

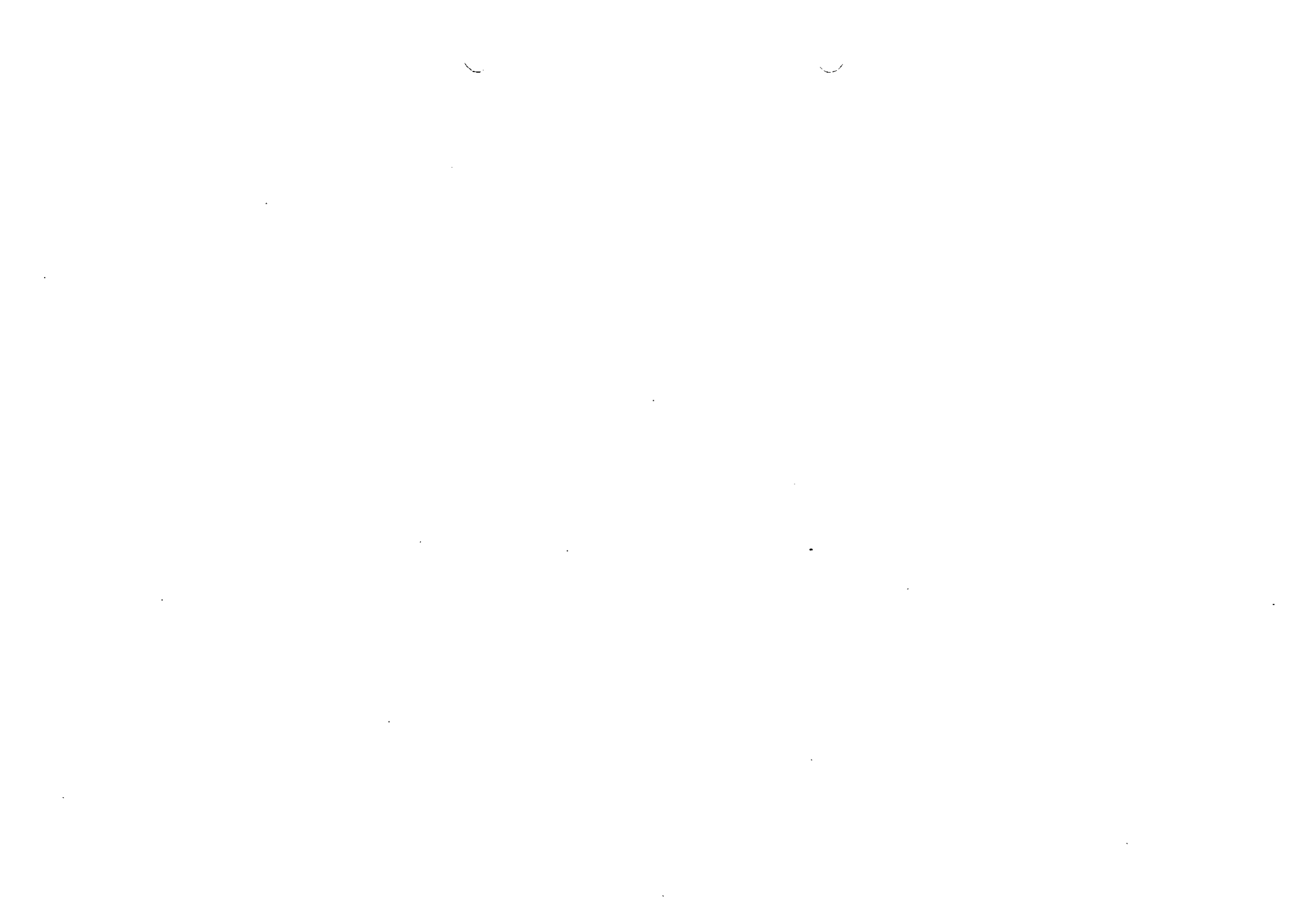
分科会 報告品目（農薬関係）

- ・ ジメタメトリン（暫定基準の見直し＋魚介類）・・・・・・・・ 1
- ・ ブタクロール（魚介類）・・・・・・・・・・・・・・・・ 5 6
- ・ フラメトピル（暫定基準の見直し＋適用拡大＋魚介類）・ 1 3 7

各剤について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会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0308第2号

平成24年3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

ジメタメトリン

平成24年3月27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24年3月8日付け厚生労働省発食安0308第2号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくジメタメト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。

# ジメタメトリン

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

## 1. 概要

(1) 品目名：ジメタメトリン [ Dimethametryn (ISO) ]

(2) 用途：除草剤

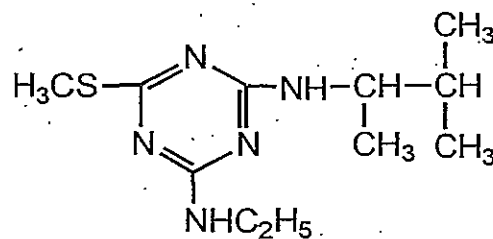
トリアジン系の除草剤である。根部及び茎葉部から吸収され、光合成電子伝達系を阻害することにより、枯死させるものと考えられている。

(3) 化学名：

(*RS*)-*N*<sup>2</sup>-(1,2-dimethylpropyl)-*N*<sup>4</sup>-ethyl-6-methylthio-1,3,5-triazine-2,4-diamine (IUPAC)

*N*-(1,2-dimethylpropyl)-*N*-ethyl-6-(methylthio)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (CAS)

(4) 構造式及び物性



|      |                                                  |
|------|--------------------------------------------------|
| 分子式  | C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> S |
| 分子量  | 255.38                                           |
| 水溶解度 | 2.02 × 10 <sup>-2</sup> g/L (20°C)               |
| 分配係数 | log <sub>10</sub> Pow = 3.20 (25°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方は以下のとおり。

国内での使用方法

(1) 0.60%ジメタメトリン・0.80%オキサジクロメホン・0.30%ピラゾスルフロンエチル・2.0%ベンゾピシクロン粒剤

| 作物名  | 適用雑草名                                                                                               | 使用時期                                                | 適用土壌           | 使用量         | 本剤の使用回数 | 使用方法     | 適用地帯                  | ジメタメトリンを含む農薬の総使用回数 |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------|-------------|---------|----------|-----------------------|--------------------|
| 移植水稲 | 水田一年生雑草及び<br>マツバイ<br>ホタルイ<br>ウリカワ<br>ミズガヤツリ<br>(北海道を除く)                                             | 移植後5日～<br>ル <sup>2</sup> エ2.5葉期<br>ただし、<br>移植後30日まで | 砂壌土<br>～<br>埴土 | 1kg/<br>10a | 1回      | 灌水<br>散布 | 全域(九州を除く)の普通期及び早期栽培地帯 | 2回<br>以内           |
|      | ヘラオモダカ<br>(北海道、東北)<br>オモダカ<br>ヒルムシロ<br>(近畿・中国・四国を除く)<br>クログワイ<br>(北海道を除く)<br>セリ<br>アオミドロ・藻類による表層はく離 | 移植後3日～<br>ル <sup>2</sup> エ2.5葉期<br>ただし、<br>移植後30日まで |                |             |         |          | 九州の普通期及び早期栽培地帯        |                    |

(2) 1.0%ジメタメトリン・1.8%シハロホップブチル・0.90%ハロスルフロンメチル  
 ・2.0%ベンゾピシクロン粒剤

| 作物名  | 適用雑草名                                                                                                                                                                                                                                | 使用時期                                       | 適用土壌           | 使用量         | 本剤の使用回数 | 使用方法     | 適用地帯                   | ジメタメトリンを含む農薬の総使用回数 |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------|-------------|---------|----------|------------------------|--------------------|
| 移植水稲 | 水田一年生雑草<br>及び<br>マツバイ<br>ホタルイ<br>ウリカワ<br>ミズガヤツリ<br>(北海道を除く)<br>ヘラオモダカ<br>(北海道、東北)<br>ヒルムシロ<br>セリ<br>オモダカ<br>キシユウスズメノ<br>ヒエ<br>(近畿・中国・四国)<br>クログワイ<br>(北海道を除く)<br>コウキヤガラ<br>(北海道、北陸を除く)<br>シズイ(東北)<br>アオミドロ・藻類<br>による表層はく離<br>(北陸を除く) | 移植後15日～<br>ノビエ3.5葉期<br>但し、収穫60日<br>前まで     | 砂壤土<br>～<br>埴土 | 1kg/<br>10a | 1回      | 灌水<br>散布 | 全域の<br>普通期及び<br>早期栽培地帯 | 2回<br>以内           |
| 直播水稲 | 水田一年生雑草<br>及び<br>マツバイ<br>ホタルイ                                                                                                                                                                                                        | 稲3葉期～<br>ノビエ3.5葉期<br>まで<br>但し、収穫60日<br>前まで | 埴土<br>～<br>埴土  |             |         |          | 全域                     |                    |

(3) 2.0%ジメタメトリン・2.7%オキサジクロメホン・1.0%ピラゾスルフロンエチル  
 ・6.7%ベンゾビスクロン粒剤

| 作物名  | 適用雑草名                                                                                     | 使用時期                                                                                         | 適用土壌       | 使用量                             | 本剤の使用回数 | 使用方法                                     | 適用地帯                      | ジメタメトリンを含む農薬の総使用回数 |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------|---------|------------------------------------------|---------------------------|--------------------|
| 移植水稲 | 水田一年生雑草<br>及び<br>マツバイ<br>ホタルイ<br>ウリカワ<br>ミズガヤツリ<br>(北海道を除く)<br>ヘラオモダカ<br>(北海道、東北)<br>オモダカ | 移植後5日～<br>ル <sup>0</sup> エ2.5葉期<br>ただし、<br>移植後30日まで                                          | 砂壤土～<br>埴土 | 小包装<br>(パック)<br>10個<br>300g/10a | 1回      | 水田に<br>小包装<br>(パック)<br>のまま<br>投げ入<br>れる。 | 全域(九州を除く)の普通期及び<br>早期栽培地帯 | 2回<br>以内           |
|      | クログワイ<br>(北海道を除く)<br>ヒルムシロ<br>シズイ(東北)<br>セリ(北陸を除く)<br>アオミドロ・藻類に<br>よる表層はく離                | 移植後3日～<br>ル <sup>0</sup> エ2.5葉期<br>ただし、<br>移植後30日まで                                          |            |                                 |         |                                          | 九州の<br>普通期及び<br>早期栽培地帯    |                    |
| 直播水稲 | 水田一年生雑草<br>及び<br>マツバイ<br>ホタルイ<br>ウリカワ<br>ミズガヤツリ<br>ヒルムシロ<br>セリ                            | 稲1葉期～<br>ル <sup>0</sup> エ2.5葉期<br>(砂壤土は<br>稲1葉期～<br>ル <sup>0</sup> エ2葉期)<br>ただし、<br>収穫75日前まで |            |                                 |         |                                          | 全域                        |                    |



(4) 1.2%ジメタメトリン・1.6%オキサジクロメホン・0.60%ピラゾスルフロンエチル・  
4.0%ベンゾビシクロン水和剤

| 作物名  | 適用雑草名                                                                                                                                                   | 使用時期                                   | 適用土壌       | 使用量           | 本剤の使用回数 | 使用方法           | 適用地帯                   | ジメタメトリンを含む農薬の総使用回数 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------|---------------|---------|----------------|------------------------|--------------------|
| 移植水稻 | 水田一年生雑草<br>及び<br>マツバイ<br>ホタルイ<br>ウリカワ<br>ミズガヤツリ<br>(北海道を除く)<br>ヘラオモダカ<br>(北海道、東北、九州)<br>クログワイ<br>(北海道を除く)<br>ヒルムシロ<br>セリ(九州を除く)<br>アオミドロ・藻類<br>による表層はく離 | 移植後5日～<br>ルビエ2.5葉期<br>ただし、<br>移植後30日まで | 砂壤土<br>～埴土 | 500ml/<br>10a | 1回      | 原液<br>湛水<br>散布 | 全域の<br>普通期及び<br>早期栽培地帯 | 2回<br>以内           |

### 3. 作物残留試験結果

#### (1) 分析の概要

##### ①分析対象の化合物

・ジメタメトリン

##### ②分析法の概要

試料からメタノール、アセトニトリル又はアセトンで抽出し、ジクロロメタン又はヘキサンに転溶する。ヘキサン/アセトニトリル分配、凝固法又はフロリジルカラム、アルミナカラムを組み合わせて精製し、ガスクロマトグラフ (FTD又はNPD) で定量する。

定量限界 0.002～0.03 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. 魚介類への推定残留量

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

##### (1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田においてのみ使用されることから、ジメタメトリンの水田 PECTier2<sup>注2)</sup>を算出したところ、0.29ppbとなった。

##### (2) 生物濃縮係数

本剤はオクタノール/水分配係数( $\log_{10}Pow$ )が3.20であり、魚類濃縮性試験が実施されていないことから、BCFについては実測値が得られていない。このため、 $\log_{10}Pow$ から、相関式( $\log_{10} BCF = 0.80 \times \log_{10} Pow - 0.52$ )を用いて110と算出された。

##### (3) 推定残留量

(1)及び(2)の結果から、ジメタメトリンの水産動植物被害予測濃度:0.29ppb、BCF:110とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.29 \text{ ppb} \times (110 \times 5) = 159.5 \text{ ppb} \approx 0.16 \text{ ppm}$$

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

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

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

#### 5. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたジメタメト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: 0.94 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: 0.0094 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、雄で睪外分泌腺及び精巢間細胞に腫瘍が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられ、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において*in vitro*試験の一部で陽性の結果が得られたが、*in vivo*小核試験では陰性の結果が得られたので、ジメタメト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。

## 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、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。

## 7. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

ジメタメトリンとする。

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、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてジメタメトリン（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ジメタメト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。

|            | TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup> |
|------------|----------------------------|
| 国民平均       | 5.6                        |
| 幼小児（1～6歳）  | 9.1                        |
| 妊婦         | 4.9                        |
| 高齢者（65歳以上） | 5.5                        |

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。

ジメタメトリン作物残留試験一覧表

| 農作物        | 試験圃場数 | 試験条件              |                         |    |         | 最大残留量 <sup>注1)</sup> (ppm)<br>【ジメタメトリン】 |
|------------|-------|-------------------|-------------------------|----|---------|-----------------------------------------|
|            |       | 剤型                | 使用量・使用方法                | 回数 | 経過日数    |                                         |
| 水稻<br>(玄米) | 2     | 1.3%粒剤            | 湛水散布<br>4kg/10a         | 1回 | 115日    | 圃場A: <0.03(#) <sup>注2)</sup>            |
|            |       |                   |                         |    | 95日     | 圃場B: <0.03(#)                           |
| 水稻<br>(玄米) | 3     | 1.1%粒剤            | 湛水散布<br>4kg/10a         | 1回 | 127日    | 圃場A: <0.01(#)                           |
|            |       |                   |                         |    | 77日     | 圃場B: <0.01(#)                           |
|            |       |                   |                         |    | 115日    | 圃場C: <0.01(#)                           |
| 水稻<br>(玄米) | 2     | 0.1%粒剤<br>+1.1%粒剤 | 湛水散布<br>3kg/10a+4kg/10a | 2回 | 94日     | 圃場A: <0.01(#)                           |
|            |       |                   |                         |    | 86日     | 圃場B: <0.01(#)                           |
|            | 2     | 1.1%粒剤<br>+1.1%粒剤 | 湛水散布<br>3kg/10a+4kg/10a | 2回 | 94日     | 圃場A: <0.01(#)                           |
|            |       |                   |                         |    | 86日     | 圃場B: <0.01(#)                           |
| 水稻<br>(玄米) | 2     | 1%フロアブル剤          | 原液湛水散布<br>1000ml/10a    | 1回 | 92日     | 圃場A: <0.01(#)                           |
|            |       |                   |                         |    | 94日     | 圃場B: <0.01(#)                           |
| 水稻<br>(玄米) | 2     | 1%粒剤              | 湛水散布<br>1kg/10a         | 2回 | 59, 73日 | 圃場A: <0.01(2回, 59日)                     |
|            |       |                   |                         |    | 61, 75日 | 圃場B: <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、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

| 食品名       | 基準値<br>案<br>ppm | 基準値<br>現行<br>ppm | 登録<br>有無 | 参考基準値           |                  | 作物残留試験成績等<br>ppm |
|-----------|-----------------|------------------|----------|-----------------|------------------|------------------|
|           |                 |                  |          | 国際<br>基準<br>ppm | 外国<br>基準値<br>ppm |                  |
| 米(玄米をいう。) | 0.05            | 0.1              | ○        |                 |                  | <0.01,<0.01      |
| 魚介類       | 0.2             |                  | 申        |                 |                  | 推:0.16           |

