2.5	2.5	2.5
しゅんぎく	25	62.5	15.0	47.5	92.5
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	25	152.5	62.5	160.0	105.0
その他のきく科野菜	25	10.0	2.5	12.5	17.5
たまねぎ	7	212.1	129.5	231.7	158.2
ねぎ (リーキを含む。)	10	113.0	45.0	82.0	135.0
にんにく	7	2.1	0.7	0.7	2.1
その他のゆり科野菜	7	6.3	0.7	0.7	12.6
パースニップ	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
パセリ	25	2.5	2.5	2.5	2.5
セロリ	25	10.0	2.5	7.5	10.0
その他のせり科野菜	25	2.5	2.5	2.5	7.5
トマト	2	48.6	33.8	49.0	37.8
ピーマン	2	8.8	4.0	3.8	7.4
なす	2	8.0	1.8	6.6	11.4
その他のなす科野菜	2	0.4	0.2	0.2	0.6
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.7	11.4	5.7	7.1	11.6
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.5	4.7	2.9	3.5	5.8
しろうり	0.5	0.2	0.1	0.1	0.4
メロン類果実	0.2	0.1	0.1	0.02	0.1
その他のうり科野菜	0.5	0.3	0.1	1.2	0.4
ほうれんそう	25	467.5	252.5	435.0	542.5
オクラ	1	0.3	0.2	0.2	0.3
しょうが	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
しいたけ	1	4.7	1.8	3.8	4.9
その他のきのこ類	1	9.8	4.0	7.7	9.9
その他の野菜	25	315.0	242.5	240.0	305.0
ぶどう	2	11.6	8.8	3.2	7.6
その他の果実	1	3.9	5.9	1.4	1.7
陸棲哺乳類の肉類	0.01	0.6	0.3	0.6	0.6
陸棲哺乳類の乳類	0.02	2.9	3.9	3.7	2.9
家禽の肉類	0.01	0.2	0.2	0.2	0.2
家禽の卵類	0.01	0.4	0.3	0.4	0.4
計		1826.7	968.3	1595.5	1878.0
ADI比 (%)		43.4	77.6	36.3	43.9

●: 個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値 (案) の数値を用いた。

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

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

代謝物M1 (2,6-ジクロロベンズアミド) 推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	暴露評価に用いた 数値 (ppm) フルオロピコリド由来	暴露評価に用いた 数値 (ppm) ジクロロベンズアミド由来	国民平均 EDI	幼児 (1~6歳) EDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) EDI
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		● 0.05	0.1	0.2	0.1	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
ばれいしょ	0.009		0.3	0.2	0.4	0.2
さといも類(やつがしらを含む。)	● 0.02		0.2	0.1	0.2	0.3
かんしょ	● 0.02		0.3	0.4	0.3	0.3
やまいも(長いもをいう。)	● 0.02		0.1	0.0	0.0	0.1
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。)	● 0.01		0.5	0.2	0.3	0.6
だいこん類(ラディッシュを含む。)	● 0.07		0.2	0.0	0.1	0.2
かぶ類の根	● 0.2		0.5	0.1	0.1	0.8
かぶ類の葉	● 15		7.5	1.5	4.5	16.5
西洋わさび	● 0.2		0.0	0.0	0.0	0.0
はくさい	● 5		147.0	51.5	109.5	158.5
キャベツ	● 0.01		0.2	0.1	0.2	0.2
芽キャベツ	● 5		0.5	0.5	0.5	0.5
カリフラワー	● 5		2.0	0.5	0.5	2.0
ブロッコリー	● 0.008		0.0	0.0	0.0	0.0
その他のあぶらな科野菜	● 5		10.5	1.5	1.0	15.5
ごぼう	● 0.2		0.9	0.3	0.5	1.0
サルシフィー	● 0.2		0.0	0.0	0.0	0.0
デコリ	● 15		1.5	1.5	1.5	1.5
エンダイブ	● 25		2.5	2.5	2.5	2.5
しゅんぎく	● 25		62.5	15.0	47.5	92.5
レタス(サラダ菜及びちじゃを含む。)	● 0.0133		0.1	0.0	0.1	0.1
その他のさく科野菜	● 25		10.0	2.5	12.5	17.5
たまねぎ	● 0.01		0.3	0.2	0.3	0.2
ねぎ(リーキを含む。)	● 0.01		0.1	0.0	0.1	0.1
にんにく	● 7		2.1	0.7	0.7	2.1
その他のゆり科野菜	● 7		6.3	0.7	0.7	12.6
パースニップ	● 0.2		0.0	0.0	0.0	0.0
パセリ	● 25		2.5	2.5	2.5	2.5
セロリ	● 0.02		0.0	0.0	0.0	0.0
その他のせり科野菜	● 25		2.5	2.5	2.5	7.5
トマト	● 0.009	● 0.1	2.6	1.8	2.7	2.1
ピーマン	● 0.005		0.0	0.0	0.0	0.0
なす	● 2		8.0	1.8	6.6	11.4
その他のなす科野菜	● 0.005		0.0	0.0	0.0	0.0
きゅうり(ガーキンを含む。)	● 0.008		0.1	0.1	0.1	0.1
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	● 0.004		0.0	0.0	0.0	0.0
しろうり	● 0.5		0.2	0.1	0.1	0.4
すいか		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	● 0.01	● 0.2	0.1	0.1	0.0	0.1
まくわうり		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のうり科野菜	● 0.5		0.3	0.1	1.2	0.4
ほうれんそう	● 0.08		1.5	0.8	1.4	1.7
オクラ	● 1		0.3	0.2	0.2	0.3
しょうが	● 0.02		0.0	0.0	0.0	0.0
しいたけ	● 1		4.7	1.8	3.8	4.9
その他のきのこ類	● 1		9.8	4.0	7.7	9.9
その他の野菜	● 25		315.0	242.5	240.0	305.0
みかん		● 0.2	8.3	7.1	9.2	8.5
なつみかんの果実全体		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
レモン		● 0.2	0.1	0.0	0.1	0.1
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		● 0.2	0.1	0.1	0.2	0.0
グレープフルーツ		● 0.2	0.2	0.1	0.4	0.2
ライム		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実		● 0.2	0.1	0.0	0.0	0.1
りんご		● 0.2	7.1	7.2	6.0	7.1
日本なし		● 0.2	1.0	0.9	1.1	1.0
西洋なし		● 0.2	0.0	0.02	0.02	0.0
マルメロ		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
びわ		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
もも		● 0.2	0.1	0.1	0.8	0.0
ネクタリン		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
アンズ(アブリロットを含む。)		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
すもも(フルーンを含む。)		● 0.2	0.0	0.0	0.3	0.0
うめ		● 0.2	0.2	0.1	0.3	0.3
おうとう(チェリーを含む。)		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0

食品名	暴露評価に用いた 数値 (ppm) フルオロピコリド由来	暴露評価に用い た数値 (ppm) ジクロロベニル由来	国民平均 EDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) EDI
いちご		● 0.2	0.1	0.1	0.0	0.0
ラズベリー		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
ブラックベリー		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
ブルーベリー		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
クランベリー		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
ハuckleベリー		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のベリー類果実		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	0.018	● 0.2	1.3	1.0	0.3	0.8
かき		● 0.2	6.3	1.6	4.3	9.9
バナナ		● 0.2	2.5	2.3	1.7	3.5
キウイ		● 0.2	0.4	0.3	0.2	0.4
パパイヤ		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
アボカド		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
パイナップル		● 0.2	0.2	0.2	0.0	0.1
グアバ		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
マンゴー		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
パッションフルーツ		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
なつめやし		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の果実	● 1	● 0.2	4.7	7.1	1.7	2.0
ひまわりの種子		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
ごまの種子		● 0.2	0.2	0.1	0.1	0.3
べにばなの種子		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
綿実		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね		● 0.2	1.7	1.0	1.6	1.1
その他のオイルシード		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
ぎんなん		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
くり		● 0.2	0.1	0.3	0.0	0.2
ペカン		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
クルミ		● 0.2	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		● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	● 0.01		0.6	0.3	0.6	0.6
陸棲哺乳類の乳類	● 0.02		2.9	3.9	3.7	2.9
家禽の肉類	● 0.01		0.2	0.2	0.2	0.2
家禽の卵類	● 0.01		0.4	0.3	0.4	0.4
計			658.8	382.6	499.9	727.0
ADI比 (%)			27.5	53.8	20.0	29.8

●：個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたりフルオロピコリドの基準値（案）又はジクロロベニルの残留基準値の数値を用いた。

トマト、メロン類果実、ぶどう、その他の果実については、暴露評価を行うにあたりフルオロピコリド由来及びジクロロベニル由来の暴露評価に用いた数値の合計を用いた。

EDI：推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年12月 2日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼(新規:ばれいしょ)
- 平成17年12月13日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成19年 6月25日 インポートトレランス設定の要請(ぶどう)
- 平成19年 9月20日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成20年 1月24日 残留農薬基準告示
- 平成21年 3月26日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼(適用拡大:はくさい、たまねぎ等)
- 平成21年 6月 8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 7月13日 インポートトレランス設定の要請(さといも、かんしょ等)
- 平成23年 4月22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23年 9月 8日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成23年 9月14日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
- 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
- 高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
- 永山 敏廣 東京都健康安全研究センター食品化学部長
- 廣野 育生 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 宮井 俊一 社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 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
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 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准教授
- 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)

フルオピコリド

食品名	残留基準値
	ppm
ばれいしょ	0.05
さといも類(やつがしらを含む。)	0.02
かんしょ	0.02
やまいも(長いもをいう。)	0.02
その他のいも類 ^{注1)}	0.02
だいこん類(ラディッシュを含む。)	0.2
だいこん類(ラディッシュを含む。)	15
かぶ類の根	0.2
かぶ類の葉	15
西洋わさび	0.2
はくさい	5
キャベツ	5
芽キャベツ	5
カリフラワー	5
ブロッコリー	5
その他のあぶらな科野菜 ^{注2)}	5
ごぼう	0.2
サルシフィー	0.2
チコリ	15
エンダイブ	25
しゅんぎく	25
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	25
その他のきく科野菜 ^{注3)}	25
たまねぎ	7
ねぎ(リーキを含む。)	10
にんにく	7
その他のゆり科野菜 ^{注4)}	7
パースニップ	0.2
パセリ	25
セロリ	25
その他のせり科野菜 ^{注5)}	25
トマト	2
ピーマン	2
なす	2
その他のなす科野菜 ^{注6)}	2
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.5
しろりり	0.5
メロン類果実	0.2
その他のうり科野菜 ^{注7)}	0.5
ほうれんそう	25
オクラ	1
しょうが	0.02
しいたけ	1
その他のきのこ類 ^{注8)}	1
その他の野菜 ^{注9)}	25
ぶどう	2
その他の果実 ^{注10)}	1

注1)「その他のいも類」とは、いも類のうち、ばれいしょ、さといも類、かんしょ、やまいも及びこんにやくいも以外のものをいう。

注2)「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3)「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4)「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5)「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6)「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7)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、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8)「その他のきのこ類」とは、きのこ類のうち、マッシュルーム及びしいたけ以外のものをいう。

注9)「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、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

フルオピコリド (つづき)

食品名	残留基準値
	ppm
牛の筋肉	0.01
豚の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注11)} の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.01
豚の脂肪	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01
牛の肝臓	0.01
豚の肝臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01
牛の腎臓	0.01
豚の腎臓	0.01
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 ^{注12)}	0.01
豚の食用部分	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01
乳	0.02
鶏の筋肉	0.01
その他の家きん ^{注13)} の筋肉	0.01
鶏の脂肪	0.01
その他の家きんの脂肪	0.01
鶏の肝臓	0.01
その他の家きんの肝臓	0.01
鶏の腎臓	0.01
その他の家きんの腎臓	0.01
鶏の食用部分	0.01
その他の家きんの食用部分	0.01
鶏の卵	0.01
その他の家きんの卵	0.01
干しぶどう	10
とうがらし(乾燥させたもの)	7

注10)「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11)「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12)「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。

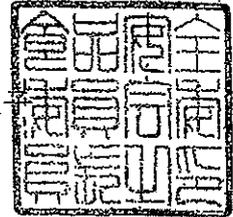
注13)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。



府食第 327 号
平成 23 年 4 月 22 日

厚生労働大臣
細川 律夫 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 21 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安第 0608003 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オピコリド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

フルオピコリドの一日摂取許容量を 0.079 mg/kg 体重/日、フルオピコリドの代謝物である 2,6-ジクロロベンズアミドの一日許容摂取量を 0.045mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

フルオピコリド

(第2版)

2011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.....	4
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	7
I. 評価対象農業の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1)フルオピコリド.....	10
(2)代謝物 M1.....	17
(3)代謝物 M2.....	20
2. 植物体内運命試験.....	21
(1)ばれいしょ.....	21
(2)ぶどう.....	22
(3)レタス.....	23
3. 土壌中運命試験.....	25
(1)好氣的土壌中運命試験.....	25
(2)嫌氣的土壌中運命試験.....	25
(3)土壌吸着試験.....	26
4. 水中運命試験.....	26
(1)加水分解試験(滅菌緩衝液).....	26
(2)水中光分解試験(滅菌緩衝液)①.....	26
(3)水中光分解試験(滅菌緩衝液)②.....	27
(4)水中光分解試験(滅菌自然水).....	27
5. 土壌残留試験.....	27
6. 作物等残留試験.....	27
7. 後作物残留試験.....	29
8. 一般薬理試験.....	30
9. 急性毒性試験.....	30

(1)急性毒性試験.....	30
(2)急性神経毒性試験(ラット).....	31
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	31
11. 亜急性毒性試験.....	32
(1)90日間亜急性毒性試験(ラット).....	32
(2)90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	33
(3)90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	33
(4)代謝物 M1 の 90 日間亜急性毒性試験(ラット).....	34
(5)代謝物 M1 の 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)〈参考データ〉.....	35
(6)代謝物 M2 の 28 日間亜急性毒性試験(ラット).....	35
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	36
(1)1年間慢性毒性試験(イヌ).....	36
(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	36
(3)18カ月間発がん性試験(マウス).....	38
(4)代謝物 M1 の 2 年間発がん性試験(ラット).....	39
(5)代謝物 M1 の 2 年間慢性毒性試験(イヌ).....	40
13. 生殖発生毒性試験.....	41
(1)2世代繁殖試験(ラット).....	41
(2)発生毒性試験(ラット).....	42
(3)発生毒性試験(ウサギ).....	43
(4)代謝物 M1 の 3 世代繁殖試験(ラット).....	43
(5)代謝物 M1 の発生毒性試験(ウサギ).....	43
14. 遺伝毒性試験.....	44
15. その他の試験.....	46
(1)肝薬物代謝酵素誘導試験(マウス).....	46
(2)フェノバルビタール及びクロフィブリン酸投与による肝薬物代謝酵素誘導試験(マウス).....	47
(3)肝薬物代謝酵素誘導試験(ラット).....	48
III. 食品健康影響評価.....	49
・別紙 1:代謝物/分解物略称.....	54
・別紙 2:検査値等略称.....	57
・別紙 3:作物残留試験成績(国内).....	58
・別紙 4:作物残留試験成績(海外).....	60
・参照.....	71

<審議の経緯>

―第1版関係―

- | | | | |
|-------|-----|-----|--|
| 2005年 | 12月 | 2日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：ばれいしょ） |
| 2005年 | 12月 | 13日 | 厚生労働大臣から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1213001号）、関係書類の接受（参照1～50） |
| 2005年 | 12月 | 15日 | 第124回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2006年 | 1月 | 11日 | 第40回農薬専門調査会 |
| 2007年 | 5月 | 18日 | 追加資料受理（参照51～53） |
| 2007年 | 6月 | 6日 | 第12回農薬専門調査会総合評価第一部会 |
| 2007年 | 6月 | 25日 | インポートトレランス設定の要請（ぶどう） |
| 2007年 | 6月 | 28日 | 追加資料受理（参照54） |
| 2007年 | 7月 | 4日 | 第22回農薬専門調査会幹事会 |
| 2007年 | 8月 | 2日 | 第201回食品安全委員会（報告） |
| 2007年 | 8月 | 2日 | から8月31日まで 国民からの御意見・情報の募集 |
| 2007年 | 9月 | 18日 | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告 |
| 2007年 | 9月 | 20日 | 第207回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知） |
| 2008年 | 1月 | 24日 | 残留農薬基準告示（参照55） |

―第2版関係―

- | | | | |
|-------|-----|-----|--|
| 2009年 | 3月 | 26日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：はくさい、たまねぎ等） |
| 2009年 | 6月 | 8日 | 厚生労働大臣から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0608003号） |
| 2009年 | 6月 | 9日 | 関係書類の接受（参照56～67） |
| 2009年 | 6月 | 11日 | 第289回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2009年 | 7月 | 13日 | インポートトレランス設定の要請（さといも、かんしょ等） |
| 2009年 | 7月 | 21日 | 追加資料受理（参照68） |
| 2010年 | 5月 | 14日 | 追加資料受理（参照69～84） |
| 2010年 | 11月 | 29日 | 第68回農薬専門調査会幹事会 |
| 2010年 | 12月 | 15日 | 第69回農薬専門調査会幹事会 |
| 2011年 | 2月 | 17日 | 第367回食品安全委員会（報告） |
| 2011年 | 2月 | 17日 | から3月18日まで 国民からの御意見・情報の募集 |
| 2011年 | 4月 | 19日 | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告 |
| 2011年 | 4月 | 21日 | 第379回食品安全委員会（報告） |
| 2011年 | 4月 | 22日 | 厚生労働大臣へ通知 |

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

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

(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

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

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

(2011年1月7日から)

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

*: 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司

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

津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 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

(2010年3月31日まで)

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

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

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

大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄

義澤克彦**
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

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
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
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久
平塚 明

福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

要 約

ジクロロベンズアミド骨格を有する殺菌剤である「フルオピコリド」(CAS No. 239110-15-7)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。また、代謝物 M1 については、各種試験成績等に加え JMPR 及び米国が行った評価を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(ばれいしょ、ぶどう及びレタス)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、後作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(マウス及びラット)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、フルオピコリド投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)、腎臓(腎尿細管変化等)及び骨(大腿骨骨端過骨化等)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響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。発生毒性試験において、ラットで母動物に毒性が発現する用量で胎児に骨格異常が発現したが、母動物に毒性がみられない用量では胎児に対する影響は認められなかった。

発がん性試験において、マウスで肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが、本剤に遺伝毒性は認められず、発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難いことから、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

代謝物 M1 についても毒性試験が実施され、M1 投与による影響は主に肝臓(肝細胞空胞化等)に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。ウサギの発生毒性試験において、母動物に毒性が発現する用量で胎児に頭頂間骨の分離及び肺中葉無形成が発現したが、母動物に毒性が認められない用量では胎児に対する影響は認められなかった。

フルオピコリドについて各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の7.4 mg/kg 体重/日であり、この試験の最小毒性量は100 mg/kg 体重/日であった。一方、より長期の試験であるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性試験の無毒性量は8.4 mg/kg 体重/日であり、最小毒性量は31.5 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定によるものであり、得られた毒性所見等を検討した結果、より長期の結果である8.4 mg/kg 体重/日をラットの無毒性量とするのが妥当と考えられた。また、ラット以外の無毒性量については、マウスを用いた18カ月間発がん性試験の無毒性量7.9 mg/kg 体重/日が最小であったことから、食品安全委員会は、これを根拠として、安全係数100で除した0.079 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、代謝物 M1 については、フルオピコリドより最小の無毒性量が低く、M1 に関しての ADI を設定することが妥当と考えられた。一方、作物残留試験から推定される暴露量はフルオピコリドに比較して低いことから M1 の ADI をもって親化合物

も含めた ADI とすることは適当でないと考えられた。M1 に関し、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の 4.5 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 0.045 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

以上のように、フルオピコリドの ADI (0.079 mg/kg 体重/日) に加え、代謝物 M1 について ADI (0.045 mg/kg 体重/日) を設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルオピコリド

英名：fluopicolide (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2,6-ジクロロ-N[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]
ベンズアミド

英名：2,6-dichloro-N[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridylmethyl]
benzamide

CAS (No. 239110-15-7)

和名：2,6-ジクロロ-N[[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]メチル]
ベンズアミド

英名：2,6-dichloro-N[[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]methyl]
benzamide

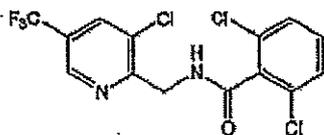
4. 分子式

$C_{14}H_8Cl_3F_3N_2O$

5. 分子量

383.6

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルオピコリドは、1998年にドイツのアグレボ社（現・バイエルクロップサイエンス社）により開発された殺菌剤である。本剤の作用機作は解明に至っていないが、脱共役作用、rRNA合成阻害、呼吸阻害以外の作用機作を有する可能性が示唆されている。

2008年に初めてわが国で登録された。今回、農薬取締法に基づく登録申請（適用拡大：はくさい、たまねぎ等）及びインポートトレランス申請（さといも、かんしょ等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種試験成績を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。また、代謝物 M1 については、JMPR 及び米国が行った評価を合わせて整理した。

各種運命試験[II. 1~4]は、フルオピコリドのフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]フルオピコリド」という。）及びピリジン環の 2 及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]フルオピコリド」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フルオピコリドに換算した。また、一部の試験は代謝物 M1 のフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]M1」という。）及び代謝物 M2 のピリジン環の 2 及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]M2」という。）を用いて実施され、放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はそれぞれ M1 及び M2 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) フルオピコリド

① 吸収

a. 薬物動態学的パラメーター

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe- ^{14}C]フルオピコリド又は[pyr- ^{14}C]フルオピコリドをそれぞれ 10 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）又は 100 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、薬物動態学的パラメーターについて検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメーターは表 1 に示されている。

全血及び血漿中の最高濃度到達時間 (T_{\max}) は、性別及び標識位置にかかわらず、低用量群では 8 時間以内、高用量群では 8~20 時間であった。最高濃度 (C_{\max}) は雌雄で同程度であったが、雄のほうがわずかに高い傾向が認められた。血漿中では、消失半減期 ($T_{1/2}$) は、[phe- ^{14}C]フルオピコリド及び[pyr- ^{14}C]フルオピコリドでそれぞれ 10~20 時間及び 9~14 時間と、標識位置にかかわらず減衰は速やかであり、用量差及び性差は認められなかった。全血中では、 $T_{1/2}$ は血漿中と比較して長く、[phe- ^{14}C]フルオピコリド及び[pyr- ^{14}C]フルオピコリドで、それぞれ 57~125 時間及び 79~140 時間であった。（参照 2）

表 1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメーター

試料	全血							
	[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド				[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド			
投与量	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	7.5	5.5	12	20	7	6	8	8
C _{max} (μg/mL)	1.50	1.19	7.05	6.22*	1.49	1.18	6.34	5.10
T _{1/2} (hr)	56.6	121	94.4	125	80.3	140	79.2	124
試料	血漿							
	[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド				[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド			
投与量	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	8	6.5	12	20	7	6.5	8	8
C _{max} (mg/L)	2.20	1.61	9.63	7.03*	2.14	1.59	9.18	6.67
T _{1/2} (hr)	18.9	19.7	13.7	9.52	14.4	12.7	13.5	9.39

注) *: 3動物の平均。無印は4動物の平均。

b. 吸収率

胆汁中排泄試験における尿中（ケージ洗浄液を含む）排泄率、胆汁中排泄率、及びカーカスにおける残留量の合計より算出された吸収率は、表 2 に示されている。（参照 3、4）

表 2 吸収率 (%)

標識体	[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド				[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド	
	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
吸収率	77.2	82.9	33.8	40.8	59.0	64.1

② 分布

a. 単回経口投与

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に [phe-¹⁴C]フルオピコリドを低用量若しくは高用量、又は [pyr-¹⁴C]フルオピコリドを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

被験物質投与後、放射能は速やかに広範な組織に分布し、時間の経過に伴って濃度は低下した。組織中濃度は、標識位置、用量及び性別にかかわらず、腸＋内容物、肝臓、腎臓及び副腎において高かった。それ以外の大部分の臓器及び組織の放射能濃度は、いずれの試験群においても血漿中放射能濃度と同レベルもしくはそれ以下であった。（参照 5、6）

表3 主要組織における残留放射濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
[phe- ¹⁴ C] フルオ ピコリド	10	雄	腸+内容物(53.7)、肝臓(5.93)、副腎(5.17)、腎臓(4.21)、脂肪(3.73)、血漿(3.47)、血液(2.26)	肝臓(0.99)、腎臓(0.80)、腸+内容物(0.72)、副腎(0.55)、ハート腺(0.40)、心臓(0.25)、血液(0.18)
		雌	腸+内容物(69.3)、脂肪(10.9)、胃+内容物(6.70)、副腎(5.37)、肝臓(4.88)、腎臓(4.72)、甲状腺(3.25)、子宮(2.77)、卵巣(2.47)、血漿(2.33)、皮膚+被毛(1.87)、血液(1.66)	腸+内容物(2.93)、肝臓(0.50)、腎臓(0.39)、血液(0.21)
	100	雄	腸+内容物(59.4)、脂肪(22.0)、肝臓(17.7)、副腎(14.3)、胃+内容物(14.0)、腎臓(13.3)、血漿(9.68)、皮膚+被毛(9.06)、ハート腺(7.17)、脾臓(6.71)、血液(6.45)	肝臓(3.48)、腸+内容物(3.02)、腎臓(2.77)、副腎(1.37)、ハート腺(1.15)、血液(0.82)
		雌	腸+内容物(84.3)、胃+内容物(95.0)、脂肪(59.4)、肝臓(18.2)、副腎(18.1)、腎臓(17.6)、卵巣(14.2)、ハート腺(11.1)、脾臓(10.4)、皮膚+被毛(10.2)、子宮(9.06)、血漿(6.80)、甲状腺(6.61)、カーカス ¹⁾ (6.57)、肺(5.78)、血液(5.14)	肝臓(2.06)、腎臓(1.77)、血液(1.10)
[pyr- ¹⁴ C] フルオ ピコリド	10	雄	腸+内容物(41.5)、胃+内容物(5.94)、脂肪(5.84)、副腎(5.40)、肝臓(4.60)、腎臓(2.81)、脾臓(2.32)、ハート腺(1.21)、血漿(1.63)、甲状腺(1.43)、肺(1.29)、血液(1.09)	腸+内容物(1.13)、肝臓(0.72)、腎臓(0.33)、副腎(0.22)、血液(0.21)
		雌	腸+内容物(58.6)、脂肪(12.1)、副腎(5.82)、肝臓(4.38)、腎臓(4.18)、卵巣(2.88)、脾臓(2.88)、子宮(1.71)、皮膚+被毛(1.54)、ハート腺(1.37)、血漿(1.35)、甲状腺(1.23)、肺(1.18)、心臓(1.04)、血液(0.95)	血液(0.31)

注) 1) : [phe-¹⁴C]フルオピコリド投与群は投与8時間後、
[pyr-¹⁴C]フルオピコリド投与群雄は投与7時間後、同群雌は投与6時間後。
2) : [phe-¹⁴C]フルオピコリド投与群雄は投与72時間後、同群雌は投与120時間後、
[pyr-¹⁴C]フルオピコリド投与群雄は投与48時間後、同群雌は投与120時間後。

b. 反復経口投与

SD ラット (一群雌雄各5匹) に、[phe-¹⁴C]フルオピコリドを低用量で反復経

¹⁾ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

口投与（1日1回、14日間）する体内分布試験が実施された。

投与開始後 480 時間（20 日間）の主要組織中残留放射能濃度は表 4 に示されている。雌雄とも、肝臓、腎臓及び血液で比較的放射能濃度が高かった。（参照 7）

表 4 主要組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

雄	肝臓(1.37)、腎臓(1.11)、血液(0.92)
雌	血液(1.80)、肝臓(1.78)、腎臓(1.76)

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④ a.] で得られた尿及び糞、体内分布試験 [1. (1) ② a.] で得られた高用量群の肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 5 に示されている。

フルオピコリドのラットにおける主な代謝経路は、①フェニル基の塩素原子のグルタチオン抱合を經由したシステイン抱合体及び *S*-メチル体への代謝、*S*-メチル体のスルホキシド体、スルホン体への酸化、それに続くスルホン酸への酸化、②ピリジルメチルベンズアミドの C-N 結合の酸化的開裂 (*N*-脱アルキル体(M1) 及び脱アミド体(M2))、③フェニル基の水酸化であると考えられた。この他に、フェニル基の 3 位のグルタチオン抱合を經由したシステイン抱合体及び *S*-メチル体への代謝 (低用量投与の場合)、フェニル基の 3 位のグルタチオン抱合及びシステイン抱合を經由したメルカプツール酸抱合体への代謝 (高用量投与の場合) も考えられた。これらの経路で生成した水酸化体はさらに硫酸抱合又はグルクロン酸抱合され、また、システイン抱合体はメルカプツール酸抱合体へ代謝されると考えられた。（参照 7~10）

表5 糞及び尿における主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 投与方法	性別	試料	フルオ ピコリド	代謝物
[phe- ¹⁴ C] フルオ ピコリド	10 mg/kg 体重 単回経口	雄	尿	—	M13 (1.21) ^U 、M40(0.60)、M9(0.51)、M3(0.46)、 M16(0.46)、M25(0.37)、M23(0.36)、M36(0.32)、 M17(0.13)、M37(0.12)
			糞	39.6	M10(10.5)、M6a(5.41)、M30(2.92)、M3(2.77)、 M7a(2.47)、M7b(1.66)、M8a(1.51)、M32(1.50)、 M19(1.09)
		雌	尿	—	M23(2.31)、M32(1.53)、M13(1.32) ^U 、 M16(1.02)、M25(0.59)、M30(0.52)、M3(0.38)、 M45(0.37)、M17(0.29)、M36(0.26)、 M44+M47(0.26)、M48(0.26)、M35(0.22)
			糞	40.9	M10(8.17)、M6a(3.62)、M3(2.37)、M7a(1.94)、 M30(1.73)、M32(1.13)、M37(1.07)
	100 mg/kg 体重 単回経口	雄	尿	—	M25+M27(0.30)、M23(0.23)、M20(0.21)、 M38(0.18)、M25+M36(0.15)、M15(0.15)、 M31(0.11)、M24+M46(0.10)
			糞	80.0	M10(2.16)、M6a(1.55)
		雌	肝臓	0.04	M1(0.09)、M6a(0.08)、M3(0.03)、M7a(0.02)、 M32(0.03)、M30(<0.01)
			尿	—	M23(1.53)、M30+M32(0.50)、M25+M27(0.47)、 M34+M37(0.32)、M48(0.31)、M15(0.29)、 M20(0.22)、M3(0.16)、M25+M36(0.15)、 M6a(0.10)
	10 mg/kg 体重 反復経口	雄	糞	81.6	M10(2.33)、M6a(1.22)
			肝臓	0.20	M3(0.10)、M6a(0.09)、M1(0.08)、M7a(0.01)、 M32(0.01)
		雌	尿	—	M20(2.34)、M23(1.38)、M25+M40(1.37)、 M16(0.53)、M25+M36(0.51)、 M24+M26+M29+M46+M48(0.49)、M27(0.49)、 M38(0.35)、M31(0.29)、M34+M37(0.23)、 M45(0.13)
			糞	33.6	M6a(11.5)、M30(6.88)、M10(5.11)、 M7a+M7b+M14(2.73)、M3(2.26)、 M32+未同定代謝物(1.71)
雌	尿	—	M23(6.55)、M25+M40(1.78)、M30+M32(1.58)、 M24+M26+M29+M46+M48(1.52)、 M34+M37(1.39)、M16(1.13)、M25+M36(0.59)、 M3(0.43)、M20(0.40)、M31(0.31)、 M5+M6a(0.30)、M45(0.30)、M47(0.26)、 M27(0.22)		
	糞	39.5	M6a(7.89)、M10(6.10)、M30(2.88)、 M7a+M7b+M14(2.23)、M3(1.93)、 M32+未同定代謝物(1.08)		

標識体	投与量 投与方法	性別	試料	フルオ ピコリド	代謝物
[pyr- ¹⁴ C] フルオ ピコリド	10 mg/kg 体重 単回経口	雄	尿	—	M2(6.52)、M22(3.59)、M3(1.34)、M14(1.0)、 M7(0.79)、M38(0.53)、M23+M35(0.50)、 M36(0.47)、M27(0.45)、M6+M17(0.25)、 M19(0.22)、M25(0.19)、M34+M37(0.11)、
			糞	8.36	M6(6.74)、M43(6.74)、M7a+M7b(6.51)、 M10(5.76)、M11(2.54)、M8a+M8b(2.36)、 M14(1.74)、M3(1.70)、M30(1.70)、M19(1.21)、 M32(1.21)、M17(1.03)
		雌	尿	—	M23+M35(6.40)、M3(1.69)、M36(1.33)、 M14(1.24)、M2(1.20)、M7(1.02)、 M34+M37(1.02)、M6+M17(0.95)、M32(0.69)、M 22(0.57)、M38(0.29)、M21(0.21)、M19(0.14)、 M30(0.16)、M31(0.11)
			糞	13.7	M10(9.46)、M7a+M7b(6.58)、M6(5.27)、 M43(3.48)、M11(3.13)、M3(2.36)、 M8a+M8b(1.70)、M14(1.63)、M19(1.16)、 M23(1.14)

注) 1)M13 の尿中の数値は、それぞれ異性体の合計を示す

—：検出されず。

単回経口投与群では、雌の糞のみ投与 48 時間後採取。他は投与 72 時間後採取。

反復経口投与群では、投与 14 日後採取

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄（単回経口投与）

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe-¹⁴C]フルオピコリドを低用量若しくは高用量、又は[pyr-¹⁴C]フルオピコリドを低用量で単回経口投与する排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。主要排泄経路は、標識位置、投与量にかかわらず糞中であつた。（参照 3、4）

表 6 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド				[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド	
	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿*	11.3	15.1	6.41	8.34	20.9	26.6
糞	82.6	82.1	87.5	88.3	72.4	68.8
カーカス	1.25	0.99	0.75	1.03	0.66	0.46
総回収率	95.1	98.2	94.6	97.6	93.9	95.9

注) *：ケージ洗浄液を含む

b. 尿及び糞中排泄（反復経口投与）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe-¹⁴C]フルオピコリドを低用量で反復経口投与（1 日 1 回、14 日間）する排泄試験が実施された。

投与開始後 480 時間（20 日間）の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。主要排泄経路は糞中であつた。（参照 3、4）

表 7 投与後 480 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

性別	雄	雌
尿*	16.3	23.4
糞	78.9	72.5
カーカス	0.30	0.46
総回収率	95.5	96.3

注) * : ケージ洗浄液を含む

c. 胆汁中排泄

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe-¹⁴C]フルオピコリドを低用量若しくは高用量、又は、[pyr-¹⁴C]フルオピコリドを低用量で単回経口投与する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 8 に示されている。

排泄試験で糞中に認められた放射能の大半は胆汁を経由して排泄されることが示唆された。（参照 3、4）

表 8 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

標識体	[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド				[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド	
	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	70.0	73.9	31.3	31.9	51.7	51.7
尿*	5.32	7.62	1.60	7.82	6.53	11.9
糞	21.5	19.3	59.3	55.7	40.3	39.2
カーカス**	2.03(1.90)	1.48(1.38)	1.27(0.83)	1.57(1.08)	2.11(0.78)	0.80(0.38)
総回収率	98.9	102	93.5	97.0	101	104

注) * : ケージ洗浄液を含む ** : ()内は腸内容物及び胃内容物を除いた値

(2) 代謝物 M1

① 単回投与 (10 mg/kg 体重)