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。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(別紙3)

ジメタメトリン推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

| 食品名        | 基準値案<br>(ppm) | 国民平均<br>TMDI | 幼小児<br>(1~6歳)<br>TMDI | 妊婦<br>TMDI | 高齢者<br>(65歳以上)<br>TMDI |
|------------|---------------|--------------|-----------------------|------------|------------------------|
| 米 (玄米をいう。) | 0.05          | 9.3          | 4.9                   | 7.0        | 9.4                    |
| 魚介類        | 0.2           | 18.8         | 8.6                   | 18.8       | 18.8                   |
| 計          |               | 28.1         | 13.4                  | 25.8       | 28.3                   |
| ADI比 (%)   |               | 5.6          | 9.1                   | 4.9        | 5.5                    |

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

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参考)

これまでの経緯

- 昭和50年12月26日 初回農薬登録  
平成17年11月29日 残留農薬基準告示  
平成19年8月2日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼(魚介類)  
平成19年10月30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12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24年3月8日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成24年3月19日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 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  
鱈渕 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)

ジメタメリン

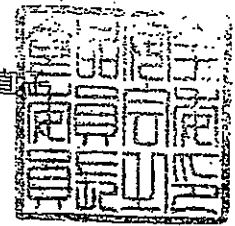
| 食品名       | 残留基準値 |
|-----------|-------|
|           | ppm   |
| 米(玄米をいう。) | 0.05  |
| 魚介類       | 0.2   |



府食第 1005 号  
平成 23 年 12 月 22 日

厚生労働大臣  
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 10 月 30 日付け厚生労働省発食安第 1030002 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたジメタメト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

ジメタメトリンの一日摂取許容量を 0.0094 mg/kg 体重/日と設定する。

# 農薬評価書

## ジメタメトリン

2011年12月

食品安全委員会

## 目次

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| ○ 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  |
| <br>                          |    |
| 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  |
| <br>                          |    |
| II. 安全性に係る試験の概要               | 9  |
| 1. 動物体内運命試験                   | 9  |
| (1) 吸収                        | 9  |
| (2) 分布                        | 9  |
| (3) 代謝                        | 10 |
| (4) 排泄                        | 11 |
| 2. 植物体内運命試験 (水稻)              | 11 |
| 3. 土壌中運命試験                    | 12 |
| (1) 好氣的湛水土壌中運命試験              | 12 |
| (2) 好氣的土壌中運命試験                | 12 |
| (3) 土壌吸着試験                    | 13 |
| 4. 水中運命試験                     | 13 |
| (1) 加水分解試験                    | 13 |
| (2) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水)        | 13 |
| 5. 土壌残留試験                     | 14 |
| 6. 作物等残留試験                    | 14 |
| (1) 作物残留試験                    | 14 |
| (2) 魚介類における最大推定残留値            | 15 |
| 7. 一般薬理試験                     | 15 |
| 8. 急性毒性試験                     | 16 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験       | 17 |
| 10. 亜急性毒性試験                   | 17 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①<参考資料> | 17 |

|                                            |    |
|--------------------------------------------|----|
| (2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②<参考資料> .....       | 18 |
| (3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料> .....        | 18 |
| (4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料> .....         | 18 |
| (5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) .....             | 18 |
| 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....                   | 18 |
| (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) .....                  | 18 |
| (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) .....          | 19 |
| (3) 18 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) .....        | 21 |
| 1 2. 生殖発生毒性試験.....                         | 21 |
| (1) 2 世代繁殖試験 (ラット) .....                   | 21 |
| (2) 発生毒性試験 (ラット) .....                     | 22 |
| (3) 発生毒性試験 (ウサギ) .....                     | 22 |
| 1 3. 遺伝毒性試験.....                           | 23 |
| 1 4. その他の試験.....                           | 24 |
| (1) 肝発がん中期イニシエーション検索試験 (ラット) .....         | 29 |
| (2) 腺外分泌腺における細胞増殖能の評価 (ラット) .....          | 27 |
| (3) 下垂体-精巣内分泌系に対する影響 (ラット) .....           | 24 |
| (4) 腺臓及び精巣に対する細胞増殖能の検討 (ラット) .....         | 25 |
| (5) 腺外分泌腺中期発がん性 (発がんプロモーター) 試験 (ラット) ..... | 28 |
| III. 食品健康影響評価.....                         | 31 |
| ・別紙 1 : 代謝物/分解物略称 .....                    | 35 |
| ・別紙 2 : 検査値等略称 .....                       | 36 |
| ・参照 .....                                  | 38 |

### <審議の経緯>

- 1975年 12月 26日 初回農薬登録  
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)  
2007年 8月 2日 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼 (魚介類)  
2007年 10月 30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 1030002 号)、関係書類の接受 (参照 2、3)  
2007年 11月 1日 第 213 回食品安全委員会 (要請事項説明)  
2007年 11月 12日 第 9 回農薬専門調査会確認評価第三部会  
2010年 3月 31日 追加資料受理 (参照 4~6)  
2010年 9月 3日 第 2 回農薬専門調査会評価第二部会  
2011年 6月 16日 追加資料受理 (参照 7、8)  
2011年 10月 21日 第 77 回農薬専門調査会幹事会  
2011年 11月 10日 第 406 回食品安全委員会 (報告)  
2011年 11月 10日 から 12月 9日 まで 国民からの御意見・情報の募集  
2011年 12月 15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 12月 22日 第 413 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          |

\*: 2009年7月9日から

\*: 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>

(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  
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  
西川秋佳

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

(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  
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

\*: 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  
赤池昭紀  
浅野 哲\*\*  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二

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

平塚 明  
福井義浩  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
増村健一\*\*  
松本清司  
柳井徳磨

太田敏博  
小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
桑形麻樹子\*\*\*  
小林裕子  
三枝順三

長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄  
八田稔久

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

\*\*\* : 2011年6月23日から



## 要 約

トリアジン系除草剤である「ジメタメトリン」(CAS No. 22936-75-0)について、農薬抄録等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、急性毒性(ラット)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(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)、遺伝毒性等の試験成績である。

ラット、マウス及びイヌを用いた90日間亜急性毒性試験[10.(1)~(4)]は、実施された年代も古く、内容的に信頼性に欠けるものがあることから、評価に用いることは出来ないと判断し、参考資料とした。このため、評価に当たり、ラット、マウス及びイヌに対する亜急性影響に関するデータが不足したが、食品安全委員会はGLPで実施された長期間の毒性試験(ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験、マウスを用いた18カ月間慢性毒性/発がん性試験及びイヌを用いた1年間慢性毒性試験)で得られた結果を勘案すれば、評価は可能であると判断した。

試験結果から、ジメタメトリン投与による影響は、主に肝臓(単細胞壊死等)、腎臓(尿細管上皮色素沈着等)及び膵臓(外分泌腺空胞化等)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、ラットの膵臓外分泌腺及び精巣間細胞の腫瘍が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験の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0.94 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0.0094 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ジメタメトリン

英名：dimethametryn (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-N<sup>2</sup>-(1,2-ジメチルプロピル)-N<sup>4</sup>-エチル-6-メチルチオ-1,3,5-  
トリアジン-2,4-ジアミン

英名：(RS)-N<sup>2</sup>-(1,2-dimethylpropyl)-N<sup>4</sup>-ethyl-6-methylthio-1,3,5-  
triazine-2,4-diamine

CAS (No. 22936-75-0)

和名：N<sup>2</sup>-(1,2-ジメチルプロピル)-N<sup>4</sup>-エチル-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-  
2,4-ジアミン

英名：N<sup>2</sup>-(1,2-dimethylpropyl)-N<sup>4</sup>-ethyl-6-(methylthio)-1,3,5-triazine-  
2,4-diamine

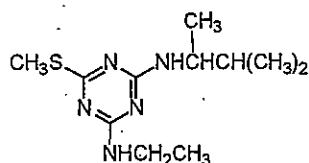
### 4. 分子式

C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>S

### 5. 分子量

255.38

### 6. 構造式



R : S = 1 : 1

### 7. 開発の経緯

ジメタメトリンは、スイス国チバ社（現シンジェンタ社）が開発したトリアジン系除草剤であり、水田雑草のコナギ、アゼナ等の広葉雑草や、藻類による表層剥離に卓効を示す。作用機構は、雑草の根部及び茎葉部から吸収され、光合成電子伝達系を阻害することにより枯死させるものと考えられている。

我が国では 1975 年に農薬登録されている。なお、ジメタメトリン原体の所有権は、日産化学工業株式会社がシンジェンタジャパン株式会社より 2004 年 8 月 31 日付けで継承している。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。さらに、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

（参照 4～8）

各種運命試験 [II. 1～4] は、ジメタメトリンのトリアジン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「 $^{14}\text{C}$ -ジメタメトリン」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ジメタメトリンに換算した。代謝物/分解物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 3 匹）に  $^{14}\text{C}$ -ジメタメトリンを 0.5 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

ジメタメトリンの吸収は速やかであり、雌雄の低用量群において、全血中放射能は投与 8 時間後に  $C_{\max}$  に達し、 $T_{1/2}$  は 187～229 時間であった。高用量群では、 $T_{\max}$  が低用量群と比べ若干遅く投与 12 時間後であったが、概ね低用量群と類似した濃度推移がみられた。（参照 4）

表 1 薬物動態学的パラメータ

| 投与量                                                  | 0.5 mg/kg 体重 |      | 100 mg/kg 体重 |       |
|------------------------------------------------------|--------------|------|--------------|-------|
|                                                      | 雄            | 雌    | 雄            | 雌     |
| $T_{\max}$ (hr)                                      | 8            | 8    | 12           | 12    |
| $C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )                      | 0.10         | 0.14 | 17.8         | 26.1  |
| $T_{1/2}$ (hr)                                       | 229          | 187  | 179          | 154   |
| $\text{AUC}_{168}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$ ) | 12           | 19   | 2,080        | 3,290 |

##### ② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (4) ②] における尿中及び胆汁中排泄率並びに組織残留量から計算された吸収率は、80.6～87.4%であった。（参照 4）

#### (2) 分布

##### ① 体内分布-1

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に  $^{14}\text{C}$ -ジメタメトリンを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後では、低用量及び高用量群の雌雄ともに血球での残留が最も高

く、低用量群の雄で 0.103  $\mu\text{g/g}$ 、雌で 0.162  $\mu\text{g/g}$ 、高用量群の雄で 23.7  $\mu\text{g/g}$ 、雌で 29.8  $\mu\text{g/g}$  であった。次いで全血で高く、低用量群の雄で 0.084  $\mu\text{g/g}$ 、雌で 0.105  $\mu\text{g/g}$ 、高用量群の雄で 14.7  $\mu\text{g/g}$ 、雌で 19.3  $\mu\text{g/g}$  であった。

それ以外の組織では、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓及び副腎に比較的高濃度の残留がみられた。血漿への残留は、ほとんどみられなかった。(参照 4)

## ② 体内分布-2

SD ラット (一群雄 12 匹) に  $^{14}\text{C}$ -ジメタメトリンを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

低用量群の投与 8 時間後 ( $T_{\text{max}}$  付近) では、血球での残留放射能濃度が最も高く (0.165  $\mu\text{g/g}$ )、次いで全血 (0.111  $\mu\text{g/g}$ )、肝臓 (0.104  $\mu\text{g/g}$ ) 及び腎臓 (0.102  $\mu\text{g/g}$ ) で比較的高濃度であった。投与 144 時間後でも血球での残留放射能濃度が最も高く (0.093  $\mu\text{g/g}$ )、次いで全血 (0.074  $\mu\text{g/g}$ )、肺 (0.012  $\mu\text{g/g}$ ) 及び肝臓 (0.012  $\mu\text{g/g}$ ) で比較的高濃度であった。

高用量群の投与 12 時間後 ( $T_{\text{max}}$  付近) では、血球での残留放射能濃度が最も高く (18.6  $\mu\text{g/g}$ )、次いで腎臓 (16.4  $\mu\text{g/g}$ )、肝臓 (15.3  $\mu\text{g/g}$ ) 及び全血 (14.3  $\mu\text{g/g}$ ) で比較的高濃度であった。投与 168 時間後でも血球の残留放射能濃度が最も高く (19.6  $\mu\text{g/g}$ )、次いで全血 (13.2  $\mu\text{g/g}$ ) において比較的高濃度の残留が認められた。(参照 4)

## (3) 代謝

### ① 代謝物同定・定量-1

排泄試験 [1. (4)] で得られた投与後 48 時間の糞及び尿並びに投与後 42 時間の胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中では親化合物が 0.4~9.9% TAR、代謝物 B が 2.2~4.0% TAR、尿中からは数種類の未同定代謝物、胆汁中では B、J、K、L、M、O 及び P がそれぞれ 0.2~0.8% TAR 検出された。尿及び胆汁中からは親化合物は検出されなかった。(参照 4)

### ② 代謝物同定・定量-2

TifRAIf ラット (一群雄 18 匹) に  $^{14}\text{C}$ -ジメタメトリンを 25 mg/kg 体重で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 72 時間までの尿中では代謝物 B、H、I、J、M、O、Q 及び T がそれぞれ最大で <1~8% TAR、糞中では親化合物、C、M、Q、R、S 及び V がそれぞれ 0.02~1.7% TAR 検出された。(参照 4)

#### (4) 排泄

##### ① 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5～12 匹）に  $^{14}\text{C}$ -ジメタメトリンを低用量又は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。

投与後 168 時間の糞及び尿中排泄は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、ジメタメトリンの主要排泄経路は糞中であつた。投与後 168 時間の総排泄量（尿、糞、呼気及びケージ洗浄液中排泄の合計）は 96.2～99.4%TAR であつた。（参照 4）

表 2 投与後 168 時間の糞及び尿中排泄率 (%TAR)

| 投与量 | 0.5 mg/kg 体重 |      | 100 mg/kg 体重 |      |
|-----|--------------|------|--------------|------|
|     | 雄            | 雌    | 雄            | 雌    |
| 糞   | 70.8         | 60.4 | 70.9         | 63.7 |
| 尿   | 27.5         | 34.1 | 23.6         | 30.7 |

注) 尿の値はケージ洗浄液を含まず。

##### ② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄 4 匹）に  $^{14}\text{C}$ -ジメタメトリンを低用量又は高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 48 時間の糞、尿及び胆汁中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 48 時間の総排泄（糞、尿、胆汁及びケージ洗浄液中の合計）は 99.9～106%TAR であつた。（参照 4）

表 3 投与後 48 時間の糞、尿及び胆汁中排泄率 (%TAR)

| 投与量       | 0.5 mg/kg 体重 |      |      | 100 mg/kg 体重 |      |     |
|-----------|--------------|------|------|--------------|------|-----|
|           | 雄            |      |      |              |      |     |
| 性別        |              |      |      |              |      |     |
| 試料        | 糞            | 尿    | 胆汁   | 糞            | 尿    | 胆汁  |
| 投与後 48 時間 | 15.1         | 47.6 | 31.5 | 11.2         | 72.2 | 6.2 |

注) 尿の値はケージ洗浄液を含まず。

## 2. 植物体内運命試験（水稻）

移植 2 週間後の水稻（品種：豊年早生）が入ったポットの表面水に、 $^{14}\text{C}$ -ジメタメトリンを含む水溶液を 400 g ai/ha となるように添加し、処理 66 日後に茎葉部及び根部を、処理 129 日後（収穫期）に茎葉部、根部、もみ殻及び玄米を検体として採取し、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能濃度は、茎葉部では処理 66 日後に 0.60 mg/kg (2.4%TAR) であつたが、収穫期には 1.37 mg/kg (5.2%TAR) と増加した。収穫期の玄米中では 0.088

mg/kg (0.05% TAR) が検出された。放射能の玄米への移行性は低く、1% TRR 未満であった。

茎葉部では、処理 66 日後に親化合物が 13.5% TRR、代謝物として B、D、E、F、G 及び N がそれぞれ 1.9~2.6% TRR、収穫期には親化合物が 8.3% TRR、代謝物として B、D、E、F、G 及び N がそれぞれ 1.1~5.6% TRR 検出された。

玄米中では、玄米中放射能の 60% TRR が未抽出残渣であり、有機相画分に 0.14% TRR (0.015 mg/kg)、水相画分に 0.19% TRR (0.020 mg/kg) が分配された。

水稻における主要代謝経路は、メチルチオ基の酸化 (C)、N-アルキル基の水酸化 (N) 及び N-脱エチル化 (B) であった。他には D、E、F 及び G 等の生成が認められた。(参照 4)

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壤中運命試験

埴壤土 (福岡) に  $^{14}\text{C}$ -ジメタメトリンを 1.0 mg/kg 乾土となるように添加し、25°C の暗条件下で 180 日間インキュベートする好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

水相からは親化合物が処理直後に 85.8% TAR 検出されたが、処理 180 日後には 1.1% TAR に減少した。分解物としては B、C 及び Y が最大でそれぞれ 1.6% TAR (処理 32 日後)、3.4% TAR (処理直後) 及び 1.5% TAR (処理 32 日後) 検出されたが、処理 180 日後にはすべての分解物が 0.5% TAR 未満に減少した。

土壌抽出液からは、処理 119 日後に親化合物が最大の 72.0% TAR 検出され、処理 180 日後には 60.6% TAR に減少した。分解物としては水相と同様に B、C 及び Y が最大でそれぞれ 1.9% TAR (処理 60 日後)、0.9% TAR (処理 3 日後) 及び 1.4% TAR (処理 60 日後) 検出されたが、処理 180 日後にはそれぞれ 1.4、0.4 及び 0.4% TAR となった。 $^{14}\text{CO}_2$  は最大で処理 180 日後に 0.3% TAR 検出された。

非抽出性放射能は、添加直後の 3.2% TAR から処理 180 日後の 33.4% TAR まで時間の経過とともに増加した。ジメタメトリンの好氣的湛水土壤中条件における水相からの消失は速やかであり、推定半減期は 1.7 日であった。一方、水相と土壌中を合わせた推定半減期は 545 日であった。(参照 4)

#### (2) 好氣的土壌中運命試験

砂壤土 (福島) に  $^{14}\text{C}$ -ジメタメトリンを 1.0 mg/kg 乾土となるように添加し、25°C の暗条件下で 181 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

処理直後には親化合物が 94.3% TAR 以上検出されたが、試験終了時 (処理 181 日後) には 1.3% TAR まで減少した。分解物としては B、C 及び E が最大でそれぞれ 2.1% TAR (処理 14 日後)、9.3% TAR (処理 14 日後) 及び 28.9% TAR (試

験終了時) 検出された。B 及び C は試験終了時にそれぞれ 0.4 及び 0.3% TAR まで減少した。E は時間とともに増加する傾向であった。 $^{14}\text{CO}_2$  は試験終了時に 6.8% TAR 検出された。

非抽出性放射能は、処理直後の 6.0% TAR から試験終了時の 41.1% TAR まで時間の経過とともに増加した。放射能の大部分はヒューミン画分 (23% TAR) 及びフルボ酸画分 (13.6% TAR) に検出された。

ジメタメトリンの好氣的土壤中における推定半減期は 28 日であった。

好氣的土壤中におけるジメタメトリンの主要分解経路は、メチルチオ基の S 酸化に伴うトリアジン環の水酸化 (E)、続いて極性中間分解物を經由した  $\text{CO}_2$  への無機化と考えられた。(参照 4)

### (3) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [軽埴土 (宮城及び新潟)、埴壤土 (高知) 及び砂壤土 (宮崎)] 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 7.76~271 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 641~8,040 であった。(参照 4)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

非標識ジメタメトリンを pH 5 (フタル酸緩衝液)、7 (リン酸緩衝液) 及び 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 10 mg/L となるように添加し、30、50 及び 70°C の遮光下で 28 日間インキュベートし、ジメタメトリンの加水分解試験が実施された。

各温度及び各緩衝液中において、ジメタメトリンは処理 28 日後に 92% 以上検出され、加水分解に対し安定であることが確認された。(参照 4)

### (2) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水)

$^{14}\text{C}$ -ジメタメトリンを滅菌蒸留水 (pH 7.7) 及び滅菌自然水 (英国、河川水、pH 7.2) に 1 mg/L の用量で添加し、25°C でキセノンアークランプ光 (光強度: 432 W/m<sup>2</sup>、波長: 300~800 nm) を 7 日間照射する水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水中において、ジメタメトリンは試験終了時 (処理 7 日後) に 92.7% TAR 存在し、推定半減期は 89 日であった。これは、東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると 496 日であった。一方、滅菌自然水中では、処理直後の 99% TAR から試験終了時の約 74.9% TAR まで経時的に減少した。これは、滅菌自然水中に存在する光増感物質の影響により、試験終了時の残留量が滅菌蒸留水よりも低下したものと考えられた。推定半減期は 19 日であった。これは、東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると 104 日であった。



滅菌蒸留水中から検出された分解物は B、C、E 及び Y であり、それぞれ 0.4 ~ 1.7% TAR 検出された。

滅菌自然水からも同様に B、C、E 及び Y が検出された。分解物 B、E 及び Y は増加傾向にあり、試験終了時にそれぞれ最大値 9.1、2.4 及び 6.1% TAR を示した。C は処理 6 日後に最大値 2.2% TAR を示した。

$^{14}\text{CO}_2$  の発生は、滅菌蒸留水中で 0.1% TAR であり、滅菌自然水中では検出されなかった。(参照 4)

## 5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土(青森、秋田及び福井)及び火山灰土・埴土(茨城)を用いて、ジメタメトリンを分析対象化合物とした土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施された。結果は表 4 に示されている。(参照 4)

表 4 土壌残留試験成績

| 試験    | 濃度*         | 土壌      | 推定半減期(日) |
|-------|-------------|---------|----------|
|       |             |         | ジメタメトリン  |
| 容器内試験 | 1.0 mg/kg   | 沖積土・埴壤土 | 50       |
|       |             | 火山灰土・埴土 | 60       |
| 圃場試験  | 520 g ai/ha | 沖積土・埴壤土 | 17       |
|       |             | 沖積土・埴壤土 | 30       |

\*容器内試験で純品、圃場試験で 1.3% 粒剤を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻を用いて、ジメタメトリンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は表 5 に示されている。可食部(玄米)において、ジメタメトリンは定量限界未満であった。(参照 4)

表 5 作物残留試験成績

| 作物名<br>(分析部位)<br>実施年 | 試験<br>圃場数 | 使用量<br>(g ai/ha) | 回数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値 (mg/kg) |        |
|----------------------|-----------|------------------|-----------|------------|-------------|--------|
|                      |           |                  |           |            | ジメタメトリン     |        |
|                      |           |                  |           |            | 最高値         | 平均値    |
| 水稻(玄米)<br>1972年      | 2         | 520 <sup>G</sup> | 1         | 95-115     | <0.03       | <0.02  |
| 水稻(縮わら)<br>1972年     | 2         | 520 <sup>G</sup> | 1         | 95-115     | <0.1        | 0.06*  |
| 水稻(玄米)<br>1976年      | 3         | 440 <sup>G</sup> | 1         | 77-127     | <0.01       | <0.006 |

| 作物名<br>(分析部位)<br>実施年 | 試験<br>圃場数 | 使用量<br>(g ai/ha)                   | 回数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値 (mg/kg) |        |
|----------------------|-----------|------------------------------------|-----------|------------|-------------|--------|
|                      |           |                                    |           |            | ジメタメトリン     |        |
|                      |           |                                    |           |            | 最高値         | 平均値    |
| 水稻(稲わら)<br>1976年     | 3         | 440 <sup>G</sup>                   | 1         | 77-127     | 0.056       | 0.034* |
| 水稻(玄米)<br>1987年      | 2         | 30 <sup>G</sup> +440 <sup>G</sup>  | 2         | 86-94      | <0.01       | <0.01  |
| 水稻(玄米)<br>1987年      | 2         | 330 <sup>G</sup> +440 <sup>G</sup> | 2         | 86-94      | <0.01       | <0.01  |
| 水稻(稲わら)<br>1987年     | 2         | 30 <sup>G</sup> +440 <sup>G</sup>  | 2         | 86-94      | 0.08        | 0.05   |
| 水稻(稲わら)<br>1987年     | 2         | 330 <sup>G</sup> +440 <sup>G</sup> | 2         | 86-94      | 0.13        | 0.09   |
| 水稻(玄米)<br>1998年      | 2         | 100 <sup>SC</sup>                  | 1         | 92-94      | <0.01       | <0.01  |
| 水稻(稲わら)<br>1998年     | 2         | 100 <sup>SC</sup>                  | 1         | 92-94      | <0.02       | <0.02  |

注) G: 粒剤、SC: フロアブル剤

- ・複数の試験機関で定量限界が異なる場合の最高値は大きい値を示した(例えばA機関で0.02定量され、B機関で<0.1の場合、<0.1とした)。
- ・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定量したものと計算し、(\*)印を付した。
- ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

## (2) 魚介類における最大推定残留値

ジメタメトリンの公共用水域における環境中予測濃度(PEC)及び生物濃縮係数(BCF)を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ジメタメトリンのPECは0.29 ppb、BCFは110、魚介類における最大推定残留値は0.16 mg/kgであった。

## 7. 一般薬理試験

ラット、マウス、イヌ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6に示されている。(参照4)

表6 一般薬理試験概要

| 試験項目        |                                                        | 動物種                                                                      | 動物数<br>/群                  | 投与量<br>(mg/kg)<br>(投与経路)                                                      | 最大<br>無作用量<br>(mg/kg 体重)                                                                                            | 最小<br>作用量<br>(mg/kg 体重) | 結果の概要                                                   |                                                                                                                                            |
|-------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中枢神経系       | 筋弛緩作用<br>／<br>運動協調性                                    | ロータ<br>ロッド法                                                              | ICR<br>マウス                 | 雄 10～11                                                                       | 0, 100, 300,<br>1,000, 3,000<br>(経口)                                                                                | 100                     | 300                                                     | 有意な落下例の増加                                                                                                                                  |
|             |                                                        | 斜板法                                                                      | ICR<br>マウス                 | 雄 12                                                                          | 0, 300,<br>1,000, 3,000<br>(経口)                                                                                     | 1,000                   | 3,000                                                   | 有意な落下例の増加                                                                                                                                  |
|             |                                                        | ヘキソ<br>バルビツール<br>睡眠                                                      | ICR<br>マウス                 | 雄 10                                                                          | 0, 100,<br>300, 1,000<br>(経口)                                                                                       | 300                     | 1,000                                                   | 睡眠時間延長                                                                                                                                     |
| 呼吸・<br>循環器系 | 呼吸数、<br>心拍数、<br>血圧、心電図<br>血流量、<br>AChの降圧作用、<br>NEの昇圧作用 | 雑種<br>イヌ                                                                 | 雌雄 4<br><br>(予備試験)<br>雌雄 2 | 0, 3,000<br>(腹腔内)<br><br>10, 30, 100,<br>300, 1,000,<br>3,000, 5,000<br>(腹腔内) | 30*                                                                                                                 | 100*                    | 呼吸数及び心拍数増加、<br>血圧及び血流量減少<br><br>ACh及びNEによる降圧<br>及び昇圧の抑制 |                                                                                                                                            |
| 自律神経系       | 摘出<br>回腸                                               | 単独作用<br>-----<br>ACh収縮<br>作用に及ぼす<br>影響<br>-----<br>His収縮<br>作用に及ぼす<br>影響 | Hartley<br>モルモット           | 雄 4                                                                           | 1×10 <sup>-6</sup> 、<br>1×10 <sup>-5</sup> 、<br>1×10 <sup>-4</sup> 、<br>1×10 <sup>-3</sup> M<br>( <i>in vitro</i> ) | 1×10 <sup>-6</sup> M    | 1×10 <sup>-5</sup> M                                    | 影響なし<br>-----<br>1×10 <sup>-4</sup> M 投与群で ACh<br>作用を軽度に抑制<br>-----<br>1×10 <sup>-5</sup> 及び1×10 <sup>-4</sup> M 投<br>与群で His 作用を有意に<br>抑制 |
|             | 摘出<br>子宮                                               | 単独作用<br>-----<br>オキシトシン<br>収縮作用                                          | Wistar<br>ラット              | 雌 4                                                                           | 1×10 <sup>-6</sup> 、<br>1×10 <sup>-5</sup> 、<br>1×10 <sup>-4</sup> 、<br>1×10 <sup>-3</sup> M<br>( <i>in vitro</i> ) | 1×10 <sup>-5</sup> M    | 1×10 <sup>-4</sup> M                                    | 影響なし<br>-----<br>1×10 <sup>-4</sup> M 投与群でオキシ<br>トシン作用を有意に抑制                                                                               |
| 消化器系        | 腸管<br>輸送能                                              | ICR<br>マウス                                                               | 雄 10                       | 0, 100,<br>300, 1,000<br>(経口)                                                 | 1,000                                                                                                               | —                       | 影響なし                                                    |                                                                                                                                            |

ACh : アセチルコリン His : ヒスタミン NE : ノルエピネフリン

\* : 予備試験の結果から引用。

— : 最小作用量が設定できない。

・溶媒は、*in vitro* の試験では Tween80 含有生理食塩水、その他の試験ではコーン油が用いられた。

## 8. 急性毒性試験

ジメタメトリン原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 7 に示されている。

(参照 4)

表 7 急性毒性試験概要

| 投与経路 | 動物種                    | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |        | 観察された症状                                                              |
|------|------------------------|-----------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------|
|      |                        | 雄                           | 雌      |                                                                      |
| 経口   | Wistar ラット<br>雌雄各 8 匹  | 2,560                       | 2,120  | 自発運動低下、筋緊張低下、脱力状態、伏臥、衰弱、横臥、閉眼、流涙、流涎及び失禁<br>雌雄とも 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| 経口   | SD ラット<br>雌雄各 10 匹     | 2,240                       | 1,980  | 嘔吐、流涎、流涙、軽度の全身痙攣及び運動能低下<br>雌雄とも 1,500 mg/kg 体重以上で死亡例                 |
| 経皮   | SD ラット<br>雌雄各 10 匹     | >2,000                      | >2,000 | 症状及び死亡例なし                                                            |
| 経皮   | Wistar ラット<br>雌雄各 10 匹 | >5,000                      | >5,000 | 軽度の鼻出血<br>死亡例なし                                                      |

#### 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

イングリッシュシルバーウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼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 7)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。中等度の皮膚感作性が認められた。(参照 4)