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe-¹⁴C]M1 を 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 144 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残存率は表 9 に示されている。

主要排泄経路は尿中であつた。尿、ケージ洗浄液及び組織中放射エネルギーの合計から、吸収率は雄で 83%以上、雌で 86%以上と推定され、雌雄ともに高いバイオアベイラビリティが示唆された。排泄速度は緩やかであり、尿中排泄の 95%が完了するのに 96 時間を要した。¹⁴CO₂ は検出されなかつた。排泄経路及び速度は雌雄で類似していた。

表 9 投与後 144 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残存率 (%TAR)

試料	尿	ケージ洗浄液	糞	組織	合計
雄	66.4	14.4	13.5	2.2	96.6
雌	70.9	13.4	12.0	1.7	98.0

投与 144 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 10 に示されている。

投与 144 時間後の組織分布は低かつた。主要組織中で最も高い放射能濃度は、雌雄とも肝臓及び腎臓で認められた。

表 10 投与 144 時間後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

雄	腎臓(0.566)、肝臓(0.439)、ハーダー腺(0.350)、皮膚及び被毛(0.350)、副腎(0.262)、心臓(0.161)、甲状腺(0.154)、カーカス(0.115)、腸及び内容物(0.103)、その他(0.100 未満)
雌	腎臓(0.556)、肝臓(0.445)、ハーダー腺(0.329)、皮膚及び被毛(0.321)、副腎(0.274)、心臓(0.149)、カーカス(0.113)、その他(0.100 未満)

尿及び糞中の主要成分のひとつとして、未変化の M1 が雄で 13.9%TAR、雌で 14.3%TAR 認められた。

主要代謝物 USLD/6 が雄の尿中に 26.2%TAR、雌の尿中に 25.4%TAR 検出され、ヒドロキシクロロベンズアミドのメルカプツール酸抱合体と同定された。USLD/6 は、GSH トランスフェラーゼ及びペプチダーゼによるシステイン抱合体への変換及びそれに続く N-アセチル化による USLD/6 への変換を含む複雑な経路により生成された。M1 の代謝にはまた、メルカプツール酸への変換の経路、O-グルクロニダーゼ及び O-スルファターゼも関与していた。(参照 70)

② 単回投与 (150 mg/kg 体重)

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe-¹⁴C]M1 を 150 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残存率は表 11 に示されている。

主要排泄経路は尿中であつたが、排泄速度は緩やかであり、尿中排泄の 90% が完了するのに 96 時間を要した。排泄経路及び速度は雌雄で類似していた。

表 11 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残存率 (%TAR)

試料	尿	ケージ洗浄液	糞	組織	合計
雄	69.3	9.3	12.4	1.2	92.2
雌	78.1	6.2	12.6	1.2	98.2

投与 168 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 12 に示されている。組織中放射能濃度は、雌雄とも皮膚及び被毛で最も高かつた。

表 12 投与 168 時間後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

雄	皮膚及び被毛(3.78)、腎臓(2.99)、肝臓(2.08)、副腎(1.59)、ハーダー腺(1.11)、腸及び内容物(1.04)、脾臓(0.8)、肺(0.751)、心臓(0.742)、筋肉(0.675)、膵臓(0.671)、全血(0.66)、カーカス ² (0.663)、精巣(0.658)、脳(0.601)、血漿(0.558)、その他(0.550 未満)
雌	皮膚及び被毛(5.08)、腎臓(2.79)、肝臓(2.26)、副腎(1.60)、ハーダー腺(1.34)、腸及び内容物(1.10)、卵巣(0.904)、肺(0.85)、脾臓(0.83)、全血(0.791)、心臓(0.755)、膵臓(0.718)、カーカス(0.701)、筋肉(0.695)、眼球(0.663)、胃及び内容物(0.621)、脳(0.616)、子宮(0.596)、血漿(0.587)、その他(0.500 未満)

尿及び糞中の主要成分のひとつとして、未変化の M1 が雄で 13.0%TAR、雌で 24.6%TAR 認められた。

M1 の代謝については、異なる複数の代謝経路が推定された。主要代謝物 USHD/9 が雄の尿中に 20.9%TAR、雌の尿中に 17.9%TAR 検出され、ヒドロキシクロロベンズアミドのメルカプツール酸抱合体と同定された。USHD/9 は、GSH トランスフェラーゼ及びペプチダーゼによるシステイン抱合体への変換及びそれに続く N-アセチル化による USHD/9 への変換を含む複雑な経路によって生成された。M1 の代謝にはまた、メルカプツール酸への変換の経路、O-グルクロニダーゼ、O-スルファターゼ及び N-グルクロニダーゼも関与していた。(参照 71)

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)。

③ 反復投与 (10 mg/kg 体重)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C]M1 を 10 mg/kg 体重で 14 日間連続強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与開始後 14 日 (最終投与 24 時間後まで) 及び 19 日 (最終と殺時) の尿及び糞中排泄率並びに組織残存率は表 13 に示されている。

反復経口投与においても、主要排泄経路は雌雄ともに尿中であつたことから、高いバイオアベイラビリティが示唆された。尿、ケージ洗浄液及び組織中放射能量の合計から、吸収率は雄で 77%以上、雌で 83%以上と推定された。排泄経路及び速度は雌雄でかなり類似していた。

表 13 投与開始後 14 及び 19 日の尿及び糞中排泄率並びに組織残存率 (%TAR)

投与開始後日数	試料	尿	ケージ洗浄液	糞	組織	合計
14 日	雄	47.5	21.3	17.0	/	85.7
	雌	64.1	12.5	15.0	/	91.5
19 日	雄	53.4	23.3	18.8	1.1	96.5
	雌	68.9	13.5	16.2	0.6	99.2

/ : 試料採取せず

投与終了 6 日後 (投与開始 19 日後) の主要組織における残留放射能濃度は表 14 に示されている。

主要組織中で最も高い放射能濃度は、雌雄とも皮膚及び被毛で認められた。分析されたすべての組織において、残留放射能濃度は雌より雄で高かった。

表 14 投与終了 6 日後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

雄	皮膚及び被毛(3.17)、腎臓(2.71)、肝臓(1.67)、副腎(1.38)、ハーダー腺(0.901)、甲状腺(0.738)、脾臓(0.674)、心臓(0.659)、肺(0.656)、全血(0.588)、胃及び内容物(0.583)、脳(0.578)、精巣(0.566)、筋肉(0.500)、その他(0.500 未満)
雌	皮膚及び被毛(2.85)、腎臓(1.08)、肝臓(0.829)、その他(0.500 未満)

投与開始後 19 日の尿及び糞中の主要成分のひとつとして、未変化の M1 が雄で 19.9%TAR、雌で 19.5%TAR 認められた。主要代謝経路は URLD/9 に至る経路であり、尿中の主要代謝物は URLD/9 であつた。URLD/9 は雄の尿中に 15.5%TAR、雌の尿中に 16.0%TAR 検出され、ヒドロキシクロロベンズアミドのメルカプツール酸抱合体と同定された。URLD/9 に至る経路は 2 種類推定された。

単回経口投与時と比較して、吸収、分布、代謝及び排泄に反復経口投与による

明らかな影響はみられなかった。反復投与にもかかわらず、排泄経路及び速度は保たれており、ほとんどの投与放射能が最終投与後 72 時間以内に主に尿中を介して排泄された。主要組織における放射能濃度は雌より雄で高く、低用量単回投与時と比較すると、平均して雄は 6.5 倍、雌は 3.1 倍高かった。この増加量は、単回投与と比較した総投与量の増加量の半分未満であったことから、M1 は組織に滞留しないと考えられた。さらに、%TAR で言えば、反復投与終了 6 日 (144 時間) 後の組織中放射能 (雄で 1.1%TAR、雌で 0.6%TAR) は低用量単回投与 144 時間後の組織中放射能 (雄で 2.2%TAR、雌で 1.7%TAR) より低かった。反復投与後の代謝についても、単回投与時と同様であった。(参照 72)

(3) 代謝物 M2

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C]M2 を 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残存率は表 15 に示されている。

雌雄ともに排泄は速やかであり、投与後 48 時間以内に 90%TAR 以上が排泄された。呼気中への排泄は検出されなかった。尿、ケージ洗浄液及び組織中放射能量の合計から、吸収率は雄で 86%以上、雌で 87%以上と推定された。排泄経路及び速度に性差は認められなかった。高い尿中排泄率 (ケージ洗浄液を含む) から、M2 の高いバイオアベイラビリティ及び低い生体蓄積性が示唆された。

表 15 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残存率 (%TAR)

試料	尿	ケージ洗浄液	糞	組織	合計
雄	80.6	6.1	7.6	0.2	94.5
雌	76.4	10.4	5.7	0.3	92.7

放射能の組織残存率は雄で 0.2%TAR、雌で 0.3%TAR と低く、放射能が検出されたのはカーカス (雄: 0.021 µg/g、雌: 0.025 µg/g) 並びに皮膚及び被毛 (雄: 0.062 µg/g、雌: 0.092 µg/g) のみであった。

尿及び糞中の主要成分は M2 であり、雄の尿中に 78.9%TAR、雌の尿中に 73.9%TAR 検出された。糞中には雄で 7.0%TAR、雌で 5.2%TAR 認められた。尿中には、M2 を含めて 9 種類の放射性画分が認められたが、M2 以外は、雌の尿中の 1 成分が 1.4%TAR 認められたのを除くといずれも単独で 0.2%TAR 未満であった。糞中には、M2 を含めて 3 種類の放射性画分が認められ、M2 以外の 2 成分はいずれも 0.1%TAR を超えなかった。(参照 73)

2. 植物体内運命試験

(1) ばれいしょ

圃場で栽培したばれいしょ（品種：Red Pontiac）の植付け 38 日以降に、フロアブルに調製した[phe-¹⁴C]フルオピコリド又は[pyr-¹⁴C]フルオピコリドを 2 回茎葉散布し、採取した茎葉及び塊茎を試料として、植物体内運命試験が実施された。本試験で用いた試験設計概要は表 16 に示されている。

表 16 ばれいしょにおける植物体内運命試験の試験設計概要

試験区分		①	②	③	④
標識体		[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド		[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド	
処理濃度(g ai/ha)*及び回数		200×2	2,000×2	200×2	2,000×2
処理方法		茎葉散布			
処理及び 試料採取 時期	1 回目処理及び 試料（茎葉）採取	植付け 38～40 日（処理 0 日）			
	2 回目試料（茎葉）採取	1 回目処理 40 日後		1 回目処理 41 日後	
	2 回目処理	1 回目処理 49 日後			
	3 回目試料（茎葉及び塊茎）採取	1 回目処理 69 日後			

*：処理濃度 200 g ai/ha が通常散布区である。

ばれいしょ試料中の総残留放射能は表 17 に、代謝物は表 18 に示されている。

各採取時期における総残留放射能は両標識体で同程度であった。茎葉部表面に付着した放射能は散布直後にはそのほとんどが表面洗浄液中に回収された。茎葉表面の放射能は徐々に植物体内に浸透して、通常散布区（試験区分①及び③）では約 40%TRR が茎葉部内に浸透した。さらに、一部が塊茎に移行した。高濃度処理区（試験区分②及び④）では、植物体内への浸透移行の割合は通常処理区よりもやや緩やかであった。

残留放射能については、茎葉では親化合物が 89.8～91.0%TRR、代謝物 M1 及び M2 が 2%TRR 以下、塊茎では親化合物が 51.1～70.2%TRR、M1 が 22.2～25.4%TRR、M2 が 12.0～26.1%TRR 検出された。（参照 11）

表 17 ばれいしょ試料中の総残留放射能 (mg/kg)

試料採取時期	第 1 回 (処理 0 日)		第 2 回 (処理 40/41 日後)		第 3 回 (処理 69 日後)	
	茎葉 (表面*)	塊茎 (表面*)	茎葉 (表面*)	塊茎 (表面*)	茎葉 (表面*)	塊茎 (表面*)
試験区分①	47.2 (98.0)	0.08 (12.6)	10.2 (75.5)	0.08 (12.6)	12.3 (59.2)	0.08 (12.6)
②	418 (98.7)	0.50 (10.7)	38.9 (76.1)	0.50 (10.7)	202 (70.9)	0.50 (10.7)
③	54.3 (98.8)	0.05 (11.0)	7.62 (65.2)	0.05 (11.0)	9.63 (62.2)	0.05 (11.0)
④	472 (99.4)	0.77 (16.7)	122 (78.7)	0.77 (16.7)	222 (79.5)	0.77 (16.7)

注) *：残留放射能中、表面洗浄液に存在した割合 (%)

表 18 処理 69 日後のばれいしょ試料中代謝物

試験区分	①		②
試料	茎葉	塊茎	塊茎
総残留放射能 (mg/kg)	12.3	0.08	0.50
親化合物 (%TRR)	91.0	51.1	65.5
M1 (%TRR)	1.9	25.4	22.2
M3 (%TRR)	0.6	2.4	—
抽出残渣 ²⁾ (%TRR)	3.8	15.6	10.1
試験区分	③		④
試料	茎葉	塊茎	塊茎
総残留放射能 (mg/kg)	9.63	0.05	0.77
親化合物 (%TRR)	89.8	70.2	57.0
M2 (%TRR)	0.8	12.0	26.1
M3 (%TRR)	0.7	1.7	—
未抽出残渣 (%TRR)	3.9	10.7	7.8

注) — : 検出されず

(2) ぶどう

温室で栽培されたぶどう (品種 : Sunbelt 及び Niagara) に、フロアブルに調製した [phe-¹⁴C]フルオピコリド又は [pyr-¹⁴C]フルオピコリドを 3 回茎葉散布し、採取した茎葉及び果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

本試験で用いた試験設計概要は表 19 に示されている。

表 19 ぶどうにおける植物体内運命試験の試験設計概要

試験区分	①	②	③	④
標識体	[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド		[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド	
処理濃度 (g ai/ha)	3 回分の合計			
	400	4,000	400	4,000
	1 回目	1,670	167	1,670
	2 回目	1,170	117	1,170
	3 回目	1,170	117	1,170
処理方法	茎葉散布			
処理及び試料採取時期	1 回目処理及び試料 (茎葉) 採取			
	処理 0 日			
	2 回目試料 (茎葉) 採取		1 回目処理 28 日後	
	2 回目処理		1 回目処理 26 日後	
	2 回目試料採取直後			
	3 回目処理		1 回目処理 91 日後	
	3 回目試料 (茎葉及び果実) 採取		89 日後	
			1 回目処理 112 日後	
			1 回目処理 110 日後	

ぶどう試料中の総残留放射能は表 20 に、代謝物は表 21 に示されている。

各採取時期における総残留放射能は両標識体で同程度であった。成熟期の茎葉では 1 回散布から 2 回散布までの間に残留濃度はわずかに減少した。

収穫期の果実では、試験区①及び②では 62.5 及び 78.9%TRR、試験区③及び④では 46.1 及び 73.4%TRR が表面洗浄液中に回収された。放射性成分の植物体

への浸透移行性は緩やかであり、親化合物として 87.4~95.2%TRR 検出され、代謝物 M1、M2 及び M3 はいずれも 3%TRR 以下であった。(参照 12)

表 20 ぶどう試料中の総残留放射能 (mg/kg)

試料採取時期	第 1 回		第 2 回		第 3 回			
	試料	茎葉 (表面*)	茎葉 (表面*)	茎葉 (表面*)	茎葉 (表面*)	果実 (表面*)		
試験区分①	32.3	(97.2)	23.6	(72.5)	15.5	(49.5)	1.27	(62.5)
②	339	(99.1)	269	(92.0)	154	(70.1)	9.96	(78.9)
③	32.6	(97.9)	19.2	(77.4)	23.9	(51.0)	1.04	(46.1)
④	382	(96.9)	270	(93.3)	181	(74.8)	10.9	(73.4)

注) *: 残留放射能中、表面洗浄液に存在した割合 (%)

表 21 収穫期のぶどう果実中代謝物

試験区分	①	②	③	④
総残留放射能 (mg/kg)	1.27	9.96	1.04	10.9
親化合物 (%TRR)	91.2	95.2	87.4	93.3
M1 (%TRR)	2.0	1.3	—	—
M2 (%TRR)	—	—	2.3	0.7
M3 (%TRR)	0.2	0.1	—	—
未抽出残渣 (%TRR)	4.3	2.4	6.0	3.5

注) 斜線: 該当せず —: 検出されず

(3) レタス

圃場で栽培したレタス (品種: Black seeded simpson) の播種 41 日後から、フロアブルに調製した [phe-¹⁴C]フルオピコリド又は [pyr-¹⁴C]フルオピコリドを茎葉散布又は土壌処理し、採取した茎葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。本試験で用いた試験設計概要は表 22 に示されている。

表 22 レタスにおける植物体内運命試験の試験設計概要

試験区分	①	②	③
標識体	[phe- ¹⁴ C] フルオピコリド	[pyr- ¹⁴ C] フルオピコリド	[phe- ¹⁴ C] フルオピコリド
処理濃度(g ai/ha)*及び回数	200×2	200×2	200×1
処理方法	茎葉散布		土壌処理
処理及び 試料採取 時期	1 回目処理	播種 41 日後 (処理 0 日)	
	1 回目試料 (茎葉) 採取	1 回目処理直後	
	2 回目試料 (茎葉) 採取	1 回目処理 21 日後	
	2 回目処理	2 回目試料採取直後	
	3 回目試料 (茎葉) 採取	1 回目処理 35 日後	

注) 斜線: 実施せず

レタス試料中の総残留放射能は表 23 に、代謝物は表 24 に示されている。

各採取時期におけるフルオピコリドの総残留量は両標識体で同程度であった。フルオピコリドの植物体内への浸透性は緩やかであった。

処理区分①、②及び③の茎葉における総残留放射能は、それぞれ処理 21 日後に 1.33、1.31 及び 0.076 mg/kg、処理 35 日後に 13.4、14.5 及び 0.175 mg/kg であり、土壌から茎葉への移行は少ないと考えられた。茎葉部の表面洗浄により 1 回散布直後には 95.4～96.6%TRR が、未成熟 (21 日後) 試料では 61.0～66.6%TRR、成熟試料 (35 日) では 84.0～84.6%TRR が除去された。フルオピコリドの作物体への浸透移行性及び代謝は緩やかであった。抽出残渣中の分布は茎葉散布区の成熟期試料で 1%TRR 以下、土壌処理区試料で約 4%TRR と少なかった。

フルオピコリドの植物における代謝経路は、フェニル基の水酸化による M3 への代謝、ピリジルメチルベンズアミドの C-N 結合の酸化的開裂による M1 及び M2 の生成と推定された。(参照 13)

表 23 レタス試料中の総残留放射能 (mg/kg)

試料採取時期	第 1 回	第 2 回	第 3 回
試料	茎葉 (表面*)	茎葉 (表面*)	茎葉 (表面*)
試験区分①	10.8 (95.4)	1.33 (61.0)	13.4 (84.6)
②	13.4 (96.6)	1.31 (66.6)	14.5 (84.0)
③		0.076	0.175

注) *: 残留放射能中、表面洗浄液に存在した割合 (%) 斜線: 試料採取せず

表 24 レタス茎葉中代謝物

試験区分	試料採取時期	①		②		③
		第 1 回	第 3 回	第 1 回	第 3 回	第 3 回
総残留放射能	(mg/kg)	10.8	13.4	13.4	14.5	0.175
親化合物	(%TRR)	97.5	95.9	96.1	96.4	71.7
M1	(%TRR)	0.1	0.9			19.8
M2	(%TRR)			—	0.6	
M3	(%TRR)	—	—	—	—	2.8
未抽出残渣	(%TRR)	0.1	0.7	0.1	1.0	4.1

注) 斜線: 該当せず —: 検出されず

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]フルオピコリド又は[pyr-¹⁴C]フルオピコリドを、砂質埴壤土及び壤質砂土(いずれも米国)に乾土あたり 0.41 mg/kg (本剤の年間最大使用量 400 g ai/ha に相当) となるように表面に滴下し、25°Cの暗条件下で 369 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。

推定半減期は表 25 に示されている。処理 369 日後に ¹⁴CO₂ として消失したのは 0.2% TAR 以下であった。

処理 369 日後、[phe-¹⁴C]フルオピコリド処理区では、親化合物、分解物 M1 及び M4 がそれぞれ 40.4~49.3% TAR、19.3~40.2% TAR 及び 1.6~3.1% TAR 検出された。[pyr-¹⁴C]フルオピコリド処理区では、親化合物が 45.3~53.5% TAR、未同定分解物 C が砂質埴壤土でのみ 5.2% TAR 検出された他は分解物 M2、M4、未同定分解物 B 及び未同定分解物 D が検出されたが、いずれも 3.3% TAR 以下であった。

フルオピコリドの好氣的土壤中での分解経路として、水酸化による M4 の生成後、M1、M2 へと開裂する経路及び親化合物から直接、M1 及び M2 に開裂する経路が推定された。さらに、最終的には CO₂ にまで分解されると考えられた。(参照 14)

表 25 好氣的土壤中運命試験における推定半減期 (日)

	[phe- ¹⁴ C]フルオピコリド	[pyr- ¹⁴ C]フルオピコリド
砂質埴壤土	282	270
壤質砂土	323	336

(2) 嫌氣的土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]フルオピコリド又は[pyr-¹⁴C]フルオピコリドを、湛水深 1cm とした砂壤土 (英国) に、乾土あたり 0.41 mg/kg (本剤の年間最大使用量 400 g ai/ha に相当) となるように水相に添加し、20°Cの暗条件下で 120 日間インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

推定半減期は、[phe-¹⁴C]フルオピコリドが 471 日、[pyr-¹⁴C]フルオピコリドが 377 日と算出された。揮発性物質はほとんど検出されず、¹⁴CO₂ がわずかに (最大 0.1% TAR) 認められた。

処理 0 日には、水相に 70.9~76.2% TAR の放射能が存在し、水相の放射能は処理 16 日後には 18.3~21.1% TAR、120 日後には 11.0~14.3% TAR と減少した。土壌相には処理 0 日の 20% TAR 強の放射能が存在し、処理 16 日後以降は概ね 70~80% TAR であった。

水相及び土壌相中の残留放射能の化学形態はほとんどが親化合物であった。実

験系全体で、分解物として[phe-¹⁴C]フルオピコリド処理区では M1 が 2.1%TAR、[pyr-¹⁴C]フルオピコリド処理区では M2 が 8.9%TAR 生成した。

フルオピコリドの嫌氣的土壤中での分解経路として、水酸化による M4 の生成後、M1 及び M2 へと開裂する経路及び親化合物から直接、M1 及び M2 に開裂する経路が推定された。M1 及び M2 は嫌氣的土壤中では安定であり、ほとんど分解しないと考えられた。(参照 15)

(3) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [砂壤土 (岡山)、砂土 (宮崎)、埴土 (茨城) 及び壤土 (埼玉)] 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 2.3~14.5 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 237~749 であった。(参照 16)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験 (滅菌緩衝液)

[phe-¹⁴C]フルオピコリドを pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 1.07~1.13 mg/L となるように加えた後、25°C、30 日間、暗条件下でインキュベートする加水分解試験が実施された。

フルオピコリドは水中において安定で、いずれの pH でも、試験終了時に親化合物は 92.8%TAR 以上残存した。推定半減期は、pH 5 で 365 日、pH 7 で 330 日、pH 9 で 365 日と算出された。

分解物は、pH 7 において試験終了時に M1 が最大 4.0%TAR 存在し、その他に未同定分解物が少量(1.8%TAR)検出された。(参照 17)

(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液) ①

[phe-¹⁴C]フルオピコリドを、pH 7 のリン酸滅菌緩衝液に 0.65 mg/L となるように添加した後、25±1°C で 31 日間、キセノンランプ光 (光強度: 491 W/m²、測定波長: 300~800 nm) を 12 時間の明暗周期で照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時、親化合物は 75.6%TAR 存在し、分解物 M1 が最大 4.1%TAR、他の未同定分解物が最大 14.1%TAR (複数の成分の合計、単一成分としては 3.5%TAR 以下) 検出された。また、¹⁴CO₂ が最大 3.8%TAR、揮発性有機物質が 0.1%TAR 検出された。暗所対照区では親化合物の分解は認められなかった。

フルオピコリドの推定分解半減期は、32.1 日(12 時間の明暗周期で 64.2 日)と算出され、北緯 35° (東京)、4~6 月の太陽光下に換算すると 231 日と算出された。

フルオピコリドは M1 を経て、最終的には CO₂ まで分解されると考えられた。(参照 18)

(3) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）②

[pyr-¹⁴C]フルオピコリドを pH 7 のリン酸滅菌緩衝液に 0.66 mg/L になるように添加した後、25°C±1 °C で 10 日間、キセノンランプ光（光強度：643 W/m²、測定波長：300～800 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時まで、成分として検出されたのは親化合物のみ（100～102% TAR）であり、フルオピコリドは本試験条件下で安定であると考えられた。（参照 19）

(4) 水中光分解試験（滅菌自然水）

[phe-¹⁴C]フルオピコリドを自然水（河川水、英国、滅菌、pH 8.3）に 0.69 mg/L となるように添加した後、25±2°C で 16 日間キセノンランプ光（光強度：316 W/m²、測定波長：290～800 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

未同定の揮発性物質が照射開始 13.5 日後に最大 0.25% TAR 認められた以外は、親化合物のみ（93.5～99.0% TAR）が検出された。フルオピコリドは本試験条件下で安定であると考えられた。（参照 20）

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壌土（高知）を用いて、フルオピコリド及び分解物 M1 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 26 に示されている。（参照 21）

表 26 土壌残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期（日）	
			フルオピコリド	フルオピコリド+M1
容器内試験	0.4 mg/kg	火山灰土・軽埴土	190	>1 年
		沖積土・埴壌土	140	>1 年
圃場試験	384 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	45	46
		沖積土・埴壌土	82	98

1)：容器内試験で原体、圃場試験で 48%フロアブル剤を使用

6. 作物等残留試験

野菜を用いて、フルオピコリドを分析対象化合物とした作物残留試験（国内）が実施された。今回適用拡大申請された作物（はくさい、たまねぎ、ミニトマト及びきゅうり）を含む国内での適用作物についての結果は別紙 3 に示されている。また、参考として、ばれいしょを用いて代謝物 M1 及び M2 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、結果は別紙 3 に示されている。

野菜及び果実を用いて、フルオピコリド、代謝物 M1 及び M2 を分析対象化合物とした作物残留試験（海外）が実施された。今回インポートトレランス申請された

作物（さといも、かんしょ、やまいも、こんにやくいも、その他のいも類、だいこん類の葉、だいこん類の根、かぶ類の葉、かぶ類の根、西洋わさび、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、カリフラワー、ブロッコリー、その他のあぶらな科野菜、ごぼう、サルシフィー、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス、その他のきく科野菜、たまねぎ、ねぎ、にんにく、わけぎ、その他のゆり科野菜、パースニップ、パセリ、セルリー、みつば、その他のせり科野菜、トマト、ピーマン、なす、その他のなす科野菜、きゅうり、かぼちゃ、しろり、すいか、メロン類果実、まくわうり、その他のうり科野菜、ほうれんそう、しょうが、その他の野菜、その他のスパイス及びその他のハーブ）を含むインポート・トレランス申請に係る試験結果については、別紙4に示されている。

国内で栽培されている農産物におけるフルオピコリドの最高値は、最終散布7日後に収穫されたはくさいの0.81 mg/kgであった。参考試験における、代謝物M1及びM2は、いずれの時期も検出限界未満であった。

海外で栽培されている農産物におけるフルオピコリドの最高値は、最終散布1又は2日後に収穫されたほうれんそうの17 mg/kgであった。また、M1の最高値は、最終散布3又は5日後に収穫されたほうれんそうの0.40 mg/kg、M2の最高値は、最終散布5又は7日後に収穫されたほうれんそうの0.24 mg/kgであった。（参照22、58、68）

別紙3の作物残留試験の分析値を用いて、フルオピコリドを暴露評価対象物質とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表27に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法から、フルオピコリドが最大の残留を示す使用条件で今回申請された作物を含むすべての適用作物に使用され、かつ、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表27 食品中より摂取されるフルオピコリドの推定摂取量

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児（1~6歳） (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者（65歳以上） (体重：54.2 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
はくさい	0.42	29.4	12.3	10.3	4.33	21.9	9.20	31.7	13.3
たまねぎ	0.01	30.3	0.30	18.5	0.19	33.1	0.33	22.6	0.23
トマト	0.31	24.3	7.53	16.9	5.24	24.5	7.60	18.9	5.86
きゅうり	0.18	16.3	2.93	8.2	1.48	10.1	1.82	16.6	2.99
合計			23.1		11.2		19.0		22.4

- ・残留値は、申請されている使用時期、回数による各試験区の平均残留値の最大値を用いた。
- ・ばれいしょのデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・「トマト」にはミニトマトの値を用いた。
- ・「ff」：平成10~12年の国民栄養調査（参照87~89）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
- ・妊婦及び高齢者の魚介類のffは国民平均のffを用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたフルオピコリドの推定摂取量（μg/人/日）

7. 後作物残留試験

きゅうり、だいこんを用いて、フルオピコリド、代謝物 M1 及び M2 を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

結果は表 28 に示されている。フルオピコリド、代謝物 M1 及び M2 の残留値はすべて定量限界未満であった。(参照 23)

表 28 後作物残留試験成績

前作			作物名 実施年	試験 圃場 数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
作物名 実施年	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)				フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (露地) 塊茎 2003 年	206	3	きゅうり (果実) 2003 年	1	92	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			だいこん (露地) 根部 2003 年	1	132	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			だいこん (露地) 葉部 2003 年	1	132	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

注)・散布にはフロアブル剤を使用した。

・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。

8. 一般薬理試験

フルオピコリドのラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 29 に示されている。(参照 24)

表 29 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重)	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)	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響 なし
	自発運動	ICR マウス	雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響 なし
	痙攣誘発(電 撃痙攣)作用	ICR マウス	雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響 なし
	体温	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響 なし
呼吸・ 循環器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	NZW ウサギ	雄 4	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響 なし
腎機能	尿量・ 尿中電 解質・ 尿浸透圧	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000	200	600	600 mg/kg 体重以 上で尿量減少傾 向、浸透圧上昇傾 向
自律神経系	瞳孔径	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響な し

注) 検体はすべて 1%MC 水溶液に懸濁し、経口投与で用いられた。

9. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フルオピコリド原体のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 30 に示されている。(参照 25~27)

表 30 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	立毛、円背位 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		被毛湿り、円背位、立毛、呼吸 数増加、雑音呼吸、鼻又は眼周 囲の赤褐色着色 死亡例なし
		>5.16	>5.16	

代謝物 M1 及び M2 のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 31 に示されている。(参照 28、29、74)

表 31 急性毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
M1	SD ラット 雌雄各 3 匹	2,000	500	運動性低下、協調運動失調性歩行、 眼瞼狭小、体重減少、腹臥位、側臥 位、反射性及び反応性低下、痙攣、 喘ぎ呼吸、頻呼吸、色素涙、流涙、 眼瞼閉鎖、眼瞼狭小、立毛 雌雄：2,000 mg/kg 体重で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	1,470	2,330	腹臥位、四肢の脱力、光反射消失(角 膜反射はあり)、縮瞳及び頻呼吸 雄：全投与群で死亡例 雌：2,150 mg/kg 体重以上で死亡例
M2	SD ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	立毛 死亡例なし

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体：0、10、100 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：1%MC 水溶液) 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、2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で投与 6 時間後に体温低下が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 30)

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。皮膚刺激性は認められなかったが、軽度の眼刺激性が認められた。(参照 31、32)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、

結果は陰性であった。(参照 33)

1.1. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹+回復群として対照群及び 20,000 ppm 投与群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、1,400 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、回復群には、90 日間の検体投与期間終了後、基礎飼料を 4 週間 (回復期間) 給餌した。

表 32 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	1,400 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.4	109	1,670
	雌	8.4	119	1,670

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

回復期終了後では、これらの病変は認められない、又は程度及び発生数の軽減等回復傾向が認められたが、貧血関連項目などにまだ影響が認められた。

本試験において、1,400 ppm 以上投与群の雄で肝及び腎比重量³増加、小葉中心性肝細胞肥大等が、雌で脾絶対及び比重量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 7.4 mg/kg 体重/日、雌: 8.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34)

³: 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

表 33 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 ・Hb、Ht、MCH、MCHC 減少、APTT 延長 ・TP、Glob 増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・副腎皮質球状帯肥厚 ・大腿骨骨端過骨化 ・骨髄細胞数減少 ・腎顆粒円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・Hb、Ht、MCH、MCHC 減少 ・TP、Glob、Cre、T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎皮質球状帯肥厚 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・骨髄細胞数減少
1,400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Cre、T.Chol 増加 ・尿沈渣中上皮細胞増加 ・肝及び腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管上皮細胞硝子滴 ・腎尿細管上皮細胞単細胞壊死 ・腎尿細管好塩基性変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・Glob 減少、A/G 比増加 ・尿量増加、尿比重減少 ・脾絶対及び比重量減少 ・大腿骨骨端過骨化
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、5、70 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液）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 34 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 70 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 35）

表 34 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・肝絶対及び比重量増加	・肝絶対及び比重量増加
70 mg/kg 体重/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（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,400 及び 10,000 ppm；平均検体摂取量は表 35 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 35 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,400 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.0	107	781
	雌	18.0	125	866

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

詳細な状態の観察及び機能検査を実施したところ、投与の影響は認められなかった。また、自発運動量、脳重量及び大脳半球の長さとも投与の影響は認められなかった。神経病理学的検査においても、検査した神経組織に投与に関連した変化は認められなかった。

本試験において、1,400 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、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：15.0 mg/kg 体重/日、雌：18.0 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 36）

表 36 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 腎間質性腎炎 腎髄質顆粒状円柱 腎皮質尿管拡張 	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大
1,400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 肝絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 腎皮質尿管硝子滴変性 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 肝絶対及び比重量増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 代謝物 M1 の 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（M1：0、50、180、600 及び 2,300 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）投与による代謝物 M1 の 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 37 代謝物 M1 の 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	50 ppm	180 ppm	600 ppm	2,300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	4	14	49	172

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

2,300 ppm 投与群の雌でも統計学的有意差はないが、TP 増加が認められており、検体投与の影響と考えられた。また、2,300 ppm 投与群の雌雄で血液凝固時間短縮がみられたが、用量・反応に相関性がないことから、毒性所見としなかった。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で筋緊張低下等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 180 ppm (14 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 75、85)

表 38 代謝物 M1 の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,300 ppm	・摂餌量減少、体重増加抑制 ・TP 及び Chol 増加	・Chol 増加
600 ppm 以上	・筋緊張低下	・脱毛 (投与期間後期) ・摂餌量減少、体重増加抑制 ・筋緊張低下
180 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 代謝物 M1 の 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考データ>

イヌ (匹数等詳細不明) を用いた混餌 (M1 : 0、100、300 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 39 参照) 投与による代謝物 M1 の 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 39 代謝物 M1 の 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群	100 ppm	300 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	7.5	22.5	150

2,000 ppm 投与群の雌雄で消瘦、光沢のない被毛、脱毛等の臨床徴候、雌で肝重量増加及び ALP 増加が認められた。肝重量増加は 300 ppm 投与群でも観察されたが、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験の無毒性量は 300 ppm (22.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。米国では、本試験で用いたほとんどの動物に回虫の寄生が確認されたことから、評価対象とされていない。食品安全委員会は、米国の判断に加え、動物数等も不明であることから、参考データとした。(参照 85、86)