#### 10. 亜急性毒性試験<sup>1</sup>

ラット、マウス及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10.(1)~(4)]は、実施された年代も古く、内容的に信頼性に欠けることから、食品安全委員会は、評価に用いることは出来ないと判断し、参考資料とした。

##### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①<参考資料>

Wistar ラット (一群雌雄各 20 匹<sup>2</sup>) を用いた強制経口 (原体: 0、50、100、200 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。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎糸球体浮腫様腫脹等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4)

<sup>1</sup> 農薬抄録に記載された試験成績のうち、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 (1975 年) 及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験 (1975 年) は、過去にデータ捏造が指摘された試験機関での試験成績であり信頼性に欠けるものがあることから、食品安全委員会は評価の対象としなかった。

<sup>2</sup> 血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査については、試験 30 日に 5 匹、90 日に 10 匹の計 15 匹を無作為に抽出して実施された。

## (2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②<参考資料>

Tif.RAI ラット(一群雌雄各 20~25 匹)を用いた混餌(原体:0、100、300 及び 1,000 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、1,000 ppm 投与群の雌雄で ALP 上昇、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 300 ppm(雄:25.0 mg/kg 体重/日、雌:27.7 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 4)

## (3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)<参考資料>

ddY マウス(一群雌雄各 20 匹<sup>2)</sup>)を用いた混餌(原体:0、75、150、300 及び 600 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、600 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓での細胞浸潤が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 7)

## (4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)<参考資料>

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた混餌(原体:0、100、300 及び 1,000 ppm)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、最高用量の 1,000 ppm 投与群でも投与に関連した毒性所見が認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm(雄:27 mg/kg 体重/日、雌:31 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 4)

## (5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、400、1,200 及び 3,500 ppm)投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、1,200 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少及び食餌効率低下が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm(雄:21.8 mg/kg 体重/日、雌:25.0 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 4)

## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験<sup>3)</sup>

### (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた混餌(原体:0、50、500 及び 3,500 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 8 に示されている。

<sup>3)</sup> 農薬抄録に記載された試験成績のうち、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(1979 年)及びマウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(1979 年)は、過去にデータ捏造が指摘された試験機関での試験成績であり信頼性に欠けるものがあることから、食品安全委員会は評価の対象としなかった。

本試験において、3,500 ppm 投与群の雌雄で RBC、Hb、Ht、HDW 及び MCHC 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄：14.4 mg/kg 体重/日、雌：16.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

表 8 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

| 投与群        | 雄                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 雌                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3,500 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(1匹)</li> <li>・攻撃性、流涎、振戦、威嚇咀嚼行動</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・RBC、Hb、Ht、HDW 及び MCHC 減少</li> <li>・MCV 増加</li> <li>・網赤血球数増加</li> <li>・PT 短縮</li> <li>・TP、Alb、T.Chol、リン脂質及びカルシウム減少</li> <li>・塩素増加</li> <li>・AST、ALT 及び ALP 上昇</li> <li>・GGT 上昇</li> <li>・尿素減少</li> <li>・肝壊死、肝胆管線維化、肝クッパー細胞色素沈着(ヘモジデリン)、肝単細胞壊死、肝炎症性細胞浸潤</li> <li>・腎尿細管上皮細胞色素沈着</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・RBC、Hb、Ht、HDW 及び MCHC 減少</li> <li>・MCV 増加</li> <li>・好酸球数減少傾向</li> <li>・PT 短縮</li> <li>・TP、Alb、T.Chol、リン脂質及びカルシウム減少</li> <li>・塩素増加</li> <li>・AST、ALT 及び ALP 上昇</li> <li>・Glu 減少</li> <li>・肝及び腎比重量<sup>4</sup>上昇</li> <li>・肝クッパー細胞色素沈着(ヘモジデリン)、肝単細胞壊死、肝炎症性細胞浸潤</li> <li>・腎尿細管上皮細胞色素沈着</li> </ul> |
| 500 ppm 以下 | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

#### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 80 匹)を用いた混餌(原体:0、25、250 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。

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 9、膵外分泌腺及び精巢間細胞における腫瘍性病変の発生頻度は表 10 に示されている。

250 ppm 以上投与群の雄で膵外分泌腺の腺腫、2,500 ppm 投与群の雄で精巢間細胞過形成及び良性腫瘍が有意に増加した。

本試験において、250 ppm 群の雄で膵絶対及び比重量増加等、雌で肝リポフスチン沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm (雄：0.94 mg/kg 体重/日、雌：1.09 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

<sup>4</sup> 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

表9 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

| 投与群        | 雄                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 雌                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2,500 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・食餌効率低下</li> <li>・RBC、Hb、Ht、単球比及び大型非染色細胞比低下</li> <li>・ALP 上昇</li> <li>・肝及び腎比重量増加</li> <li>・精巣間細胞過形成</li> <li>・肺胞泡沫細胞集簇</li> <li>・胃腺拡張</li> <li>・膵外分泌腺空胞化</li> <li>・腎小膿瘍</li> <li>・肝リポフスチン沈着</li> <li>・腎尿細管ヘモジデリンを含む色素沈着</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・食餌効率低下</li> <li>・RBC、Hb、Ht、単球比及び大型非染色細胞比低下</li> <li>・ALP、Cre 及び尿素値上昇</li> <li>・肝、腎及び脾比重量増加</li> <li>・膵絶対及び比重量増加</li> <li>・肝嚢胞増加</li> <li>・脾ヘモジデリン沈着</li> <li>・肝胆管嚢胞</li> <li>・腎尿細管萎縮</li> <li>・腎盂上皮過形成</li> <li>・副腎セロイド沈着</li> <li>・肺胞泡沫細胞集簇</li> <li>・胃腺拡張</li> <li>・膵外分泌腺空胞化</li> <li>・腎小膿瘍</li> </ul> |
| 250 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・膵絶対及び比重量増加</li> </ul>                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝リポフスチン沈着</li> <li>・腎尿細管ヘモジデリンを含む色素沈着</li> <li>・慢性進行性腎症</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                        |
| 25 ppm     | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

表10 膵外分泌腺及び精巣間細胞における腫瘍性病変の発生頻度

| 性別        |      | 雄  |    |                 |                 |        |
|-----------|------|----|----|-----------------|-----------------|--------|
| 投与量 (ppm) |      | 0  | 25 | 250             | 2,500           | 背景データ  |
| 検査動物数     |      | 78 | 80 | 78              | 80              | —      |
| 膵外分泌部     | 過形成  | 15 | 21 | 19              | 11              | —      |
|           | 腺腫   | 3  | 1  | 18 <sup>▲</sup> | 12 <sup>↑</sup> | —      |
|           | 腺癌   | 0  | 0  | 3               | 0               | 2/50*  |
|           | 合計   | 18 | 22 | 40              | 23              | 18/67* |
| 検査動物数     |      | 80 | 80 | 80              | 80              | 80     |
| 精巣間細胞     | 過形成  | 7  | 4  | 6               | 16 <sup>▲</sup> | —      |
|           | 良性腫瘍 | 4  | 0  | 0               | 9 <sup>▲</sup>  | —      |
|           | 合計   | 11 | 4  | 6               | 25              | 8/80*  |

\*：所見のみられた動物数/検査動物数  
<sup>↑↓</sup>：p<0.05、<sup>▲</sup>：p<0.01 (Petoの方法)

### (3) 18 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

Tif : MAGf マウス (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、300 及び 3,000 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。

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 11 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で脾髄外造血等、300 ppm 以上投与群雌で脾ヘモジデリン沈着増加が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm (34.6 mg/kg 体重/日)、雌で 30 ppm (2.90 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)

表 11 18 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

| 投与群        | 雄                                                                                                                                           | 雌                                                                                                                                               |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3,000 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 脾ヘモジデリン沈着増加</li> <li>・ 脾髄外造血</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ RBC 及び Ht 減少</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 脾、副腎髄外造血</li> <li>・ 子宮炎症性ポリープ増加</li> </ul> |
| 300 ppm 以上 | 300 ppm 以下毒性所見なし                                                                                                                            | ・ 脾ヘモジデリン沈着増加                                                                                                                                   |
| 30 ppm     |                                                                                                                                             | 毒性所見なし                                                                                                                                          |

## 1.2. 生殖発生毒性試験<sup>5</sup>

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、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 1,000 ppm 投与群の P 雄及び F<sub>1</sub> 雄で体重増加抑制が、1,000 ppm 投与群の P 雌及び 300 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 雌で肝絶対及び比重量増加が、児動物では 300 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物では雄で 300 ppm (P 雄 : 20.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 28.3 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (P 雌 : 8.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 9.7 mg/kg 体重/日)、児動物では 100 ppm (P 雄 : 6.7 mg/kg 体重/日、P 雌 : 8.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 9.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 9.7 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 4~6)

<sup>5</sup> 農薬抄録に記載された試験成績のうち、ラットを用いた 3 世代繁殖試験 (1979 年) は、過去にデータ捏造が指摘された試験機関での試験成績であり信頼性に欠けるものがあることから、食品安全委員会は評価の対象としなかった。



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 <sub>1</sub> |                                  | 親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub> |                   |
|-----|------------|----------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------|
|     |            | 雄                    | 雌                                | 雄                                  | 雌                 |
| 親動物 | 1,000 ppm  | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少    | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少<br>・肝絶対及び比重量増加 | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少                  | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少 |
|     | 300 ppm 以上 | 300 ppm 以下<br>毒性所見なし | 300 ppm 以下<br>毒性所見なし             | 300 ppm 以下<br>毒性所見なし               | ・肝絶対及び比重量増加       |
|     | 100 ppm    |                      |                                  |                                    | 毒性所見なし            |
| 児動物 | 1,000 ppm  |                      |                                  |                                    |                   |
|     | 300 ppm 以上 | ・体重増加抑制              |                                  | ・体重増加抑制                            |                   |
|     | 100 ppm    | 毒性所見なし               |                                  | 毒性所見なし                             |                   |

### (2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：オリーブ油）投与による発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群で妊娠期間中に自発運動の抑制、体重増加抑制、摂餌量減少、50 mg/kg 体重/日投与群で妊娠期間中に流涎が認められた。

胎児では、250 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び第 2 胸骨分節の骨化率低下、50 mg/kg 体重/日以上投与群で腰肋骨発現率上昇が認められた。

本試験において、母動物では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎、胎児では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で腰肋骨発現率上昇等が認められたので、無毒性量は母動物、胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 4、5）

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）

チンチラウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、15、45 及び 90 mg/kg 体重/日、溶媒：PEG）投与による発生毒性試験が実施された。

母動物では、毒性所見は認められなかった。

胎児では、90 mg/kg 体重/日投与群で低体重、前肢及び後肢指骨の骨化遅延が認められた。

本試験において、母動物では毒性所見は認められず、胎児では 90 mg/kg 体重/日投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 90 mg/kg 体重/日、胎児で 45 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)

### 13. 遺伝毒性試験

ジメタメトリンの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験、マウスを用いた *in vivo/vitro* 復帰突然変異試験 (宿主経由試験) 及びチャイニーズハムスターを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験では、S9 存在下において陽性の結果が得られた。しかしながら、細胞毒性を示す高濃度での成績であること、最大耐量まで実施された *in vivo* 小核試験及び宿主経由試験では陰性であることから、本剤は生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4)

表 13 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> | DNA 修復試験   | <i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)                                                                                | 20~2,000 µg/ディスク (-S9)                                               | 陰性       |
|                 | 復帰突然変異試験 ① | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)<br><i>Escherichia coli</i> (WP2 hcr <sup>-</sup> 株) | 10~5,000 µg/7° レット (+/-S9)                                           | 陰性       |
|                 | 復帰突然変異試験 ② | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)<br><i>E. coli</i> (WP2 hcr <sup>-</sup> 株)                  | 10~5,000 µg/7° レット (+/-S9)                                           | 陰性       |
|                 | 復帰突然変異試験 ③ | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)                                                             | 10~5,000 µg/7° レット (+/-S9)                                           | 陰性       |
|                 | 染色体異常試験    | CHL/IU 細胞                                                                                                             | 15.0~120 µg/mL (-S9)<br>11.3~90 µg/mL (+S9)<br>25.0~45.0 µg/mL (+S9) | 陰性<br>陽性 |
| 宿主経由試験          | 復帰突然変異試験   | Swiss Webster マウス (一群雄 5~10 匹)                                                                                        | <急性暴露><br>750、1,500、3,000 mg/kg 体重                                   | 陰性       |

| 試験             | 対象                                         | 処理濃度・投与量                                                                                                                   | 結果 |
|----------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                | <i>S. typhimurium</i><br>(TA1535、TA1538 株) | 単回強制経口投与<br><亜急性暴露><br>375、750、1,500 mg/kg 体重<br>1日1回、5日間連続強制経口投与<br>< <i>S. typhimurium</i> ><br>検体投与終了後に腹腔内投与、4時間後に回収し培養 |    |
| <i>in vivo</i> | 小核試験<br>チャイニーズハムスター<br>(骨髄細胞)<br>(一群雌雄各5匹) | 単回強制経口投与<br>①5,000 mg/kg 体重<br>(16、24 及び 48 時間処理)<br>②1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重<br>(24 時間処理)                              | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. その他の試験

本剤のラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において、精巣間細胞及び睪外分泌腺に腫瘍の発現頻度上昇が認められたことから、ジメタメトリンの催腫瘍性に関する作用機序を解明するため、以下の試験が追加実施された。

##### (1) 下垂体-精巣内分泌系に対する影響 (ラット)

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた精巣間細胞の増殖性病変の増加が黄体形成ホルモン (LH) 及びテストステロンの分泌刺激によるものか否かを検討する目的で、Tif: RAIラット (一群雄10匹) を用いた混餌 (原体: 0、250、2,500、及び5,000 ppm: 平均検体摂取量は表14参照) 投与による29日間亜急性毒性試験が実施された。

表14 ラット下垂体-精巣内分泌系に対する影響試験の平均検体摂取量

| 投与群                  | 250  | 2,500 | 5,000 |
|----------------------|------|-------|-------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 20.2 | 178   | 332   |

血清中のLH濃度は表15に、テストステロン濃度は表16に示されている。

LH濃度は、250及び2,500 ppm投与群ではいずれの検査時期においても影響はみられなかった。5,000 ppm投与群では、投与15日に1.57 ng/mLと対照群の74%に減少したが、投与2及び29日では影響はみられなかった。

テストステロン濃度は、250 ppm投与群では影響がみられなかった。2,500 ppm投与群では投与29日に2.49 ng/mLと対照群の43%に減少したが、その他の検査時点では変化はみられなかった。5,000 ppm投与群では、投与15日に3.37

ng/mL と対照群の 54%に減少したが、投与 2 及び 29 日後には影響はみられなかった。

以上の結果から、ジメタメトリンを雄ラットに 250、2,500 及び 5,000 ppm の用量で 1 カ月間混餌投与しても、LH の上昇はみられなかった。したがって、本試験からは、ジメタメトリン投与により LH 上昇が誘導されて間細胞腫瘍が誘発されるという証拠は得られなかった。(参照 4)

表 15 血清中 LH 濃度

| 投与群(ppm)      | 投与量 (ppm) | LH (ng/mL) |      |        |      |
|---------------|-----------|------------|------|--------|------|
|               |           | -1日        | 2日   | 15日    | 29日  |
| 対照            | 0         | 2.76       | 2.23 | 2.13   | 2.09 |
| ジメタメトリン       | 250       | 2.55       | 2.06 | 2.11   | 2.06 |
|               | 2,500     | 2.33       | 1.71 | 1.80   | 2.00 |
|               | 5,000     | 2.40       | 1.86 | ↓ 1.57 | 2.24 |
| オキシリン酸 (陽性対照) | 2,500     | 2.28       | 1.70 | ↓ 1.55 | 1.80 |

Dunnett の比較検定 ↑ ↓ : p<0.05

表 16 血清中テストステロン濃度

| 投与群           | 投与量 (ppm) | テストステロン (ng/mL) |      |        |        |
|---------------|-----------|-----------------|------|--------|--------|
|               |           | -1日             | 2日   | 15日    | 29日    |
| 対照            | 0         | 3.46            | 1.55 | 6.23   | 5.77   |
| ジメタメトリン       | 250       | 2.81            | 2.67 | 6.41   | 3.68   |
|               | 2,500     | 3.20            | 1.97 | 3.81   | ↓ 2.49 |
|               | 5,000     | 3.10            | 2.23 | ↓ 3.37 | 3.43   |
| オキシリン酸 (陽性対照) | 2,500     | 3.53            | 1.80 | ↓ 2.40 | 4.66   |

Dunnett の比較検定 ↑ ↓ : p<0.05

## (2) 膵臓及び精巣に対する細胞増殖能の検討 (ラット)

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた膵腺房細胞及び精巣間細胞の腫瘍性病変増加がジメタメトリンの膵臓及び精巣の細胞増殖能に対する刺激によるものか否かを検討する目的で、SD ラット (一群雄 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、250 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。指標としてオルニチン脱炭酸酵素 (ODC) 活性及び BrdU 標識率が用いられた。

表 17 ラット膵臓及び精巣に対する細胞増殖能試験の平均検体摂取量

| 投与群                  | 250 ppm | 2,500 ppm |
|----------------------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 18.9    | 235       |

2,500 ppm 投与群において、体重増加抑制、膵絶対及び比重量増加、精巣比重量増加が認められた。250 ppm 投与群において、膵比重量増加及び膵絶対重量増加傾向が認められた。

膵外分泌腺及び精巣間細胞の免疫組織化学的 BrdU 染色による定量解析結果は表 18 に、ODC 活性測定結果は表 19 に、病理組織学的検査による膵腺房細胞のチモーゲン顆粒は表 20 に示されている。

BrdU 標識率に検体投与による影響は認められなかった。

チモーゲン顆粒の増加が膵臓でみられたが、精巣では変化はみられなかった。

以上の結果から、膵臓では投与量に相関して膵絶対重量が増加し、腺房細胞のチモーゲン顆粒の増加がみられた。しかし、細胞増殖の指標である BrdU 標識率は対照群と差がなく、さらに ODC 活性は投与量に関連した低下を示した。したがって、ジメタメトリンは膵腺房細胞に対して細胞増殖能亢進は示さないが、腺房細胞の機能を亢進する可能性が推察された。精巣では、間細胞に病理組織学的変化がみられず、ODC 活性及び BrdU 標識率とも増加はみられなかった。

ジメタメトリンは最高用量の 2,500 ppm (235 mg/kg 体重/日) においても、ラットの膵臓及び精巣に対して細胞増殖能を有さないことが明らかとなった。

(参照 4)

表 18 膵臓及び精巣の BrdU 標識率

| 投与量 | 0 ppm | 250 ppm | 2,500 ppm |
|-----|-------|---------|-----------|
| 膵臓  | 0.78  | 0.64    | 0.69      |
| 精巣  | 0.05  | 0.07    | 0.05      |

表 19 膵臓及び精巣の ODC 活性

| 投与量 | 0 ppm | 250 ppm | 2,500 ppm |
|-----|-------|---------|-----------|
| 膵臓  | 9.54  | ↓2.94   | ↓1.71     |
| 精巣  | 151   | 172     | 163       |

Student t-検定 ↑ ↓ : p<0.05

表 20 膵腺房細胞のチモーゲン顆粒

| 投与量   |               | 0 ppm | 250 ppm | 2,500 ppm |
|-------|---------------|-------|---------|-----------|
| 検査動物数 |               | 10    | 10      | 10        |
| 膵臓    | チモーゲン顆粒 (+)   | 0     | 6       | 5         |
|       | チモーゲン顆粒 (++)  | 0     | 1       | 3         |
|       | チモーゲン顆粒 (+++) | 0     | 0       | 1         |

( ) 内は程度を示す。(+) : 軽度、(++) : 中等度、(+++) : 強度

(3) 膵外分泌腺における細胞増殖能の評価 (ラット)

ジメタメトリンにより膵外分泌腺における細胞増殖能が増大するか否かを検索するために、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験で12カ月時に中間と殺された雄ラット(1群各10匹)の膵臓を用い、膵臓3切片の増殖細胞核抗原(PCNA)を免疫組織化学的に染色して細胞増殖能を評価した。

PCNA陽性指数は表21に、単位面積当りのPCNA陽性細胞核数は表22に示されている。

PCNA陽性指数(%)は同程度であり差は認められなかった。

2,500 ppm投与群で単位面積当りのPCNA陽性細胞核数の減少が認められた。250 ppm投与群でも有意差はないものの軽度の減少が認められた。これは腺房細胞の軽度の肥大により、細胞の代謝状態が変化し、その結果、腺房細胞の機能に対する負荷を含む膵機能の変化を示すためと考えられた。(参照4)

表 21 PCNA 陽性指数

| 投与量 (ppm) | 動物数 | PCNA陽性指数 (%) |
|-----------|-----|--------------|
| 0         | 10  | 0.17±0.11    |
| 25        | 10  | 0.20±0.11    |
| 250       | 10  | 0.16±0.07    |
| 2,500     | 9   | 0.14±0.07    |

表 22 単位面積当りのPCNA 陽性細胞核数

| 投与量 (ppm) | 動物数 | 単位面積当りの細胞核数 |
|-----------|-----|-------------|
| 0         | 10  | 506±56.0    |
| 25        | 10  | 500±44.3    |
| 250       | 10  | 480±55.3    |
| 2,500     | 9   | ↓447±49.4   |

Mann-Whitney Rank Test ↑ ↓ : p<0.05

#### (4) 膵外分泌腺中期発がん性（発がんプロモーター）試験（ラット）

本剤は非遺伝子傷害性物質であるが、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、雄の膵外分泌腺に増殖性病変の増加が認められたことから、膵外分泌腺発がんに対するプロモーション作用の可能性について、前癌病変である好酸性小増殖巣を指標として検討した。

SD ラット（一群雄 15 匹）を用い、試験開始当日に全動物にイニシエーターとして生理食塩水に溶解した HAQO (4-hydroxyaminoquinoline 1-oxide) を 7 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、膵外分泌腺に対する発がんイニシエーション処置が実施された。その 1 週間後よりジメタメトリンを 0、25、250 及び 2,500 ppm（平均検体摂取量は表 23 参照）、陽性対照のソイビンフラワーを 50,000 ppm で 19 週間混餌投与された。

20 週後にラットをと殺し、膵外分泌腺の好酸性小増殖巣を定量解析し、また腺房細胞の BrdU 標識細胞数が測定された。

表 23 ラット膵外分泌腺中期発がん性（発がんプロモーター）試験の平均検体摂取量

| 投与群                  | 25 ppm | 250 ppm | 2,500 ppm |
|----------------------|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 1.37   | 14.4    | 176       |

膵外分泌腺の好酸性小増殖巣の定量解析結果は表 24 に、腺房細胞の BrdU 標識細胞数の測定結果は表 25 に示されている。

膵外分泌腺の好酸性小増殖巣の定量解析において、2,500 ppm 投与群で好酸性小増殖巣の単位面積当たりの個数及び面積とも対照群に比して増加傾向がみられたものの、統計学的有意差は認められなかった。

腺房細胞の BrdU 標識細胞数の測定において、2,500 ppm 投与群で単位面積あたりの BrdU 標識細胞数が対照群に比して有意な増加がみられた。25 及び 250 ppm 投与群及び陽性対照のソイビンフラワーでは BrdU 標識細胞の有意な増加はみられなかった。

以上の結果から、ジメタメトリン 2,500 ppm 投与により好酸性小増殖巣の単位面積あたりの個数及び面積の増加並びに単位面積あたりの BrdU 標識細胞数の増加が認められた。

ジメタメトリンは膵外分泌腺に対して弱い発がんプロモーターとして作用している可能性が示唆された。（参照 4）

表 24 膵外分泌腺の好酸性小増殖巣

| 群 | HAQO | 検体       | 投与量<br>(ppm) | 動物数 | 好酸性小増殖巣            |                    |
|---|------|----------|--------------|-----|--------------------|--------------------|
|   |      |          |              |     | 個数/cm <sup>2</sup> | 面積/cm <sup>2</sup> |
| 1 | +    | 基礎飼料     | 0            | 15  | 0.180±0.360        | 0.017±0.040        |
| 2 | +    | ジメタメトリン  | 25           | 15  | 0.125±0.219        | 0.011±0.019        |
| 3 | +    | ジメタメトリン  | 250          | 15  | 0.272±0.398        | 0.046±0.096        |
| 4 | +    | ジメタメトリン  | 2,500        | 14  | 1.10±2.49          | 0.095±0.229        |
| 5 | +    | ソイビソフラワー | 50,000       | 15  | ↑1.35±1.94         | ↑0.138±0.207       |

Student t検定 ↑↓ : p&lt;0.05

表 25 腺房細胞のBrdU標識細胞数

| 群 | HAQO | 検体       | 投与量<br>(ppm) | 供試<br>動物数 | BrdU標識細胞<br>数<br>(数/cm <sup>2</sup> ) |
|---|------|----------|--------------|-----------|---------------------------------------|
| 1 | +    | 基礎飼料     | 0            | 15        | 0.0±0.0                               |
| 2 | +    | ジメタメトリン  | 25           | 15        | 0.0±0.0                               |
| 3 | +    | ジメタメトリン  | 250          | 15        | 0.0±0.0                               |
| 4 | +    | ジメタメトリン  | 2,500        | 14        | ▲1.5±1.9                              |
| 5 | +    | ソイビソフラワー | 50,000       | 15        | 0.2±0.4                               |

Student t検定 ▲▼ : p&lt;0.01

## (5) 肝発がん中期イニシエーション検索試験 (ラット) &lt;参考資料&gt;

実験開始日に Fischer ラットの肝部分切除術を行い、その 12 時間後にオリーブ油に溶解したジメタメトリンを 30、100 及び 300 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、肝発がん中期イニシエーション検索試験が実施された。陽性対照物質である B [a] P (Benzo [a] pyrene) はオリーブ油に懸濁して 200 mg/kg 体重を単回強制経口投与し、また、DEN (*N*-nitrosodiethylamine) は生理食塩水に溶解して 10 mg/kg 体重を単回腹腔内投与した。検体投与 2 週間後より、発がんプロモーターとして S. PB (Sodium Phenobarbital) 500 ppm を 14 週間混餌投与した。S. PB 投与 1 週間後に、肝細胞壊死後の肝細胞の再生を促進してイニシエートされた細胞の出現を顕著にするために、肝壊死物質である DGA (*D*-Galactosamine) を単回腹腔内投与した。16 週間の試験終了時に全生存動物をと殺し、肝臓を摘出して肝臓に発生した GST-P 陽性巣を定量的に解析した。

GST-P 陽性巣の解析結果は表 26 に示されている。

ジメタメトリン投与群の GST-P 陽性細胞巣の個数及び面積は、対照群 (第 1 群) と比較して有意差が認められなかった。一方、陽性対照の B [a] P 及び DEN 投与群では、GST-P 陽性細胞巣の個数及び面積はともに顕著な増加を示した。

以上の結果から、陽性対照の B [a] P 及び DEN はイニシエーション作用を示したが、ジメタメトリンは肝臓に対しイニシエーション作用を示さなかった。な



お、試験系は慢性毒性・発がん性試験で増加した膵臓腫瘍の評価に適さないと判断されたために、本試験は参考資料とした。(参照4)

表 26 肝臓の GST-P 陽性巣

| 群 | 試験化合物      | 投与量<br>(mg/kg) | S.PB | 動物数 | GST-P陽性巣           |                                  |
|---|------------|----------------|------|-----|--------------------|----------------------------------|
|   |            |                |      |     | 個数/cm <sup>2</sup> | μm <sup>2</sup> /cm <sup>2</sup> |
| 1 | 対照 (オリーブ油) | -              | +    | 18  | 2.33± 1.19         | 21,900± 39,500                   |
| 2 | ジメタメトリン    | 30             | +    | 20  | 2.69± 1.73         | 12,400± 9,900                    |
| 3 | ジメタメトリン    | 100            | +    | 20  | 1.90± 1.20         | 5,300± 3,840                     |
| 4 | ジメタメトリン    | 300            | +    | 18  | 2.05± 1.52         | 12,800± 12,500                   |
| 5 | B[a]P      | 200            | +    | 19  | ↑80.6± 26.9        | ↑627,000±258,000                 |
| 6 | 生理的食塩水     | -              | +    | 19  | 2.47± 1.84         | 10,400± 9,630                    |
| 7 | DEN        | 10             | +    | 20  | ↑89.3± 21.3        | ↑957,000±347,000                 |
| 8 | 対照 (オリーブ油) | -              | -    | 8   | 0.73± 0.57         | 2,500± 1,940                     |
| 9 | ジメタメトリン    | 300            | -    | 8   | 0.67± 0.70         | 1,170± 1,380                     |

Student t検定 ↑↓ : p<0.01

以上のように、膵臓及び精巣腫瘍の増加の機序について複数の試験が実施された。いずれも発がん機序を同定するには至らなかったが、膵臓腫瘍の増加については、膵外分泌腺中期発がん性試験 [14. (4)] の結果から、ジメタメトリン投与がラットの膵臓にプロモーターとして作用している可能性が示唆された。しかし、遺伝毒性試験の結果より、本剤は生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられ、いずれの腫瘍の増加も遺伝毒性機序によるものでないと結論した。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ジメタメトリン」の食品健康影響評価を実施した。

ラット、マウス及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)～(4)]は、実施された年代も古く、内容的に信頼性に欠けるものがあることから、評価に用いることは出来ないと判断し、参考資料とした。このため、評価にあたりラット、マウス及びイヌに対する亜急性影響に関するデータが不足であると考えられたが、食品安全委員会は GLP で実施されたラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験、マウスを用いた 18 カ月間慢性毒性/発がん性試験及びイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験で得られた結果を勘案すれば、評価は可能であると判断した。

<sup>14</sup>C-ジメタメトリンを用いた動物体内運命試験において、ラットに経口投与されたジメタメトリンは低用量群では投与 8 時間後、高用量群では投与 12 時間後に  $C_{max}$  に達した。経口吸収率は 80.6～87.4%であった。血漿中  $T_{max}$  付近での残留放射能は、血球、全血、肝臓及び腎臓で比較的高濃度に認められた。糞中では親化合物が 0.4～9.9% TAR、B が 2.2～4.0% TAR、尿中からは数種類の未同定代謝物、胆汁中では B 等が 0.2～0.8% TAR 検出された。尿及び胆汁中からは親化合物は検出されなかった。主な排泄経路は糞中であった。

<sup>14</sup>C-ジメタメトリンを用いた植物体内運命試験において、水稻に処理された放射能の玄米への移行性は低く、1% TRR 未満であった。主要代謝経路は、メチルチオ基の酸化 (C)、*N*-アルキル基の水酸化 (N) 及び *N*-脱エチル化 (B) であった。

水稻を用いて、ジメタメトリンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された結果、可食部 (玄米) においてジメタメトリンは定量限界未満であった。魚介類におけるジメタメトリンの最大推定残留値は 0.16mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ジメタメトリン投与による影響は主に肝臓 (単細胞壊死等)、腎臓 (尿細管上皮色素沈着等) 及び脾臓 (外分泌腺空胞化等) に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び生体において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 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で脾外分泌腺及び精巢間細胞に腫瘍が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられ、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。ラットを用いた発生毒性試験において骨格変異 (腰肋骨) の増加がみられたが、検体投与に関連した奇形は認められず、ウサギにおいては検体投与に関連した変異及び奇形のいずれも認められなかった。したがって、ジメタメトリンに催奇形性は無いものと考えられた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をジメタメトリン (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量は表 27 に示されている。