(6) 代謝物 M2 の 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (M2 : 0、20、200、2,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は記載なし) 投与による代謝物 M2 の 28 日間亜急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ため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm (雄 : 1,574 mg/kg 体重/日、雌 : 581 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 76)

12. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、70、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) 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 40 に示されている。

血液学的検査において、有意差の認められた項目が散見されたが、いずれも一過性であり用量相関性もないことから投与の影響ではないと考えられた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 3 匹、300 mg/kg 体重/日投与群雌雄各 1 匹に肝腫大、300 mg/kg 体重/日投与群雄 1 匹に腎腫大が認められたが、これらの肉眼的変化を裏付ける病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制、雌で T.Chol 増加が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 37)

表 40 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制	・T.Chol 増加
300 mg/kg 体重/日以下	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 90 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、200、750 及び 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 41 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。本試験においては、慢性毒性試験群 (一群雌雄各 20 匹、投与期間 1 年間)、発がん性試験群 (一群雌雄各 60 匹、投与期間 2 年間) 及び回復群 (一群雌雄各 10 匹、1 年間投与後 13 週間の回復期間) の 3 群を設定した。

表 41 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

投与量		50 ppm	200 ppm	750 ppm	2,500 ppm
慢性毒性試験群 (1 年間)	雄	2.5	9.8	37.0	126
	雌	3.3	12.9	48.7	164
発がん性試験群 (2 年間)	雄	2.1	8.4	31.5	109
	雌	2.8	10.8	41.0	142

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

50 ppm 投与群雌の 78 週目に好塩基球減少、APTT 増加、回復期間終了後に

Lym 減少が認められたが、いずれも単発的な変化であり、投与の影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査では、雄において、52 週目以降各投与群で対照群と比べ、Glu の有意な増加が認められた。しかし、明確な用量相関性及び経時的な増加は認められず、また、脾臓、肝臓、腎臓及び副腎等の臓器に Glu の上昇と関連すると思われる病理組織学的変化も認められなかった。以上のことを総合的に考察すると、この Glu の増加は、検体投与の影響である可能性は否定できないものの、毒性学的に重要とは考えられなかった。

2,500 ppm 投与群雌雄及び750 ppm 投与群雄で52週目に肝臓及び腎臓の絶対又は比重量の増加が認められたが、これらの変化は回復期間終了後の回復群には認められず回復性が示された。

慢性毒性試験群の750 ppm 以上投与群の雄で肝臓に小葉中心性肝細胞肥大、腎臓に尿細管好塩基性細胞の増加が認められたが、回復群では投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

検体投与に関連して、発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雄で肝及び腎比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等、雌で生殖器周囲の黄色着色が認められたことから、無毒性量は雌雄とも200 ppm (雄: 8.4 mg/kg 体重/日、雌: 10.8 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 38)

表 42 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	試験群	雄	雌
2,500 ppm	両群	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・Ht、Hb、MCHC、MCH、MCV減少 ・TP、Cre、T.Chol増加、A/G比減少 ・肝絶対重量増加 ・腎尿細管硝子滴変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・Ht、Hb、MCHC、RBC、Lym減少 ・TP増加、A/G比減少 ・肝及び腎比重量増加
	慢性毒性試験群	<ul style="list-style-type: none"> ・腎髄質顆粒円柱 ・腎尿細管硝子滴円柱 	
	発がん性試験群	<ul style="list-style-type: none"> ・腎臓腫大、甲状腺腫大 ・変異肝細胞巣（好酸性細胞） ・肝嚢胞変性 ・腎尿細管円柱 ・腎尿細管拡張 ・腎嚢胞 ・前立腺腺細胞萎縮 ・甲状腺嚢胞性濾胞細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・変異肝細胞巣（好酸性細胞） ・膵腺房脂肪組織置換
750 ppm以上	両群	<ul style="list-style-type: none"> ・肝及び腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・生殖器周囲の黄色着色
	慢性毒性試験群	<ul style="list-style-type: none"> ・腎尿細管好塩基性細胞 	
	発がん性試験群	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対重量増加 ・変異肝細胞巣（明細胞） 	
200 ppm以下	両群	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18カ月間発がん性試験（マウス）

C57BL/6 マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、50、400 及び 3,200 ppm；平均検体摂取量は表 43 参照）投与による 18 カ月間の発がん性試験が実施された。なお、投与 52 週目に一群雌雄各 10 匹を中間と殺した。

表 43 18カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	400 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.9	64.5	551
	雌	11.5	91.9	772

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 44、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 45 に示されている。

各投与群とも検体投与に起因する死亡率の増加を示さなかった。

腫瘍性病変については、3,200 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。肝薬物代謝酵素誘導試験の結果から、肝細胞腺腫の増加は、本剤投与による肝薬物代謝酵素の誘導及び一過性の増殖活性によるものと考えられ

た。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加並びに肝細胞肥大が認められたため、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄：7.9 mg/kg.体重/日、雌：11.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 39)

表 44 18 カ月発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
3,200 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・変異肝細胞巢 (好酸性細胞)	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・ALP 増加 ・変異肝細胞巢 (好酸性細胞)
400 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加* ・肝細胞肥大*	・肝絶対及び比重量増加* ・肝細胞肥大*
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

*：中間と殺時 (投与 52 週間終了後) 及び投与終了時 (投与 78 週間終了後) の両検査時で増加した。

表 45 マウス 18 カ月間発がん性試験における肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

性別	雄				雌				
	0	50	400	3,200	0	50	400	3,200	
投与群(ppm)									
検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50	
肝臓	肝細胞腺腫	5	0	5	11***	1	2	0	16**
	肝細胞癌	3	1	0	2	0	0	2	0

：P<0.0005、*：P<0.0401 (Peto 検定)

(4) 代謝物 M1 の 2 年間発がん性試験 (ラット) <参考データ>

SD ラット (一群雌雄各 35 匹) を用いた混餌 (M1：0、60、100、180 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 46 参照) 投与による代謝物 M1 の 2 年間発がん性試験が実施された。

表 46 代謝物 M1 の 2 年間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	100 ppm	180 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.0	3.5	5.7	17.6
	雌	2.7	4.1	8.6	21.3

500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制並びに Ht 及び Hb 低下が認められ、さらに統計学的有意差はないが、RBC 低下が認められた。同群雌では、体重増加抑制の他、統計学的有意差はないが、Hb 低下及び肝臓の病理組織学的変化 (肝細胞空胞化、脂肪沈着及び変性) が認められた。500 ppm 投与群の雌では、肝癌が 4/20 例で認められたが、統計学的有意差のある増加ではなかった。

肝臓の病理組織学的変化について、再薄切された病理標本を元に再評価が実施された。再評価で確認された肝臓の病理組織学的所見（非腫瘍性病変及び腫瘍性病変）は表 47 及び 48 に示されている。

試験報告書によると、500 ppm 投与群の雄及び 180 ppm 以上投与群の雌で肝臓の好酸性細胞巣 (focal 又は area)、500 ppm 投与群の雌で好塩基性細胞巣の発生頻度が増加し、また、500 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫が 5/35 例に認められ、JMPR 及び米国はわずかなから統計学的に有意と評価している ($p=0.049$)。しかしながら、これらの評価は各群の全例について実施されておらず (表 47 及び 48 参照)、各群の検索組織数にばらつきがみられ、再評価の結果の妥当性について確認できなかった。食品安全委員会は、本試験の結果は肝臓所見の発現頻度を正確に反映したと判断できないことから、本試験は参考データとした。

(参照 77、78)

表 47 代謝物 M1 の 2 年間発がん性試験 (ラット) で認められた
肝臓の病理組織学的所見 (非腫瘍性病変)

性別	雄					雌				
	0	60	100	180	500	0	60	100	180	500
投与群 (ppm)	0	60	100	180	500	0	60	100	180	500
検索組織数	26	28	32	25	34	25	28	28	32	35
好酸性細胞巣(focal)	6	12	17**	11	21**	5	4	7	16*	23**
好酸性細胞巣(area)	1	3	0	2	4	2	2	1	5	18**
好塩基性細胞巣	7	11	5	6	9	9	10	6	14	23*

Fisher's Exact test * $p<0.05$; ** $p<0.01$

表 48 代謝物 M1 の 2 年間発がん性試験 (ラット) で認められた
肝臓の病理組織学的所見 (腫瘍性病変)

性別	雄					雌				
	0	60	100	180	500	0	60	100	180	500
投与群 (ppm)	0	60	100	180	500	0	60	100	180	500
検索組織数	26	28	32	25	34	24	28	27	32	35
肝細胞腺腫	1	0	1	0	1	0	1	0	0	5
肝細胞癌	2	1	2	1	0	0	0	0	0	0

(5) 代謝物 M1 の 2 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 (M1 : 0、60、100、180 及び 500 ppm : 平均検体摂取量は表 49 参照) 投与による代謝物 M1 の 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 49 代謝物 M1 の 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群	60 ppm	100 ppm	180 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1.5	2.5	4.5	12.5

500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。雄では統計学的有意差を伴わなかったが、米国はいずれも検体投与の影響であると評価している。諸 k 品安全委員会はこの見解を支持する。

本試験の無毒性量は 180 ppm (4.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 85、86)

13. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (P 世代: 一群雌雄各 28 匹、F₁ 世代: 一群雌雄各 24 匹) 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 50 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 50 2 世代繁殖試験 (ラット) 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 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	5.2	25.5	103
		雌	6.4	32.9	127
	F ₁ 世代	雄	5.7	28.3	117
		雌	6.8	34.6	142

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

発情周期、交尾率、受胎率、妊娠率、妊娠期間、出産率、精子検査等の親動物の繁殖能に関する指標及び着床数、出生児数、出生後の児数及び生存率、性比、性成熟等の児動物に関する指標に投与の影響は認められなかった。

500 ppm 投与群 P 及び F₁ 雄にみられた小葉中心性肝細胞肥大は、肝重量に変動がみられないことから、投与による毒性影響ではなく適応性反応と考えられた。また、500 ppm 投与群の雌の甲状腺絶対及び比重量増加 (P)、肝臓比重量増加 (F₁) は変化の程度がいずれも軽度であり、より高用量を用いた毒性試験で、甲状腺は 20,000 ppm (ラットの 90 日間亜急性毒性試験 [11. (1)]) 及び肝臓は 750 ppm (ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [12. (2)]) においても重量増加はみられていないこと、形態学的変化も認められていないことから、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、親動物では 2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、肝及び腎に病理組織学的変化等が、児動物では 2,000 ppm 投与群の雌雄で低体重、脾臓及び胸腺絶対重量減少等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物

の雌雄とも 500 ppm (P: 雄 25.5 mg/kg 体重/日、雌 32.9 mg/kg 体重/日、F₁: 雄 28.3 mg/kg 体重/日、雌 34.6 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 40)

表 51 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動物 2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管好塩基性化 ・尿細管硝子滴変性 ・尿細管硝子滴円柱 ・腎髄質顆粒円柱 ・腎間質細胞浸潤 ・腎皮質癒痕 	<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、脾絶対及び比重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管好塩基性化 ・尿細管拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管好塩基性化 ・尿細管硝子滴変性 ・髓質顆粒円柱 ・尿細管硝子滴円柱 	<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 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管好塩基性化 ・尿細管拡張
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物 2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対重量減少 ・胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対及び比重量減少 ・胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対重量減少 ・胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対及び比重量減少 ・胸腺絶対重量減少
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 23 匹) の妊娠 7~20 日に強制経口 (原体: 0、5、60 及び 700 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、700 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、700 mg/kg 体重/日投与群で低体重、頭腎長及び胎盤重量減少がみられた。また、骨格検査では 700 mg/kg 体重/日投与群で椎骨における異常の頻度が有意に上昇し、肋骨及び胸骨の異常及び化骨遅延の頻度が背景データに比べ高かった。胎児の外表及び内臓所見には投与に影響はみられなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。

700 mg/kg 体重/日投与群の胎児で骨格異常の発生頻度が増加したことから、母体毒性量の 700 mg/kg 体重/日において催奇形性が発現すると考えられた。(参照 41)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

Himalayan ウサギ (一群雌 23 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体: 0、5、20 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、60 mg/kg 体重/日投与群で 23 例の母動物のうち 3 例が死亡し、15 例で早産が観察された。また同群で体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。剖検例で胃膨満、膀胱及び子宮の赤色液体貯留並びに肝黄褐色化が認められた。

胎児では、60 mg/kg 体重/日投与群で体重及び頭腎長の減少がみられたが、外表、内臓及び骨格所見には投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 42)

(4) 代謝物 M1 の 3 世代繁殖試験 (ラット)

Long-Evans ラット (一群雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた M1 の混餌 (M1: 0、60、100 及び 180 ppm: 平均検体摂取量は表 52 参照) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 52 代謝物 M1 の 3 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群	60 ppm	100 ppm	180 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	4.5	7.5	13.5

親動物では、毒性所見は認められなかった。児動物では、生存率低下、体重増加抑制、腎及び肝重量増加等が散見されたが、これらの所見は用量相関性がない又は世代間で共通の所見でない等の理由から、米国は毒性所見でないと評価している。食品安全委員会はこの見解を支持する。

本試験において、親動物及び児動物ともに毒性所見が認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 180 ppm (13.5 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 85、86)

(5) 代謝物 M1 の発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 7~19 日に M1 を強制経口 (M1: 0、10、30 及び 90 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%トラガカントガム) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、90 mg/kg 体重/日投与群において、3 例で後期 (妊娠 19~22 日) の流産、2 例で瀕死状態が認められたため、この 5 例は切迫と殺された。流産は、対照群及び 10 mg/kg 体重/日投与群でも各 1 例に認められ、瀕死状態は、対照群で 1 例、30 mg/kg 体重/日投与群で 2 例に認められた。90 mg/kg 体重/日投与群

では他に、消瘦、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。体重増加抑制及び摂餌量減少については、投与期間終了後（妊娠 20～28 日）に回復がみられ、対照群を上回った。

胎児では、90 mg/kg 体重/日投与群で頭頂間骨の分離及び肺中葉無形成が認められた。

頭頂間骨の分離は、0、10、30 及び 90 mg/kg 体重/日でそれぞれ 1/14、1/15、2/14 及び 3/11 腹に観察された。本試験の胎児における発生頻度は、対照群に比べて統計学的有意差はなかったが、対照群の胎児における本所見の発生頻度（0.8%）は、背景データ（0.3%）を上回っていた。腹の発生頻度の背景データは提供されていない。肺中葉無形成は、0、10、30 及び 90 mg/kg 体重/日でそれぞれ 0/14、0/15、1/14 及び 3/11 腹に観察された。胎児の発生頻度は、90 mg/kg 体重/日投与群では 3.2%であり、背景データ（1.2%）を上回っていた。30 mg/kg 体重/日投与群では 0.9%であった。

本試験において、母動物では 90 mg/kg 体重/日で、流産増加等、同群の胎児では後期流産、頭頂間骨の分離及び肺中葉無形成の発生頻度が増加したので、無毒性量は、母動物及び胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 85、86）

14. 遺伝毒性試験

フルオピコリド（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成（UDS）試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

表 53 に示されているとおり、細菌を用いた復帰突然変異試験で陽性の結果が得られた試験があったが、検体が析出する高濃度での結果であり、また同じ菌株を用いた他の復帰突然変異試験はすべて陰性の結果が得られたことから、再現性のない結果であった。また、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験では陰性であり、問題となる遺伝子突然変異誘発性はないものと考えた。チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた染色体異常試験でも陽性の結果が得られたが、同じ指標を *in vivo* で検出する小核試験ではすべて陰性の結果が得られたことから、フルオピコリド（原体）に生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えた。（参照 43～46、60～67）

表 53 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	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	1.6~5,000 µg/7 ^o V-ト (+/-S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	50~5,000 µg/7 ^o V-ト (+/-S9)	陽性 1)
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	①1.6~5,000 µg/7 ^o V-ト (+/-S9) ②31.3~1,000 µg/7 ^o V-ト (+/-S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	①1.6~5,000 µg/7 ^o V-ト (+/-S9) ②31.3~1,000 µg/7 ^o V-ト (+/-S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	①1.6~5,000 µg/7 ^o V-ト (+/-S9) ②31.3~1,000 µg/7 ^o V-ト (+/-S9)	陰性
	チャイニーズハムスター V79 細胞 (HGPRT 遺伝子座)	①1.2~3,820 µg/mL (+/-S9) ②0.4~120 µg/mL (+/-S9) ③0.313~60 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常 試験	ヒトリンパ球 チャイニーズハムスター V79 細胞	1.22~156 µg/mL (-S9) 39.1~625 µg/mL (+S9) ①25.0~100 µg/mL (+/-S9) ②1.6~400 µg/mL (-S9)
in vivo	UDS 試験	SD ラット肝細胞 600, 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄雌雄各 5 匹) (2 回強制経口投与 24 時間処理)	陰性
		ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹) (2 回強制経口投与、24 時間処理)	陰性
	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹) (2 回腹腔内投与 24 時間処理)	陰性	

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1)代謝活性化系存在下、結晶析出を生じる濃度で陽性

代謝物 M1 及び M2 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 細胞を用いた前進突然変異試験、M1 のラット肝細胞を用いた UDS 試験及びマウスを用いた小核試験並びに M2 のヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が実施された。

試験結果は、表 54 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 47、

表 54 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
M1	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16~5,000 µg/7 [°] ㄨㄣ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	625~5,000 µg/7 [°] ㄨㄣ (+/-S9)	陰性
	前進突然変異試験 (HPRT)	チャイニーズハムスター V79 細胞	125~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	3~1,000 µg/mL	陰性
	小核試験	マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	250 mg/kg 体重/日 (単回経口投与) (投与 24、48 及び 72 時間後採取)	陰性
M2	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA/pKM101 株)	<1 回目> 5~5,000 µg/7 [°] ㄨㄣ (+/-S9) <2 回目> 50~5,000 µg/7 [°] ㄨㄣ	陰性
	前進突然変異試験 (HPRT)	チャイニーズハムスター V79 細胞	16~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	<1 回目> 739~2,260 µg/mL (-S9、3 時間) 379~2,260 µg/mL (+S9、3 時間) <2 回目> 321~723 µg/mL (-S9、20 時間) 1,000~2,260 µg/mL (+S9、3 時間)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

15. その他の試験

(1) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス)

マウスを用いた 18 カ月間発がん性試験 [12. (3)] において雌雄で認められた肝細胞腺腫の発生機序を検討するために、肝臓の細胞増殖を評価し、肝薬物代謝酵素活性を測定する試験が実施された。

C37BL/6 マウス (一群雌 35 匹) に、7 日間 (投与開始後 8 日目に中間と殺) 又は 28 日間 (投与後 29 日目に最終と殺)、フルオピコリドが混餌 (原体 : 0 及び 3,200 ppm、投与群の平均検体摂取量は 575 mg/kg 体重/日) 投与され、更にと殺

前 7 日間 BrdU (0.8 g/L) が飲水投与された。

各群で認められた主な所見は表 55 に示されている。

本試験の結果、肝細胞増殖が誘発されたが、一過性であり、28 日間投与後に増殖は認められなかった。また、本剤投与によりフェノバルビタールと類似の薬物代謝酵素を誘導することが示された。(参照 49)

表 55 マウス肝薬物代謝酵素誘導試験で認められた所見

投与量	中間と殺群	最終と殺群
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少、体重増加量減少 ・肝絶対・比重量及び脳比重量増加 ・肝臓暗色化 (9 例)、肝臓腫大 (1 例) ・小葉周辺性/汎小葉性、び慢性肝細胞肥大増加 ・小葉中心性、び慢性肝細胞空胞化減少 ・肝臓有糸分裂増加(5 例)、アポトーシス(5 例) ・BrdU 陽性細胞増加 (小葉中心及び周辺) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少、体重増加量減少 ・肝絶対・比重量及び脳比重量増加 ・肝臓暗色化 (11 例)、肝臓腫大 (3 例) ・小葉周辺性/汎小葉性、び慢性肝細胞肥大増加 ・小葉中心性、び慢性肝細胞空胞化減少 ・肝臓有糸分裂増加(2 例)、アポトーシス(1 例) ・CYP、BROD、EROD、PROD 増加 ・ラウリン酸水酸化酵素減少

(2) フェノバルビタール及びクロフィブリン酸投与による肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス)

マウスを用いた 18 カ月間発がん性試験 [12. (3)] において雌雄で認められた肝細胞腺腫の発生機序を検討するために、肝臓の細胞増殖を評価するとともに、肝臓混合型酸化酵素活性を測定する試験が実施された。

C37BL/6 マウス (一群雌雄 20 匹) を用い、フェノバルビタール (80 mg/kg 体重/日) 及びクロフィブリン酸 (300 mg/kg 体重/日) が 7 日間 (投与後 8 日目に中間と殺) 又は 28 日間 (投与後 29 日目に最終と殺) 強制経口投与され、さらにと殺前 7 日間に BrdU (0.8 g/L) を飲水投与された。

認められた所見は表 56 に示されている。

本試験において、フェノバルビタール (80 mg/kg 体重/日) 投与では投与後 7 日目に顕著な肝細胞増殖を誘発したが、投与後 28 日目では雄では有意差は見られたが軽度であり、雌では対照群と同等の値であった。また、フェノバルビタールは肝細胞肥大、CYP、BROD 及び PROD 活性を誘発する強力な誘発剤であった。クロフィブリン酸 (300 mg/kg 体重/日) 投与では投与後 7 日目に顕著な肝細胞増殖を誘発したが、投与後 28 日目では対照群と同等の値まで回復した。また、クロフィブリン酸は肝細胞肥大、ラウリン酸水酸化酵素活性を誘発する強力な誘発剤であった。(参照 52)

表 56 フェノバルビタール及びクロフィブリン酸投与により認められた所見

投与群	雄	雌
フェノバルビタール	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・小葉中心性/中間帯/び慢性肝細胞肥大 ・BrdU 陽性細胞増加¹⁾ ・CYP、BROD、EROD、PROD 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対・比重量増加 ・小葉中心性/中間帯/び慢性肝細胞肥大 ・BrdU 陽性細胞増加²⁾ ・CYP、BROD、PROD 増加
クロフィブリン酸	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性/中間帯/び慢性肝細胞肥大 ・BrdU 陽性細胞増加²⁾ ・ラウリン酸水酸化酵素増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性/中間帯/び慢性肝細胞肥大 ・BrdU 陽性細胞増加 ・ラウリン酸水酸化酵素増加

1) 中間と殺群及び最終と殺群では小葉中心性及び総合領域

2) 中間と殺群

3) 中間と殺群及び最終と殺群では少葉周辺領域

(3) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用い 7 日間混餌 (0 及び 2,500 ppm、投与群の平均検体摂取量は雄: 211 mg/kg 体重/日、雌: 209 mg/kg 体重/日) 投与して、肝薬物代謝酵素活性を測定する試験が実施された。また、フェノバルビタール 80 mg/kg 体重を 7 日間強制経口投与する群も設定した。

フルオピコリド投与群においては、雄では肝臓の絶対及び比重量増加、雌では肝臓の比重量増加が認められた。肝薬物代謝酵素活性測定において、雌雄で CYP 活性が増加し、雄では有意差がみられた。PROD、EROD、BROD 及び UDPGT 活性は雌雄で有意に増加し、ラウリン酸水酸化酵素は減少した (雄で有意差あり)。

フェノバルビタール投与群においては、雌雄で肝臓の絶対及び比重量が有意に増加した。CYP、PROD、EROD、BROD 及び UDPGT 活性は雌雄で有意に増加し (雌の EROD 活性のみ有意差なし)、ラウリン酸水酸化酵素活性は減少した。

以上のように、フルオピコリドはフェノバルビタールと類似の肝薬物代謝酵素を誘導することが示された。(参照 53)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルオピコリド」の食品健康影響評価を実施した。また、代謝物 M1 については、各種試験成績等に加え JMPR 及び米国が行った評価を用いて食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したフルオピコリドを用いたラットにおける動物体内運命試験において、血漿中濃度は、低用量群では 8 時間以内に、高用量群では 8~20 時間に C_{max} に達した。主要排泄経路は、低用量群では胆汁を経由した糞中、高用量群では糞中であった。フルオピコリドは投与後速やかに広範な組織に分布し、組織中濃度は腸内容物、肝臓、腎臓及び副腎で比較的高かったが、時間の経過に伴って低下した。主要代謝経路は①フェニル基の塩素原子のグルタチオン抱合を経由したシステイン抱合体及び S-メチル体への代謝 (M30、M10 及び M6)、S-メチル体のスルホキシド体 (M7)、スルホン体 (M8) 及びスルホン酸 (M13) への酸化、②ピリジルメチルベンズアミドの C-N 結合の酸化的開裂 (M1 及び M2)、③フェニル基の水酸化 (M3、M5、M14 等) と推定された。また、¹⁴C で標識した代謝物 M1 及び M2 を用いた動物体内運命試験では、主要排泄経路は尿中であり、組織残留は 3% TAR 未満であった。組織中放射能濃度は皮膚及び被毛で高かった。

ばれいしょ、ぶどう及びレタスを用いた植物体内運命試験において、フルオピコリドは果実及び葉表面上で緩やかに代謝され、植物体内への移行はわずかであった。主な残留成分は親化合物であったが、ばれいしょの塊茎で代謝物 M1 及び M2 の最高値としてそれぞれ 25.4 及び 26.1% TRR が検出された。作物により代謝経路に違いはなく、主要代謝経路はフェニル基の水酸化による M3 への代謝、ピリジルメチルベンズアミドの C-N 結合の酸化的開裂による M1 及び M2 の生成と推定された。

野菜を用いて、フルオピコリド、M1 及び M2 を分析対象化合物とした国内における作物残留試験が実施された結果、フルオピコリドの最高値は、最終散布 7 日後に収穫されたはくさいの 0.81 mg/kg であった。M1 及び M2 はいずれの時期も定量限界未満であったが、海外での作物残留試験では M1 及び M2 の最高値は、それぞれほうれんそうの 0.40 及び 0.24 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フルオピコリド投与による影響は、主に肝臓 (肝細胞肥大等)、腎臓 (腎尿細管変化等) 及び骨 (大腿骨骨端過骨化等) に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響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。ラットの発生毒性試験において、母動物に毒性が発現する用量で胎児に骨格異常が発現したが、母動物に毒性がみられない用量では胎児に対する影響は認められなかった。

マウスの発がん性試験において、3,200 ppm 投与群で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したため、マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。その結果、肝細胞増殖が誘発されたが、一過性であり、28 日間投与後に増殖は認められなかった。また、本剤投与によりフェノバルビタール投与時と同様に CYP、BROD、EROD 及び PROD の誘導を誘発することが示された。その他に、ラットを用いた肝薬物代

謝酵素誘導試験が実施された。その結果、フルオピコリドはラットにおいてもフェノバルビタールと類似の肝薬物代謝酵素（CYP、BROD、EROD、PROD 及び UDPGT）を誘導することが示された。肝細胞腺腫の増加は、本剤投与による肝薬物代謝酵素の誘導及び一過性の増殖活性によるものと考えられた。本試験結果及び遺伝毒性試験結果から、肝細胞腺腫の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難いことから、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

代謝物 M1 についても毒性試験が実施され、M1 投与による影響は主に肝臓（肝細胞空胞化等）に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。ウサギの発生毒性試験において、母動物に毒性が発現する用量で胎児に頭頂間骨の分離及び肺中葉無形成が発現したが、母動物に毒性がみられない用量では胎児に対する影響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フルオピコリド及び代謝物 M1 と設定した。

各試験におけるフルオピコリドの無毒性量及び最小毒性量は表 57 に、代謝物 M1 の無毒性量及び最小毒性量は表 58 に示されている。

表 57 フルオピコリドの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 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、1,400、20,000 ppm 雄：0、7.4、109、1,670 雌：0、8.4、119、1,670	雄：7.4 雌：8.4	雄：109 雌：119	雄：肝及び腎比重量増加、小 葉中心性肝細胞肥大等 雌：脾絶対及び比重量 減少等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、200、1,400、10,000 ppm 雄：0、15.0、107、781 雌：0、18.0、125、866	雄：15.0 雌：18.0	雄：107 雌：125	雌雄：肝絶対及び比重量増加 等 (神経毒性は認められない)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、50、200、750、2,500 ppm 雄：0、2.1、8.4、31.5、109 雌：0、2.8、10.8、41.0、142	雄：8.4 雌：10.8	雄：31.5 雌：41.0	雄：肝及び腎比重量増加、小 葉中心性肝細胞肥大等 雌：生殖器周囲の黄色 着色 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0、100、500、2,000 ppm P雄：0、5.2、25.5、103 P雌：0、6.4、32.9、127 F ₁ 雄：0、5.7、28.3、117 F ₁ 雌：0、6.8、34.6、142	親動物及び 児動物 P雄：25.5 P雌：32.9 F ₁ 雄：28.3 F ₁ 雌：34.6	親動物及び 児動物 P雄：103 P雌：127 F ₁ 雄：117 F ₁ 雌：142	親動物 雌雄：体重増加抑制、肝及び 腎臓の病理組織学的 変化等 児動物 雌雄：低体重、脾及び胸腺絶 対重量減少等 (繁殖能に対する影響は認 められない)
	発生毒性 試験	0、5、60、700	母動物：60 胎児：60	母動物：700 胎児：700	母動物：体重増加抑制 児動物：低体重、頭腎長減少、 骨格異常増加等
マウス	18カ月間 発がん性 試験	0、50、400、3,200 ppm 雄：0、7.9、64.5、551 雌：0、11.5、91.9、772	雄：7.9 雌：11.5	雄：64.5 雌：91.9	雌雄：肝絶対及び比重量増 加、肝細胞肥大 (雌雄で肝細胞腺腫増加)
ウサギ	発生毒性 試験	0、5、20、60	母動物：20 胎児：20	母動物：60 胎児：60	母動物：死亡、早産等 胎児：体重及び頭腎長減少 (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、70、1,000	雄：70 雌：70	雄：1,000 雌：1,000	雌雄：肝絶対及び比重量増加
	1年間 慢性毒性 試験	0、70、300、1,000	雄：300 雌：300	雄：1,000 雌：1,000	雄：体重増加抑制及び肝比重 量増加 雌：T.Chol増加

1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

—：最小毒性量が設定できなかった。

表 58 代謝物 M1 の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 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、50、180、600、2,300 ppm	雌雄：14	雌雄：49	雌雄：筋緊張低下等
		雌雄：0、4、14、49、172 雄：0、15.0、107、781 雌：0、18.0、125、866			
ラット	3世代 繁殖試験	0、60、100、180 ppm	親動物：13.5 児動物：13.5	親動物：－ 児動物：－	親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
		0、4.5、7.5、13.5			
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、30、90	母動物及び 胎児：30	母動物及び 胎児：90	母動物：流産増加等 胎児：頭頂間骨分離等
イヌ	2年間 慢性毒性 試験	0、60、100、180、500 ppm 0、1.5、2.5、4.5、12.5	雌雄：4.5	雌雄：12.5	雌雄：体重増加抑制

1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。
－：最小毒性量が設定できなかった。

フルオピコリドについて、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の7.4 mg/kg 体重/日であり、この試験の最小毒性量は100 mg/kg 体重/日であった。一方、より長期の試験であるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性試験の無毒性量は8.4 mg/kg 体重/日であり、最小毒性量は31.5 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定によるものであり、得られた毒性所見等を検討した結果、より長期の結果である8.4 mg/kg 体重/日をラットの無毒性量とするのが妥当と考えられた。また、ラット以外の無毒性量については、マウスを用いた18カ月間発がん性試験の無毒性量7.9 mg/kg 体重/日が最小であったことから、食品安全委員会は、これを根拠として、安全係数100で除した0.079 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

フルオピコリド（親化合物）

ADI	0.079 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）	18 カ月間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	7.9 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

代謝物 M1 については、フルオピコリドより最小の無毒性量が低く、M1 に関する ADI を設定することが適当と考えられたが、一方で、作物残留試験から推定される暴露量はフルオピコリドに比較して低いことから M1 の ADI をもって親化合物も含めた ADI とすることは適当でないと考えられた。M1 に関し、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の 4.5 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 0.045 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

代謝物 M1

ADI	0.045 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）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	4.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

<別紙1: 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M1	AE C653711	2,6-ジクロロ-ベンズアミド
M2	AE C657188	3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸
M3	AE C643890	2,6-ジクロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-ヒドロキシ-ベンズアミド
M4	AE 0608000	2,6-ジクロロ-N[(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ヒドロキシ-メチル)-ベンズアミド
M5	AE 0712556 (RPA428173)	2,6-ジクロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ベンズアミド
M6	M6a AE 0717560 (RPA431822)	6-クロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-ヒドロキシ-2-メチルスルファニル-ベンズアミド
	M6b AE 0717560 異性体	6-クロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-ヒドロキシ-2-メチルスルファニル-ベンズアミド
M7	M7a AE 0717559 (RPA431837)	6-クロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-ヒドロキシ-2-メタンスルフィニル-ベンズアミド
	M7b AE 0717559 異性体	6-クロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-ヒドロキシ-2-メタンスルフィニル-ベンズアミド
M8	M8a AE 916598 (RPA432389)	6-クロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-ヒドロキシ-2-メタンスルホニル-ベンズアミド
	M8b AE 916598 異性体	6-クロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-ヒドロキシ-2-メタンスルホニル-ベンズアミド
M9	[M1]-Nアセチル体	Nアセチル 2,6-ジクロロ-ベンズアミド
M10	脱クロロ S メチル体	-
M11	脱クロロスルフィニル メチル体	2-クロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-6-メタンスルフィニル-ベンズアミド
M13	脱クロロモノヒドロキシ 体-スルホン酸体	-
M14	[P]-ジヒドロキシ体	2,6-ジクロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキシ-ベンズアミド
M15	ベンジル OH 体	3,5-ジクロロ-4-[(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-ヒドロキシ-メチル}-ベンゼン-1,2-ジオール
M16	ジオール体	2,6-ジクロロ-3,4-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,5-ジエンカルボン酸(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミド
M17	[P]-S メチル体	2,6-ジクロロ-N(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン

		-2-イルメチル)-3-メチルスルファニル-ベンズアミド
M19	脱クロロモノヒドロキシ体	—
M20	[M1]-脱クロロモノヒドロキシ体・メルカプツール酸抱合体	—
M21	ピリジニルメチル体・グルクロン酸抱合体	—
M22	ピリジニルメチル体・メルカプツール酸抱合体	—
M23	[M6]-硫酸抱合体	—
M24	[M6]-グルクロン酸抱合体	—
M25	[M7]-硫酸抱合体	—
M26	[M7]-グルクロン酸抱合体	—
M27	[M8]-硫酸抱合体	—
M29	脱クロロ体・システイニルグリシン抱合体	—
M30	脱クロロモノヒドロキシ体・システイン抱合体	—
M31	脱クロロモノヒドロキシ体・システイン抱合体/グルクロン酸抱合体	—
M32	脱クロロモノヒドロキシ体・メルカプツール酸抱合体	—
M33	[M32]-スルホン体	—
M34	脱クロロモノヒドロキシ体・システイン抱合体/硫酸抱合体	—
M35	[P]-モノヒドロキシ体・硫酸抱合体	—
M36	[P]-ジヒドロキシ体・硫酸抱合体	—
M37	トリヒドロキシ体・グルクロン酸抱合体	—
M38	トリヒドロキシ体・ジグルクロン酸抱合体	—
M40	ベンジルOH体・硫酸抱合体	—
M43	脱クロロモノヒドロキシ体・硫酸抱合体	—
M44	脱クロロジオール体・システイン抱合体	—