食品安全委員会は、各試験の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/発がん性併合試験の 0.94 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 0.0094 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

|              |                   |
|--------------|-------------------|
| ADI          | 0.0094 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)       | 0.94 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が行われる際に確認することとする。

表 27 各試験における無毒性量

| 動物種 | 試験                             | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                                                                                                                                                 | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日) 1)                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                |                                                                                                                                                                     | 食品安全委員会                                                                                                                                                                                                          | 参考<br>(農薬抄録)                                                                                                                                                                                                     |
| ラット | 90日間<br>亜急性<br>神経毒性<br>試験      | 0, 400, 1,200, 3,500<br>ppm<br>雄: 0, 21.8, 67.1, 198<br>雌: 0, 25.0, 75.8, 214                                                                                       | 雄: 21.8 雌: 25.0<br>雌雄: 体重増加抑制等                                                                                                                                                                                   | 雄: 21.8 雌: 25.0<br>雌雄: 体重増加抑制等                                                                                                                                                                                   |
|     | 2年間<br>慢性毒性<br>/発がん性<br>併合試験   | 0, 25, 250, 2,500 ppm<br>雄: 0, 0.94, 9.20, 112<br>雌: 0, 1.09, 10.8, 132                                                                                             | 雄: 0.94 雌: 1.09<br>雄: 脾絶対及び比重量増加等<br>雌: 肝リポフスチン沈着等<br>(雄で脾外分泌腺腺腫並び<br>に精巣間細胞腫及び過形成<br>増加)                                                                                                                        | 雄: 0.94 雌: 1.09<br>雄: 脾絶対及び比重量増加<br>等<br>雌: 肝リポフスチン沈着等<br>(雄で脾外分泌腺腺腫並び<br>に精巣間細胞腫及び過形成<br>増加)                                                                                                                    |
|     | 2世代<br>繁殖試験                    | 0, 100, 300, 1,000<br>ppm<br>P雄: 0, 6.7, 20.5, 66.7<br>P雌: 0, 8.5, 25.4, 82.7<br>F <sub>1</sub> 雄: 0, 9.4, 28.3,<br>94.1<br>F <sub>1</sub> 雌: 0, 9.7, 29.6,<br>97.3 | 親動物<br>P雄: 20.5 P雌: 8.5<br>F <sub>1</sub> 雄: 28.3 F <sub>1</sub> 雌: 9.7<br>児動物<br>P雄: 6.7 P雌: 8.5<br>F <sub>1</sub> 雄: 9.4 F <sub>1</sub> 雌: 9.7<br>親動物: 肝絶対及び比重量<br>増加<br>児動物: 体重増加抑制<br>(繁殖能に対する影響は認め<br>られない) | 親動物<br>P雄: 20.5 P雌: 8.5<br>F <sub>1</sub> 雄: 28.3 F <sub>1</sub> 雌: 9.7<br>児動物<br>P雄: 6.7 P雌: 8.5<br>F <sub>1</sub> 雄: 9.4 F <sub>1</sub> 雌: 9.7<br>親動物: 肝絶対及び比重量<br>増加<br>児動物: 体重増加抑制<br>(繁殖能に対する影響は認め<br>られない) |
|     | 発生毒性<br>試験                     | 0, 10, 50, 250                                                                                                                                                      | 母動物: 10 胎児: 10<br>母動物: 流涎<br>胎児: 腰肋骨発現率上昇<br>(催奇形性は認められない)                                                                                                                                                       | 母動物: 10 胎児: 10<br>母動物: 流涎<br>胎児: 腰肋骨発現率上昇<br>(催奇形性は認められない)                                                                                                                                                       |
| マウス | 18カ月間<br>慢性毒性/<br>発がん性<br>併合試験 | 0, 30, 300, 3,000 ppm<br>雄: 0, 3.18, 34.6, 378<br>雌: 0, 2.90, 31.6, 370                                                                                             | 雄: 34.6 雌: 2.90<br>雄: 脾髄外造血等<br>雌: 脾ヘモジデリン沈着増<br>加<br>(発がん性は認められない)                                                                                                                                              | 雄: 34.6 雌: 2.90<br>雄: 脾髄外造血等<br>雌: 脾ヘモジデリン沈着増<br>加<br>(発がん性は認められない)                                                                                                                                              |
| ウサギ | 発生毒性<br>試験                     | 0, 15, 45, 90                                                                                                                                                       | 母動物: 90 胎児: 45<br>母動物: 毒性所見なし<br>胎児: 低体重等<br>(催奇形性は認められない)                                                                                                                                                       | 母動物: 15 胎児: 45<br>母動物: 摂餌量減少<br>胎児: 低体重等<br>(催奇形性は認められない)                                                                                                                                                        |
| イヌ  | 1年間<br>慢性毒性<br>試験              | 0, 50, 500, 3,500 ppm<br>雄: 0, 1.38, 14.4, 98<br>雌: 0, 1.40, 16.2, 104                                                                                              | 雄: 14.4 雌: 16.2<br>雌雄: RBC減少等                                                                                                                                                                                    | 雄: 14.4 雌: 16.2<br>雌雄: RBC減少等                                                                                                                                                                                    |

| 動物種 | 試験 | 投与量<br>(mg/kg 体重/日) | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日) 1)                  |                                          |
|-----|----|---------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
|     |    |                     | 食品安全委員会                                  | 参考<br>(農薬抄録)                             |
|     |    | ADI                 | NOAEL : 0.94<br>ADI : 0.0094<br>SF : 100 | NOAEL : 0.94<br>ADI : 0.0094<br>SF : 100 |
|     |    | ADI 設定根拠            | ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験                      | ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験                      |

NOAEL : 無毒性量、SF : 安全係数、ADI : 一日摂取許容量

1) : 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

| 略称 | 化学名                                                                                                              |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B  | $N^2$ -(3-メチルブタン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン                                                            |
| C  | $N^2$ -エチル- $N^2$ -(3-メチルブタン-2-イル)-6-(メチルスルフィニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン                                            |
| D  | 4-アミノ-6-(3-メチルブタン-2-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール                                                                     |
| E  | 4-(エチルアミノ)-6-(3-メチルブタン-2-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール                                                                |
| F  | $N^2$ -(3-メチルブタン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリアミン                                                                   |
| G  | $N^2$ -エチル- $N^2$ -(3-メチルブタン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリアミン                                                       |
| H  | 6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン                                                                                   |
| I  | 2-アセトアミド-3-(4,6-ジアミノ-1,3,5-トリアジン-2-イルチオ)プロパン酸                                                                    |
| J  | 2-アセトアミド-3-(4-アミノ-6-(3-メチルブタン-2-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルチオ)プロパン酸                                                  |
| K  | 2-アセトアミド-3-(4-(エチルアミノ)-6-(3-メチルブタン-2-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルチオ)プロパン酸                                             |
| L  | 2-アミノ-3-(4-エチルアミノ)-6-(3-メチルブタン-2-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルチオ)プロパン酸                                                 |
| M  | 2-(4-アミノ-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-3-メチルブタン-1-オール<br>3-(4-アミノ-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-メチルブタン-1-オール |
| N  | 3-(4-(エチルアミノ)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-メチルブタン-X-オール                                                      |
| O  | 3-(4-(エチルアミノ)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-メチルブタン酸                                                           |
| P  | 3-(4-(エチルアミノ)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-メチルブタン-X-O-β-グルクロニド                                               |
| Q  | 3-(4-アミノ-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-メチルブタン酸                                                                |
| R  | 2-(4-アミノ-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-3-メチルブタン酸                                                                |
| S  | 2-(アミノ-3-(4-(エチルアミノ)-6-(3-メチルブタン-2-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルチオ)プロパンアミド)酢酸                                          |
| T  | 4-(エチルアミノ)-6-(3-メチルブタン-2-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-S-β-グルクロニド                                                         |
| U  | 2-(4-アミノ-6-メキシ-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-3-メチルブタン-1-オール                                                               |
| V  | 4-(エチルアミノ)-6-(3-メチルブタン-3-エン-2-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール                                                           |
| W  | $N^2$ -エチル-6-メキシ- $N^2$ -(3-メチルブタン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン                                                    |
| X  | 6-メキシ- $N^2$ -(3-メチルブタン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン                                                               |
| Y  | $N^2$ -エチル-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン                                                                        |

<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                                           |
| ACh              | アセチルコリン                                                |
| ai               | 有効成分量 (active ingredient)                              |
| 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<br>[=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<br>[=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ] |
| AUC              | 薬物濃度曲線下面積                                              |
| BCF              | 生物濃縮係数                                                 |
| BrdU             | 5-ブromo-2'-デオキシウリジン                                    |
| C <sub>max</sub> | 最高濃度                                                   |
| Cre              | クレアチニン                                                 |
| GGT              | γ-グルタミルトランスフェラーゼ<br>(=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP) )      |
| GLP              | Good Laboratory Practice                               |
| Glu              | グルコース (血糖)                                             |
| GST-P            | 胎盤型グルタチオン-Sトランスフェラーゼ                                   |
| HAQO             | 4-hydroxyaminoquinoline 1-oxide                        |
| HDW              | ヘモグロビン濃度分布幅                                            |
| Hb               | ヘモグロビン                                                 |
| His              | ヒスタミン                                                  |
| Ht               | ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]                              |
| LD <sub>50</sub> | 半数致死量                                                  |
| LH               | 黄体形成ホルモン                                               |
| MCHC             | 平均赤血球血色素濃度                                             |
| MCV              | 平均赤血球容積                                                |
| NE               | ノルエピネフリン                                               |
| ODC              | オルニチン脱炭酸酵素                                             |
| PCNA             | 増殖細胞核抗原                                                |
| PEC              | 環境中予測濃度                                                |
| PEG              | ポリエチレングリコール                                            |
| PT               | プロトロンビン時間                                              |

|           |            |
|-----------|------------|
| RBC       | 赤血球量       |
| $T_{1/2}$ | 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     |



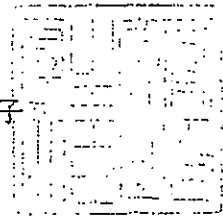
<参照>

- 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 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録ジメタメトリン（除草剤）平成 19 年 8 月 3 日改訂：日産化学工業株式会社、一部公表予定
- 3 食品健康影響評価について（平成 19 年 10 月 30 日付け厚生労働省発食安第 1030002 号）
- 4 農薬抄録ジメタメトリン（除草剤）平成 22 年 2 月 17 日改訂：日産化学工業株式会社、一部公表予定
- 5 ジメタメトリンの食品健康影響評価に係る追加提出資料：日産化学工業株式会社、2010 年、未公表
- 6 ジメタメトリンのラットを用いた混餌投与による繁殖毒性試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、2009 年、未公表
- 7 農薬抄録ジメタメトリン（除草剤）平成 23 年 6 月 13 日改訂：日産化学工業株式会社、一部公表予定
- 8 ジメタメトリンの食品健康影響評価に係る追加提出資料：日産化学工業株式会社、2011 年、未公表

厚生労働省発食安0126第5号  
平成24年1月26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

ブタクロール

平成24年2月27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24年1月26日付け厚生労働省発食安0126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項の規定に基づくブタクロールに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# ブタクロール

今般の残留基準の検討については、魚介類への基準値設定依頼が農林水産省から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：ブタクロール [ Butachlor (ISO) ]

(2) 用途：除草剤

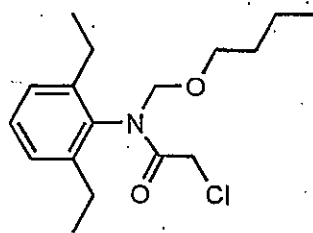
酸アミド系除草剤である。超長鎖脂肪酸の合成阻害作用により、成長部位での正常な細胞分裂を阻害することによって植物を枯死させると考えられている。

(3) 化学名

*N*-butoxymethyl-2-chloro-2',6'-diethylacetanilide (IUPAC)

*N*-(butoxymethyl)-2-chloro-*N*-(2,6-diethylphenyl)acetamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



|      |                              |
|------|------------------------------|
| 分子式  | $C_{17}H_{26}ClNO_2$         |
| 分子量  | 311.9                        |
| 水溶解度 | 0.016 g/L (20°C)             |
| 分配係数 | $\log_{10}Pow = 4.42$ (25°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。

国内での使用方法

(1) 32.0%ブタクロール乳剤

| 作物名  | 適用雑草名                                                                                                         | 使用時期                                                           | 適用<br>土壌      | 使用量                     |                | 本剤<br>の<br>使用<br>回数 | 使用<br>方法 | 適用地帯                               | ブタクロール<br>を含む<br>農薬の<br>総使用<br>回数 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------|----------------|---------------------|----------|------------------------------------|-----------------------------------|
|      |                                                                                                               |                                                                |               | 薬量                      | 希釈<br>水量       |                     |          |                                    |                                   |
| 移植水稲 | 水田一年生雑草<br>及び<br>マツバイ<br>ホタルイ<br>(近畿・中国・四<br>国、九州を除く)<br>ヘラオモダカ<br>(北海道、東北)<br>ミズガヤツリ<br>(東北、北陸、<br>関東・東山・東海) | 植代直後<br>(移植4日前まで)                                              | 壤土<br>～<br>埴土 | 400～<br>500<br>ml/10a   | —              | 1回                  | 原液湛水散布   | 北海道                                | 2回<br>以内                          |
|      |                                                                                                               | 移植後1日～<br>ル・エ1葉期<br>但し、<br>移植後30日まで                            |               | 300～<br>500<br>ml/10a   |                |                     |          |                                    |                                   |
|      |                                                                                                               | 植代直後<br>(移植4日前まで)<br>又は<br>移植後1日～<br>ル・エ1葉期<br>但し、<br>移植後30日まで |               | 300～<br>500<br>ml/10a   |                |                     |          |                                    |                                   |
|      |                                                                                                               | 植代直後<br>(移植4日前まで)                                              |               | 350～<br>500<br>ml/10a   |                |                     |          |                                    |                                   |
| 直播水稲 | 水田一年生雑草                                                                                                       | 乾田直播の<br>は種直後～<br>休出芽前<br>(雑草発生前)                              |               | 1000～<br>1500<br>ml/10a | 50～75<br>l/10a |                     | 全面土壌散布   | 北陸、近畿・<br>中国・四国、<br>九州の普通<br>期栽培地帯 |                                   |
|      | 水田一年生雑草<br>及び<br>マツバイ<br>ホタルイ                                                                                 | 乾田直播<br>の入水前<br>10日～2日                                         |               | 500<br>ml/10a           |                |                     |          | 100<br>l/10a                       |                                   |

(2) 5.0%ブタクロール粒剤

| 作物名  | 適用雑草名                                                                     | 使用時期                              | 適用土壌          | 使用量           | 本剤の使用回数 | 使用方法     | 適用地帯                                     | ブタクロールを含む農薬の総使用回数 |
|------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|---------------|---------|----------|------------------------------------------|-------------------|
| 移植水稻 | 水田一年生雑草<br>及び<br>マツバイ<br>ホタルイ<br>ミズガヤツリ<br>(北海道を除く)<br>ヘラオモダカ<br>(北海道、東北) | 植代後～<br>移植4日前まで                   | 壤土<br>～<br>埴土 | 2～3kg<br>/10a | 1回      | 湛水<br>散布 | 全域(九州を除く)<br>の普通期栽培地帯<br>及び九州の<br>早期栽培地帯 | 2回以内              |
|      |                                                                           | 移植後3日～<br>10日<br>(ノビエ1.5葉期<br>まで) |               | 3kg/10a       |         |          | 全域の普通期及び<br>早期栽培地帯                       |                   |

(3) 10.0%ブタクロール粒剤

| 作物名                                                    | 適用雑草名                                                                  | 使用時期                                                                                  | 適用土壌           | 使用量     | 本剤の使用回数 | 使用方法                            | 適用地帯                                    | ブタクロールを含む農薬の総使用回数 |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------|---------|---------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|
| 移植水稻                                                   | 水田一年生雑草<br>及び<br>マツバイ<br>ホタルイ<br>ミズガヤツリ<br>(北海道を除く)<br>ヘラオモダカ<br>(北海道) | 移植時                                                                                   | 砂壤土<br>～<br>埴土 | 1kg/10a | 1回      | 布田<br>機同時<br>施用<br><br>湛水<br>散布 | 北海道、北陸、<br>関東・東山・東海<br>の普通期及び<br>早期栽培地帯 | 2回以内              |
|                                                        |                                                                        |                                                                                       | 壤土～<br>埴土      |         |         |                                 | 東北                                      |                   |
|                                                        |                                                                        | 移植直後～<br>ノビエ1葉期<br>ただし、<br>移植後30日まで                                                   | 砂壤土<br>～<br>埴土 |         |         |                                 | 北海道                                     |                   |
|                                                        |                                                                        | 植代後～移植前4日<br>又は<br>移植直後～<br>ノビエ1葉期<br>(砂壤土では<br>移植後1日～<br>ノビエ1葉期)<br>ただし、<br>移植後30日まで |                |         |         |                                 | 東北                                      |                   |
| 植代後～移植前4日<br>又は<br>移植直後～<br>ノビエ1葉期<br>ただし、<br>移植後30日まで |                                                                        | 北陸、<br>関東・東山・東海<br>の普通期及び<br>早期栽培地帯                                                   |                |         |         |                                 |                                         |                   |

| 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                                | ブタクロールを含む農薬の総使用回数 |
|-----|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------|-------------|---------|----------|-------------------------------------|-------------------|
|     | 水田一年生雑草及び<br>マツバイ<br>ホタルイ<br>ミズガヤツリ<br>(北海道を除く)<br>ヘラオモダカ<br>(北海道) | 植代後～移植前4日<br>又は<br>移植後1日～<br>ノビエ1葉期<br>ただし、<br>移植後30日まで | 砂壤土<br>～<br>埴土 | 1kg<br>/10a | 1回      | 湛水<br>散布 | 近畿・中国・四国、<br>九州の普通期<br>及び<br>早期栽培地帯 | 2回以<br>内          |

(4) 20.0%ブタクロール粒剤

| 作物名  | 適用雑草名                                                                  | 使用時期                                              | 適用土壌       | 使用量                                   | 本剤の使用回数 | 使用方法                                 | 適用地帯                                                                          | ブタクロールを含む農薬の総使用回数 |
|------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------|---------------------------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 移植水稲 | 水田一年生雑草<br>及び<br>マツバイ<br>ホタルイ<br>ミズガヤツリ<br>(北海道を除く)<br>ヘラオモダカ<br>(北海道) | 移植後1～5日<br>(ノビエ1葉期<br>まで)                         | 砂壤土～<br>埴土 | 小包装<br>(パック)<br>10個<br>(500g)<br>/10a | 1回      | 水田に<br>小包装<br>(パック)<br>のまま投げ<br>入れる。 | 北海道                                                                           | 2回以内              |
|      |                                                                        | 植代後～<br>移植前4日<br>または<br>移植後1～5日<br>(ノビエ1葉期<br>まで) |            |                                       |         |                                      | 東北、北陸、<br>近畿・中国・四国、<br>九州の<br>普通期及び<br>早期栽培地帯<br>関東・東山・東海<br>の普通期及び<br>早期栽培地帯 |                   |

(5) 15.0%ブタクロール・12.0%プロモプチド・12.0%ベンゾフェナップ水和剤

| 作物名  | 適用雑草名                                                               | 使用時期                               | 適用土壌           | 使用量           | 本剤の使用回数 | 使用方法       | 適用地帯 | ブタクロールを含む農薬の総使用回数 |
|------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------|---------------|---------|------------|------|-------------------|
| 移植水稲 | 水田一年生雑草<br>及びマツバイ<br>ホタルイ<br>ウリカワ<br>ヘラオモダカ<br>アオミドロ・藻類に<br>よる表層はく離 | 移植直後～<br>ノビエ2葉期<br>但し、移植後<br>30日まで | 砂壤土<br>～<br>埴土 | 500ml<br>/10a | 1回      | 原液湛水<br>散布 | 北海道  | 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

ブタクロール

##### ②分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、ヘキサン転溶及びヘキサン/アセトニトリル分配のどちらか一方又は両方を行った後、フロリジル、アルミナ、シリカゲル等のカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (ECD 又は NPD) で定量する。

定量限界: 0.005~0.01ppm

#### (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. 魚介類への推定残留量

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

#### (1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田においてのみ使用されることから、ブタクロールの水田PECtier2<sup>(注2)</sup>を算出したところ、0.15ppbとなった。

#### (2) 生物濃縮係数

<sup>14</sup>Cで標識したブタクロール (0.13ppm) を用いた、35日間の取込期間及び14日間の排泄期間を設定したブルーギルの魚類濃縮性試験が実施された。本試験の結果から、ブタクロールのBCFは162と算出された。

#### (3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、ブタクロールの水産動植物被害予測濃度: 0.15ppb、BCF: 162 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.15\text{ppb} \times (162 \times 5) = 121.5\text{ppb} \approx 0.122\text{ppm}$$



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

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

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

## 5. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたブタクロールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：1.0 mg/kg 体重/day

(動物種)           ラット

(投与方法)       混餌

(試験の種類)     慢性毒性/発がん性併合試験③

(期間)            2年間

安全係数：100

ADI：0.01 mg/kg 体重/day

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験②<sup>注)</sup>において、3,000 ppm 投与群の雌で胃における腫瘍並びに同群の雄及び1,000 ppm 以上投与群の雌で甲状腺及び鼻部における腫瘍の発生頻度が増加した。これらの腫瘍の発生メカニズムに関する試験を総合的に評価した結果、胃についての発がん機序は不明な部分が残されているが、ブタクロールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないことから、これらの腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではなく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

注) ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験は以下のとおり行われている。

試験①：Fisherラットを用いて、0、10、100、1000ppmを投与。

試験②：SDラットを用いて、0、100、1000、3000ppmを投与。

試験③：SDラットを用いて、0、5、20、100ppmを投与。

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、ブタクロール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、いずれの国及び地域においても基準値は設定されていない。

## 7. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

ブタクロールとする。

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、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてブタクロール（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ブタクロールが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

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

|            | TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup> |
|------------|----------------------------|
| 国民平均       | 7.0                        |
| 幼小児（1～6歳）  | 11.6                       |
| 妊婦         | 5.9                        |
| 高齢者（65歳以上） | 7.0                        |

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。

## ブタクロール作物残留試験一覧表

| 農作物        | 試験圃場数 | 試験条件             |                                                                              |         | 最大残留量 <sup>注1)</sup> (ppm)                   |
|------------|-------|------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------|
|            |       | 剤型               | 使用量・使用方法                                                                     | 回数 経過日数 |                                              |
| 水稲<br>(玄米) | 2     | 32%乳剤            | 500mL/10a<br>原液湛水散布                                                          | 1回      | 150日 圃場A: <0.01(1回, 150日)                    |
|            |       |                  |                                                                              |         | 160日 圃場B: <0.01(1回, 160日)                    |
| 水稲<br>(玄米) | 2     | 32%乳剤            | 667mL/10a<br>原液湛水散布                                                          | 1回      | 127日 圃場A: <0.01(1回, 127日) (#) <sup>注2)</sup> |
|            |       |                  |                                                                              |         | 137日 圃場B: <0.01(1回, 137日) (#)                |
| 水稲<br>(玄米) | 2     | 32%乳剤            | 1,000mL/10a<br>原液湛水散布                                                        | 1回      | 150日 圃場A: <0.01(1回, 150日) (#)                |
|            |       |                  |                                                                              |         | 160日 圃場B: <0.01(1回, 160日) (#)                |
| 水稲<br>(玄米) | 2     | 32%乳剤            | 32%乳剤 500mL/10a +<br>32%乳剤 667mL/10a<br>原液湛水散布                               | 2回      | 137日 圃場A: <0.01(2回, 137日) (#)                |
|            |       |                  |                                                                              |         | 147日 圃場B: <0.01(2回, 147日) (#)                |
| 水稲<br>(玄米) | 2     | 32%乳剤 +<br>5%粒剤  | 32%乳剤 500mL/10a +<br>5%粒剤 4kg/10a<br>原液湛水散布                                  | 2回      | 127, 137日 圃場A: <0.01(2回, 127日) (#)           |
|            |       |                  |                                                                              |         | 137, 147日 圃場A: <0.01(2回, 137日) (#)           |
| 水稲<br>(玄米) | 2     | 32%乳剤            | 500mL/10a<br>原液湛水散布                                                          | 1回      | 139日 圃場A: <0.005(1回, 139日)                   |
|            |       |                  |                                                                              |         | 118日 圃場B: <0.005(1回, 118日)                   |
| 水稲<br>(玄米) | 2     | 32%乳剤 +<br>10%粒剤 | 32%乳剤 1,500mL/10a +<br>10%粒剤 3kg+2kg/10a<br>32%乳剤 全面土壌散布<br>10%粒剤 原液湛水散布     | 3回      | 64日 圃場A: <0.005(3回, 64日) (#)                 |
|            |       |                  |                                                                              |         | 82日 圃場B: <0.005(3回, 82日) (#)                 |
| 水稲<br>(玄米) | 2     | 32%乳剤 +<br>10%粒剤 | 32%乳剤 1,500mL/10a +<br>10%粒剤 1.5kg+1.5kg/10a<br>32%乳剤 全面土壌散布<br>10%粒剤 原液湛水散布 | 3回      | 64日 圃場A: <0.005(3回, 64日) (#)                 |
|            |       |                  |                                                                              |         | 82日 圃場B: <0.005(3回, 82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、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

農薬名

ブタクロール

(別紙2)

| 食品名       | 基準値<br>案<br>ppm | 基準値<br>現行<br>ppm | 登録<br>有無 | 参考基準値           |                  | 作物残留試験成績等<br>ppm |
|-----------|-----------------|------------------|----------|-----------------|------------------|------------------|
|           |                 |                  |          | 国際<br>基準<br>ppm | 外国<br>基準値<br>ppm |                  |
| 米(玄米をいう。) | 0.1             | 0.1              | ○        |                 |                  |                  |
| 魚介類       | 0.2             |                  | 申        |                 |                  | 推:0.122          |

「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。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(別紙3)

ブタクロール推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

| 食品名        | 基準値案<br>(ppm) | 国民平均<br>TMDI | 幼小児<br>(1~6歳)<br>TMDI | 妊婦<br>TMDI | 高齢者<br>(65歳以上)<br>TMDI |
|------------|---------------|--------------|-----------------------|------------|------------------------|
| 米 (玄米をいう。) | 0.1           | 18.5         | 9.8                   | 14.0       | 18.9                   |
| 魚介類        | 0.2           | 18.8         | 8.6                   | 18.8       | 18.8                   |
| 計          |               | 37.3         | 18.3                  | 32.8       | 37.7                   |
| ADI比 (%)   |               | 7.0          | 11.6                  | 5.9        | 7.0                    |

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。  
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

昭和48年 5月15日 初回農薬登録  
平成19年10月 1日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）  
平成19年10月12日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成23年 8月25日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成24年 1月26日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成24年 1月27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)

ブタクロール

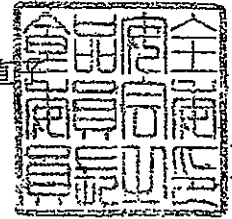
| 食品名       | 残留基準値 |
|-----------|-------|
|           | ppm   |
| 米(玄米をいう。) | 0.1   |
| 魚介類       | 0.2   |



府食第 694 号  
平成 23 年 8 月 25 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 19 年 10 月 12 日付け厚生労働省発食安第 1012003 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ブタクロールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ブタクロールの一摂取許容量を 0.01 mg/kg 体重/日と設定する。



農薬評価書

ブタクロール

2011年8月  
食品安全委員会

## 目 次

|                                       | 頁  |
|---------------------------------------|----|
| ○ 審議の経緯                               | 3  |
| ○ 食品安全委員会委員名簿                         | 3  |
| ○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿                | 3  |
| ○ 要約                                  | 4  |
| <br>                                  |    |
| 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  |
| <br>                                  |    |
| 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（経口投与）                         | 8  |
| (2) ラット（静脈内投与）                        | 15 |
| (3) サル                                | 16 |
| (4) ラット及びマウスにおける分布及び排泄の比較             | 17 |
| (5) 血液結合性に関する種間比較 ( <i>in vitro</i> ) | 18 |
| 2. 植物体内運命試験                           | 18 |
| (1) 水稻①                               | 18 |
| (2) 水稻②                               | 19 |
| 3. 土壌中運命試験                            | 20 |
| (1) 好氣的湛水土壌中運命試験                      | 20 |
| (2) 好氣的土壌中運命試験                        | 20 |
| (3) 嫌氣的土壌中運命試験                        | 20 |
| (4) 土壌吸着試験                            | 21 |
| 4. 水中運命試験                             | 21 |
| (1) 加水分解試験①                           | 21 |
| (2) 加水分解試験②                           | 21 |
| (3) 水中光分解試験                           | 21 |
| 5. 土壌残留試験                             | 22 |
| 6. 作物等残留試験                            | 23 |
| (1) 作物残留試験                            | 23 |
| (2) 魚介類における最大推定残留値                    | 23 |
| (3) 推定摂取量                             | 23 |

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 7. 一般薬理試験                       | 24 |
| 8. 急性毒性試験                       | 26 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験         | 26 |
| 10. 亜急性毒性試験                     | 27 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①           | 27 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②<参考データ>    | 28 |
| (3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)            | 28 |
| (4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)          | 29 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験              | 30 |
| (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)               | 30 |
| (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①      | 30 |
| (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②      | 31 |
| (4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)③      | 34 |
| (5) 2年間発がん性試験(マウス)              | 34 |
| 12. 生殖発生毒性試験                    | 35 |
| (1) 2世代繁殖試験(ラット)                | 35 |
| (2) 発生毒性試験(ラット)                 | 36 |
| (3) 発生毒性試験(ウサギ)                 | 36 |
| 13. 遺伝毒性試験                      | 37 |
| (1) 分析用標準品                      | 37 |
| (2) 原体                          | 38 |
| (3) 代謝物                         | 39 |
| 14. その他の試験                      | 40 |
| (1) 二段階発がん試験(ラット)               | 40 |
| (2) 腫瘍発生機構に関する試験(ラット)           | 42 |
| (3) 腺胃腫瘍性病変の解析①                 | 44 |
| (4) 腺胃腫瘍性病変の解析②                 | 44 |
| (5) 雌ラットにおける胃壁細胞の定量             | 45 |
| (6) ラットの胃及び鼻部組織における細胞増殖活性に対する影響 | 45 |
| (7) ラット胃粘膜の細胞増殖活性に対する影響         | 46 |
| (8) マウス胃粘膜の細胞増殖活性に対する影響         | 46 |
| (9) アカゲザル胃粘膜の細胞増殖活性に対する影響       | 47 |
| (10) ラット腺胃及び肝におけるグルタチオンに対する影響   | 47 |
| (11) 腫瘍の総合考察                    | 47 |
| III. 食品健康影響評価                   | 50 |
| ・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                  | 59 |
| ・参照                             | 61 |