M45	脱クロロジオール体-メル カプツール酸抱合体	—
M46	脱クロロ <i>S</i> -メチルジオー ル体-グルクロン酸抱合体	—
M47	脱クロロジオール体-グル クロン酸抱合体	—
M48	脱クロロ OH ジオール体- グルクロン酸抱合体	—

—：参照した資料に化学名の記載がなかった。

<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
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
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BROD	ベンゾキシレゼルフィン脱ベンジル化酵素
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450
EROD	エトキシレゼルフィン脱エチル化酵素
Glu	グルコース (血糖)
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
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゼルフィン脱ペンチル酵素
RBC	赤血球数
T _{1/2}	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
UDPGT	UDP-グルクロン酸抱合酵素

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド					
					公的分析機関		社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
ばれいしょ (塊茎) 2003年度	1	138 ^{SC} ×3	3	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		
ばれいしょ (塊茎) 2004年度	1	165 ^{SC} ×3	3	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		
ばれいしょ (塊茎) 2007年度	1	68.8 ^{SC}	3	7	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01		
				14	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01		
				21	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01		
	1			7	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01		
				14	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01		
				21	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01		
はくさい (茎葉) 2006年度	1	132~ 198 ^{SC} ×3	3	7	0.81	0.78	0.81	0.81		
				14	0.42	0.42	0.67	0.66		
				21	0.24	0.24	0.20	0.20		
	1			7	0.04	0.04	0.03	0.03		
				14	0.07	0.07	0.03	0.03		
				21	0.01	0.01	0.03	0.03		
たまねぎ (鱗茎) 2007年度	1	220 ^{SC} ×3	3	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		
	1			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		
ミニトマト (果実) 2006年度	1	198 ^{SC} ×3	3	1	0.49	0.49	0.43	0.43		
				7	0.54	0.53	0.53	0.53		
				14	0.44	0.44	0.46	0.46		
				21	0.43	0.43	0.50	0.50		
	1		132~ 165 ^{SC} ×3	3	1	0.13	0.13	0.10	0.10	
					7	0.07	0.07	0.10	0.10	
					14	0.08	0.08	0.07	0.06	
					21	0.11	0.10	0.06	0.06	
	きゅうり (果実) 2007年度		1	132 ^{SC} ×3	3	1	0.14	0.14	0.15	0.15
						3	0.07	0.07	0.06	0.06
						7	0.02	0.02	0.02	0.02
			1			198 ^{SC} ×3	3	1	0.27	0.26
3		0.13						0.12	0.09	0.09
7		0.05						0.05	0.04	0.04

注)・試験にはSC：フロアブル を用いた

・定量限界未満のデータ場合は定量限界値に<を付して記載した。

(参考) 代謝物 M1 及び M2 の分析

・代謝物 M1

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					M1			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (塊茎) 2003年度	1	138 ^{sc} ×3	3	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ばれいしょ (塊茎) 2004年度	1	165 ^{sc} ×3	3	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

・代謝物 M2

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					M1			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (塊茎) 2003年度	1	138 ^{sc} ×3	3	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ばれいしょ (塊茎) 2004年度	1	165 ^{sc} ×3	3	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

<別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外) >

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
はつかだいこん (根) 2002年 米国	1	132~ 138SC	3	7	0.05	0.05	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	130~ 133SC	3	2	0.09	0.08	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				4	0.10	0.09	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				7	0.11	0.10	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				10	0.03	0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
14	0.03	0.02	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02				
1	129~ 135SC	3	7	0.03	0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
3	129~ 136SC	3	7	0.02	0.02	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
はつかだいこん (葉) 2002年 米国	1	132~ 138SC	3	7	7.0	6.3	0.04	0.04	0.03	0.02
	1	130~ 133SC	3	2	8.7	8.0	0.08	0.07	0.02	0.02
				4	6.0	5.8	0.14	0.14	0.02	0.02
				7	7.0	6.0	0.20	0.19	0.05	0.04
				10	3.7	3.0	0.14	0.12	0.03	0.03
	14	1.5	1.4	0.14	0.13	0.03	0.02			
	1	129~ 135SC	3	7	4.0	3.8	0.32	0.31	0.02	0.02
1	129~ 133SC	3	7	3.0	2.6	0.06	0.05	0.02	0.02	
1	132~ 135SC	3	7	2.4	2.4	0.08	0.08	0.03	0.02	
1	136SC	3	7	10.2	8.8	0.22	0.16	0.05	0.04	
にんじん (根) 2002年 米国	2	131~ 133SC	3	7	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	130~ 135SC	3	7	0.14	0.12	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	135~ 136SC	3	7	0.05	0.04	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	131~ 135SC	3	2	0.02	0.02	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				5	0.03	0.02	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
14	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02				
1	131~ 136SC	3	7	0.03	0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
1	131~ 136SC ×3	3	7	0.03	0.02	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
てんさい (根) 2002年 米国	1	133~ 136SC	3	7	0.05	0.04	0.02	0.02	<0.006	<0.006
	1	135~ 136SC	3	7	0.05	0.04	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
	1	133SC	3	7	0.004	0.004	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
	1	131~ 135SC	3	7	0.04	0.04	0.04	0.012	<0.006	<0.006
	1	133~ 137SC	3	7	0.02	0.015	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
	1	131~ 135SC	3	7	0.02	0.014	<0.007	<0.007	0.085	0.076
	1	130~ 136SC	3	7	0.03	0.02	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
	1	132~ 135SC	3	7	0.06	0.05	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
	1	132~ 136SC	3	2	0.02	0.02	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
				5	0.02	0.02	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
				7	0.02	0.02	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
10				0.04	0.04	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	
14				0.02	0.02	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	
1	136~ 139SC	3	7	0.06	0.05	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006	
てんさい (葉) 2002年 米国	1	133~ 136SC	3	7	5.7	5.6	0.04	0.04	0.007	0.006
	1	135~ 136SC	3	7	4.4	4.0	0.04	0.04	0.012	0.012
	1	133SC	3	7	11.2	10.5	0.04	0.04	0.07	0.06
	1	131~ 135SC	3	7	5.9	5.6	0.08	0.08	0.01	0.01
	1	133~ 137SC	3	7	8.4	6.1	0.14	0.10	0.03	0.021
	1	131~ 135SC	3	7	5.5	5.2	0.24	0.21	0.05	0.04
	1	130~ 136SC	3	7	5.3	4.6	0.04	0.04	0.009	0.008
	1	132~ 135SC	3	7	4.3	4.1	0.04	0.04	0.006	0.006*
	1	132~ 136SC	3	2	10.4	9.0	0.04	0.03	<0.006	<0.006
				5	9.2	8.2	0.04	0.03	<0.006	<0.006
				7	6.8	6.0	0.02	0.018	<0.006	<0.006
10				5.9	5.5	0.02	0.016	<0.006	<0.006	
14				6.1	5.7	0.04	0.03	<0.006	<0.006	
1	136~ 139SC	3	7	8.4	8.4	0.04	0.04	0.007	0.006	

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしよ (塊茎) 2001年 米国	1	137~ 143SC	3	6	0.005	0.005	<0.008	<0.008	0.076	0.074
	1	136~ 149SC	3	7	<0.003	<0.003	<0.008	<0.008	0.006	0.006
	1	138~ 140SC	3	7	0.003	0.003*	<0.008	<0.008	0.003	0.003*
	1	133~ 143SC	3	7	0.009	0.007	<0.008	<0.008	0.011	0.007
	1	132~ 135SC	3	7	<0.003	<0.003	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003
	1	128~ 132SC	3	7	0.006	0.006	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003
	1	132~ 137SC	3	7	0.005	0.004	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003
	1	131~ 136SC	3	2 5 7 10 14	<0.003 <0.003 0.003 0.003 0.006	<0.003 <0.003 0.003* 0.003 0.006	<0.008 <0.008 <0.008 <0.008 <0.008	<0.008 <0.008 <0.008 <0.008 <0.008	<0.003 0.005 0.010 0.006 <0.003	<0.003 0.005 0.009 0.006 <0.003
	1	133~ 136SC	3	7	0.004	0.004	<0.008	<0.008	0.008	0.006
	1	135~ 140SC	3	7	0.004	0.004	<0.008	<0.008	0.003	0.003*
	1	131~ 138SC	3	7	0.006	0.005	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003
	1	133~ 136SC	3	8	0.013	0.011	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003
	2	133~ 135SC	3	7	<0.003	<0.003	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003
	1	133~ 139SC	3	7	0.004	0.003	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003
	1	133~ 135SC	3	2 5 7 10 14	<0.003 <0.003 <0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003 <0.003 <0.003	<0.008 <0.008 <0.008 <0.008 <0.008	<0.008 <0.008 <0.008 <0.008 <0.008	<0.003 <0.003 <0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003 <0.003 <0.003
	1	131~ 133SC	3	7	0.003	0.003*	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003
	1	132~ 138SC	3	7	0.003	0.003	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003
	1	133~ 136SC	3	7	0.008	0.007	<0.008	<0.008	<0.003	<0.003

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
たまねぎ (鱗茎) 2002年 米国	1	133~ 138SC	3	2	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	135~ 137SC	3	1	0.16	0.16	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				2	0.10	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	0.11	0.11	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				5	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	7	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
	1	131~ 135SC	3	2	0.05	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
1	136~ 139SC	3	2	0.07	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
1	132~ 133SC	3	2	2.3	1.8	0.02	0.02*	<0.02	<0.02	
1	135~ 136SC	3	2	0.58	0.50	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
1	131~ 139SC	3	2	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
ねぎ (茎葉) 2002年 米国	1	133~ 136SC	3	2	4.5	4.5	0.02	0.02	<0.02	<0.02
	1	133~ 136SC	3	2	1.7	1.6	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	132~ 133SC	3	1	1.4	1.4	0.02	0.02	<0.02	<0.02
				2	2.1	1.8	0.02	0.02	<0.02	<0.02
				3	1.8	1.8	0.04	0.04	<0.02	<0.02
5				1.5	1.5	0.04	0.04	<0.02	<0.02	
7	1.2	1.2	0.04	0.04	<0.02	<0.02				
結球レタス (外葉あり) (茎葉) 2002年 米国	1	135~ 138SC	3	2	2.45	2.26	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
	1	126~ 135SC	3	1	0.452	0.452	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
				2	0.500	0.478	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
				3	2.28	2.28	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
				5	1.27	1.27	0.019	0.019	<0.002	<0.002
	7	0.395	0.395	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002			
	1	131~ 133SC	3	2	2.33	1.76	0.023	0.016*	<0.002	<0.002
	1	133~ 140SC	3	2	0.616	0.546	0.027	0.018*	<0.002	<0.002
1	131~ 137SC	3	2	4.16	3.80	0.012	0.01*	<0.002	<0.002	
1	136~ 139SC	3	2	4.32	3.60	0.012	0.01*	<0.002	<0.002	
1	132~ 135SC	3	2	7.15	6.34	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002	

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
結球レタス (外葉あり) (茎葉) 2002年 米国	1	135~ 138SC	3	2	0.324	0.308	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
	1	126~ 135SC	3	1	0.121	0.121	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
				2	0.228	0.137	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
				3	0.040	0.040	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
				5	0.196	0.196	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
	7	0.007	0.007	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002			
	1	131~ 133SC	3	2	0.056	0.039	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
1	133~ 140SC	3	2	<0.003	<0.003	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002	
1	131~ 137SC	3	2	0.030	0.016*	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002	
1	136~ 139SC	3	2	0.066	0.039	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002	
1	132~ 135SC	3	2	0.141	0.132	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002	
非結球レタス (茎葉) 2002年 米国	1	132~ 135SC	3	2	11.7	9.8	0.030	0.025	0.003	0.003*
	1	132~ 133SC	3	2	7.61	6.95	0.077	0.062	0.013	0.009
	1	133~ 136SC	3	1	5.50	5.50	0.025	0.025	0.003	0.003
				2	4.33	3.83	0.022	0.020	<0.002	<0.002
				3	2.03	2.03	0.016	0.016	<0.002	<0.002
				5	2.90	2.90	0.036	0.036	<0.002	<0.002
	7	2.33	2.33	0.073	0.073	0.004	0.004			
1	127~ 133SC	3	2	4.99	2.72	0.024	0.016*	0.003	0.002*	
1	133~ 138SC	3	2	7.55	7.06	0.031	0.030	<0.002	<0.002	
1	135~ 137SC	3	2	5.30	4.58	0.017	0.015	<0.002	<0.002	
1	133~ 138SC	3	2	10.3	9.66	0.020	0.019	<0.002	<0.002	
セルリー (茎葉) 2002年 米国	1	132~ 135SC	3	2	5.2	5.0	0.08	0.08	0.03	0.03
	1	135~ 136SC	3	2	1.4	1.2	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	132~ 136SC	3	2	6.7	6.6	0.06	0.06	<0.02	<0.02
	1	131~ 135SC	3	2	1.0	0.99	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	132~ 141SC	3	2	0.76	0.54	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	135~ 140SC	3	1	0.06	0.06				
				2	0.04	0.04				
3				0.11	0.11	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
5				0.16	0.16					
7	0.14	0.14								
1	131~ 137SC	3	2	14	10.0	0.03	0.03*	<0.02	<0.02	

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ほうれんそう (茎葉) 2002年 米国	1	135~ 137SC	3	2	6.9	6.5	0.18	0.16	0.03	0.03
	1	135~ 136SC	3	1	17	17	0.36	0.36	0.12	0.12
				2	16	14	0.38	0.34	0.15	0.12
				3	15	15	0.40	0.40	0.20	0.20
				5	15	15	0.40	0.40	0.24	0.24
	7	9.7	9.7	0.32	0.32	0.24	0.24			
	1	132~ 135SC	3	2	6.8	6.1	0.06	0.05	0.02	0.02
1	133~ 135SC	3	2	17	16	0.14	0.14	0.05	0.05	
1	133~ 136SC	3	2	8.6	8.6	0.06	0.06	<0.02	<0.02	
1	135~ 138SC	3	2	12	10.6	0.18	0.16	<0.02	<0.02	
1	133~ 135SC	3	2	6.8	6.6	0.12	0.11	<0.02	<0.02	
ブロッコリー 2002年 米国	1	130~ 136SC	3	2	0.50	0.49	<0.02	<0.02	0.02	0.02
	1	133SC	3	1	0.54	0.52	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				2	0.18	0.16	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	0.15	0.13	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				5	0.07	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	7	0.10	0.09	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
	1	131~ 137SC	3	2	0.45	0.44	<0.02	<0.02	0.02	0.02
1	133~ 138SC	3	2	0.32	0.27	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
1	131~ 132SC	3	2	0.69	0.60	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
1	136~ 137SC	3	2	0.21	0.21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
キャベツ (外葉あり) (茎葉) 2002年 米国	1	130~ 135SC	3	2	0.61	0.58	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	132~ 136SC	3	2	1.2	0.79	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	132~ 135SC	3	1	4.0	3.8	0.02	0.02	0.03	0.02
				2	3.9	3.8	0.04	0.03	0.03	0.02
				3	3.5	3.3	0.02	0.02	0.03	0.03
				5	0.95	0.94	<0.02	<0.02	0.02	0.02
	7	1.3	1.06	0.02	0.02*	0.02	0.02*			
	1	130~ 133SC	3	2	1.9	1.36	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
1	133~ 135SC	3	2	0.31	0.18	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
1	131~ 137SC	3	2	0.36	0.34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
1	133~ 136SC	3	2	2.3	0.97	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ (外葉なし) (茎葉) 2002年 米国	1	130~ 135SC	3	2	0.22	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	132~ 136SC	3	2	0.15	0.12	<0.02	<0.02	0.02	0.02*
	1	132~ 135SC	3	1	2.3	1.62	<0.02	<0.02	0.02	0.02*
				2	2.6	2.4	0.02	0.02	0.02	0.02
				3	1.6	1.4	<0.02	<0.02	0.02	0.02
				5	0.24	0.15	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	7	0.43	0.34	<0.02	<0.02	0.02	0.02*			
	1	130~ 133SC	3	2	1.1	1.0	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
1	133~ 135SC	3	2	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
1	131~ 137SC	3	2	0.11	0.10	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
1	133~ 136SC	3	2	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
トマト (果実) 2001年 米国	1	135~ 140SC	3	2	0.28	0.24	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	132~ 134SC	3	2	0.19	0.19	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	132~ 135SC	3	2	0.053	0.047	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	132~ 136SC	3	2	0.17	0.17	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	132~ 134SC	3	2	0.15	0.14	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	132~ 134SC	3	2	0.081	0.070	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	132~ 134SC	3	2	0.100	0.092	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1	132~ 134SC	3	1	0.19	0.19	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				2	0.19	0.16	<0.03	<0.03	0.02	0.02*
				3	0.15	0.14	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				5	0.14	0.13	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	7	0.14	0.12	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02			
	1	132~ 134SC	3	1	0.046	0.041	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				2	0.062	0.038	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
3				0.032	0.027	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
5				0.011	0.011*	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
7	0.013	0.014	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02				
1	131~ 136SC	3	2	0.17	0.16	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
1	133~ 137SC	3	2	0.42	0.38	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	
1	132~ 133SC	3	2	0.15	0.12	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ピーマン (果実) 2002年 米国	1	131~ 139SC	3	2	0.047	0.044	<0.01	<0.01	0.010	0.009
	1	132~ 136SC	3	2	0.092	0.076	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	128~ 136SC	3	2	0.167	0.131	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	133SC	3	2	0.148	0.126	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	131~ 133SC	3	2	0.194	0.149	<0.01	<0.01	0.010	0.009
	1	132~ 133SC	3	2	0.044	0.043	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	133SC	3	1 2 3 5 7	0.587 0.557 0.571 0.536 0.394	0.571 0.523 0.546 0.481 0.380	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005 0.006	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005 0.005*
とうがらし (果実) 2002年 米国	1	135~ 138SC	3	2	0.096	0.090	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	132~ 133SC	3	2	0.358	0.300	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	133~ 136SC	3	2	0.576	0.516	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
きゅうり (果実) 2002年 米国	1	135~ 136SC	3	2	0.031	0.024	<0.006	<0.006	0.009	0.009
	1	127~ 133SC	3	1 2 3 5 7	0.024 0.013 0.052 0.011 0.008	0.019 0.010 0.004* 0.008 0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006 <0.006	0.004 <0.003 <0.003 <0.003 0.004	0.004 <0.003 <0.003 <0.003 0.004*
	1	132~ 133SC	3	2	0.016	0.014	<0.006	<0.006	0.004	0.003*
	1	132~ 136SC	3	2	0.029	0.026	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	131~ 132SC	3	2	0.028	0.022	<0.006	<0.006	0.005	0.005
	1	132~ 136SC	3	2	0.057	0.050	<0.006	<0.006	0.011	0.011

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ズッキーニ (果実) 2002年 米国	1	135~ 136SC	3	2	0.051	0.045	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	132~ 135SC	3	2	0.014	0.014	0.010	0.009	0.030	0.029
	1	131~ 133SC	3	1	0.032	0.025	0.012	0.010	0.042	0.029
				2	0.027	0.022	0.011	0.010	0.035	0.040
				3	0.057	0.039	0.016	0.016	0.068	0.060
				5	0.019	0.015	0.012	0.010	0.046	0.036
	7	0.009	0.008	<0.006	<0.006	0.014	0.013			
1	133~ 135SC	3	2	0.042	0.038	<0.006	<0.006	0.018	0.017	
1	135~ 136SC	3	2	0.040	0.037	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	
1	135~ 136SC	3	2	0.030	0.024	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	
メロン (果実) 2002年 米国	1	131~ 135SC	3	2	0.069	0.056	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	131~ 137SC	3	2	0.053	0.050	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	133~ 136SC	3	2	0.066	0.053	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	131~ 135SC	3	2	0.060	0.045	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	132~ 135SC	3	2	0.005	0.004*	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	132~ 133SC	3	2	0.057	0.048	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	132~ 133SC	3	2	0.098	0.089	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	132~ 139SC	3	2	0.258	0.181	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
	1	131~ 132SC	3	1	0.280	0.208	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003
2				0.163	0.083*	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	
3				0.919	0.063	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	
5				0.297	0.222	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	
7				0.232	0.174	<0.006	<0.006	<0.003	<0.003	
ぶどう (果実) 2001年 ドイツ	2	125WG	3	0	0.53	0.46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.54	0.50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.46	0.44	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.43	0.40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				29	0.52	0.42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2001年 フランス	3	125WG	3	0	0.38	0.33	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.33	0.26	0.010	0.01*	0.012	0.01*
				14	0.36	0.32	0.011	0.01*	0.017	0.01*
				21	0.32	0.24	<0.01	<0.01	0.015	0.01*
				28	0.27	0.24	0.013	0.01*	0.020	0.01*

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう (果実) 2001年 フランス	1	125WG	3	0	0.88	0.88	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	1.10	1.10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				12	0.99	0.99	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.65	0.65	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	0.60	0.60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2001年 フランス	1	125~ 138WG	3	0	0.33	0.33	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.20	0.20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.23	0.23	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.28	0.28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	0.27	0.27	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2001年 イタリア	1	125WG	3	0	1.1	1.1	0.051	0.051	0.047	0.047
				7	0.93	0.93	0.048	0.048	0.046	0.046
				14	0.77	0.77	0.054	0.054	0.031	0.031
				20	0.69	0.69	0.047	0.047	0.025	0.025
				28	0.38	0.38	0.041	0.041	0.022	0.022
ぶどう (果実) 2001年 スペイン	1	125WG	3	0	0.27	0.27	<0.01	<0.01	0.011	0.011
				7	0.36	0.36	0.015	0.015	0.019	0.019
				14	0.38	0.38	0.020	0.020	0.026	0.026
ぶどう (果実) ¹⁾ 2001年 スペイン	1	125WG	3	22	0.10	0.10	0.021	0.021	0.020	0.020
				28	0.21	0.21	0.026	0.026	0.038	0.038
ぶどう (果実) 2001年 ギリシャ	1	125WG	3	0	0.39	0.39	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.56	0.56	0.01	0.01	0.017	0.017
				14	0.13	0.13	<0.01	<0.01	0.019	0.019
				22	0.07	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2001年 ドイツ	2	125WG	3	0	0.57	0.50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.66	0.58	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2001年 フランス	2	125~ 139WG	3	0	0.47	0.36	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.33	0.26	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2002年 フランス	2	125WG	3	0	0.54	0.44	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.40	0.30	0.016	0.01*	0.025	0.018*
ぶどう (果実) 2002年 イタリア	1	125WG	3	0	1.0	1.0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	1.1	1.1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2002年 スペイン	1	125WG	3	0	0.52	0.52	0.012	0.012	0.011	0.011
				21	0.21	0.21	0.019	0.019	0.020	0.020
ぶどう (果実) 2000年 フランス	2	133SE	3	0	0.89	0.64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.56	0.44	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.51	0.43	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				14	0.21	0.21	<0.01	<0.01	0.01	0.01
ぶどう (果実) 2000年 ギリシャ	1	133SE	3	21	0.46	0.31	0.02	0.02*	0.02	0.02*
				0	0.61	0.61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 1) 2000年 ギリシャ	1	133SE	3	3	0.15	0.15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.17	0.17	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.15	0.15	<0.01	<0.01	0.02	0.02
				21	0.20	0.20	<0.01	<0.01	0.02	0.02

作物名 (分析部位) 実施年 実施国	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フルオピコリド		代謝物 M1		代謝物 M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう (果実) 2000年 ギリシャ	1	133SE	3	0	0.78	0.78	0.02	0.02	0.02	0.02
				3	0.46	0.46	0.02	0.02	0.01	0.01
				7	0.39	0.39	0.03	0.03	0.04	0.04
				14	0.27	0.27	0.02	0.02	0.04	0.04
				21	0.32	0.32	0.03	0.03*	0.04	0.04
ぶどう (果実) 2000年 スペイン	1	133SE	3	0	1.3	1.3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	1.3	1.3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.73	0.73	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				14	0.94	0.94	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				21	0.97	0.97	0.02	0.02	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2000年 スペイン	1	133SE	3	0	0.58	0.58	<0.01	<0.01	0.03	0.03
				3	0.58	0.58	<0.01	<0.01	0.03	0.03
				7	0.60	0.60	0.01	0.01	0.04	0.04
				14	0.40	0.40	0.01	0.01	0.04	0.04
				21	0.54	0.54	0.02	0.02	0.06	0.06
ぶどう (果実) 2001年、ドイツ	2	133SE	3	0	0.60	0.58	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.44	0.41	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2001年 フランス	3	133~ 147SE	3	0	0.79	0.50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.48	0.33	0.01	0.01*	0.011	0.010*
ぶどう (果実) 2001年 フランス	2	133SE	3	0	0.72	0.53	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.69	0.42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 2001年 イタリア	1	133~ 147SE	3	0	1.5	1.5	0.023	0.023	0.014	0.014
				21	1.2	1.2	0.037	0.037	0.018	0.018
ぶどう (果実) 2001年 スペイン	1	133~ 147SE	3	0	0.28	0.28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 1) 2001年 スペイン	1	133~ 147SE	3	22	0.11	0.11	0.015	0.015	0.015	0.015
ぶどう (果実) 2000年 ギリシャ	1	133SE	3	0	0.47	0.47	<0.01	<0.01	0.020	0.020
				21	0.39	0.39	0.014	0.014	0.048	0.048

- 注)・試験には SC:フロアブル、WG:顆粒水和剤、SE:SE (Suspoemulsion) 剤を用いた
- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*を付した。
 - ・定量限界未満のデータの場合は定量限界値に<を付して記載した。
 - ・ぶどうの分析部位(果実)のうち、1)を付したものは果梗を除く

<参照>

- 1 農薬抄録フルオピコリド：パイエルクロップサイエンス株式会社、2005年3月3日、一部公表予定
- 2 フェニル標識体及びピリジル標識体を用いた血漿／血中動態試験（単回経口投与）（GLP 対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2003年、未公表
- 3 フェニル標識体を用いた排泄試験及び胆汁排泄試験（単回経口投与）（GLP 対応）：Aventis CropScience Sophia Antipolis、2001、2002年、未公表
- 4 ピリジル標識体を用いた排泄試験及び胆汁排泄試験（単回経口投与）（GLP 対応）：Aventis CropScience Sophia Antipolis、Bayer CropScience Sophia Antipolis、2001、2003年、未公表
- 5 フェニル標識体を用いた組織内分布試験、肝臓における代謝試験（単回経口投与）（GLP 対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2003年、未公表
- 6 ピリジル標識体を用いた組織内分布試験（単回経口投与）（GLP 対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2003年、未公表
- 7 フェニル標識体を用いた低用量反復経口投与試験（GLP 対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2003年、未公表
- 8 フェニル標識体を用いた代謝試験（低用量単回経口投与）（GLP 対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2004年、未公表
- 9 フェニル標識体を用いた代謝試験（高用量単回経口投与）（GLP 対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2004年、未公表
- 10 ピリジル標識体を用いた代謝試験（低用量単回経口投与）（GLP 対応）：Bayer CropScience Sophia Antipolis、2004年、未公表
- 11 ばれいしょにおける代謝試験（GLP 対応）：AgroEvo USA Company、AgroEvo Research Center、2004年、未公表
- 12 ぶどうにおける代謝試験（GLP 対応）：AgroEvo USA Company、AgroEvo Research Center、2004年、未公表
- 13 レタスにおける代謝試験（GLP 対応）：AgroEvo USA Company、AgroEvo Research Center、2004年、未公表
- 14 好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Bayer CropScience Environmental Chemistry Department、2003年、未公表
- 15 嫌氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Bayer CropScience Environmental Chemistry Department、2003年、未公表
- 16 土壌吸着性試験（GLP 対応）：パイエルクロップサイエンス株式会社 有機中央研究所、2003年、未公表
- 17 加水分解運命試験（GLP 対応）：PTRL West Inc、2002年、未公表
- 18 フェニル標識フルオピコリドの水中光分解運命試験（緩衝液）（GLP 対応）：PTRL West Inc、2003年、未公表
- 19 ピリジル標識フルオピコリドの水中光分解運命試験（緩衝液）（GLP 対応）：Bayer

- CropScience AG、2004年、未公表
- 20 フェニル標識フルオピコリドの水中光分解運命試験（自然水）（GLP 対応）：
Battelle AgriFood Ltd、2003年、未公表
 - 21 土壌残留試験：バイエルクロップサイエンス株式会社、2003年、未公表
 - 22 作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス株式会社、2003年、未公表
 - 23 後作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス株式会社、2003年、未公表
 - 24 フルオピコリドにおける薬理試験（GLP 対応）：安評センター、2004年、未公表
 - 25 ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、
2000年、未公表
 - 26 ラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、
2000年、未公表
 - 27 ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Safepfarm Lab、2000年、未公
表
 - 28 代謝物 M1 (AE C653711) のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer
HealthCare AG、2003年、未公表
 - 29 代謝物 M2 (AE C657188) のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：
Huntingdon Life Sciences Ltd.、2000年、未公表
 - 30 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、
2002年、未公表
 - 31 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2000
年、未公表
 - 32 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2000
年、未公表
 - 33 モルモットを用いた原体の皮膚感作性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences
Ltd.、2000年、未公表
 - 34 ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Aventis
Cropscience UK Limited、2000年、未公表
 - 35 イヌを用いた経口投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Aventis
Cropscience UK Limited、2000年、未公表
 - 36 ラットを用いた混餌投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：
Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002年、未公表
 - 37 イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Centre International
Toxicologie、2001年、未公表
 - 38 ラットを用いた混餌投与による 1 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験（GLP
対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
 - 39 マウスを用いた 78 週間混餌投与発がん性試験（GLP 対応）：Centre International
Toxicologie、2001年、未公表
 - 40 ラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003

- 年、未公表
- 41 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Aventis Pharma、2000 年、未公表
 - 42 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Aventis Pharma、2001 年、未公表
 - 43 細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd、2001 年、未公表
 - 44 ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2001 年、未公表
 - 45 ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2000 年、未公表
 - 46 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Aventis Pharma、2000 年、未公表
 - 47 代謝物 M1(AE C653711)の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare.、2003 年、未公表
 - 48 代謝物 M2(AE C657188)の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2000 年、未公表
 - 49 雌マウスを用いた細胞増殖及び肝臓薬物代謝酵素誘導に及ぼす影響 (GLP 対応) : Bayer CropScience、2004 年、未公表
 - 50 食品健康影響評価について (平成 17 年 12 月 13 日付け厚生労働省発食安第 1213001 号)
 - 51 食品健康影響評価に係る追加資料 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2007 年、未公表
 - 52 マウスを用いたフェノバルビタール及びクロフィブリン酸の肝臓薬物代謝酵素誘導試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience、2004 年、未公表
 - 53 ラットを用いた 7 日間混餌投与による UDPGT 及び肝臓薬物代謝酵素誘導に及ぼす影響 (GLP 対応) : Bayer CropScience、2006 年、未公表
 - 54 食品健康影響評価に係る追加資料 作物残留試験成績 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2003 年、未公表
 - 55 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 20 年 1 月 24 日付け厚生労働省告示第 13 号)
 - 56 食品健康影響評価について (平成 21 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安第 0608003 号)
 - 57 農薬抄録フルオピコリド : バイエルクロップサイエンス株式会社、2009 年 3 月 11 日改訂、一部公表予定
 - 58 フルオピコリドの作物残留試験成績 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2006 ~2008 年、未公表
 - 59 フルオピコリドの追加試験成績 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2000 ~2003 年、未公表
 - 60 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Aventis Pharma Deutschland GmbH、2000 年、未公表

- 61 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited、2001年、未公表
- 62 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited、2001年、未公表
- 63 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited、2001年、未公表
- 64 チャイニーズハムスターの肺 V79 細胞を用いた HPRT 座前進突然変異試験 (GLP 対応) : Aventis Pharma、2000年、未公表
- 65 チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた in vitro 染色体異常試験 (GLP 対応) : Aventis Pharma、2000年、未公表
- 66 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited、2003年、未公表
- 67 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、2003年、未公表
- 68 フルオピコリドのインポートトレランス設定の要請に係る成績
- 69 フルオピコリド 代謝物 M1 及び M2 に係る資料 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2010年、未公表
- 70 (Phenyl-U-14C)-AE C653711 (BAM): Single oral low dose A.D.M.E. study in the rat (GLP): Bayer CropScience S.A. (2003)
- 71 (Phenyl-U-14C)-AE C653711 (BAM) Single oral high dose A.D.M.E. study in the rat (GLP): Bayer CropScience S.A. (2003)
- 72 Repeat oral low dose A.D.M.E. study in the rat Code: (Phenyl-U-14C)-AE C653711 (GLP): Bayer CropScience S.A. (2003)
- 73 Single oral Low dose A.D.M.E. study [Pyridyl-2,6-14C]-AE C657188 (PCA) (GLP): Bayer CropScience S.A. (2002)
- 74 Preliminary toxicity studies with 2,6 dichlorobenzamide a) Acute oral toxicity to rats b) Range finding study in rats – daily oral application for eight days: N. V. Philips-Duphar, Department of Toxicology (1967)
- 75 Dietary administration of 2,6 dichlorobenzamide to male and female rats for 13 weeks: N. V. Philips-Duphar (1967)
- 76 AE C657188 (PCA) Preliminary 28day toxicity study in the rat by dietary administration Version 2 (GLP): Bayer CropScience S.A. (2001)
- 77 Effect of BAM in dietary administration to rats for two years: Huntingdon Research Centre Ltd. (1971)
- 78 Re-assessment of liver lesions/tumor from study PDR/49 BAM: Dietary administration to rats for 2 years (GLP): Huntingdon Life Sciences Ltd. (1996)
- 79 Evaluation of possible mutagenic activity of 2,6 dichlorobenzamide in the Ames Salmonella/Microsome Test (GLP): Solvay Duphar; Department of Toxicology (1992)

- 80 V79/HPRT-test in vitro for the detection of induce forward mutations Code: AE C653711 (metabolite of AE C638206) (GLP): Bayer HealthCare AG (2003)
- 81 Evaluation of DNA repair inducing ability of 2,6 dichlorobenzamide (BAM) in a primary culture of rat hepatocytes (with independent repeat) (GLP): NOTOX B. V. (1993)
- 82 Micronucleus test in bone marrow cells of the mouse with 2,6 dichlorobenzamide (BAM) (GLP): RCC Notox B.V. (1993)
- 83 AE C657188 - V79/HPRT-test in vitro for the detection of induced forward mutations (GLP): Bayer CropSciences (2003)
- 84 AE C657188 (metabolite of AE C638206): Induction of chlomosme aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes (GLP): Bayer CropSciences (2003)
- 85 JMPR : "Fluopicolide", Pesticide residues in food - 2009. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. p.141-164 (2009)
- 86 US EPA : 2,6-Dichlorobenzamide (BAM) as a Metabolite/Degradate of Fluopicolide and Dichlobenil. Human Health Risk Assessment for Proposed Uses of Fluopicolide on Tuberos and Corm Vegetables, Leafy Vegetables (except *Brassica*), Fruiting Vegetables, Cucurbit Vegetables, Grapes, Turf, and Ornamentals, and for Indirect or Inadvertent Residues on the Rotational Crop Wheat (2007)
- 87 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報協会編、2000 年
- 88 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報協会編、2001 年
- 89 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報協会編、2002 年

2

2

厚生労働省発食安0908第8号

平成23年9月8日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子

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

ヘキサジノン

平成23年10月11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23年9月8日付け厚生労働省発食安0908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項の規定に基づくヘキサジノンに係る食品規格（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)

ヘキサジノン

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：ヘキサジノン[Hexazinone (ISO)]

(2) 用途：除草剤

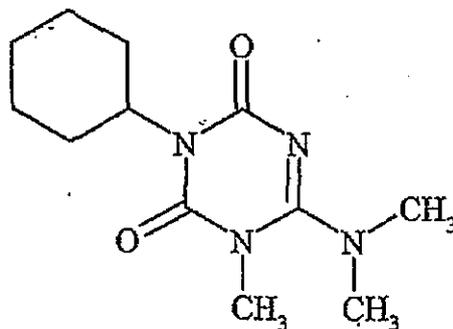
トリアジン系除草剤である。広範囲の雑草防除に用いられ、作用機構は、葉緑体膜の電子伝達阻害による光合成阻害と考えられている。

(3) 化学名

3-cyclohexyl-6-dimethylamino-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4-(1*H*,3*H*)-dione
(IUPAC)

3-cyclohexyl-6-(dimethylamino)-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4-(1*H*,3*H*)-dione
(CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O ₂
分子量	252.3
水溶解度	29.8 g/L (25°C、pH 7)
分配係数	log ₁₀ Pow = 1.18 (25°C、pH 7)

(JMPR 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。

海外での適用の範囲及び使用方は以下のとおり。

(1) 米国

①75%ヘキサジノンドライフロアブル剤

作物名	適用雑草	使用量	使用時期	使用方法
ブルーベリー (ローブッシュ)	草本雑草 木本雑草	1.2~3.6 lb/A (土壌により異なる)	収穫 450 日前まで	散布
ブルーベリー (ハイブッシュ)		1.3~2.6 lb/A (土壌により異なる)	収穫 90 日前まで	
パイナップル		0.3~4.8 lb/A (生育段階により異なる)	収穫 181 日前まで	
さとうきび		0.3~4.8 lb/A (州、土壌により異なる)	収穫 180~288 日前まで (州により異なる)	

②25%ヘキサジノン液剤

作物名	適用雑草	使用量	使用時期	使用方法
ブルーベリー (ローブッシュ)	草本雑草 木本雑草	4~12 pints/A (土壌により異なる)	収穫 450 日前まで	散布
ブルーベリー (ハイブッシュ)		4~8 pints/A (土壌により異なる)	収穫 90 日前まで	
パイナップル		0.9~14.5 pints/A (生育段階により異なる)	収穫 181 日前まで	
さとうきび		1.8~14.5 pints/A (州、土壌により異なる)	収穫 180~288 日前まで (州により異なる)	

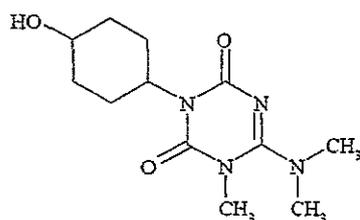
3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

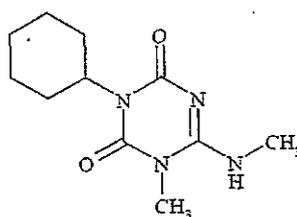
① 分析対象の化合物

- ・ヘキサジノン
- ・3-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6-(ジメチルアミノ)-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン (以下、代謝物 A という)
- ・3-シクロヘキシル-6-(メチルアミノ)-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン (以下、代謝物 B という)
- ・3-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6-(メチルアミノ)-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン (以下、代謝物 C という)

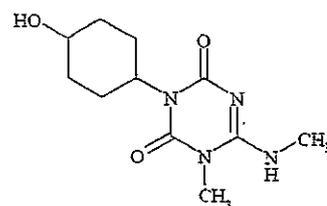
- 3-シクロヘキシル-1-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-(1*H*, 3*H*, 5*H*)-トリオン
(以下、代謝物 D という)
- 3-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-(1*H*, 3*H*, 5*H*)-
トリオン (以下、代謝物 E という)
- 3-シクロヘキシル-6-アミノ-1-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-(1*H*, 3*H*)-ジオン
(以下、代謝物 F という)



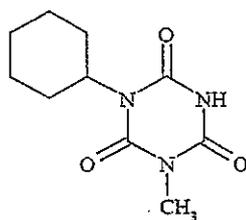
代謝物 A



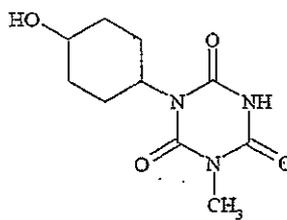
代謝物 B



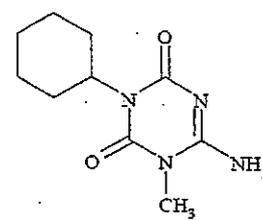
代謝物 C



代謝物 D



代謝物 E



代謝物 F

② 分析法の概要

試料からクロロホルム又はメタノールで抽出し、無水トリフルオロ酢酸を用いて誘導体とし、ガスクロマトグラフ (NPD) を用いて定量する。一部の試料については、誘導体化の前又は後にスチレンジビニルベンゼン共重合体カラムを用いた GPC 又はフロリジルカラムで精製する。

又は、試料からメタノール・水 (9 : 1) 混液で抽出し、強陰イオン交換 (SAX) カラム及びオクタデシルシリル化シリカゲル (C18) カラム又は SAX カラム及びグラファイトカーボンカラムで精製後、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) 又は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。

定量限界：ヘキサジノン及び代謝物 A~F 0.01~0.05 ppm

検出限界：ヘキサジノン及び代謝物 A~F 0.003 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. 畜産物への推定摂取量

(1) 乳牛

1 日当りの試料摂取量に基づき、飼料中濃度として 0、29、87 及び 290 ppm に相当

する量のヘキサジノンを経口投与した。乳については毎日採取し、さらに28日に屠殺した後、組織を採取した。結果を表1に示す。

表1. 組織及び乳中の残留量 (ppm)

		29 ppm 投与群	87 ppm 投与群	290 ppm 投与群
筋肉 (最大/平均)	ヘキサジノン	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05
	代謝物 B	<0.05/<0.05	0.058/0.05	0.12/0.09
	代謝物 C	<0.1/<0.1	<0.1/<0.1	<0.1/<0.1
	代謝物 F	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05
	合計値†	<0.25/<0.25	0.26/0.25	0.32/0.29
脂肪 (最大/平均)	ヘキサジノン	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05
	代謝物 B	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05
	合計値†	<0.10/<0.10	<0.10/<0.10	<0.10/<0.10
腎臓 (最大/平均)	ヘキサジノン	0.05/0.05	0.35/0.15	<0.05/<0.05
	代謝物 A	<0.15/<0.15	<0.15/<0.15	<0.15/<0.15
	代謝物 B	0.16/0.11	0.35/0.33	1.4/1.06
	代謝物 C	0.113/0.11	0.175/0.14	0.59/0.45
	合計値†	0.47/0.41	0.95/0.76	2.19/1.71
肝臓 (最大/平均)	ヘキサジノン	0.096/0.08	0.28/0.18	1.8/1.14
	代謝物 B	0.1/0.1	0.52/0.31	2/1.39
	代謝物 C	<0.05/<0.05	0.17/0.09	0.1/0.07
	合計値†	0.24/0.23	0.74/0.58	3.85/2.59
乳 (平均)	ヘキサジノン	0.05	0.05	0.06
	代謝物 B	0.11	0.26	6.94
	代謝物 C	0.45	1.48	0.37
	代謝物 F	0.05	0.08	1.81
	合計値†	0.67	1.86	9.18

† : ヘキサジノン、代謝物 A、B、C 又は F の合計値。

上記の結果に関連して、成分規格等で定められている基準値上限まで飼料中に農薬が残留している場合を仮定し、これに飼料の最大給与割合等を掛け合わせるにより栄養バランスを考慮した最大飼料由来負荷 (MRBD) ^{注)} を算出したところ、乳牛において 266 ppm と推定された。

また米国においては、飼料作物における作物残留試験のデータから推定される平均的な量のヘキサジノンが残留していると仮定し、これに飼料の最大給与割合等を掛け合わせるにより栄養バランスを考慮した飼料由来負荷 (Reasonably Balanced Dietary Burden) を算定し、乳牛で 108 ppm としている。

注) 栄養バランスを考慮した最大飼料由来負荷 (Maximum Reasonably Balanced Dietary Burden : MRBD) : 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。なお、飼料については粗飼料、濃厚炭水化物飼料、濃厚タンパク質飼料を栄養学的にバランス良く給餌するシステムを採っている。

(参考 : Revisions of Feedstuffs in Table 1 of OPPTS Test Guideline 860.1000 and Guidance on Constructing Maximum Reasonably Balanced Diets (MRBD))

(2) 推定残留量

乳牛について、飼料中の MRBD と動物飼養試験の投与量から畜産物中の最大推定残留を算出した。また、飼料中の平均的な残留農薬濃度と動物飼養試験の投与量から、畜産物中の平均的な推定残留量を算出した。結果を表 2 に示す。

表 2. 乳牛における推定残留量^{††} (ppm)

筋肉	脂肪	腎臓	肝臓	乳
0.319(最大)	<0.10(最大)	2.058(最大)	3.46(最大)	8.28(最大)
0.263(平均)	<0.10(平均)	0.826(平均)	0.88(平均)	2.99(平均)

†† : 筋肉は、ヘキサジノン、代謝物 B、C、F の合計値から算出された。

脂肪は、ヘキサジノン、代謝物 B の合計値から算出された。

腎臓は、ヘキサジノン、代謝物 A、B、C の合計値から算出された。

肝臓は、ヘキサジノン、代謝物 B、C の合計値から算出された。

乳は、ヘキサジノン、代謝物 B、C、F の合計値から算出された。

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ヘキサジノンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 4.97 mg/kg 体重/日

(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 : 0.049 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、ヘキサジノンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

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、米国においてブルーベリー、さとうきび等に、オーストラリアにおいてパイナップル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：ヘキサジノンとする。

畜産物（乳を除く）：ヘキサジノン、代謝物 B 及び F とする。

畜産物（乳に限る）：ヘキサジノン、代謝物 B、C 及び F とする。

作物残留試験においてヘキサジノン、代謝物 A、B、C、D、E 及び F の分析が行われているが、いずれも定量限界未満であることから、農作物についてはこれらの代謝物を残留の規制対象物質に含めないこととし、畜産物については米国と同様の規制対象とした（代謝物 F は泌乳山羊を用いた代謝試験における主代謝物である）。

なお、食品安全委員会による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ヘキサジノン（親化合物）、代謝物 A、B、C、D 及び E 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又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のヘキサジノンが残留していると仮定した場合に、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 1 日摂取量 (EDI)）の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	EDI/ADI (%) 注)
国民平均	16.9
幼小児 (1~6 歳)	77.3
妊婦	20.7
高齢者 (65 歳以上)	16.7

注) 個別の作物残留試験成績等がある食品については EDI 試算、それ以外の食品については TMDI 試算を行った。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI 試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

- (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。

ヘキサジノン 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	【ヘキサジノン / 代謝物A / B / C] / D / E / F】
ブルーベリー (ハイブッシュ)	3	25% 液剤	32 oz ai/A 散布 (2 lb ai/A)	68~97日	圃場A : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
					圃場B : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
					圃場C : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
			64 oz ai/A 散布 (4 lb ai/A)		圃場A : <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / -
					圃場B : <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / -
					圃場C : <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / -
ブルーベリー (ローブッシュ)	4	25% 液剤	48 oz ai/A 散布 (3 lb ai/A)	433~446日	圃場A : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
					圃場B : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
					圃場C : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
			96 oz ai/A 散布 (6 lb ai/A)		圃場A : <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / -
					圃場B : <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / -
					圃場C : <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / -
さとうきび	3	75% ドライ フロア ブル剤	0.98~1.0 lb ai/A 散布	234日	圃場A : ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / -
				205日	圃場B : ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / -
				173日	圃場C : ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / -
パイナップル	3	90% 水溶剤	0.45~0.9 lb ai/A (計3.6 lb ai/A) 散布	246日	圃場A : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05
				181日	圃場B : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05
				188日	圃場C : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05

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）を複数の圃場で実施し、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係る意見具申」）

注2) (#)：これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品名	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	
さとうきび	0.02	0.2			0.6 アメリカ	【<0.003 (n=3)(米国)】
ブルーベリー	0.2	0.2			0.6 アメリカ	【<0.05 (n=7)(米国)】
パイナップル	0.2	0.3			0.6 アメリカ	【<0.05 (n=3)(米国)】
牛の筋肉	0.5	0.1			0.5 アメリカ	推:0.319
豚の筋肉	0.5	0.1			0.5 アメリカ	【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.5	0.1			0.5 アメリカ	【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.1	0.1			0.1 アメリカ	推:<0.10
豚の脂肪	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	4	0.1			4.0 アメリカ	推:3.46
豚の肝臓	4	0.1			4.0 アメリカ	【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	4	0.1			4.0 アメリカ	【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	4	0.1			4.0 アメリカ	推:2.058
豚の腎臓	4	0.1			4.0 アメリカ	【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	4	0.1			4.0 アメリカ	【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	4	0.1			4.0 アメリカ	【牛の肝臓参照】
豚の食用部分	4	0.1			4.0 アメリカ	【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	4	0.1			4.0 アメリカ	【牛の肝臓参照】
乳	11	0.08			11 アメリカ	推:8.28
鶏の筋肉		0.05				
その他の家きんの筋肉		0.05				
鶏の脂肪		0.05				
その他の家きんの脂肪		0.05				
鶏の肝臓		0.05				
その他の家きんの肝臓		0.05				
鶏の腎臓		0.05				
その他の家きんの腎臓		0.05				
鶏の食用部分		0.05				
その他の家きんの食用部分		0.05				
鶏の卵		0.05				
その他の家きんの卵		0.05				

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。

「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。

ヘキサジノン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
さとうきび	0.02	0.003	0.3	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
ブルーベリー	0.2	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
パイナップル	0.2	0.05	0.2	0.0	0.2	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.5	0.263	28.1	14.8	16.2	8.5	29.9	15.7	28.1	14.8
陸棲哺乳類の食用部分(肉類除く)	4	0.88	5.2	1.1	2.0	0.4	3.2	0.7	5.2	1.1
陸棲哺乳類の乳類	11	2.99	1569.7	426.7	2167.0	589.0	2014.1	547.5	1569.7	426.7
計			1603.4	442.7	2185.6	598.1	2047.4	563.9	1603.4	442.7
ADI比 (%)			61.4	16.9	282.3	77.3	75.2	20.7	60.4	16.7

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

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じ、EDI試算では、その範囲の推定残留量で最も高い値を用いた。

●: 個別の作物試験データがないことから、暴露評価を行うにあたり基準値(案)の数値を用いた。

(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 3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23年 9月 8日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年 9月14日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 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 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 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 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 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准教授 |
| 鱒渕 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

答申(案)

ヘキサジン

食品名	残留基準値
	ppm
さとうきび	0.02
ブルーベリー	0.2
パイナップル	0.2
牛の筋肉	0.5
豚の筋肉	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.5
牛の脂肪	0.1
豚の脂肪	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1
牛の肝臓	4
豚の肝臓	4
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	4
牛の腎臓	4
豚の腎臓	4
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	4
牛の食用部分 ^{注2)}	4
豚の食用部分	4
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	4
乳	11

※今回基準値を設定する農薬ヘキサジンとは、農産物にあつてはヘキサジンのみをいい、畜産物(乳を除く。)にあつてはヘキサジン、代謝物B【3-シクロヘキシル-6-(メチルアミノ)-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン】をヘキサジンに換算したもの及び代謝物F【3-シクロヘキシル-6-アミノ-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン】をヘキサジンに換算したものの和をいい、畜産物(乳に限る。)にあつては、ヘキサジン、代謝物B【3-シクロヘキシル-6-(メチルアミノ)-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン】をヘキサジンに換算したもの、代謝物C【3-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6-(メチルアミノ)-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン】をヘキサジンに換算したもの及び代謝物F【3-シクロヘキシル-6-アミノ-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン】をヘキサジンに換算したものの和をいうこと。

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。

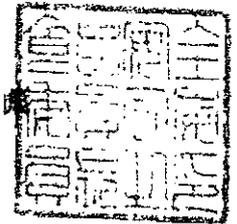
注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第 1337 号
平成 20 年 12 月 11 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 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0306023 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ヘキサジノ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

ヘキサジノンの一日摂取許容量を 0.049 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ヘキサジノン

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) ラット	7
(2) ヤギ	8
(3) 家禽類	8
2. 植物体内運命試験	8
3. 土壌中及び水中運命試験	8
4. 土壌残留試験	9
5. 作物残留試験	9
6. 一般薬理試験	9
7. 急性毒性試験	9
8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	9
9. 亜急性毒性試験	9
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	9
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	9
(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	10
10. 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) 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
11. 生殖発生毒性試験	12
(1) 1世代繁殖試験(ラット)〈参考データ〉	12

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)	12
(3) 発生毒性試験 (ラット)	13
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	13
1 2. 遺伝毒性試験	14
1 3. その他	14
Ⅲ. 食品健康影響評価	16
▪ 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 3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 0305023 号)
2007年 3月 6日 関係書類の接受 (参照 2~5)
2007年 3月 8日 第 181 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 6)
2007年 4月 23日 第 4 回農薬専門調査会確認評価第二部会 (参照 7)
2008年 10月 15日 第 44 回農薬専門調査会幹事会 (参照 8)
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

*: 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 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

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

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

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

要 約

トリアジン系除草剤である「ヘキサジノン」(CAS No. 51235-04-2) 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、ヤギ及び家禽類)、植物体内運命(アルファルファ、パイナップル及びさとうきび)、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、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、ヘキサジノン投与による影響は、主に体重増加抑制及び肝臓に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となるような遺伝毒性は認められなかった。マウスの発がん性試験において、雌で肝腫瘍性病変の増加が認められたが、生体において問題となる遺伝毒性が認められないことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験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4.97 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0.049 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：ヘキサジノン

英名：hexazinone (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-シクロヘキシル-6-ジメチルアミノ-1-メチル-1,3,5-トリアジン
-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン

英名：3-cyclohexyl-6-dimethylamino-1-methyl-1,3,5-triazine
-2,4-(1*H*,3*H*)-dione

CAS (No.51235-04-2)

和名：3-シクロヘキシル-6-(ジメチルアミノ)-1-メチル-1,3,5-トリアジン
-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン

英名：3-cyclohexyl-6-(dimethylamino)-1-methyl-1,3,5-triazine
-2,4-(1*H*,3*H*)-dione

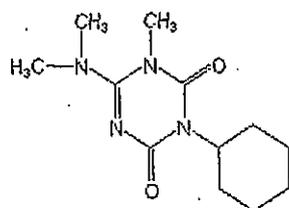
4. 分子式

$C_{12}H_{20}N_4O_2$

5. 分子量

252.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

ヘキサジノンは、広範囲の雑草防除に用いられるトリアジン系除草剤であり、作用機構は、葉緑体膜の電子伝達阻害による光合成阻害とされている。米国及び豪州でアルファルファ、ブルーベリー、パイナップル等を対象に登録されている。

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の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

米国資料 (2002 年) 及び豪州資料 (1976~1983 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験 (II.1 及び 2) は、ヘキサジノン (標識位置不明) を ^{14}C で標識したもの (^{14}C -ヘキサジノン)、シクロヘキシル環の 2 位及び 4 位炭素を ^{14}C で標識したもの ([cyc- ^{14}C]ヘキサジノン) 及びトリアジン環の炭素を ^{14}C で標識したもの ([tri- ^{14}C]ヘキサジノン) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はヘキサジノンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

SD ラットに、[cyc- ^{14}C]ヘキサジノンを投与する動物体内運命試験が実施された。試験群は、低用量投与群 (雌雄各 1 匹、[cyc- ^{14}C]ヘキサジノン 14 mg/kg 体重単回強制経口投与)、高用量投与群 (雌雄各 1 匹、[cyc- ^{14}C]ヘキサジノン 1,000 mg/kg 体重単回強制経口投与) 及び反復投与群 (雌雄各 3 匹、非標識体 3 週間経餌投与後、[cyc- ^{14}C]ヘキサジノン 14 mg/kg 体重単回強制経口投与) の 3 群とした。

全投与群とも、総投与放射能 (TAR) の 95~102% が回収された。尿及びケージ洗浄液から回収された放射能から判断すると、少なくとも 83% TAR が吸収され、用量または性による差は認められなかった。投与 72 時間後までの組織における放射能は実質的に認められなかった。主要排泄経路は尿中であり、最大 83% TAR が排泄された。そのうち最大 96% が 48 時間以内に速やかに排泄された。糞中排泄は最大 16% TAR と少ないが速やかであり、72 時間以内に最大 95% が排泄された。尿及び糞中排泄ともに、用量または性による差は認められなかった。

全投与群の雌雄とも、尿及び糞中に親化合物は認められなかった。雌雄の糞中から同定された代謝物のうち、代謝物 A 及び C が最大 66 及び 28% を占めた。これら 2 つの代謝物は、親化合物のシクロヘキシル環の水酸化によって生じると考えられた。両者の違いは、トリアジン環 6 位のジメチルアミノ基の 2 級アミンへの代謝であった。これらの代謝物の組成及び排泄に、用量または性による差は認められなかった。

尿中からは、雌雄ともに 3 種類の代謝物が同定された。そのうち 2 種類は糞中から同定された代謝物と同じ A 及び C であり、最大でそれぞれ 57 及び 28% を占めた。他の 1 種類は、シクロヘキシル環 4 位の水酸化を伴わない、トリアジン環 6 位のジメチルアミノ基の脱メチル化によるモノメチルアミノ基への変換により生じる代謝物 B であり、最大 9% を占めた。尿中代謝物の約 3% は未同定の極性物質であり、5% は加水分解された尿中から分離されたことから、グルクロン酸抱合または硫酸抱合を受けたと思われる化合物であった。ヘキサジノンの代謝に、用量または性による差は認められなかった。(参照 3)

(2) ヤギ

泌乳ヤギ（品種不明）に、[tri-¹⁴C]ヘキサジノンを 2.2 mg/kg 体重/日で 5 日間連続経口投与する動物体内運命試験が実施された。

各部位における総残留放射能濃度は、乳で 6.74 µg/g、肝で 3.03 µg/g、腎で 2.54 µg/g、筋肉で 0.27 µg/g、脂肪で 0.03 µg/g であった。（参照 2）

(3) 家禽類

産卵鶏（5羽、品種不明）に、[tri-¹⁴C]ヘキサジノンを 6 日間連続混餌（57 ppm、一日一羽あたり 6.9 mg 相当）投与する動物体内運命試験が実施された。

可食部において、単独で 0.04 µg/g を超える代謝物は検出されず、未同定の代謝物も 0.05 µg/g 以下であった。（参照 2）

2. 植物体内運命試験

¹⁴C-ヘキサジノンをを用い、アルファルファ、パイナップル及びさとうきび（いずれも品種不明）における植物体内運命試験が実施された。

アルファルファに、水に溶解した ¹⁴C-ヘキサジノンを 1.21 kg ai/ha の施用量で散布し、散布 2、3 及び 6 カ月後に採取した結果、総残留放射能濃度（括弧内は総処理放射能（TAR））は経時的に減少し、それぞれ 0.6 mg/kg（95%TAR）、0.5 mg/kg（84%TAR）及び 0.1 mg/kg（80%TAR）であった。散布 2 カ月後の破碎試料を用いて代謝物同定を行った結果、親化合物（2.7%TRR、TRR：総残留放射能）、A（7.1%TRR）、B（0.7%TRR）、A、B 及び C の抱合体（合計で 4.5%TRR）が検出された。残りの残留放射能は、アミノ酸、糖、多塩基酸及び少量の天然物質から成る水溶性の極性物質であった。

パイナップルを用いた試験では、果肉中から 94～99%TRR が抽出され、親化合物（0.8～1.8%TRR）、A（23～28%TRR）、C（13～15%TRR）、D（16～21%TRR）及び F（1～2%TRR）が同定された。

さとうきびを用いた試験では、親化合物（1%TRR 未満）、A（14%TRR）、B（1%TRR）、C（23%TRR）、D（3%TRR）及び E（30%TRR）が同定された。

ヘキサジノンは植物体内において、主に土壌から根を介して植物体に吸収され、木部を通して葉へ移行し、光合成を阻害すると考えられた。推定代謝経路は、まずヘキサジノンの水酸化により代謝物 A が生成し、続いて A の脱メチル化による C の生成、さらに、酸化されて E が生成すると考えられた。（参照 2）

3. 土壌中及び水中運命試験

1 年間好氣的土壌試験において、分解物 A-1 及び 1 がそれぞれ 19 及び 11%TAR 検出された。嫌氣的水中運命試験において、主要分解物として D 及び 2 が検出されたが、これらは圃場及び小規模なモニタリング試験では検出されなかった。

好氣的、嫌氣的土壌及び水中におけるヘキサジノンの推定半減期は 60～230 日であった。土壌及び水中において分解されにくく、高い移動性を示した。

また、ヘキサジノンは加水分解試験（pH 5、7 及び 9）及び水中光分解試験（pH

7) において安定であった。(参照 2)

4. 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。

5. 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。

6. 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。

7. 急性毒性試験

ヘキサジノンの急性毒性試験が実施された。ラットの急性経口 LD₅₀ は 1,200 mg/kg 体重、ウサギの急性経皮 LD₅₀ は 5,280 mg/kg 体重超、ラットの急性吸入 LC₅₀ は 3.94 mg/L 超であった。(参照 2、3)

8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ヘキサジノンはウサギの眼に対して非可逆性の角膜混濁を誘発し、皮膚に対して軽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 (Buehler 法) の結果は陰性であった。(参照 2、3)

9. 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 16 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、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。

死亡率、臨床症状、摂餌量、血液学的検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査に検体投与による影響は認められなかった。肉眼的病理検査のデータは得られていない。

5,000 ppm 投与群の雌雄で体重低下及び体重増加抑制が認められた。摂餌量は対照群と差がなかったが、雌雄とも食餌効率が低下し、特に雌で顕著であった。同群の雌で ALT 増加が認められたが、臓器重量及び組織学的所見に投与による影響が認められなかったことから、毒性学的意義は不明であった。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 81.0 mg/kg 体重/日、雌: 87.3 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 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、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。

死亡率、臨床症状及び血液学的検査に検体投与の影響は認められなかった。5,000 ppm 投与群の雌雄で体重がそれぞれ 0.3 及び 0.9 kg 減少し、雌では 1~2 週時に摂餌量も減少した。5,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量¹増加及び ALP 増加が認められた。その他、5,000 ppm 投与群では雄の 1 例でタンパク尿、雌雄各 1 例でヘンレ係蹄の上皮細胞質内空胞化が認められた。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 25.9 mg/kg 体重/日、雌: 31.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

(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、50、400 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。皮膚刺激性に関しては、対照群を含めた全群に紅斑等が認められたため、これらは毒性所見とみなさなかった。

一般毒性及び皮膚刺激性に対する無毒性量は 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3)

10. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、1,500 及び 6,000 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 1 に示されている。

眼科的検査、尿検査及び肉眼的病理検査において、検体投与に関連した所見は認められなかった。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄で肝細胞空胞化等、雌で肝細胞色素沈着等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 5.00 mg/kg 体重/日、雌: 4.97 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

¹ 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

表 1 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
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下、摂餌量減少 ・大球性貧血（中程度） ・T.Chol 低下 ・AST 及び ALT 増加 ・肝比重量増加 ・精巣絶対重量低下 ・小葉中心性単細胞壊死 ・肝の同心円状の膜様小体 (concentric membranous bodies) ・肝細胞色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・消瘦 ・体重低下、摂餌量減少 ・大球性貧血（中程度） ・T.Chol 及び Alb 低下 ・AST 及び ALT 増加 ・肝比重量増加 ・小葉中心性単細胞壊死 ・肝細胞空胞化
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・消瘦 ・Alb 低下、ALP 増加 ・肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・肝の同心円状の膜様小体 ・肝細胞色素沈着
200 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（一群雌雄各 36 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 2,500 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、臨床症状、摂餌量、血液学的及び血液生化学的検査、臓器重量、肉眼的検査及び病理組織学的検査において検体投与に関連した所見は認められなかった。

2,500 ppm 投与群の雄でビリルビン尿、1,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制及び食餌効率低下が認められた。1,000 ppm 投与群の雄において、食餌効率及び体重低下、体重増加抑制が試験期間を通して認められたが、2,500 ppm 投与群の雄では、食餌効率は最初の 6 カ月は低下したものの、その後増加し、最終的には体重及び体重増加量とともに対照群より高かった。この変化は用量相関性を欠くものの、1,000 及び 2,500 ppm 投与群で最初の 6 カ月に認められた体重及び食餌効率の低下は、検体投与に起因する可能性があると考えられた。

2,500 ppm 投与群の雄で甲状腺 C 細胞腺腫が増加したが、Fisher の直接確率検定及び生命表解析（life-table methods）にて有意差は認められなかった。雌では、同腫瘍の増加は観察されなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：10.2 mg/kg 体重/日、雌：12.5 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、3）

(3) 2年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 80 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,500 及び 10,000 ppm）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 2 に示されている。

死亡率、摂餌量、食餌効率及び血液学的検査に検体投与に関連した所見は認め

られなかった。

肝腫瘍性病変については、2,500 ppm 以上投与群の雄で肝変異細胞巢の増加、10,000 ppm 投与群の雌で肝変異細胞巢及び肝細胞腺腫が増加した。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雄及び 10,000 ppm 投与群の雌で肝変異細胞巢等が認められたことから、無毒性量は雄で 200 ppm (28 mg/kg 体重/日)、雌で 2,500 ppm (450 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

表 2 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び体重低下 ・ 尾端の痂皮 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び体重低下 ・ 尾端の痂皮 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞壊死 ・ 肝変異細胞巢 ・ 肝細胞腺腫 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝変異細胞巢 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	2,500 ppm 以下 毒性所見なし
200 ppm	毒性所見なし	

1 1. 生殖発生毒性試験

(1) 1世代繁殖試験(ラット) <参考データ>

[9. (1)]の SD ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験(混餌投与、原体: 0、200、1,000 及び 5,000 ppm)のうち、各群 6 匹を試験終了時にと殺せず、少なくともさらに 3 週間同じ飼料を投与して、1 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、5,000 ppm 投与群で体重低下及び体重増加抑制が認められた。妊娠率、妊娠、産児数、児動物生存率及び哺育に検体投与による影響は認められなかったが、児動物の 5,000 ppm 投与群で低体重が認められた。

本試験において、5,000 ppm 投与群の親動物で体重低下等、児動物で低体重が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物で 1,000 ppm (雄: 81.0 mg/kg 体重/日、雌: 87.3 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) 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、200、2,000 及び 5,000 ppm)投与による 2 世代繁殖試験(1 世代目 1 産、2 世代目 2 産)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。

P 及び F₁ 世代の親動物数例が死亡したが、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、親動物では 5,000 ppm 投与群の雄で体重低下、2,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等、児動物では 2,000 ppm 以上投与群で低体重

が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 2,000 ppm (P 雄 : 117 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 143 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (P 雌 : 14.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 17.7 mg/kg 体重/日)、児動物で 200 ppm (P 雄 : 11.8 mg/kg 体重/日、P 雌 : 14.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 15.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 17.7 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)

表 3 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動物	5,000 ppm	毒性所見なし		・体重低下 (交配前)
	2,000 ppm 以上		・体重増加抑制 (交配前～哺育期)	・体重低下 (交配前～哺育期)
	200 ppm		毒性所見なし	・摂餌量減少
児動物	5,000 ppm		・哺育率低下 (F _{2b})	毒性所見なし
	2,000 ppm 以上	・低体重 (哺育期)	・低体重 (哺育期、F _{2a} 及び F _{2b})	
	200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	

(3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 7～16 日に強制経口 (原体 : 0、40、100、400 及び 900 mg/kg 体重/日) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、900 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で投与に関連した死亡が認められ、脱毛、液体及び餌を含んだ胃拡張が剖検時に認められた。同群では体重増加抑制が認められ、最終体重及び妊娠子宮を差し引いた最終母体重量は低下していた。400 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量低下及び肝比重量増加が認められた。同群では 7～17 日目にわずかな体重増加抑制が認められた。100 mg/kg 体重/日以上投与群で肝絶対重量が用量相関性の増加傾向を示したが、有意差はなく、肝重量所見の意義は不明であった。

胎児では、900 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。胸骨分節配列異常及び腎乳頭欠損の発生頻度が用量相関的な増加傾向を示したが、いずれも有意差は認められなかった。

本試験において、400 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等、900 mg/kg 体重/日投与群の胎児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 400 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)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 22 匹) の妊娠 7～28 日に強制経口 (原体 : 0、20、50、125 及び 175 mg/kg 体重/日) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、125 mg/kg 体重/日で体重増加抑制、摂餌量減少、流産、死亡及び臨床症状（下痢、ケージ壁面及び尾の汚れ等）が認められた。175 mg/kg 体重/日投与群では、試験終了時まで生存した動物は母動物 1 例とその胎児のみであった。

胎児では、検体投与に関連した外部、内臓及び骨格における所見は認められなかった。175 mg/kg 体重/日投与群では、母動物 1 例とその胎児しか生存しなかったため、この用量での胚及び胎児に対する影響は評価できなかった。125 mg/kg 体重/日投与群で胎児体重の低下が認められた。

本試験において、125 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児で低体重が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 50 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 2. 遺伝毒性試験

ヘキサジノンのチャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた HGPRT 座前進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）試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 4 に示されている。染色体異常試験において、高濃度処理群では明らかな陽性を示したが、*in vivo* の試験（小核試験）を含む他の試験結果はすべて陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられた。（参照 2、3）

表 4 遺伝毒性試験結果概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	200~1,000 µg/7 ⁺ レト(-S9) 400~2,000 µg/mL(+S9)	用量不足のため 判定不能
	HGPRT 座前進突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来培養細胞 (CHO-K1-BH4 細胞)	(1 回目)505~3,600 µg/mL(-S9) 505~2,500 µg/mL(+S9) (2 回目)505~3,510 µg/mL(-S9) 505~2,500 µg/mL(+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来培養細胞 (CHO-K1-BH4 細胞)	(1 回目)400~5,000 µg/mL(-S9) 80.7~4,010 µg/mL(+S9) (2 回目)400~4,010 µg/mL(-S9) 80.7~4,010 µg/mL(+S9)	陽性 (+/-S9)
	UDS 試験	ラット初代肝培養細胞	0.2~7,570 µg/mL (2 回実施)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞)	1,000, 2,000, 3,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1 3. その他

ヘキサジノンの植物体内運命試験において、代謝物 A、B、C、D、E 及び F が認められた。A~E に関しては、圃場試験においても認められており、またその化学構造が親化合物と類似していることから、毒性は親化合物と同等であると想定されている。F については、圃場試験において検出限界未満であり、親化合

物と比べてもその毒性は重要とは考えられないことから、暴露評価対象物質から除外できると考えられた。したがって、暴露評価対象物質は、ヘキサジノン（親化合物）、代謝物 A、B、C、D 及び E であるとした。（参照 2）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ヘキサジノン」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、経口投与されたヘキサジノンは少なくとも 83% TAR が吸収された。排泄は速やかであり、主要排泄経路は尿中であった。主要代謝物は A、B 及び C であり、親化合物は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、少量の親化合物と、代謝物として A、B、C、D、E 及び F が認められた。

各種毒性試験結果から、ヘキサジノン投与による影響は、主に体重増加抑制及び肝毒性であった。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。マウスの発がん性試験において、雌で肝腫瘍性病変の増加が認められたが、生体において問題となる遺伝毒性が認められないことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農作物の暴露評価対象物質をヘキサジノン（親化合物）及び代謝物 A、B、C、D、E と設定した。

各試験における無毒性量等は表 5 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、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 4.97 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 0.049 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.049 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)	4.97 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5 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	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 200, 1,000, 5,000 ppm 雄：0, 16.0, 81.0, 440 雌：0, 16.4, 87.3, 451	雄：81.0 雌：87.3 雌雄：体重増加抑制等	10	雄：81.0 雌：87.3 雌雄：体重増加抑制等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 200, 1,000, 2,500 ppm 雄：0, 10.2, 53.4, 138 雌：0, 12.5, 67.5, 179	雄：10.2 雌：12.5 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は 認められない)		雄：10.2 雌：12.5 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は 認められない)
	2世代 繁殖試験	0, 200, 2,000, 5,000 ppm P雄：0, 11.8, 117, 294 P雌：0, 14.3, 143, 383 F ₁ 雄：0, 15.3, 154, 399 F ₁ 雌：0, 17.7, 180, 484	(親動物) P雄：117 P雌：14.3 F ₁ 雄：143 F ₁ 雌：17.7 (児動物) P雄：11.8 P雌：14.3 F ₁ 雄：15.3 F ₁ 雌：17.7 親動物 雄：体重低下 雌：体重増加抑制等 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は 認められない)		(親動物) P雄：117 P雌：14.3 F ₁ 雄：143 F ₁ 雌：17.7 (児動物) P雄：11.8 P雌：14.3 F ₁ 雄：15.3 F ₁ 雌：17.7 親動物 雄：体重低下 雌：体重増加抑制等 児動物：低体重 (繁殖能に対する 影響は認められない)
	発生毒性 試験	0, 40, 100, 400, 900	母動物：100 胎児：400 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は 認められない)		母動物：100 胎児：400 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は 認められない)
マウス	2年間 発がん性 試験	0, 200, 2,500, 10,000 ppm 雄：0, 28, 366, 1,640 雌：0, 34, 450, 1,920	雄：28 雌：450 雌雄：肝過形成結節等 (10,000 ppm 投与群の 雌で肝腫瘍性病変が 増加)	雄：28 雌：450 雌雄：肝変異細胞巢等 (10,000 ppm 投与群 の雌で肝細胞腺腫が 増加)	
ウサギ	発生毒性 試験	0, 20, 50, 125, 175	母動物及び胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 (催奇形性は 認められない)	母動物及び胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 (催奇形性は 認められない)	
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0, 200, 1,000, 5,000 ppm 雄：0, 5.1, 25.9, 123 雌：0, 7.0, 31.6, 137	雄：25.9 雌：31.6 雌雄：体重増加抑制等	25	雄：25.9 雌：31.6 雌雄：体重増加抑制等
	1年間 慢性毒性 試験	0, 200, 1,500, 6,000 ppm 雄：0, 5.00, 41.2, 161 雌：0, 4.97, 37.6, 167	雄：5.00 雌：4.97 雄：肝細胞空胞化等 雌：肝細胞色素沈着等		雄：5.00 雌：4.97 雄：肝細胞空胞化等 雌：肝細胞色素沈着等

ADI (cRfD)	NOAEL : 4.97 UF : 100 cRfD : 0.05	NOAEL : 10 SF : 100 ADI : 0.1	NOAEL : 4.97 SF : 100 ADI : 0.049
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

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。

/: 試験記載なし。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
A	3-(4-hydroxycyclohexyl)-6-(dimethylamino)-1-methyl-1,3,5-triazine -2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione
A-1	3-(2-hydroxycyclohexyl)-6-(dimethylamino)-1-methyl-1,3,5-triazine -2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione
B	3-cyclohexyl-6-(methylamino)-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione
C	3-(4-hydroxycyclohexyl)-6-(methylamino)-1-methyl-1,3,5-triazine -2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione
D	3-cyclohexyl-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trione
E	3-(4-hydroxycyclohexyl)-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trione
F	3-cyclohexyl-6-amino-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione
1	3-(4-ketocyclohexyl)-6-(dimethylamino)-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4 -(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione
2	3-(2-ketocyclohexyl)-6-(dimethylamino)-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4 -(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
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))
Cre	クレアチニン
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
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
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 : REVISED : HED Chapter for the Hexazinone Tolerance Reassessment Eligibility Decision (2002)
3. US EPA : The Revised Toxicology Chapter for the TRED for Hexazinone (2002)
4. Australia NRA : AUSTRALIAN RESIDUES MONOGRAPH FOR HEXAZINONE
5. 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-hexazinone-190306.pdf>)
6. 第 181 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/index.html>)
7. 第 4 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai4/index.html)
8. 第 44 回農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai44/index.html)

14

15

厚生労働省発食安0908第4号

平成23年9月8日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子

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

ベノキサコール

平成23年10月11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23年9月8日付け厚生労働省発食安0908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項の規定に基づくベノキサコ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)

ベノキサコール

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：ベノキサコール[Benoxacor (ISO)]

(2) 用途：薬害軽減剤

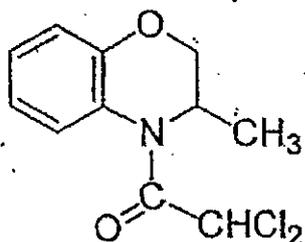
とうもろこしにおいて主に発芽苗より吸収され、除草剤メトラクロールの解毒代謝を促進することにより、除草剤の有害作用から作物を保護するものと考えられている。

(3) 化学名：

(±)-4-dichloroacetyl-3,4-dihydro-3-methyl-2H-1,4-benzoxazine (IUPAC)

(±)-4-(dichloroacetyl)-3,4-dihydro-3-methyl-2H-1,4-benzoxazine (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₁ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂
分子量	260.1
水溶解度	38 mg/L (25°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 2.6 (25°C)

(米国評価書等より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内において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は以下のとおり。

(1) 米国

①17.6%ベノキサコール他、82.4%S-メトラクロール乳剤

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量	年間総使用量	使用方法
とうもろこし	1年生雑草 広葉雑草	播種前 (秋処理)	1.67-2.0 pts./A (土壌有機物含量及び土性によって異なる)	-	土壌表面 散布
		播種前	1.0-2.0 pts./A (土壌有機物含量及び土性によって異なる)	-	土壌混和
		発芽前		-	散布
		発芽～とうもろこし40 インチまで	2.0 pts./A	3.9 pts./A	散布 または レイ-バイ (lay-by) 処理 (他処理と 併用)
らっかせい		播種14日前 まで (PHI90日)	1.0-1.33 pts./A (Southeast) 1.33-2.0 pts./A (SoutheastにおけるFlorida beggarweedの管理のみ)	-	土壌処理
		播種後 (発芽前) (PHI90日)			
		発芽前 (播種時 または 播種後) (PHI90日)	0.8-1.33 pts./A (NM, OK, TX)		散布

①17.6%ベノキサコール他、82.4%S-メトラクロール乳剤(つづき)

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量	年間総使用量	使用方法
ばれいしょ	1年生雑草 広葉雑草	植付前 または 植付後 (PHI60日)	1.0-2.0 pts./A (土壤有機物含量及び土性によ って異なる)	-	土壤処理 (他処理と 併用不可)
		発芽前 (植付後) (PHI60日)	1.0-2.0 pts./A (土壤有機物含量及び土性によ って異なる)	-	散布 (他処理と 併用不可)
播種前 (秋処理)		1.67-2.5 pts./A (土壤有機物含量及び土性によ って異なる)	2.5 pts./A	土壤表面 散布	
播種14日前 まで		1.0-2.5 pts./A (土壤有機物含量及び土性によ って異なる)		土壤混和	
発芽前 (播種時 または 播種後)				散布	
だいず		発芽後 (3葉期以降) (PHI90日)	1.0-1.33 pts./A	1.33 pts./A	散布 (他処理と 併用不可)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・ベノキサコール

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・水(9:1)混液で抽出し、ヘキサンに転溶した後、フロリジルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ(NPD)を用いて定量する。

定量限界: 0.005 ppm~0.01ppm

(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、食品安全委員会にて意見を求めたベノキサコールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.4 mg/kg 体重/day

（動物種） ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 慢性毒性/発がん性併合試験

（期間） 2年間

安全係数：100

ADI：0.004 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、ラット及びマウスで前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の発生頻度増加又は増加傾向が認められた。

食品安全委員会は、これらの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は可能であると考えた。

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、カナダにおいてかぼちゃ、トマト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

ベノキサコールとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてベノキサコール（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ベノキサコールが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全く

ないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	0.4
幼小児 (1~6 歳)	0.9
妊婦	0.4
高齢者 (65 歳以上)	0.4

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。

ベノキサコール海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
とうもろこし (未成熟子実)	2	ベノキサコール 乳剤	0.099 lb ai/A(0.110 kg ai/ha) 土壌混和 + 0.099 lb ai/A (0.110 kg ai/ha)レイバイ (lay-by)処理	2回	61日	圃場A:<0.005
					47日	圃場B:<0.005
			0.297 lb ai/A(0.333 kg ai/ha) 土壌混和 + 0.297 lb ai/A (0.333 kg ai/ha)レイバイ (lay-by)処理	2回	61日	圃場A:<0.005
					47日	圃場B:<0.005
			0.495 lb ai/A(0.555 kg ai/ha) 土壌混和 + 0.495 lb ai/A (0.555 kg ai/ha)レイバイ (lay-by)処理	2回	61日	圃場A:<0.005
					47日	圃場B:<0.005
とうもろこし (乾燥子実)	9	ベノキサコール 乳剤	0.099 lb ai/A(0.110 kg ai/ha) 土壌混和 + 0.099 lb ai/A (0.110 kg ai/ha)レイバイ (lay-by)処理	2回	84日	圃場A:<0.005
					105日	圃場B:<0.005
					126日	圃場C:<0.005
					76日	圃場D:<0.005
					117日	圃場E:<0.005
					115日	圃場F:<0.005
					96日	圃場G:<0.005
					105日	圃場H:<0.005
	124日	圃場I:<0.005				
	1	ベノキサコール 乳剤	0.10 lb ai/A(0.112 kg ai/ha) 出芽前処理	1回	154日	圃場A:<0.005
					154日	圃場A:<0.005
		ベノキサコール 乳剤	0.125 lb ai/A(0.140 kg ai/ha) 出芽前処理	1回	84日	圃場A:<0.005
					105日	圃場B:<0.005
					124日	圃場I:<0.005
124日					圃場I:<0.005	
だいず (乾燥子実)	20	ベノキサコール 乳剤	0.066 lb ai/A(0.074 kg ai/ha) 茎葉散布	1回	92日	圃場A:<0.01
					91日	圃場B:<0.01
					90日	圃場C:<0.01
					92日	圃場D:<0.01
					90日	圃場E:<0.01
					91日	圃場F:<0.01
					91日	圃場G:<0.01
					90日	圃場H:<0.01
					93日	圃場I:<0.01
					104日	圃場J:<0.01
					69, 76, 83, 90, 97日	圃場K:<0.01
					90日	圃場L:<0.01
					91日	圃場M:<0.01
					70, 77, 84, 93, 100日	圃場N:<0.01
					92日	圃場O:<0.01
					90日	圃場P:<0.01
					90日	圃場Q:<0.01
					86日	圃場R:<0.01(注2)
					93日	圃場S:<0.01
					90日	圃場T:<0.01
					91日	圃場B:<0.01
						圃場F:<0.01
						圃場F:<0.01

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)					
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数				
らっかせい (乾燥子実)	11	ベノキサコール 乳剤	0.048 lb ai/A(0.054 kg ai/ha) 播種時+ 0.052 lb ai/A (0.058 kg ai/ha)開花早期	2回	69, 77, 83, 90, 100日	圃場A:<0.01				
			0.066 lb ai/A(0.074 kg ai/ha) 播種前+ 0.066 lb ai/A (0.074 kg ai/ha)子房柄伸長早期		90日	圃場B:<0.01				
			0.066 lb ai/A(0.074 kg ai/ha) 播種前+ 0.066 lb ai/A (0.074 kg ai/ha)開花早期		90日	圃場C:<0.01				
			0.066 lb ai/A(0.074 kg ai/ha) 播種時+ 0.066 lb ai/A (0.074 kg ai/ha)子房柄伸長早期		74日	圃場E:<0.01(#)				
			0.066 lb ai/A(0.074 kg ai/ha) 播種前+ 0.066 lb ai/A (0.074 kg ai/ha)開花期		90日	圃場F:<0.01				
			0.066 lb ai/A(0.074 kg ai/ha) 播種前+ 0.066 lb ai/A (0.074 kg ai/ha)子実肥大初期		86日	圃場H:<0.01(#)				
			0.066 lb ai/A(0.074 kg ai/ha) 播種前+ 0.066 lb ai/A (0.074 kg ai/ha) 子房柄伸長・莢実形成期		91日	圃場I:<0.01				
			0.066 lb ai/A(0.074 kg ai/ha) 播種前+ 0.066 lb ai/A (0.074 kg ai/ha)子房柄伸長期		90日	圃場J:<0.01				
		ベノキサコール 乳剤	0.066 lb ai/A(0.074 kg ai/ha) 播種前+ 0.066 lb ai/A (0.074 kg ai/ha)子房柄伸長早期		94日	圃場K:<0.01				
			0.066 lb ai/A(0.074 kg ai/ha) 播種前+ 0.066 lb ai/A (0.074 kg ai/ha)開花早期		90日	圃場B:<0.01				
			0.066 lb ai/A(0.074 kg ai/ha) 播種前+ 0.066 lb ai/A (0.074 kg ai/ha)開花早期		90日	圃場C:<0.01				
			0.066 lb ai/A(0.074 kg ai/ha) 播種前+ 0.066 lb ai/A (0.074 kg ai/ha)子実肥大初期		90日	圃場E:<0.01				
			0.066 lb ai/A(0.074 kg ai/ha) 播種前+ 0.066 lb ai/A (0.074 kg ai/ha)子実肥大初期		86日	圃場F:<0.01(#)				
			0.066 lb ai/A(0.074 kg ai/ha) 播種前+ 0.066 lb ai/A (0.074 kg ai/ha) 子房柄伸長・莢実形成期		91日	圃場G:<0.01				
			ばれいしよ (塊茎)		2	ベノキサコール 乳剤	0.125 lb ai/A(0.140 kg ai/ha) 出芽前散布	1回	75日	圃場A:<0.005
						ベノキサコール 乳剤	0.625 lb ai/A(0.701 kg ai/ha) 出芽前散布		69日	圃場B:<0.005
					75日	圃場A:<0.005				
					69日	圃場B:<0.005				

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）を複数の圃場で実施し、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係る意見具申」）

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) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品名	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(玄米をいう。)		0.01				
小麦 大麦 ライ麦 とうもろこし そば その他の穀類	0.01	0.01			0.01 アリカ	【<0.005 (n=12)(米国)】
大豆 小豆類 えんどう そら豆 らっかせい その他の豆類	0.01	0.01			0.01 アリカ	【<0.01 (n=20)(米国)】
ばれいしょ かんしょ	0.01	0.01			0.01 アリカ	【<0.005 (n=2)(米国)】
てんさい		0.01				
西洋わさび キャベツ		0.01				
ねぎ(リーキを含む。) アスパラガス		0.01				
にんじん セロリ		0.01				
トマト ピーマン		0.01				
ほうれんそう 未成熟えんどう 未成熟いんげん えだまめ		0.01				
その他の野菜		0.01				
もも ネクタリン あんず(アブリコットを含む。) すもも(プルーンを含む。) おうとう(チェリーを含む。)		0.01				
ひまわりの種子 べにばなの種子 綿実		0.01				
くり ペカン アーモンド くるみ その他のナッツ類		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。
 (注)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

ペノキサコール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	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	0.0	0.0	0.0	0.0
大豆	0.01	0.6	0.3	0.5	0.6
らっかせい	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしょ	0.01	0.4	0.2	0.4	0.3
計		1.0	0.6	0.9	0.9
ADI比 (%)		0.4	0.9	0.4	0.4

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 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22年 9月30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23年 9月 8日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年 9月14日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 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 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 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 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 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准教授 |
| 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)

ベノキサコール

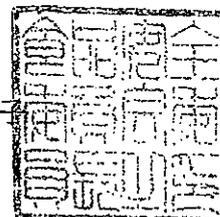
食品名	残留基準値 ppm
とうもろこし	0.01
大豆	0.01
らっかせい	0.01
ばれいしょ	0.01



府食第 762 号
平成 22 年 9 月 30 日

厚生労働大臣
細川 律夫 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 3 月 11 日付け厚生労働省発食安第 0311010 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ベノキサコ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

ベノキサコールの一日摂取許容量を 0.004 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ベノキサコール

2010年9月

食品安全委員会

2

3

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（排泄及び分布）①	7
(2) ラット（排泄及び分布）②	7
(3) ラット（代謝物同定）	8
(4) ヤギ	8
(5) ニワトリ	9
2. 植物体内運命試験	10
3. 土壌中運命試験	11
(1) 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
5. 土壌残留試験	11
6. 作物残留試験	11
7. 一般薬理試験	11
8. 急性毒性試験	11
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	12
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	12
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	13
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）①	13

(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②.....	13
1 1. 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).....	14
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス).....	15
1 2. 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).....	17
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	17
1 3. 遺伝毒性試験.....	18
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	19
・別紙1: 代謝物/分解物略称.....	23
・別紙2: 検査値等略称.....	24
・参照.....	25

<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 0311010 号)、
関係書類の接受 (参照 2~8)
2008年 3月 13日 第 230 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2010年 3月 3日 第 31 回農薬専門調査会確認評価第一部会
2010年 7月 14日 第 64 回農薬専門調査会幹事会
2010年 7月 29日 第 342 回食品安全委員会 (報告)
2010年 7月 29日 から 8月 27 日まで 国民からの御意見・情報の募集
2010年 9月 29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 9月 30日 第 349 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	代田眞理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
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

(2010年3月31日まで)

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
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
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
義澤克彦**
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

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
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
長尾哲二
永田 清
長野嘉介
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久
平塚 明

福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

要 約

薬害軽減剤である「ベノキサコール」(CAS No.98730-04-2)は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国資料を参照した各種毒性試験は、試験条件等の詳細が一部不明なものがあったものの、米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認されたことから、食品安全委員会は本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(とうもろこし及びばれいしょ)、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)、遺伝毒性試験等の成績である。

試験結果から、ベノキサコール投与による影響は、主に前胃(上皮過形成及び角化亢進等)、肝臓(小葉中心性肝細胞肥大等)及び血液(貧血、イヌ)に認められた。繁殖能に対する影響及び調べられた試験条件下では遺伝毒性は認められなかった。発生毒性試験において、ラットの胎児に低体重、骨格及び内臓変異の発生頻度増加並びに内臓異常の発現が、ウサギの胎児に骨格異常の発生頻度増加が認められたが、いずれも母動物に毒性が発現する用量での所見であり、母動物に毒性が生じない用量では胎児に対する影響はみられていない。発がん性試験において、ラット及びマウスで前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における0.4 mg/kg体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.004 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

薬害軽減剤

2. 有効成分の一般名

和名：ベノキサコール

英名：benoxacor

3. 化学名

IUPAC

和名：(±)-4-ジクロロアセチル-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2*H*-1,4-
ベンゾキサジン

英名：(±)-4-dichloroacetyl-3,4-dihydro-3-methyl-2*H*-1,4-
benzoxazine

CAS (No.98730-04-2)

和名：(±)-4-(ジクロロアセチル)-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2*H*-1,4-
ベンゾキサジン

英名：(±)-4-(dichloroacetyl)-3,4-dihydro-3-methyl-2*H*-1,4-
benzoxazine

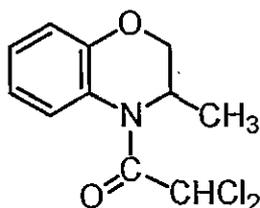
4. 分子式

$C_{11}H_{11}Cl_2NO_2$

5. 分子量

260.1

6. 構造式



7. 開発の経緯

ベノキサコールは、チバガイギーAG (現シンジェンタ AG) により開発された薬害軽減剤であり、とうもろこしにおいて主に発芽苗より吸収され、除草剤メトラクロールの解毒代謝を促進するとされている。米国でとうもろこし等を対象として農薬登録されている。国内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の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

米国が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~7)

米国資料を参照した各種毒性試験[II.10~13]は、米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認された。

各種運命試験[II.1~2]は、ベノキサコールのフェニル基の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの(以下「¹⁴C-ベノキサコール」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ベノキサコールに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット(排泄及び分布)①

SDラット(一群雌雄各5匹)に¹⁴C-ベノキサコールを500 mg/kg体重(以下[1.]において「高用量」という。)で単回経口投与して、尿及び糞中排泄並びに体内分布試験が実施された。

投与後72時間における各試料からの回収放射能は表1に示されている。

主要排泄経路は尿中であつた。投与72時間後における臓器及び組織中残留放射能は0.5% TAR未満であつた。(参照6)

表1 投与後72時間における各試料からの回収放射能(%TAR)

試料	雄	雌
尿	75.7	82.2
糞	20.6	18.2
肝臓	0.15	0.18
赤血球	0.02	0.03
その他の組織	0.03	0.03
カーカス ¹	0.21	0.05
¹⁴ CO ₂	0.05	0.04
揮発性物質	0.03	0.04
ケージ洗浄液	0.21	0.21
総回収放射能	96.4	101

(2) ラット(排泄及び分布)②

SDラット(投与群:一群雌雄各5匹、対照群:雌雄各1匹)に、¹⁴C-ベノキサコールを0.5 mg/kg体重(以下[1.]において「低用量」という。)若しくは高用量で単回経口投与し、又は非標識体を低用量で14日間反復経口投与後、¹⁴C-ベノキサコールを低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄並びに体内分布試験が実施された。

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ)。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

主要排泄経路は尿中であつた。排泄は速やかで、低用量の単回及び反復投与群では、尿中排泄量の大部分が投与後 24 時間で排泄されたが、高用量群では排泄時間に遅延が認められた。

いずれの投与群においても、投与 168 時間後における臓器及び組織中残留放射能は 0.5% TAR 未満であつた。低用量群では臓器及び組織中残留放射能の大部分が肝臓に、少量が腎臓及び赤血球に認められ、高用量群では大部分が肝臓、腎臓及び赤血球に、少量が肺及び脾臓に認められた。

尿中排泄率に基づき、投与後 168 時間における体内吸収率は低用量群で 70% 以上、高用量群で 60% 以上と推定された。(参照 6)

表 2 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口 ^a	
	0.5		500		0.5	
投与量 (mg/kg 体重)						
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿 (投与後 24 時間)	70.9	64.5			65.8	74.9
尿 (投与後 168 時間)	72.8~77.7		61.5~72		74	80.9
糞 (投与後 168 時間)	10.6~13.8		12.3~15		16.7~17.3	
総回収放射能	85.8~91.1		77.7~85.9		93.8~99.4	

a: 最終投与後 24 及び 168 時間における排泄率を示す、/: データなし

(3) ラット (代謝物同定)

排泄及び分布試験 [1. (2)] の高用量群のラットから採取した尿試料を用いて、代謝物同定試験が実施された。

その結果、尿中から 6 種類の代謝物 (A1、A2、B1、B2、C 及び D) が同定された。主要代謝反応は、グルタチオン抱合による脱ハロゲン化、ジクロロアセチル側鎖の脱アセチル化及びフェニル基の水酸化であると考えられた。(参照 6)

(4) ヤギ

泌乳期ヤギ (アルパイン種及びラマンチャ種各 1 匹) に、¹⁴C-ベノキサコール 76.7 mg (51 ppm 混餌相当量) を 1 日 1 回、3 日間カプセル経口投与し、最終投与 4 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

各試料における放射能分布は表 3 に示されている。

投与放射能の大部分が尿及び糞中に排泄された。

乳汁では、水溶性画分中放射能から唯一同定された代謝物として B1 (12% TRR, 0.012 µg/g) が検出された。脱抱合反応を行った後のアグリコン画分からは A1、A2、C 及び D が少量検出された。

肝臓中の主要代謝物は B1 (0.016 µg/g) であつた。ベノキサコールは酵素

的加水分解を受けた後、少量の B1、A1、A2、D 及び G が生成されると考えられた。

腎臓では親化合物が 0.3%TRR 検出された他、代謝物 A1 (0.57%TRR)、B1 (0.84%TRR) 及び D (0.35%TRR) が同定された。脱抱合反応を行った後のアグリコン画分では代謝物 A1 (5.5%TRR)、B1 (3.02%TRR)、C (1.28%TRR) 及び G (2.43%TRR) が検出された。

尿中からは親化合物及び腎臓と同様の代謝物が検出された。糞中には親化合物が 50%TRR 以上排泄され、代謝物は同定されなかった。(参照 7)

表 3 ヤギの各試料における放射能分布 (µg/g)

試料	アルパイン種ヤギ	ラマンチャ種ヤギ
乳汁	0.059~0.088 (0.086) ^a	0.095~0.107 (0.111) ^a
尿	27.1	30.1
糞	22.8	26.7
血液 (最高値)	0.019	
腎臓	0.996	0.71
肝臓	0.49	0.54
大網又は背部脂肪	0.029~0.042	

^a: 括弧内は最終投与 4 時間後の値

(5) ニワトリ

33 週齢 (産卵期) のニワトリ (白色レグホン種、雌 10 羽) に ¹⁴C-ベノキサコール 6 mg (47 ppm 混餌相当量) を 1 日 1 回、8 日間カプセル経口投与し、最終投与 18 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

各試料における放射能分布は表 4 に、代謝物は表 5 に示されている。

卵白では投与期間を通じて残留放射能濃度に変化はみられなかったが、卵黄中放射能濃度は投与回数が増すごとに増加した。

卵黄、腎臓及び肝臓において共通の代謝物 (A1、A2、B1 及び C) が検出され、排泄物中からも卵黄中と同様の代謝物が検出されたが、その他大部分が未同定であった。(参照 7)

表 4 ニワトリの各試料における放射能分布 (µg/g)

試料	放射能濃度
皮膚、脂肪及び筋	0.02 ~ 0.078
腎臓	0.82 ~ 1.33
肝臓	1.62 ~ 1.76
卵白	0.01 (投与 1 日後) ~ 0.03 (投与 5 日後)
卵黄	ND/0.001 (投与 1 日後) ~ 0.411/0.432 (投与 7 及び 8 日後)
全卵	0.146 (最高値)

ND: 検出されず

表5 ニワトリの各試料における代謝物 (μg/g)

試料	総残留放射能	ベノキサコール	代謝物				
			A1	A2	B1	C	E
卵黄	0.27	0.027	0.014	0.002	0.0035	0.004	0.002
腎臓	1.34	0.133	0.0002	0.0004	0.002	0.002	-
肝臓	1.76	0.018	0.007	0.016	0.0035	0.00018	-

-: 検出されず

2. 植物体内運命試験

¹⁴C-ベノキサコールを約 140 又は 1,400 g ai/ha の用量で土壤に混和処理し、この処理土壤とメトラクロール製剤とを混合した土壤を用いてとうもろこし及びばれいしょ(いずれも品種不明)が栽培された。とうもろこしでは処理 14、30、47、60、81、88 (サイレージ用刈取り期) 及び 112 日後 (成熟期) に、ばれいしょでは処理 14、30、42、60、81 及び 95 日後 (成熟期) に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、とうもろこし (品種不明) では 5 mg、ばれいしょ (品種: Green Mountain White) では 10 mg の ¹⁴C-ベノキサコールを第一節間に注入する代謝試験並びに ¹⁴C-ベノキサコールを用いたとうもろこしの細胞培養による代謝試験が実施された。

土壤混和処理後の各試料中の総残留放射能は表 6 及び 7 に示されている。

とうもろこし及びばれいしょのいずれにおいても、未成熟期における ¹⁴C-ベノキサコールの吸収は速やかで、その後は減少した。成熟につれて水分が失われることにより、残留放射能濃度はやや増加した。

残留放射能成分のプロファイルは、土壤混和処理後の植物体、培養細胞及び節間注入した植物体で同様であった。いずれの試料においても親化合物が 5%TRR (0.03 mg/kg) 検出された。主要代謝物は C であり、成熟期のとうもろこしの茎で 8%TRR (0.024 mg/kg)、とうもろこしの培養細胞で 47.6% (2.3 mg/kg) 検出された。その他にマイナーな代謝物として D (0.008 mg/kg)、K (0.003 mg/kg) 及び L (0.003 mg/kg) が同定された。主要代謝反応は、還元脱ハロゲン化 (GSH 依存) であると考えられた。(参照 7)

表6 とうもろこしの各試料中の総残留放射能 (mg/kg)

処理後 日数	試料	処理濃度 (g ai/ha)	
		140	1,400
14 日	未成熟植物体	0.135	0.886
60 日	未成熟植物体	0.037	0.098
88 日	茎	0.052	0.166
112 日	茎	0.08	0.3
	穀粒	0.188	0.115

表7 ばれいしよの各試料中の総残留放射能 (mg/kg)

処理後日数	試料	処理濃度 (g ai/ha)	
		140	1,400
14日	茎葉	0.131	0.854
42日	茎葉	0.039	0.158
81日	茎葉	0.70	/
95日	茎葉	0.108	0.495
	塊茎	0.032	0.109

/: データなし

3. 土壤中運命試験

(1) 土壤中運命試験

土壤中運命試験については、参照した資料に記載がなかった。

(2) 土壤吸着試験

有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 42~176 であった。(参照 9)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

ペノキサコールの加水分解試験の結果、pH 3、5、7 及び 9 における半減期はそれぞれ 670、922、46~56 及び 13~19 日であった。ペノキサコールは中性及びアルカリ条件下ではわずかながら分解したが、酸性条件下での分解は極めて緩慢であった。(参照 6)

5. 土壤残留試験

ペノキサコールは移動性であり、残留性ではない。推定半減期は、好氣的土壤で 49 日、嫌氣的土壤で 70 日であった。(参照 5)

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. 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

ペノキサコールの急性毒性試験が実施された。結果は表 8 に示されている。(参照 6、9)

表 8 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)
経口	ラット	2,000
	ラット	>5,000
経皮	ラット	>5,000
	ウサギ	>2,010
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L)
		>2.0

注) いずれも系統、性別及び匹数不明

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギの眼及び皮膚に対する刺激性はないが、モルモットにおいて皮膚感作性を有する可能性がある。(参照 9)

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 15 匹) を用いた経口 (原体 : 0、10、100、300、1,000 及び 6,000 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 9 に示されている。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雄及び 1,000 ppm 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 1,000 ppm (50 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (15 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、5)

表 9 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
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・MCV 減少 ・TP、Glu 及び Glob 減少 ・T.Bil 及び GGT 増加 ・脳絶対重量減少、脳比重量²増加 ・心絶対重量減少、心比重量増加 ・腎絶対重量減少、腎比重量増加 ・副腎絶対重量減少、副腎比重量増加 ・肝比重量増加 ・精巣比重量増加 ・肝臓の門脈域単核細胞浸潤、門脈域色素沈着、門脈周囲に巨核巨細胞出現 ・前胃び慢性扁平上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV 及び Ht 減少 ・MCHC、PLT 及び WBC 増加 ・TP、Glu 及び Alb 減少 ・T.Bil、GGT、BUN 及び T.Chol 増加 ・脳絶対重量減少 ・心絶対重量減少 ・腎絶対重量減少、腎比重量増加 ・副腎絶対重量減少 ・肝臓の門脈域単核細胞浸潤、門脈域色素沈着、門脈周囲に巨核巨細胞出現 ・前胃び慢性扁平上皮過形成
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・脳、心及び肝比重量増加
300 ppm 以下		毒性所見なし

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)

Tif: MAGf マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた経口 (原体: 0、50、500、2,000 及び 6,000 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 10 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で腎皮質線維化及び石灰化等が、雌で腎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: 70.7 mg/kg 体重/日、雌: 99.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、5)

表 10 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
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (3 例) ・円背位、立毛、呼吸困難、 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 (第 1 週) ・食餌効率低下 (第 1 週) ・網赤血球数増加 ・Alb 減少 ・AST 及び ALP 増加 ・肝細胞壊死 ・小葉間胆管増生 ・尿細管急性病変 ・尿細管萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC 減少 ・Glob 減少 ・肝絶対重量増加 ・脾絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 ・肝細胞壊死 ・小葉間胆管増生
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・飲水量増加 ・PLT 増加 ・肝比重量増加 ・腎比重量増加 ・腎皮質線維化及び石灰化 	<ul style="list-style-type: none"> ・飲水量増加 ・PLT 増加 ・肝比重量及び対脳重量比増加 ・腎絶対重量、比重量及び対脳重量比増加
500 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) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、0.25、1、5、50 及び 150 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、雄ではいずれの投与群でも毒性所見は認められず、雌では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で肝 (胆嚢を含む) 比重量増加が、150 mg/kg 体重/日投与群で RBC、Ht 及び Hb 減少並びに Alb 及び TP 減少が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 150 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4、5)

(4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験①[10. (3)]を補足するため、ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0 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。

400 mg/kg 体重/日投与群において、投与 5 週に雄 1 例が死亡し、投与 6 週に雌 1 例が切迫と殺された。生存動物には削瘦、蒼白、脱水、食欲不振、運動失調、無気力、衰弱及び糞量減少が観察され、雌雄いずれにおいても体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

血液学的検査では、雌雄で RBC、Hb 及び Ht 減少並びに PLT 増加、血液生化学的検査では、雌雄で TP、Alb、Glob、A/G 比、Cre、Glu 及びカルシウム減少がみられた。臓器重量の変化では、雌雄で肝（胆嚢を含む）絶対及び比重量増加、腎及び副腎比重量増加が、雄で精巣絶対重量減少が認められた。病理組織学的検査では、雌雄で胆管増生、門脈周囲性線維化、類洞内及び門脈域胆汁色素沈着並びに腎近位尿細管空胞化及び胃壁細胞空胞化が、さらに、雄では肝細胞空胞化、骨髓低形成及び胸腺萎縮も認められた。（参照 4）

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、1、5、40 及び 80 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 11 に示されている。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で肝補正重量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 4、5）

表 11 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
80 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、MCV 及び MCH 減少 ・ Bil 増加 ・ 脾重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 削瘦 ・ Hb 減少 ・ Bil 増加
40 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 削瘦 ・ 体重増加量減少 ・ Hb 及び PCV 減少 ・ 肝及び腎補正重量³増加 ・ 腎近位尿細管色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 ・ 肝補正重量増加 ・ 腎近位尿細管色素沈着
5 mg/kg 体重/日以下	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（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50、500 及び 1,000 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。

³ 最終体重を共変量として補正した値（以下同じ）。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性変化）は表 12 に、前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の発生頻度は表 13 に示されている。

投与に関連した腫瘍性変化として、1,000 ppm 投与群の雌雄で前胃の非腺胃部又は境界縁における扁平上皮乳頭腫が、さらに、同群の雌では非腺胃部の扁平上皮癌が観察され、いずれの発生頻度にも有意な増加傾向が認められた。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大及び空胞化が、雌で前胃上皮過形成及び角化亢進が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 ppm（雄：0.4 mg/kg 体重/日、雌：0.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、5）

表 12 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（非腫瘍性変化）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> TP 及び Glob 減少 肝補正重量増加 前胃上皮隆起 前胃上皮過形成及び角化亢進 前胃乳頭腫状過形成 肺血管石灰化 脾ヘモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 飲水量減少 前胃突出物 前胃上皮隆起 前胃乳頭腫状過形成 嚢胞性胆管 卵胞嚢胞 卵巣黄体欠損
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量減少 食餌効率低下 前胃突出物 肝臓の風船細胞出現 心筋変性、線維化、空胞化及び細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量減少 食餌効率低下
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 脂肪組織減少 小葉中心性肝細胞肥大及び空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> 前胃上皮過形成及び角化亢進
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 13 前胃の扁平上皮乳頭腫及び癌の発生頻度

投与群 (ppm)		0	10	50	500	1,000
雄	前胃扁平上皮乳頭腫	0/70	0/70	0/70	0/70	4/70 #
	前胃扁平上皮癌	0/70	0/70	0/70	0/70	0/70
雌	前胃扁平上皮乳頭腫	0/70	0/70	0/70	1/70	4/70 #
	前胃扁平上皮癌	0/70	0/70	0/70	0/70	1/70 #

: 有意な増加傾向あり (Peto 検定)

(3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄 50 匹）を用いた経口（原体：0、10、30、600 及び 1,200 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（非腫瘍性変化）は表 14 に、前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の発生頻度は表 15 に示されている。

投与に関連した腫瘍性変化として、1,200 ppm 投与群の雌雄で、前胃の扁平上皮乳頭腫の発生頻度の有意な増加が認められ、さらに、同群の雄では前胃の扁平上皮癌の有意な増加傾向が認められた。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で肝補正重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 30 ppm（雄：3.7 mg/kg 体重/日、雌：4.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、5）

表 14 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見
（非腫瘍性変化）

投与群	雄	雌
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 食餌効率軽度低下 ・ 前胃境界縁隆起及び肥厚 ・ 前胃乳頭腫状過形成 ・ 前胃上皮過形成 ・ 脂肪組織減少 ・ 腎退色 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝腫大 ・ 肝実質炎症性細胞浸潤 ・ 脾へモジデリン沈着 ・ 出血性卵巣嚢胞
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝補正重量増加 ・ 前胃突出物 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝補正重量増加 ・ 前胃突出物 ・ 前胃境界縁隆起及び肥厚
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 15 前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の発生頻度

投与群 (ppm)		0	10	30	600	1,200
雄	前胃扁平上皮乳頭腫	0/50	0/50	0/50	2/50	6/50 *
	前胃扁平上皮癌	0/50	1/50	0/50	1/50	3/50#
雌	前胃扁平上皮乳頭腫	1/50	0/50	0/50	1/50	10/50 **
	前胃扁平上皮癌	0/50	0/50	0/50	1/50	1/50

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (Fisher 直接確率計算法)、# : 有意な増加傾向あり (Peto 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 25 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50、500 及び 1,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の親動物及び児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 50 ppm (P 雄：3.55 mg/kg 体重/日、P 雌：4.51 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：4.20 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：4.57 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 4、5）

表 16 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動物	500 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・摂餌量減少
	50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,000 ppm		・体重増加抑制	
	500 ppm 以上	・体重増加抑制		500 ppm 以下
	50 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 23 匹）の妊娠 6～15 日に経口（原体：0、1、100 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1% Tween 80 を含む 0.5% CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。400 mg/kg 体重/日投与群の胎児において、内臓変異又は異常を有する胎児及び腹の発生頻度には統計学的な有意差はみられなかったが、米国 EPA では検体投与の影響と判断している。

本試験において、400 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、5）

表 17 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
400 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・消瘦、円背位、尿汚染、被毛粗剛、脱毛 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・妊娠子宮重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・生存胎児数減少 ・早期胚死亡数増加 ・低体重 ・骨格変異（頭骨、椎骨、胸骨分節、中足骨及び恥骨の未骨化又は骨化遅延）増加 ・内臓変異（腎乳頭小型化、尿管拡張、側脳室拡張及び斑状肝）増加 ・内臓異常（心臓又は血管系の異常：2 例/2 腹）
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

HRA ウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 7～19 日に経口（原体：0、0.5、2.5、12.5 及び 62.5 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1% Tween 80 を含む 0.5% 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、62.5 mg/kg 体重/日投与群で、母動物では妊娠 11～15 日における摂餌量の有意な減少が、胎児では肋骨異常を伴う又は伴わない椎骨異常の発生頻度増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 12.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4、5)

13. 遺伝毒性試験

ペノキサコール（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝細胞及びヒト線維芽細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスターを用いた小核試験が実施された。

結果は表 18 に示されているとおりすべて陰性であり、調べられた試験条件下ではペノキサコールに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4～6)

表 18 遺伝毒性試験結果概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA1537、TA1538 株)	1,000~4,000 µg/7 ^o ㄨㄣ (+/-S9)	陰性	
		250~4,000 µg/7 ^o ㄨㄣ (+/-S9)		
	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA1537、TA1538 株)	1,000~8,000 µg/7 ^o ㄨㄣ (+/-S9)	陰性	
		250~4,000 µg/7 ^o ㄨㄣ (+/-S9)		
	UDS 試験	ラット肝細胞	0.008 ~20 µg/mL 0.0004 ~10 µg/mL	陰性
		ラット肝細胞	0.1~20 µg/mL	陰性
ヒト線維芽細胞		0.5 ~62.5 µg/mL (-S9)	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験 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 （単回経口投与）	陰性	

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 別に実施された Ames 試験 (2 試験、使用菌株不明) において、TA98、TA1537 及び TA1538 株で有意な増加があったため、確認試験として実施された。

Ⅲ. 食品健康影響評価

農薬「ベノキサコール」はポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国資料を参照した各種毒性試験は、試験条件等の詳細が一部不明なものがあつたものの、米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認されたことから、食品安全委員会は本剤の評価は可能であると判断した。

¹⁴C で標識したベノキサコールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたベノキサコールの吸収、代謝及び排泄は速やかであった。投与後 168 時間における体内吸収率は低用量群で 70%以上、高用量群で 60%以上と推定された。投与 168 時間後の臓器及び組織中残留放射能は 0.5% TAR 未満であり、体内への残留傾向は認められなかった。尿中で 6 種類の代謝物 (A1、A2、B1、B2、C 及び D) が検出された。主要代謝反応は、グルタチオン抱合による脱ハロゲン化、フェニル基の水酸化及び脱アセチル化であると考えられた。主要排泄経路は尿中 (投与後 168 時間で 62~81% TAR)、次いで糞中 (投与後 168 時間で 11~17% TAR) であった。

¹⁴C で標識したベノキサコールのとうもろこし及びばれいしょを用いた植物体内運命試験の結果、主要代謝物は C であり、主要代謝反応は還元的脱ハロゲン化であると考えられた。C の生成量は不明であるが、米国において規制対象物質はベノキサコールのみとされている。

各種毒性試験結果から、ベノキサコール投与による影響は、主に前胃 (上皮過形成及び角化亢進等)、肝臓 (小葉中心性肝細胞肥大等) 及び血液 (貧血、イヌ) に認められた。繁殖能に対する影響及び調べられた試験条件下では遺伝毒性は認められなかった。

発生毒性試験において、ラットの胎児に低体重、骨格及び内臓変異の発生頻度増加並びに内臓異常の発現が、ウサギの胎児に骨格異常の発生頻度増加が認められたが、いずれも母動物に毒性が発現する用量での所見であり、母動物に毒性が生じない用量では胎児に対する影響はみられていない。

発がん性試験において、ラット及びマウスで前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の発生頻度増加又は増加傾向が認められた。米国では、ラット及びマウスの前胃では上皮過形成又は角化亢進等の病変が認められたことから、刺激作用による細胞増殖を介した発がん作用によるものと推定している。食品安全委員会は、これらの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は可能であると考えた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をベノキサコール (親化合物のみ) と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 19 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うち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0.4 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠とし、安全係数 100 で除した 0.004 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.004 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)	0.4 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 19 各評価機関の評価結果及び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 ²⁾	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、100、300、1,000、 6,000ppm	5	雄：50 雌：15
		雌雄：0、0.5、5、15、 50、300	雄：腎症発生頻度増加	雌雄：体重増加抑制等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、10、50、500、1,000ppm	雄：0.4 雌：0.6	雄：0.4 雌：0.6
		雄：0、0.4、2.0、20.6、 41 雌：0、0.6、2.8、28.2、 59	小葉中心性肝細胞肥大及 び空胞化（雄） (前胃の扁平上皮乳頭腫 又は扁平上皮癌の発生頻 度増加)	雄：小葉中心性肝細胞肥大 及び空胞化等 雌：前胃上皮過形成及び角 化亢進 (前胃の扁平上皮乳頭腫 又は扁平上皮癌の発生頻 度増加)
2世代 繁殖試験	0、10、50、500、1,000ppm	親動物及び繁殖能 雄：3.55 雌：4.51	親動物及び児動物 P雄：3.55 P雌：4.51 F ₁ 雄：4.20 F ₁ 雌：4.57	
	P雄：0、0.69、3.55、34.8、 68.8 P雌：0、0.81、4.51、41.2、 82.3 F ₁ 雄：0、0.83、4.20、45.5、 89.2 F ₁ 雌：0、0.92、4.57、49.2、 93.5	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)	親動物及び児動物：体重増 加抑制 (繁殖能に対する影響は 認められない)	
発生毒性 試験	0、1、100、400	母動物及び胎児：100	母動物及び胎児：100	
		母動物：体重増加抑制、摂 餌量減少等 胎児：低体重、生存胎児数 減少、早期胚吸収増加、内 臓変異、内臓奇形及び骨格 変異増加	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等	
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、50、500、2,000、6,000 ppm	雄：70.7 雌：99.8	雄：70.7 雌：99.8
		雄：0、7.14、70.7、290、 1,100 雌：0、9.53、99.8、382、 1,470	雄：腎皮質線維化及び石灰 化 雌雄：飲水量増加、PLT増 加、肝及び腎比重量増加	雄：腎皮質線維化及び石灰 化等 雌：腎絶対及び比重量増加 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 2)	食品安全委員会
	18 カ月間 発がん性 試験	0, 10, 30, 600, 1,200 ppm	雄: 3.7 雌: 4.7	雄: 3.7 雌: 4.7
		雄: 0, 1.2, 3.7, 75, 167 雌: 0, 1.6, 4.7, 93, 201	雌雄: 肝補正重量増加 (前胃の扁平上皮乳頭腫 又は扁平上皮癌の発生頻 度増加)	雌雄: 肝補正重量増加等 (前胃の扁平上皮乳頭腫 又は扁平上皮癌の発生頻 度増加)
ウサギ	発生毒性 試験	0, 0.5, 2.5, 12.5, 62.5	母動物及び胎児: 12.5 母動物: 摂餌量減少 胎児: 肋骨異常を伴う又は 伴わない椎骨異常の発生 頻度増加	母動物及び胎児: 12.5 母動物: 摂餌量減少 胎児: 肋骨異常を伴う又は 伴わない椎骨異常の発生 頻度増加
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0, 0.25, 1, 5, 50, 150	5 肝(胆嚢を含む)比重量増加	雄: 150 雌: 5 雄: 毒性所見なし 雌: 肝(胆嚢を含む)比重量 増加等
	90 日間 亜急性 毒性試験 (補足試験)	0, 400	— 肝(胆嚢を含む)比重量増加 等	— 雌雄: 肝(胆嚢を含む)比重 量増加等
	1 年間 慢性毒性 試験	0, 1, 5, 40, 80	5 雄: 体重増加量減少 雌雄: 肝及び腎補正重量増 加、腎リポフスチン沈着	雌雄: 5 雄: 体重増加抑制等 雌: 肝補正重量増加等
ADI (cRfD)			NOEL: 0.4 UF: 100 cRfD: 0.004	NOAEL: 0.4 SF: 100 ADI: 0.004
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

—: 無毒性量は設定できなかった。

NOAEL: 無毒性量 NOEL: 無影響量 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。

2): 米国ではすべて NOEL が示されている。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	名称 (略称)	化学名
A1	deacetylated hydroxylated metabolite	3,4-dihydro-3-methyl-2H-1,4-benzoxazine
A2	hydroxylated alcohol	—
B1	hydroxylated metabolite (hydroxylated aromatic ring/ phenyl ring/ nitrogen ring metabolite)	—
B2	—	—
C	alcohol metabolite dechlorinated metabolite	3,4-dihydro-4-(hydroxyacetyl)-3-methyl-2 H-1,4-benzoxazine
D	deacetylated metabolite	—
E	another hydroxylated ring metabolite	—
G	hydroxy benzoxazine	—
K	cyclic amide metabolite	—
L	methylated alcohol metabolite	—

— : 参照資料に記載がなく不明

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
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)]
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
Cre	クレアチニン
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ぺプチダーゼ (γ -GTP)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
GSH	還元型グルタチオン
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
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
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
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
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

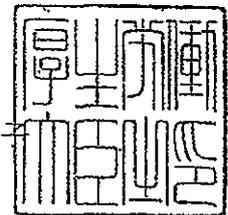
< 参照 >

- 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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US.EPA : Federal Register / Vol.70, No.80, 21628-21631 /Wednesday, April 27, 2005 / Rules and Regulations (2005)
- 3 US.EPA : Benoxacor. Chronic Dietary Exposure Assessment for Benoxacor Safener in Metolachlor and S-metolachlor Formulations. (2005)
- 4 US.EPA : HIRAC Briefing Package (1998)
- 5 US.EPA : Federal Register / Vol.63, No.30, 7299-7305 / Friday, February 13, 1998 / Rules and Regulations (1998)
- 6 US.EPA : Carcinogenicity Peer Review Meeting on Benoxacor. (1997)
- 7 US.EPA : Exemption from the Requirement of a Tolerance. (1989)
- 8 食品健康影響評価について（平成 20 年 3 月 11 日付け厚生労働省発食安第 0311010 号）
- 9 The e-Pesticide Manual (14 edition) ver. 4.0 : BCPC (British Crop Protection Council)

厚生労働省発食安1006第8号
平成23年10月6日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



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

ベンスルフロンメチル

平成23年11月10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23年10月6日付け厚生労働省発食安1006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項の規定に基づくベンスルフロンメ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)

ベンスルフロンメチル

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：ベンスルフロンメチル [Bensulfuron-methyl (ISO)]

(2) 用途：除草剤

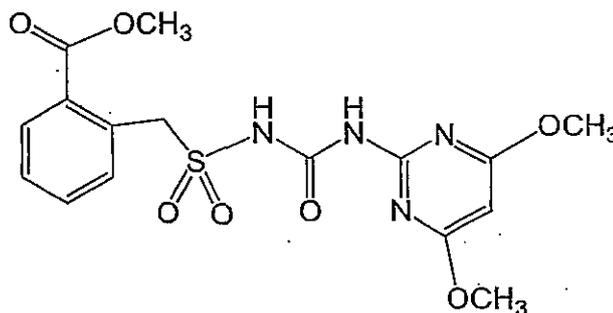
スルホニルウレア系除草剤である。植物に特有の、分岐鎖アミノ酸の生合成に関与するアセトラクテート合成酵素(ALS)の働きを阻害することにより植物の生育を阻止すると考えられている。

(3) 化学名

Methyl α -(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoylsulfamoyl)-*o*-toluate
(IUPAC)

Methyl 2-[[[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]amino]sulfonyl]methyl]benzoate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{16}H_{18}N_4O_7S$
分子量	410.4
水溶解度	0.00665 g/L (20°C)
分配係数	$\log_{10} Pow = 2.1761$ (pH 5) = 0.7889 (pH 7) = -0.9914 (pH 9)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 0.25%ベンスルフロンメチル・4.0%メフェナセット粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ヘラオモダカ ヒルムシロ コウキヤガラ(東北) ミズガヤツリ オモダカ クログワイ シズイ	移植後 5~20日 (ノビエ 2.5葉期 まで)	壤土 ~埴土 (減水深 2cm/日以下)	3kg/10a	1回	湛水 散布	北海道
	エゾノサヤヌカグサ (北海道) セリ アオミドロ・藻類に よる表層はく離	移植後 5~15日 (ノビエ 2.5葉期 まで)					東北、北陸、 関東・東山・ 東海の普通 期及び早期 栽培地帯

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(2) 0.17%ベンスルフロンメチル・1.5%ダイムロン・3.5%メフェナセット粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ヘラオモダカ ヒルムシロ ミズガヤツリ オモダカ クログワイ セリ	移植後 5~15日 (ノビエ 2.5葉期 まで)	砂壤土 ~埴土 (減水深2cm/ 日以下)	3kg/10a	1回	湛水 散布	北陸、関東・ 東山・東海の 普通期及び 早期栽培 地帯
	コウキヤガラ(九州) アオミドロ・藻類に よる表層はく離	移植後 5~15日 (ノビエ 3葉期 まで)					近畿以西の 普通期及び 早期栽培 地帯

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(3) 0.75%ベンスルフロンメチル・2.0%フェントラザミド粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ(東北) ヘラオモダカ(東北) オモダカ ヒルムシロ セリ クログワイ(東北) シズイ(東北) エゾノサヤヌカグサ (北海道) アオミドロ・藻類に よる表層はく離	移植直後～ 移植後15日 (ノビエ 2葉期 まで)	砂壤土 ～埴土 (減水深2cm /日以下、 但し、砂壤土は 減水深1.5cm/ 日以下)	1kg/10a	1回	湛水散布	北海道
			砂壤土 ～埴土 (減水深1.5cm /日以下)				東北

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(4) 1.5%ベンスルフロンメチル・1.6%オキサジクロメホン・7.0%クロメプロップ粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及びマツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (東北) ヘラオモダカ ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類に よる表層はく離	移植後 3～10日 (ノビエ 2葉期 まで)	砂壤土 ～埴土	小包装 (パック) 10個 (500g) /10a	1回	水田に 小包装 (パック) のまま投 げ入れる	北海道、 東北

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(5) 0.51%ベンスルフロンメチル・4.5%ダイムロン・2.0%フェントラザミド粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ オモダカ (関東・東山・東海 及び九州の普通期) ヒルムシロ (北陸、関東・東山・ 東海の早期を除く) セリ (近畿・中国・四国の 早期を除く) クログワイ (関東・東山・東海 及び九州の普通期) アオミドロ・藻類に よる表層はく離 (北陸、関東・東山・ 東海及び九州の 早期を除く)	移植直後～ 移植後15日 (ノビエ 2葉期 まで)	砂壤土 ～埴土 (減水深2cm /日以下)	1kg /10a	1回	灌水 散布	北陸、関東・ 東山・東海 の普通期 栽培地帯
			砂壤土 ～埴土 (減水深2cm /日以下、 但し、砂壤土は 減水深1cm /日以下)				関東・東山・ 東海の早期 栽培地帯
			砂壤土 ～埴土 (減水深1cm /日以下)				近畿・中国・ 四国の早期 栽培地帯
			砂壤土 ～埴土 (減水深1.5cm /日以下)				近畿・中国・ 四国の普通 期栽培地 帯、九州の 普通期及び 早期栽培 地帯

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(6) 1.02%ベンスルフロンメチル・1.6%オキサジクロメホン・
7.0%クロメプロップ粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヒルムシロ (北陸を除く) セリ(北陸を除く) アオミドロ・藻類に よる表層はく離 (北陸、九州を除く)	移植後 3~10日 (ノビエ 2葉期 まで)	砂壤土 ~埴土	小包装 (パック) 10個 (500g) /10a	1回	水田に 小包装 (パック) のまま投 げ入れる。	北陸、関東・ 東山・東海 の普通期及 び早期栽培 地帯
			埴土 ~埴土				近畿・中国・ 四国の普通 期及び早期 栽培地帯
			砂壤土 ~埴土				九州の普通 期栽培地帯
			九州の早期 栽培地帯				

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(7) 1.0%ベンスルフロンメチル・3.0%インダノファン・
7.0%クロメプロップフロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ クログワイ (関東・東山・東海) オモダカ (関東・東山・東海) ヒルムシロ (北陸を除く) セリ アオミドロ・藻類に よる表層はく離	移植後 5~15日 (ノビエ 2.5葉期 まで)	砂壤土 ~埴土	500mL /10a	1回	原液湛水 散布又は 無人ヘリ コプター による 滴下	北陸、関東 以西の普 通期及び 早期栽培 地帯

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(8) 1.4%ベンスルフロンメチル・3.0%インダノファン・
7.0%クロメプロップフロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	適用 土壌	使用量	本剤の 使用回数	使用方法	適用 地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ(東北) ヘラオモダカ クログワイ(東北) オモダカ ヒルムシロ セリ エゾノサヤヌカグサ (北海道) シズイ(東北) アオミドロ・藻類に よる表層はく離	移植直後～ 移植後20日 (ノビエ 2.5葉期 まで)	砂壤土 ～ 埴土	500mL /10a	1回	原液湛水散 布又は無人 ヘリコプタ ーによる 滴下	北海道
		移植後 5～15日 (ノビエ 2.5葉期 まで)				水口施用	
	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヘラオモダカ クログワイ オモダカ ヒルムシロ セリ シズイ アオミドロ・藻類に よる表層はく離	移植後 15～25日 (ノビエ 2.5葉期 まで) (移植前後の、 初期除草剤に よる土壌処理 との体系で使 用)				原液湛水 散布又は 水口施用	東北

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数:2回以内

(9) 0.75%ペンシルフロンメチル・3.0%カフェンストロール・6.0%ダイムロン・
6.0%プロモブチド粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用 土壌	使用量	本剤の 使用回数	使用 方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ ミズガヤツリ(東北) ウリカワ クログワイ(東北)	移植後 3~20日 (ノビエ 2.5葉期 まで)	砂壤土 ~埴土	1kg /10a	1回	湛水 散布	北海道
	オモダカ(東北) ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類に よる表層はく離	移植後 3~15日 (ノビエ 2.5葉期 まで)					東北
直播水稲	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ ミズガヤツリ ウリカワ ヒルムシロ セリ	稲1葉期~ ノビエ 2.5葉期まで 但し、収穫90 日前まで					北海道 東北

ペンシルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(10) 1.0%ベンスルフロンメチル・2.8%インダノファン・7.0%クロメプロップ・
8.0%ダイムロンフロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ クログワイ オモダカ ウリカワ ミズガヤツリ ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類に よる表層はく離	移植直後～ 移植後15日 (ノビエ 2.5葉期 まで)	砂壤土 ～ 埴土	500ml /10a	1回	原液湛水散布	北陸、関東・ 東山・東海、 近畿・中国・ 四国の普通 期及び早期 栽培地帯
		移植後 5～15日 (ノビエ 2.5葉期 まで)					九州の普通 期及び早期 栽培地帯
直播水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヒルムシロ セリ	イネ1葉期～ ノビエ 2.5葉期まで 但し、収穫 90日前まで	埴土 ～ 埴土				北陸、 関東以西

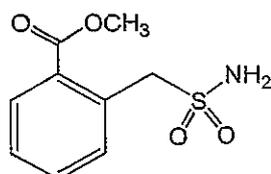
ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

3. 作物残留試験

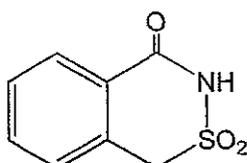
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

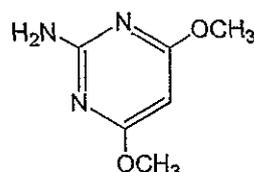
- ・ベンスルフロロンメチル
- ・メチル=2-[[[(アミノ)スルホニル]メチル]ベンゾエート (以下、代謝物M3という)
- ・1H-2,3-ベンゾチアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキサイド (以下、代謝物M4という)
- ・2-アミノ-4,6-ジメトキシピリミジン (以下、代謝物M5という)



代謝物M3



代謝物M4



代謝物M5

② 分析法の概要

水で膨潤させた試料からアセトンまたはアセトニトリルで抽出し、酸性条件下で酢酸エチルに転溶する。ヘキサン/アセトニトリル分配し、アセトニトリル層からリン酸水素二ナトリウム溶液で抽出した後、エチルエーテル・ヘキサン混液またはジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラムを用いて精製した後、ヨウ化メチルでメチル化し、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

定量限界

ベンスルフロロンメチル	0.005~0.01 ppm
代謝物M3及び代謝物M4の含量	0.01 ppm
代謝物M5	0.001~0.003 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ベンスルフロロンメ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 : 19.9 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 : 0.19 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、米国において米、ザリガニに、オーストラリアにおいて米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

ベンスルフロンメチルとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、食品中の暴露評価対象物質としてベンスルフロンメチル（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。

小麦、大豆等の農作物に設定している0.02ppmの基準値については、暫定基準を設定する際、本来は一律基準であるが、0.01ppmまでの分析が困難であると考えられたため、当時の分析法の定量限界等を考慮して設定されたものである。そのことから、「定量限界を参照として設定した暫定基準の取扱いについて」（平成22年10月22日農薬・動物用医薬品部会資料）に従って、当該暫定基準を削除し、一律基準（0.01ppm）で規制することとした。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までベンスルフロンメ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	0.18
幼小児（1～6歳）	0.33
妊婦	0.13
高齢者（65歳以上）	0.18

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1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。

ベンスルフロンメチ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 ^(注1) (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【ベンスルフロンメチル/代謝物M3及び代謝物M4/代謝物】
水稻 (玄米)	2	0.25%粒剤	4kg/10a 散布	1回	90, 105, 115日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.003(1回, 90日)(#)
					102, 117, 127日	圃場B : <0.01/<0.01/<0.003(1回, 102日)(#)
				2回	90日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.003(2回, 90日)(#)
					102日	圃場B : <0.01/<0.01/<0.003(2回, 102日)(#)

(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）を複数の圃場で実施し、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係る意見具申」）

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、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

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

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

食品名	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		0.02				
なたね		0.02				
その他のオイルシード		0.02				
ぎんなん		0.02				
くり		0.02				
ペカン		0.02				
アーモンド		0.02				
くるみ		0.02				
その他のナッツ類		0.02				
茶		0.02				
コーヒー豆		0.02				
カカオ豆		0.02				
ホップ		0.02				
その他のスパイス		0.02				
その他のハーブ		0.02				
魚介類(甲殻類に限る。)		0.05				

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)

ベンスルフロンメチル推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	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。)	0.1	18.51	9.77	13.97	18.88
計		18.51	9.77	13.97	18.88
ADI比(%)		0.18	0.33	0.13	0.18

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

(参考)

これまでの経緯

昭和62年	4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20年	3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22年	10月21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23年	10月6日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年	10月14日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井	里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員
○大野	泰雄	国立医薬品食品衛生研究所長
尾崎	博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
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
高橋	美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山	敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部長
廣野	育生	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
松田	りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
宮井	俊一	社団法人日本植物防疫協会技術顧問
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
由田	克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成	浩一	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准教授
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)

ベンスルフロンメチル

食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.1

府食第 819 号
平成 22 年 10 月 21 日

厚生労働大臣
細川 律夫 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 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号及び平成 20 年 3 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0325014 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ベンスルフロンメ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

ベンスルフロンメチルの一日摂取許容量を 0.19 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ベンスルフロンメチル

2010年10月

食品安全委員会

2

2

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 吸収.....	8
(2) 分布.....	9
(3) 代謝.....	9
(4) 排泄.....	11
2. 植物体内運命試験.....	12
(1) 水稻①.....	12
(2) 水稻②.....	13
3. 土壌中運命試験.....	14
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	14
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	14
(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	15
(4) 土壌吸着試験.....	15
4. 水中運命試験.....	15
(1) 加水分解試験.....	15
(2) 水中光分解試験.....	16
5. 土壌残留試験.....	16
6. 作物残留試験.....	16
7. 一般薬理試験.....	17
8. 急性毒性試験.....	18
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	19

10. 亜急性毒性試験	19
(1)90日間亜急性毒性/1世代繁殖併合試験(ラット)	19
(2)90日間亜急性毒性試験(マウス)	19
(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ)	19
11. 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年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	20
12. 生殖発生毒性試験	20
(1)2世代繁殖試験(ラット)①	20
(2)2世代繁殖試験(ラット)②	21
(3)発生毒性試験(ラット)	21
(4)発生毒性試験(ウサギ)	21
13. 遺伝毒性試験	22
Ⅲ. 食品健康影響評価	24
・別紙1:代謝物/分解物/原体混在物略称	28
・別紙2:検査値等略称	29
・別紙3:作物残留試験成績	30
・参照	31

<審議の経緯>

ー清涼飲料水関連ー

- 1970年 3月 7日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0701015号)
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受(参照1)
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2003年 10月 8日 追加資料受理(参照2)
(ベンスルフロンメチルを含む要請対象93農薬を特定)
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会

ー魚介類の残留基準設定及びポジティブリスト制度関連ー

- 1987年 4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3)
- 2008年 3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0325014号)、関係書類の接受(参照4~7)
- 2008年 3月 27日 第231回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2008年 9月 10日 第15回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2010年 6月 28日 第63回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 7月 15日 第340回食品安全委員会(報告)
- 2010年 9月 9日 から10月8日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 10月 19日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 10月 21日 第352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	

(2010年3月31日まで)

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	本間正充
泉 啓介	津田修治	松本清司
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	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

*: 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)	代田真理子	福井義浩
林 真 (座長代理)	高木篤也	藤本成明

相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三
佐々木有

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久
平塚 明

細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

要 約

スルホニルウレア系除草剤である「ベンスルフロンメチル」(CAS No. 83055-99-6) について、農薬抄録及び各種資料(米国)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻)、作物残留、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(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の成績である。

試験結果から、ベンスルフロンメチル投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)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うち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験②の14.5 mg/kg 体重/日であったが、7,500 ppm(P雄:427 mg/kg 体重/日、P雌:515 mg/kg 体重/日、F₁雄:595 mg/kg 体重/日、F₁雌:695 mg/kg 体重/日)投与群で認められた体重増加抑制は一過性であったこと、2世代繁殖試験①では最高用量群の7,500 ppm(P雄:506 mg/kg 体重/日、P雌:613 mg/kg 体重/日、F₁雄:541 mg/kg 体重/日、F₁雌:656 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、2世代繁殖試験の無毒性量は7,500 ppm付近にあると考えられた。したがって、ラットの無毒性量の最小値は、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の30 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、ラット以外の無毒性量については、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量19.9 mg/kg 体重/日が最小であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.19mg/kg 体重/日を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：ベンスルフロンメチル

英名：bensulfuron-methyl (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：メチル=α-[(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルカルバモイル)スルファモイル]-σトルアート

英名：methyl α-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoyle)sulfamoyl]-σtoluate

CAS (No. 83055-99-6)

和名：メチル 2-[[[(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)アミノ]カルボニル]アミノ]スルホニル]メチル]ベンゾアート

英名：methyl 2-[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)aminocarbonyl]aminosulfonyl]methyl]benzoate

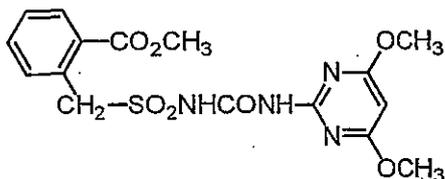
4. 分子式

$C_{16}H_{18}N_4O_7S$

5. 分子量

410.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

ベンスルフロンメチルは、1980～81年にデュポン株式会社により開発されたスルホニルウレア系除草剤であり、ノビエを除く主要な水田雑草に卓効を示す。その作用機構は分岐鎖アミノ酸（バリン、ロイシン及びイソロイシン）生合成経路の鍵酵素であるアセトラクテート合成酵素（ALS）の阻害と考えられる。

我が国では1987年に初回農薬登録されており、海外では米国等で登録されている。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。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）及び米国資料（1997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4～6）

各種運命試験〔II.1～4〕は、ベンスルフロンメチルのフェニル基の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（以下「[phe-¹⁴C]ベンスルフロンメチル」という。）及びピリミジン環2位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-¹⁴C]ベンスルフロンメチル」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ベンスルフロンメチルに換算した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各5匹）に、[phe-¹⁴C]ベンスルフロンメチルを20 mg/kg体重（以下、[I]において「低用量」という。）若しくは1,000 mg/kg体重（以下、[I]において「高用量」という。）で単回経口投与又は[pyr-¹⁴C]ベンスルフロンメチルを高用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

血漿中放射能は低用量群で1時間後、高用量群で6～13時間後にC_{max}に達した。消失は緩やかであり、T_{1/2}は約5～9時間であった。標識位置による差は認められなかった。（参照4）

表1 血漿中放射能濃度推移

標識体	[phe- ¹⁴ C]ベンスルフロンメチル				[pyr- ¹⁴ C]ベンスルフロンメチル	
	20 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	1	1	6	9	6	13
C _{max} (µg/g)	16.8	14.8	181	192	213	216
T _{1/2} (時間)	7.0	9.1	8.1	7.5	6.3	5.3

② 吸収率

代謝試験〔1.(3)〕において、低用量単回投与群では糞中に親化合物が存在せず、胆汁中排泄試験〔1.(4)②〕においても、糞中排泄の大部分を胆汁への排泄が占めていたことから、低用量群における吸収率は95%以上であると推察された。（参照4）

(2) 分布

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe-¹⁴C] ベンスルフロロンメチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は [pyr-¹⁴C] ベンスルフロロンメチルを高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

組織中濃度は、標識位置の違いによる差はみられなかった。すべての投与群において、消化管内容物、消化管、血漿、肝臓及び腎臓で高い残留放射能が認められ、[phe-¹⁴C] ベンスルフロロンメチルの高用量群でのみ皮膚に高い残留放射能が認められた。組織中の残留放射能濃度は投与後 12~24 時間以内に著しく減少し、投与後 96 時間後にはほとんどの組織で検出されなかった。（参照 4）

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量	性別	投与 1 時間後	投与 12 時間後
[phe- ¹⁴ C] ベンスル フロ ン メチル	20 mg/kg 体重	雄	消化管内容物(212)、消化管(55.1)、腎臓(16.8)、肝臓(14.1)、血漿(13.6)	消化管内容物(102)、消化管(39.0)、血漿(3.06)
		雌	消化管内容物(169)、消化管(47.2)、腎臓(21.3)、生殖腺(18.3)、血漿(16.2)	消化管内容物(77.2)、消化管(61.5)、血漿(6.08)
	1,000 mg/kg 体重	雄	消化管内容物(13,300)、消化管(3,110)、肺(177)、皮膚(81.9)、血漿(69.1)	消化管内容物(6,190)、消化管(1,072)、血漿(97.4)
		雌	消化管内容物(13,600)、消化管(3,630)、肺(399)、肝臓(108)、腎臓(107)、皮膚(93.5)、生殖腺(80.9)、血漿(78.7)	消化管内容物(8,290)、消化管(2,350)、腎臓(139)、血漿(104)
[pyr- ¹⁴ C] ベンスル フロ ン メチル	1,000 mg/kg 体重	雄	消化管内容物(11,400)、消化管(2,530)、肺(311)、肝臓(173)、脾臓(148)、腎臓(127)、血漿(83.1)	消化管内容物(11,000)、消化管(1,880)、腎臓(120)、血漿(112)
		雌	消化管内容物(16,800)、消化管(2,800)、肺(358)、肝臓(123)、生殖腺(97.2)、カーカス ¹ (67.3)、血漿(62.4)	消化管内容物(21,000)、消化管(4,400)、血漿(204)

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (4) ①] における投与後 96 時間の尿及び糞、胆汁中排泄試験 [1. (4) ②] における投与後 24 時間の胆汁並びに分布試験 [1. (2)] で得られた血漿を試料として、代謝試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 3 に示されている。

本試験における代謝プロファイルに性差は認められなかった。また、反復投与と単回投与による代謝物の違いは認められなかった。

尿中代謝物のプロファイルは投与量に無関係であり、すべての投与群で認められた尿中の主要代謝物は M1 であった。さらに、抱合体と推察される極性化合物がすべての投与群の尿中から検出された他、M2、M3、M4、M10 等、8 種類の

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下、同じ）。

微量代謝物が検出された。また、[phe-¹⁴C]ベンスルフロロンメチル投与群ではM12も比較的多く認められた。

糞中からも、すべての投与群でM1が認められ、反復投与群及び高用量群では親化合物も認められた。尿中と同様、[phe-¹⁴C]ベンスルフロロンメチル投与群のみM12が検出された。他に、M2、M3、M10等、7種類の微量代謝物が検出された。

胆汁中からはM1及び極性代謝物が認められた他、8種類の微量代謝物（未同定）が検出された。

血漿中の主要成分は、すべての投与群で親化合物であった。また、M1、M10等の微量代謝物も検出されたが、総量でも親化合物の11%以下であった。

ベンスルフロロンメチルのラット体内における主要代謝経路は、ピリミジン環のO脱メチル化によるM1の生成であり、M1はそのまま又はグルクロン酸抱合又は硫酸抱合の後、尿、胆汁及び糞中に排泄されると推察された。また、ベンスルフロロンメチルの加水分解的開裂によるM3ならびにM5が生成する経路も考えられた。他には、O脱メチル化によるM10の生成や、ピリミジン環の水酸化によるM2の生成が考えられた。（参照4）

表3 尿、糞及び胆汁中の代謝物・(%TAR)

標識体	投与群	投与方法	性別	試料	ベンスルフロロンメチル	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ベンスル フロ ン メチル	20 mg/kg 体重	単回	雄	尿	-	M1 (20.3)、M12 (13.2)、M2 (2.4)、M10 (1.5)、M3 (1.0)、未同定代謝物 (0.7)、その他* (0.6)
				糞	-	M1 (16.7)、M12 (3.6)、未同定代謝物 (2.7)、M10 (0.4)、M3 (0.2)、その他 (0.7)
			雌	尿	-	M1 (27.9)、M12 (7.0)、M10 (1.8)、M3 (1.4)、M2 (0.7)、未同定代謝物 (0.7)、その他* (0.3)
				糞	-	M1 (16.2)、未同定代謝物 (3.6)、M12 (1.5)、M10 (0.9)、M3 (0.2)、その他* (0.6)
		反復	雄	尿	0.1	M1 (17.7)、M12 (8.9)、M10 (1.4)、M2 (0.9)、未同定代謝物 (0.9)、M3 (0.5)、その他* (0.3)
				糞	3.8	M12 (11.0)、M1 (8.8)、未同定代謝物 (5.9)、M3 (0.6)、M2 (0.2)、その他* (0.1)
			雌	尿	0.1	M1 (19.6)、M12 (6.2)、M3 (1.7)、M10 (1.1)、未同定代謝物 (0.6)、M2 (0.4)
				糞	4.3	M1 (12.1)、M12 (10.2)、未同定代謝物 (3.3)、M3 (1.3)、M2 (0.4)
	単回	雄	胆汁	-	M1 (13.7) 極性代謝物 (11.0)	
		雌	胆汁	-	M1 (8.3) 極性代謝物 (5.5)	

標識体	投与群	投与方法	性別	試料	ベンスルフロ ンメチル	代謝物
	1,000 mg/kg 体重	単回	雄	尿	-	M1 (3.5)、M12 (3.3)、M10 (1.0)、M2 (0.4)、M3 (0.2)
				糞	16.4	M1 (9.6)、M12 (9.4)、未同定代謝物 (3.5)、M3 (0.5)、M2 (0.2)
			雌	尿	-	M12 (5.1)、M1 (4.1)、M10 (1.8)、M2 (0.7)、M3 (0.5)、未同定代謝物 (0.1)
				糞	13.3	M1 (11.3)、M12 (6.0)、未同定代謝物 (5.5)、M10 (1.2)、M2 (0.4)、M3 (0.3)、その他* (0.9)
[pyr- ¹⁴ C] ベンスル フロ ン メチル	1,000 mg/kg 体重	単回	雄	尿	0.1	M1 (8.1)、未同定代謝物 (4.9)、M16 (1.3)、M10 (0.6)、M2 (0.5)、その他* (1.8)
				糞	19.9	未同定代謝物 (13.6)、M1 (12.9)、M2 (1.8)、
			雌	尿	0.1	M1 (9.9)、未同定代謝物 (3.1)、M16 (1.7)、M10 (1.7)、M2 (0.2)、その他* (1.0)
				糞	23.2	M1 (21.2)、未同定代謝物 (7.2)、M2 (1.4)、その他* (0.9)

*: その他としては、M13、M4等が検出されている。-: 検出されず。

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

SDラット（一群雌雄各5匹）に、[phe-¹⁴C]ベンスルフロ
ンメチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は[pyr-¹⁴C]ベンスルフロ
ンメチルを高用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。また、SDラット（一群雌雄各5匹）に非標識体のベンスルフロ
ンメチルを低用量で15日間反復投与後、[phe-¹⁴C]ベンスルフロ
ンメチルを低用量で単回経口投与し、反復投与による排泄試験も併せて実施された。

尿及び糞中排泄率は表4に示されている。

排泄経路に有意な性差は認められなかったが、投与量による変化が認められた。投与後96時間までの尿中排泄率は、低用量群では44.1~57.8%TARであるのに対し、高用量群では22.4~30.2%TARと低下し、吸収率の低下が示唆された。15日間の反復投与による前処理は、排泄経路及び速度に大きな影響を与えなかった。(参照4)

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体		[phe- ¹⁴ C]ベンスルフロロンメチル				[pyr- ¹⁴ C]ベンスルフロロンメチル			
投与量 (mg/kg 体重)		20		1,000		1,000			
投与方法		単回		反復		単回		単回	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 24 時間	尿	40.7	33.8	35.6	37.0	22.5	22.6	16.3	19.4
	糞	17.3	3.4	17.9	23.0	40.1	21.2	26.3	34.0
投与後 96 時間	尿	49.9	57.8	47.0	44.1	24.8	30.2	24.0	22.4
	糞	31.6	27.3	39.3	41.8	58.2	56.8	64.3	66.2

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雌雄各 7 匹) に、[phe-¹⁴C]ベンスルフロロンメチルを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。投与後 24 時間の胆汁中に雄で 29.3%TAR、雌で 15.7%TAR が排泄された。(参照 4)

表 5 投与後 24 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	胆汁	尿	糞
雄	29.3	23.3	0.8
雌	15.7	14.1	1.4

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻①

高さ約 15 cm の水稻苗 (系統名 : Japonica、品種不明) を 5 cm の深さに湛水した水田に植え、[phe-¹⁴C]ベンスルフロロンメチル又は[pyr-¹⁴C]ベンスルフロロンメチルを、それぞれ 90 g ai/ha の用量で田面水処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として、処理前、処理 30、60、90 及び 99 日後に収穫された植物体、土壌及び田面水が用いられた。

各部位における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

いずれの試料においても残留放射能濃度は低く、ベンスルフロロンメチルは吸収され難いことが示唆された。茎葉中残留放射能濃度は、試験期間を通してほぼ一定の濃度であった (0.009 mg/kg 以下)。収穫時の穀粒中残留放射能濃度は低く、0.003 mg/kg であった。また、土壌中残留放射能濃度も試験期間を通してほぼ一定であり、約 0.01 mg/kg であった。田面水中の残留放射能濃度も、試験期間を通して低かった。

茎葉部から親化合物は検出されなかった。[phe-¹⁴C]ベンスルフロロンメチル処理

群の茎葉部からは、微量ではあるが M1、M3 及び M4 が検出され、[pyr-¹⁴C]ベンスルフロロンメチル処理群の茎葉部からは M1 及び M5 が検出された。穀粒からは明確な代謝物は検出されなかった。(参照 4)

表 6 各部位における残留放射能濃度 (mg/kg)

標識体	試料		残留放射能濃度				
			0 日	30 日	60 日	90 日	99 日
[phe- ¹⁴ C] ベンスルフロロン メチル	植物体	茎葉	/	0.005	0.006	0.005	0.004
		穀粒	/	/	/	/	0.003
	土壌		0.013	0.010	0.010	0.010	0.010
	田面水		0.034	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
[pyr- ¹⁴ C] ベンスルフロロン メチル	植物体	茎葉	/	0.003	0.009	0.009	0.007
		穀粒	/	/	/	/	0.003
	土壌		0.005	0.005	0.009	0.013	0.008
	田面水		0.024	<0.002	0.006	0.007	0.005

/: 試料なし

(2) 水稲②

水稲苗 (品種: Star Bonnet) を温室 (明期 14 時間、暗期 10 時間のサイクルで人工光照射、室温 21°C 前後) で 4 カ月間育成し、その翌日に [phe-¹⁴C] ベンスルフロロンメチルを 40 又は 200 g ai/ha で田面水処理後、4 カ月間温室で培養し、植物体内運命試験が実施された。また、初期代謝物を分析するため、水稲を [phe-¹⁴C] ベンスルフロロンメチルが 10 mg/L 含まれる水耕液中で 24 時間培養した後、[phe-¹⁴C] ベンスルフロロンメチルが含まれない水耕液で 24 時間培養し、水耕処理による植物体内運命試験も合わせて実施された。

各部位の田面水処理試験における残留放射能濃度は表 7 に、水耕試験における代謝物は表 8 に示されている。

田面水処理試験では、前述の試験 [2. (1)] と同様に残留放射能濃度は低く、ベンスルフロロンメチルは吸収され難いことが示唆された。親化合物は M3、M4、M10、極性化合物及び結合性物質に代謝され、結合性物質は時間とともに増加する傾向が認められた。

200 g ai/ha 処理区では、さらに M1 及び M2 も検出された。M2 は処理 3 カ月後の茎葉部でのみ 0.009 mg/kg 検出された。M1 は処理 1 カ月後の幼植物では 0.01 mg/kg 検出されたが、処理 2 カ月後からはほとんど検出されず、M3 及び M4 が増加した。最高値は、M3 は処理 3 カ月後の 0.036 mg/kg、M4 は処理 4 カ月後の 0.041 mg/kg であった。未同定極性代謝物に β -グルコシダーゼ及びスルファターゼによる酵素処理をしても明らかな変化が認められなかったことから、これらの極性代謝物はグルコース抱合体や硫酸抱合体ではないことが推察された。

水耕試験の結果から、親化合物は速やかに M1 に代謝された後、さらに 2 種以上の極性代謝物に代謝されることが推察された。

ベンスルフロンメチルの水稻体内における代謝経路は、O 脱メチル化による M1 及び M10 の生成、ピリミジン環 5 位の水酸化による M2 の生成、親化合物及び M2 のスルホニルウレア部位の開裂による M3 の生成、M3 の環化による M4 の生成であると考えられた。(参照 4)

表 7 各部位の田面水処理試験における残留放射能濃度 (mg/kg)

処理量	40 g ai/ha		200 g ai/ha			
	3 カ月	4 カ月	1 カ月	2 カ月	3 カ月	4 カ月
採取時期(処理後)						
根	0.093	0.045	0.87	0.37	0.34	0.26
茎葉	0.019	(わら) 0.023	0.12	0.08	(わら) 0.11	(わら) 0.22
穀粒	0.020	0.009	/	/	0.08	0.07

/ : 試料なし

表 8 水耕試験における代謝物 (mg/kg)

ベンスルフロンメチル	代謝物
2.2	M1(1.6)、M4(0.16)、M3(0.03)、未同定極性代謝物 1 及び 2(0.70)、未同定極性代謝物 3(0.59)、結合性物質(0.2)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]ベンスルフロンメチル又は[pyr-¹⁴C]ベンスルフロンメチルを、水深 1 cm となるように水を加えた微砂質壤土 (長野、栃木及び米国カリフォルニア) にそれぞれ約 0.1 mg ai/kg となるように添加し、25°C の暗所下で 30 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。

ベンスルフロンメチルの好氣的湛水条件における推定半減期は約 2 カ月であった。いずれの処理群においても親化合物が最も多く認められ、試験終了時においても 60% TAR 以上検出された。[phe-¹⁴C]ベンスルフロンメチル処理群では主要分解物として M2 及び M3 がそれぞれ最高で 11.5 及び 15.0% TAR 検出され、他に M1 及び M4 が検出されたが、いずれも 3% TAR 未満であった。また、[pyr-¹⁴C]ベンスルフロンメチル処理群では主要分解物として M5 が検出され (10% TAR 以下)、他に M1 及び M2 が検出されたが、いずれも 7% TAR 未満であった。(参照 4)

(2) 好氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]ベンスルフロンメチル又は[pyr-¹⁴C]ベンスルフロンメチルを、微砂質

壤土（長野、栃木及び米国カリフォルニア）にそれぞれ約 0.1 mg ai/kg となるように添加し、25±3℃の暗所下で 36 週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。

ベンスルフロンメチルの推定半減期は、[phe-¹⁴C]ベンスルフロンメチル処理群では約 3 週間、[pyr-¹⁴C]ベンスルフロンメチル処理群では約 4 週間であった。

[phe-¹⁴C]ベンスルフロンメチル処理群から抽出された成分は、親化合物、M3、M4 及び 2 種の未同定分解物であり、[pyr-¹⁴C]ベンスルフロンメチル処理群から抽出された成分は親化合物、M5 及び 1 種の未同定分解物であった。（参照 4）

（3）嫌氣的湛水土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]ベンスルフロンメチル又は[pyr-¹⁴C]ベンスルフロンメチルを、150 mL の水を加えた微砂質壤土（長野及び栃木、乾土にして長野土壤約 50 g、栃木土壤約 40 g 相当）にそれぞれ 0.1 mg ai/kg となるように添加し、25℃の暗所下で 53 週間インキュベートする嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

ベンスルフロンメチルは長野土壤では急速に分解され、推定半減期は 5～6 週であった。栃木土壤では緩やかに分解され、推定半減期は 53 週であった。主要分解物は加水分解物である M3 及び M5 並びに水酸化物である M13 であった。これらの分解物は親化合物と同様に土壤部分に存在しており、経時的に土壤との結合を強めると推察された。

土壤中運命試験 [3. (1)～(3)] の結果から、ベンスルフロンメチルの土壤中における分解経路は、ピリミジン環又はフェニル基の水酸化による M2 及び M13 の生成、O 脱メチル化による M1 の生成、親化合物及び M1 の開裂による M3 及び M5 の生成、M3 の閉環による M4 の生成であると考えられ、M4 及び M5 は CO₂ にまで分解されると推察された。（参照 4）

（4）土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [軽埴土（宮城、新潟及び茨城）及び砂壤土（宮崎）] を用いた土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 17.6～95.8、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 1,080～4,830 であった。（参照 4）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

[phe-¹⁴C]ベンスルフロンメチル又は[pyr-¹⁴C]ベンスルフロンメチルを、1.0 mg/L の濃度で pH 4（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に添加し、25±1℃、暗所条件下で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 4では、ベンスルフロロンメチルは速やかに分解され、分解物としてM3及びM5がそれぞれ最高で98.6及び98.3% TAR 検出された。推定半減期は6日であった。pH 9では、緩やかな分解により主要分解物M10（最高で14.6～15.0% TAR）と微量のM4及びM5（いずれも0.7～2.3% TAR）が検出された。推定半減期は141日であった。pH 7では安定であり、推定半減期は算出されなかった。代謝物として、M3、M4、M5及びM6が0.7～5.3% TAR 検出された。（参照4）

(2) 水中光分解試験

[phe-¹⁴C]ベンスルフロロンメチル又は[pyr-¹⁴C]ベンスルフロロンメチルを、pH 7の滅菌リン酸緩衝液又は2種類の滅菌自然水〔池水（採取地：イタリア、pH 7.5）及び河川水（採取地：米国、pH 8.1）〕に1.0 mg/Lの濃度で添加した後、25±1°Cで15日間キセノンランプ（光強度：496 W/m²、波長：284～386 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

ベンスルフロロンメチルの推定半減期は滅菌緩衝液で29日、滅菌自然水では池水で10日、河川水で89日であった。代謝物としてM6が最高で14% TAR 検出された。（参照4）

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（岩手）及び洪積土・埴壤土（大阪）を用いて、ベンスルフロロンメチ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9に示されている。（参照4）

表9 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）
			ベンスルフロロンメチル
容器内試験	0.2 mg/kg	火山灰土・壤土	44
		洪積土・埴壤土	14
圃場試験	1.0 kg ai/ha	火山灰土・壤土	≤60
		洪積土・埴壤土	≤60

※容器内試験では純品、圃場試験では0.25%粒剤を使用。

6. 作物残留試験

水稻を用いて、ベンスルフロロンメチルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙3に示されている。いずれの試料においても定量限界未満であった。（参照4）

7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 4)

表 10 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 3	0, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内)	78.1	313	5,000 mg/kg 体重投与群の雄で軽微な腹筋緊張の低下。1,250 mg/kg 体重以上投与群の雌で腹筋緊張の低下及び眼瞼下垂(眼裂狭小)、313 mg/kg 体重以上投与群の雌で軽微な自発運動と躯体筋緊張の低下。
	睡眠時間に対する作用	ICR マウス	雄 10	0, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内)	19.5	78.1	睡眠時間が延長した。
	痙攣誘発 及び抑制作用	ICR マウス	雄 10	0, 5,000 (腹腔内)	5,000	—	痙攣発現率に有意差は認められなかったが、ペンチレンテトラゾール及びブストリキニーネによる痙攣と死亡の発現時間を有意に延長させた。
	脳液に対する作用	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 5,000 (腹腔内)	5,000	—	影響は認められなかった。
呼吸・循環器系に 及ぼす影響 -呼吸 -血圧 -心電図 -前脛骨筋収縮	日本 白色種 ウサギ	雄 5	0, 5,000 (腹腔内)	5,000	—	前脛骨筋収縮の軽微な増強が認められたが、その他有意な影響は認められなかった。	
自律神経系	体温、瞳孔及び角膜反射に対する作用	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 5,000 (腹腔内)	5,000	—	影響は認められなかった。
	摘出輸精管に対する作用	Hartley モルモット	雄 3	$0.5 \times 10^{-6} \sim$ 5×10^{-3} g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-3} g/mL	—	輸精管への影響は認められなかった。NA 及び High K ⁺ 刺激による収縮を抑制した。
	摘出回腸に対する作用	Hartley モルモット	雄 3	$0.5 \times 10^{-7} \sim$ 5×10^{-3} g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-4} g/mL	5×10^{-3} g/mL	自発運動の亢進が認められた。ACh, His, High K ⁺ 刺激による収縮を抑制した。
血液系	血漿 Hb 濃度 血漿 PT APTT	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 5,000 (腹腔内)	5,000	—	有意な変化は認められなかった。

— : 最小作用量又は最大無作用量は設定できなかった。
検体は 1% Tween80 水溶液に懸濁して用いられた。

8. 急性毒性試験

ペンスルフロンメチル（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。（参照 4～6）

表 11 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 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>11,000	>11,000	沈静状態及び低体重 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌で肺に散発的な異常音、眼 分泌物、茶色に変色した被毛 死亡例なし
		>7.5	>7.5	

ペンスルフロンメチルの代謝物及び原体混在物を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。（参照 4～6）

表 12 急性毒性試験概要（代謝物）

被験物質	投与経路	動物種	概算致死量 (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 M3	経口	SD ラット 雄 1 匹	7,500	/	嗜眠、瀕死、流涙及び呼吸困難 7,500 mg/kg 体重以上投与群 で死亡例
代謝物 M4	経口	SD ラット 雄 1 匹	11,000	/	低体重、嗜眠及び衰弱 11,000 mg/kg 体重投与群で死 亡例
代謝物 M5	経口	SD ラット 雄 1～2 匹	2,250	/	嗜眠、瀕死、流涙及び呼吸困難 2,250 mg/kg 体重投与群で死 亡例
代謝物 M10	経口	SD ラット 雄 1 匹	>11,000	/	下痢 死亡例なし
原体混在物 1	経口	SD ラット 雄 1 匹	>11,000	/	症状及び死亡例なし
原体混在物 2	経口	SD ラット 雄 1 匹	>11,000	/	症状及び死亡例なし

/: 試験実施せず

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、眼刺激性及び皮膚刺激性は認められなかった。

アルビノモルモットを用いた皮膚刺激性及び皮膚感作性試験が実施され、皮膚刺激性及び皮膚感作性は認められなかった。(参照 4、5)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性/1 世代繁殖併合試験 (ラット)

SD ラット (亜急性毒性試験：一群雌雄各 10 匹、繁殖試験：一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体：0、100、1,500 及び 7,500 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、90 日間の混餌投与終了後に 1 世代繁殖試験も合わせて実施された。

本試験において、7,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量²増加、雄で肝小葉中心性細胞質染色性低下³、RBC、Hb 及び Ht 減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,500 ppm (雄：93 mg/kg 体重/日、雌：111 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

また、1 世代繁殖試験において、母動物では投与に関連した毒性所見が認められなかった。児動物では 7,500 ppm 投与群で死亡率増加、低体重及び被毛発育不全が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 7,500 ppm (567 mg/kg 体重/日)、児動物で 1,500 ppm (111 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 4~6)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体：0、300、1,000、3,000 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、10,000 ppm 投与群の雌雄で肝腫大、肝色調混濁、雌で小葉中心性肝細胞肥大、肝絶対及び比重量増加、3,000 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm (38.9 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (407 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4~6)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体：0、100、1,000 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、10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、食餌効率低下、

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

³ ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11.(2)] で認められた小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞質辺縁部好塩基性化と類似した所見であった。

ALP 及び ALT 増加、肝暗調化、肝絶対及び比重量増加、雄で胆嚢結石が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 32 mg/kg 体重/日、雌: 37 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4~6)

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 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、750 及び 7,500 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、7,500 ppm 投与群の雌雄で摂餌量増加、ALP 及び ALT 増加、肝毛細胆管中に褐色物質、肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 750 ppm (雄: 21.4 mg/kg 体重/日、雌: 19.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4~6)

(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 80 匹、うち各群雌雄各 10 匹を 12 カ月時に中間と殺) を用いた混餌 (原体: 0、50、750 及び 7,500 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。

本試験において、7,500 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞質辺縁部好塩基性化⁴、雄で軽度の貧血、雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 750 ppm (雄: 30 mg/kg 体重/日、雌: 40 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4~6)

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 92 匹、うち各群雌雄各 10 匹を 52 及び 78 週時に中間と殺) を用いた混餌 (原体: 0、10、150、2,500 及び 5,000 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。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、雌で腎皮質嚢胞増加、肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,500 ppm (雄: 226 mg/kg 体重/日、雌: 227 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 4~6)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、750 及び 7,500 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

⁴ ラットを用いた 90 日間亜急性毒性/1 世代繁殖併合試験 [10.(1)] で認められた肝小葉中心性細胞質染色性低下と類似した所見であった。

本試験において、親動物及び児動物とも投与に関連した毒性所見が認められなかったため、無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量 7,500 ppm (P 雄: 506 mg/kg 体重/日、P 雌: 613 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 541 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 656 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 4~6)

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、250、7,500 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、親動物では 7,500 ppm 投与群の F₁ 世代雌雄で一過性の体重増加抑制、児動物では 7,500 ppm 投与群の F₁ 世代雌雄で一過性の体重増加抑制が認められたため、無毒性量は親動物及び児動物で 250 ppm (P 雄: 14.5 mg/kg 体重/日、P 雌: 17.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 19.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 22.3 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 4)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 7~16 日に強制経口 (原体: 0、50、500 及び 1,320 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。

母動物では投与に関連した毒性所見が認められなかった。

胎児では、1,320 mg/kg 体重/日投与群で低体重、腰肋及び胸骨分節の化骨不全、500 mg/kg 体重/日以上投与群で舌骨の化骨不全が認められた。1,320 mg/kg 体重/日投与群における胎児の骨化遅延は低体重に関連した所見と推察され、500 mg/kg 体重/日投与群でみられた骨化遅延についても、胎児の発育遅延に関連しているものと考えられた。

本試験において、母動物では毒性所見が認められず、胎児では 500 mg/kg 体重/日以上投与群で舌骨の化骨不全が認められたため、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 1,320 mg/kg 体重/日、胎児で 50 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 4~6)

(4) 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、30、300 及び 1,500 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、母動物では 1,500 mg/kg 体重/日投与群で自然死 (2 匹)、流産 (1 匹)、体重増加抑制、低体重、摂餌量減少及び全胎児吸収、胎児では 1,500 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児で

300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 4~6)

13. 遺伝毒性試験

ベンスルフロンメチル (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験及び SD ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 13 に示されているとおり、すべて陰性であったことから、ベンスルフロンメチルに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4~6)

表 13 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	20~5,000 µg/7 [°] 試	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	0.01~10 µg/7 [°] レット (+/- S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~5,000 µg/7 [°] レット (+/- S9)	
	染色体異常試験	CHL 細胞	0.135~41 µg/mL (+/- S9)	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500、1,500、5,000 mg/kg 体重 単回強制経口投与 (溶媒: DMSO)	陰性

注) +/- S9.: 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 M3、M4、M5 及び M10、原体混在物 1 及び 2 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 14 に示されているとおり、すべて陰性であった。

表 14 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 M3	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100 TA1535 株)	10~5,000 µg/l ^o v-t (-S9) 50~10,000 µg/l ^o v-t (+S9)	陰性
代謝物 M4	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100 TA1535 株)	10~500 µg/l ^o v-t (-S9) 50~2,500 µg/l ^o v-t (+S9)	陰性
代謝物 M5	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株)	100~10,000 µg/l ^o v-t (+/-S9)	陰性
代謝物 M10	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100 TA1535 株)	50~5,000 µg/l ^o v-t (+/-S9)	陰性
原体 混在物 1	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100 TA1535 株)	10~5,000 µg/l ^o v-t (+/-S9)	陰性
原体 混在物 2	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100 TA1535 株)	10~5,000 µg/l ^o v-t (+/-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「ベンスルフロンメチル」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したベンスルフロンメチルを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与後の血漿中放射能は低用量群で1時間後、高用量群で6～13時間後に C_{max} に達した。消失は緩やかであり、 $T_{1/2}$ は約5～9時間であった。低用量群における吸収率は95%以上であると推察された。臓器及び組織中残留放射能濃度は、消化管内容物、消化管、血漿、肝臓及び腎臓等で高い残留放射能が認められ、 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ ベンスルフロンメチルの高用量群でのみ皮膚に高い残留放射能が認められた。主要代謝経路は、ピリミジン環のO脱メチル化に続くグルクロン酸抱合又は硫酸抱合の後、尿、胆汁及び糞中に排泄されると推察された。他には、加水分解的開裂やピリミジン環の水酸化が考えられた。低用量群では尿中排泄率、高用量群では糞中排泄率が高く、高用量群における吸収率の低下が示唆された。胆汁中排泄試験の結果、投与後24時間に約20%TARが排泄され、主たる排泄経路の一つであることが示唆された。

^{14}C で標識したベンスルフロンメチルを用い、水稻における植物体内運命試験が実施された。田面水処理されたベンスルフロンメチルは、いずれの試料においても残留放射能濃度が低く、吸収されにくいことが示唆された。主要代謝経路は、O脱メチル化、ピリミジン環の水酸化、スルホニルウレア部位の開裂等であると考えられた。

ベンスルフロンメチルを分析対象化合物とした水稻における作物残留試験が実施された。ベンスルフロンメチルはいずれの試料においても定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、ベンスルフロンメチル投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大等）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。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をベンスルフロンメチル（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 15 に示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験②の14.5 mg/kg 体重/日であったが、7,500 ppm（P雄：427 mg/kg 体重/日、P雌：515 mg/kg 体重/日、F₁雄：595 mg/kg 体重/日、F₁雌：695 mg/kg 体重/日）投与群で認められた体重増加抑制は一過性であったこと、2世代繁殖試験①では最高用量群の7,500 ppm（P雄：506 mg/kg 体重/日、P雌：613 mg/kg 体重/日、F₁雄：541 mg/kg 体重/日、F₁雌：656 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、2世代繁殖試験の無毒性量は7,500 ppm付近にあると考えられた。したがって、ラットの無毒性量の最小値は、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の30 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、ラット以外の無毒性量については、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量19.9 mg/kg 体重/日が最小であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.19 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

ADI	0.19 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)	19.9 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て暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 15 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	食品安全委員会	参考資料 (農業抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性 /1 世代 繁殖 併合試験	0, 100, 1,500, 7,500 ppm	雄：93 雌：111	雄：93 雌：111	雄：93 雌：111
		雄：0, 6, 93, 475 雌：0, 7, 111, 567	雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (繁殖能への影響は認められない)	雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (繁殖能への影響は認められない)	雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (繁殖能への影響は認められない)
	2 年間 慢性毒性 /発がん性 併合試験	0, 50, 750, 7,500 ppm	雄：30 雌：40	雄：30 雌：40	雄：30 雌：40
		雄：0, 2.0, 30, 309 雌：0, 2.7, 40, 405	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験 ①	0, 50, 750, 7,500 ppm	親動物及び児動物 P 雄：506 P 雌：613 F ₁ 雄：541 F ₁ 雌：656	親動物及び児動物 P 雄：506 P 雌：613 F ₁ 雄：541 F ₁ 雌：656	親動物及び児動物 P 雄：506 P 雌：613 F ₁ 雄：541 F ₁ 雌：656
(児動物の平均検体摂取量に関する記載なし)		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)	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)	
2 世代 繁殖試験 ②	0, 250, 7,500, 20,000 ppm	/	親動物及び児動物 P 雄：14.5 P 雌：17.1 F ₁ 雄：19.5 F ₁ 雌：22.3	親動物及び児動物 P 雄：14.5 P 雌：17.1 F ₁ 雄：19.5 F ₁ 雌：22.3	
	P 雄：0, 14.5, 427, 1,200 P 雌：0, 17.1, 515, 1,400 F ₁ 雄：0, 19.5, 595, 1,590 F ₁ 雌：0, 22.3, 695, 1,870		親動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制 (繁殖能への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 (繁殖能への影響は認められない)	
発生毒性 試験	0, 50, 500, 1,320	母動物：1,320 胎児：500	母動物：1,320 胎児：50	母動物：1,320 胎児：500	
		母動物：毒性所見なし 胎児：胸骨分節の化骨不全等 (催奇形性は認められない)	母動物：毒性所見なし 胎児：舌骨の化骨不全等 (催奇形性は認められない)	母動物：毒性所見なし 胎児：胸骨分節の化骨不全等 (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	参考資料 (農薬抄録)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0, 300, 1,000, 3,000, 10,000 ppm 雄：0, 38.9, 132, 387, 1,270 雌：0, 39.2, 133, 407, 1,400	雄：132 雌：133 雄：小葉中心性肝細胞 腫大 雌：副腎の皮髄境界部 に脂肪沈着	雄：38.9 雌：407 雄：肝絶対及び比重量 増加 雌：小葉中心性肝細胞 腫大等	雄：38.9 雌：407 雄：肝絶対及び比重量 増加 雌：小葉中心性肝細胞 肥大等
	2年間 慢性毒性 /発がん性 併合試験	0, 10, 150, 2,500, 5,000 ppm 雄：0, 0.870, 13.4, 226, 455 雌：0, 0.928, 13.6, 227, 460	雄：226 雌：227 雄：小葉中心性肝細胞 肥大 雌：腎皮質囊胞増加 (発がん性は認められ ない)	雄：226 雌：227 雄：小葉中心性肝細胞 腫大 雌：腎皮質囊胞増加 (発がん性は認められ ない)	雄：226 雌：227 雄：小葉中心性肝細胞 肥大 雌：腎皮質囊胞増加 (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生毒性 試験	0, 30, 300, 1,500	母動物及び胎児：300 母動物：体重増加抑制 等 胎児：低体重 (催奇形性は認められ ない)	母動物及び胎児：300 母動物：体重増加抑制 等 胎児：低体重 (催奇形性は認められ ない)	母動物及び胎児：300 母動物：体重増加抑制 等 胎児：低体重 (催奇形性は認められ ない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0, 100, 1,000, 10,000 ppm 雄：0, 3.3, 32, 341 雌：0, 3.5, 37, 359	雄：32 雌：37 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等	雄：32 雌：37 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等	雄：32 雌：37 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等
	1年間 慢性毒性 試験	0, 50, 750, 7,500 ppm 雄：0, 1.4, 21.4, 237 雌：0, 1.4, 19.9, 223	雄：21.4 雌：19.9 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等	雄：21.4 雌：19.9 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等	雄：21.4 雌：19.9 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等
ADI (cRfD)			NOAEL：19.9 UF：100 cRfD：0.20	NOAEL：19.9 SF：100 ADI：0.19	NOAEL：19.9 SF：100 ADI：0.19
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ1年間慢性 毒性試験	イヌ1年間慢性 毒性試験	イヌ1年間慢性 毒性試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数
1)：無毒性量の欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
M1	IN-F7880 ODM-DPX-F5384	メチル=2-[[[[[4-ヒドロキシ-6-メトキシ-2-ピリミジニル)アミノ]カルボニル]アミノ]スルホニル]メチル]ベンゾアート
M2	IN-N8989 HPY-DPX-F5384	メチル=2-[[[[[5-ヒドロキシ-4,6-ピリミジニル)アミノ]カルボニル]アミノ]スルホニル]メチル]ベンゾアート
M3	IN-N5297 スルホンアミド	メチル=2-[(アミノ)スルホニル]メチル]ベンゾアート
M4	IN-B6895 ホモサッカリン	1H-2,3-ベンゾチアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキサイド
M5	IN-J0290 ピリミジンアミン	2-アミノ-4,6-ジメトキシピリミジン
M6	IN-T5831 ピリミジンウレア	(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)ウレア
M10	IN-R9419 FA-DPX-F5384	2-[[[[[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)アミノ]カルボニル]アミノ]スルホニル]メチル]安息香酸
M12	IN-JF987 スルホニルウレタン	メチル=2-[[[メトキシカルボニル]アミノ]スルホニル]メチル]ベンゾアート
M13	HPH-DPX-F5384	メチル=2-[[[[[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)アミノ]カルボニル]アミノ]スルホニル]メチル]-4-ヒドロキシベンゾアート
M16	IN-H9235 ODM- ピリミジンアミン	2-アミノ-6-メトキシ-4-ピリミジノール
原体 混在物 1	IN-T8342	-
原体 混在物 2	IN-T8343	-

<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 (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))
APTT	活性部分トロンボプラスチン時間
C _{max}	最高濃度
DMSO	ジメチルスルホキシド
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
NA	ノルアドレナリン
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間

<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) 使用方法	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ベンスルフロロンメチル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 昭和60年度	1	100 湛水土壌散布 ¹⁾	1	90	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1	105	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1	115	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	90	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1		1	102	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1	117	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1	127	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	102	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
水稲 (玄米) 平成6年度	1	7.5 湛水土壌散布 ²⁾	1	109	/	/	<0.01	<0.01
	1		112	/	/	<0.01	<0.01	
水稲 (稲わら) 昭和60年度	1	100 湛水土壌散布 ¹⁾	1	90	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	105	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	115	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	90	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1		1	102	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	117	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	127	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	102	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水稲 (稲わら) 平成6年度	1	7.5 湛水土壌散布 ²⁾	1	109	/	/	<0.02	<0.02
	1		112	/	/	<0.02	<0.02	

ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数

1)：0.25%粒剤、2)：7.5%ジャンボ剤

注)・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 諮問書 (平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号)
- 2 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1~6
- 3 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 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号)
- 4 農薬抄録ベンスルフロンメチル (除草剤) (平成 19 年 3 月 29 日改訂) : デュポン株式会社、未公表
- 5 US EPA : Human Health Risk Assessment for Bensulfuron Methyl in/on Crayfish and Rice Straw (1997)
- 6 US EPA : Federal Register/Vol. 63, No. 37, 9430~9435 (1998)
- 7 食品健康影響評価について (平成 20 年 3 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0325014 号)

3

3