<審議の経緯>

|       |     |     |                                                                    |
|-------|-----|-----|--------------------------------------------------------------------|
| 1973年 | 5月  | 15日 | 初回農薬登録                                                             |
| 2007年 | 10月 | 1日  | 農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）                                           |
| 2007年 | 10月 | 12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1012003号）、関係書類の接受（参照1～82） |
| 2007年 | 10月 | 18日 | 第211回食品安全委員会（要請事項説明）                                               |
| 2007年 | 11月 | 7日  | 第17回農薬専門調査会総合評価第一部会                                                |
| 2007年 | 12月 | 5日  | 第18回農薬専門調査会総合評価第一部会                                                |
| 2009年 | 1月  | 20日 | 追加資料受理（参照83、84）                                                    |
| 2009年 | 1月  | 23日 | 第27回農薬専門調査会総合評価第二部会                                                |
| 2010年 | 3月  | 11日 | 追加資料受理（参照85～88）                                                    |
| 2010年 | 8月  | 4日  | 第1回農薬専門調査会評価第二部会                                                   |
| 2010年 | 10月 | 20日 | 第67回農薬専門調査会幹事会                                                     |
| 2011年 | 3月  | 31日 | 第376回食品安全委員会（報告）                                                   |
| 2011年 | 4月  | 5日  | から5月4日まで 国民からの御意見・情報の募集                                            |
| 2011年 | 8月  | 23日 | 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告                                           |
| 2011年 | 8月  | 25日 | 第396回食品安全委員会（報告）<br>（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)    | 見上 彪 (委員長代理*) | 熊谷 進 (委員長代理*) | 熊谷 進 (委員長代理*) | 見上 彪 (委員長代理*) | 熊谷 進 (委員長代理*) | 熊谷 進 (委員長代理*) |
| 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          |
| 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          |
| 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          |
| 畑江敬子           | 畑江敬子          | 畑江敬子          | 廣瀬雅雄          | 廣瀬雅雄          | 廣瀬雅雄          | 村田容常          | 村田容常          | 村田容常          |
| 廣瀬雅雄           | 廣瀬雅雄          | 廣瀬雅雄          | 村田容常          | 村田容常          | 村田容常          |               |               |               |
| 本間清一           | 村田容常          | 村田容常          |               |               |               |               |               |               |

\*: 2009年7月9日から      \*: 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>

(2008年3月31日まで)

|             |           |        |
|-------------|-----------|--------|
| 鈴木勝士 (座長)   | 三枝順三      | 西川秋佳** |
| 林 真 (座長代理*) | 佐々木有      | 布柴達男   |
| 赤池昭紀        | 代田真理子**** | 根岸友恵   |
| 石井康雄        | 高木篤也      | 平塚 明   |
| 泉 啓介        | 玉井郁巳      | 藤本成明   |

上路雅子  
臼井健二  
江馬 眞  
大澤眞寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

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\*\*\*

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

赤池昭紀

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

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

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

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

酸アミド系除草剤である「ブタクロール」(CAS No. 23184-66-9) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、サル及びマウス)、植物体内運命(水稻)、作物等残留、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)、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、ブタクロール投与による影響は主に肝臓(肝細胞肥大等)、腎臓(重量変化、慢性腎症等)、腺胃(粘膜萎縮)、鼻腔(粘膜杯細胞過形成)、甲状腺(過形成)及び血液(貧血)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットで胃、甲状腺及び鼻部における腫瘍の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではなく、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験③の1.0 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0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ブタクロール

英名：butachlor (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：*N*-ブトキシメチル-2-クロロ-2',6'-ジエチルアセトアニリド

英名：*N*-butoxymethyl-2-chloro-2',6'-diethylacetanilide

#### CAS (No. 23184-66-9)

和名：*N*-(ブトキシメチル)-2-クロロ-*N*-(2,6-ジエチルフェニル)アセトアミド

英名：*N*-(butoxymethyl)-2-chloro-*N*-(2,6-diethylphenyl)acetamide

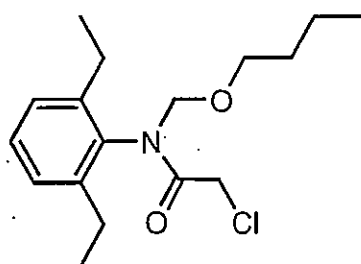
### 4. 分子式

$C_{17}H_{26}ClNO_2$

### 5. 分子量

311.9

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

ブタクロールは、1968年に米国モンサント・カンパニーによって開発された酸アミド系除草剤であり、超長鎖脂肪酸の合成阻害作用により、成長部位での正常な細胞分裂を阻害することによって植物を枯死させると考えられている。

日本においては、1973年に日本モンサント株式会社によって農薬登録が取得された。海外では韓国、アルゼンチン等において登録が取得されている。今回、魚介類への残留基準の設定が要請されている。



## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II.1~4]は、ブタクロールのフェニル基の炭素を均一に<sup>14</sup>Cで標識したもの(以下「[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロール」という。)、カルボニル基の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの(以下「[car-<sup>14</sup>C]ブタクロール」という。)、及びアセトアミド基の2位の炭素を<sup>13</sup>Cで標識したもの(以下「<sup>13</sup>C-ブタクロール」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ブタクロールに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット(経口投与)

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SD ラット(一群雌雄各3~4匹)に[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロール及び<sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を10 mg/kg 体重(以下[1.(1)]において「低用量」という。)又は1,000 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、血中濃度推移が検討された。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。T<sub>max</sub>は低用量群では8~11時間、高用量群では32~33時間であった。減衰は二相性を示し、α相のT<sub>1/2</sub>は低用量群で5.5~5.8時間、高用量群で9.1~12.2時間、β相のT<sub>1/2</sub>は低用量群で64.3~101時間、高用量群で79.4~115時間であった。(参照2)

表1 血漿中放射能濃度推移

| 投与量                     |    | 10 mg/kg 体重 |       | 1,000 mg/kg 体重 |        |
|-------------------------|----|-------------|-------|----------------|--------|
| 性別                      |    | 雄           | 雌     | 雄              | 雌      |
| T <sub>max</sub> (時間)   |    | 8           | 11    | 32             | 33     |
| C <sub>max</sub> (µg/g) |    | 0.81        | 0.87* | 55.3           | 42.4** |
| T <sub>1/2</sub> (時間)   | α相 | 5.8         | 5.5   | 9.1            | 12.2   |
|                         | β相 | 64.3        | 101   | 79.4           | 115    |

注) \*: 投与12時間後の血漿中濃度

\*\* : 投与32時間後の血漿中濃度

##### b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験(単回経口) - 1 [1.(1)④a.]における尿、組織、カーカス<sup>1</sup>及びケージ洗浄液中排泄率の合計又は胆汁中排泄試験[1.(1)④d.]における胆汁中排泄率のうち大きい値を基にすると、吸収率は低用量群で43.8~48.1%、高用量群で34.0~41.3%と算出された。また、尿及び糞中排泄試験[1.(1)④a.]における尿、組織、カーカス及びケージ洗浄液中放射能と胆汁排泄試験[1.(1)④d.]における胆汁中排泄率の合計を基にすると、吸収率は低用量群で84.1~

<sup>1</sup> 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)。

90.6%、高用量群で 53.7~55.9%と算出された。

尿及び糞中排泄試験（単回経口）－2 [1. (1)④b.]における尿、組織、カーカス及びケージ洗浄液中排泄率の合計から算出された推定最低吸収率は、低用量群で 29.2~37.1%、高用量群で 27.2~34.4%であった。

尿及び糞中排泄試験（反復経口） [1. (1)④c.]における尿、組織、カーカス及びケージ洗浄液中排泄率の合計から算出された推定最低吸収率は、37.5~45.9%であった。（参照 2、3）

## ② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3~5 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

血漿中 T<sub>max</sub> 付近（低用量群で投与 9 時間後、高用量群で投与 32 時間後）から試験終了時（低用量群で投与 72 時間後、高用量群で投与 96 時間後）まで、いずれの時期も血液中の放射能濃度は高い値であった。血漿に比べ赤血球の放射能濃度が高く、血液中の放射能は主として赤血球と結合して存在していると考えられた。他の組織では肝臓、腎臓、脂肪、筋肉及び皮膚に比較的高い放射能濃度が認められたが、試験終了時に 1% TAR を超える放射能が残留していたのは血液のみであった。

また、尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.]における各群の、投与 240 時間後の各組織中放射能を測定したところ、いずれの群も全血中の放射能濃度が最も高く（2.4~3.1% TAR）、次いで肝臓、腎臓、心臓に放射能濃度が高かった。血液を除く組織中の放射能はいずれも 0.4% TAR 未満であった。

全身オートラジオグラフィーを実施したところ、放射能は消化管、肝臓、肺、膀胱等、腎臓及び脾臓に高濃度に存在したほか、鼻甲介における局在も認められた。（参照 2、3）

表2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

| 投与量                   | 性別 | T <sub>max</sub> 付近*                                                                                                                                                                    | 72時間後**                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10<br>mg/kg 体<br>重    | 雄  | 大腸(30.9)、消化管内容物(23.4)、小腸(14.0)、赤血球(12.7)、血液(7.30)、肝臓(7.10)、胃(6.75)、腎臓(3.17)、脾臓(1.68)、甲状腺(1.59)、骨髄(1.47)、肺(1.42)、副腎(1.27)、膵臓(1.15)、鼻甲介(1.14)、血漿(1.0)                                     | 赤血球(12.6)、血液(7.54)、甲状腺(1.37)、肺(1.13)、脾臓(1.07)、腎臓(1.0)、肝臓(0.97)、副腎(0.64)、鼻甲介(0.55)、胃(0.53)、心臓(0.46)、骨髄(0.39)、大腸(0.36)、小腸(0.35)、膵臓(0.27)、大腿骨(0.18)、消化管内容物(0.15)、皮膚(0.13)、脳(0.12)、骨格筋(0.09)、血漿(0.09)                      |
|                       | 雌  | 大腸(30.1)、小腸(25.6)、赤血球(20.5)、消化管内容物(19.4)、血液(12.3)、胃(11.9)、肝臓(7.63)、腎臓(4.40)、脾臓(2.76)、骨髄(2.68)、肺(2.63)、甲状腺(1.84)、鼻甲介(1.82)、副腎(1.65)、膵臓(1.49)、心臓(1.38)、卵巣(1.16)、腹部の脂肪(1.10)、血漿(1.08)      | 赤血球(17.8)、血液(10.1)、脾臓(1.80)、肺(1.61)、肝臓(1.34)、腎臓(1.11)、甲状腺(0.98)、副腎(0.93)、骨髄(0.67)、心臓(0.57)、鼻甲介(0.53)、卵巣(0.48)、胃(0.35)、膵臓(0.34)、大腸(0.30)、小腸(0.24)、大腿骨(0.20)、子宮(0.19)、脳(0.14)、骨格筋及び皮膚(0.11)、消化管内容物及び腹部の脂肪(0.08)、血漿(0.07) |
| 1,000<br>mg/kg 体<br>重 | 雄  | 胃(1,820)、消化管内容物(1,310)、小腸(1,180)、大腸(1,150)、赤血球(1,010)、血液(602)、甲状腺(277)、腎臓(201)、肝臓(179)、肺(95.8)、骨髄(94.6)、副腎(80.4)、脾臓(74.0)、血漿(64.9)                                                      | 赤血球(989)、血液(517)、脾臓(74.6)、腎臓(60.9)、肺(59.8)、肝臓(54.5)、甲状腺(42.9)、副腎(40.8)、心臓(38.1)、鼻甲介(36.7)、骨髄(26.3)、膵臓(18.6)、大腸(14.2)、胃(13.7)、小腸(12.5)、皮膚(9.5)、大腿骨(9.4)、脳(8.1)、骨格筋及び腹部の脂肪(7.5)、血漿(6.1)                                  |
|                       | 雌  | 胃(2,440)、大腸(2,330)、消化管内容物(2,000)、小腸(1,450)、赤血球(1,320)、血液(809)、腎臓(240)、肝臓(194)、骨髄(181)、脾臓(159)、甲状腺(151)、副腎(125)、肺(119)、腹部の脂肪(110)、卵巣(96.4)、膵臓(77.6)、鼻甲介(73.0)、心臓(71.8)、子宮(60.9)、血漿(51.2) | 赤血球(1,300)、血液(648)、脾臓(114)、肺(89.3)、腎臓(85.8)、肝臓(68.2)、副腎(55.9)、甲状腺(54.1)、心臓(43.6)、骨髄(40.9)、鼻甲介(37.5)、卵巣(30.9)、膵臓(20.4)、大腸(18.9)、胃(18.1)、小腸(14.4)、腹部の脂肪(14.0)、子宮(12.8)、脳及び大腿骨(11.4)、骨格筋(9.0)、皮膚(8.8)、消化管内容物(7.7)、血漿(6.6) |

注) \*: 低用量群では投与9時間後、高用量群では投与32時間後

\*\* : 高用量群では投与96時間後

### ③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a. ~c.]における尿、糞及び肝臓並びに胆汁中排泄試験[1. (1)④d.]における胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁及び肝臓における代謝物は表3に示されている。

各試料中には多数の代謝物の存在が確認されたことから、ブタクロールが広範に代謝されていると考えられた。

尿中には親化合物は検出されなかった。主要代謝物は *sec*メルカプツール酸(代謝物[15])、ヒドロキシ *sec*メチルスルホキシド(代謝物[18])及びヒドロキシ *sec*メチルスルホン(代謝物[23])であったが、いずれも5% TAR 未満であった。

糞中では親化合物が主要成分であった。多数の代謝物が存在したが、その多くは存在量のごくわずかであった。糞中の主要代謝物はジスルフィド二量体（代謝物[10]）及びスルホキシド二量体（代謝物[62]）であった。

胆汁中には20種類の代謝物が同定された。高用量群の主要代謝物は *tert*メルカプツール酸（代謝物[4]）とヒドロキシ *sec*ブタクロールグルクロニド（代謝物[55]）であった。代謝物[55]は低用量群でも主要代謝物であった。

肝臓中には8種類の代謝物が同定され、主要代謝物として代謝物[15]、[23]、システイン抱合体（代謝物[43]）、デヒドロメルカプツール酸（代謝物[50]）のほか、投与55時間後まで、胆汁、尿及び糞中には存在しなかった微量代謝物 *sec*メチルスルホン（代謝物[20]）が検出された。（参照2,3）

表3 尿、糞、胆汁及び肝臓における代謝物 (%TAR)

| 投与量              | 性別 | 試料 | ブタクロール | 代謝物                                                                                                                                                                                |
|------------------|----|----|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 低用量<br>単回経口<br>① | 雄  | 尿  | —      | [23](2.5)、[15](2.3)、[18](2.0)、[16]・[24]*(1.6)、[33](0.5)、12種の未同定化合物(0.3~2.4)                                                                                                        |
|                  |    | 糞  | 3.2    | 個々の代謝物同定できず                                                                                                                                                                        |
|                  | 雌  | 尿  | —      | [15](7.4)、[23](2.0)、[16]・[24]*(1.7)、[18](1.2)、[33](1.1)、13種の未同定化合物(0.2~1.8)                                                                                                        |
|                  |    | 糞  | 1.5    | 個々の代謝物同定できず                                                                                                                                                                        |
| 低用量<br>単回経口<br>② | 雄  | 尿  | —      | [18](5.1)、[16]・[40]*(4.7)、[23](3.1)、[22](2.6)、[15](1.5)、[19]・[47]・[48]*(1.2)、[50](0.6)、[55]・[56]*(0.5)                                                                             |
|                  |    | 糞  | 1.77   | [58](1.0)、[60](0.4)、[62](0.2)、[10](0.1)                                                                                                                                            |
|                  |    | 胆汁 | —      | [55](5.8)、[46](2.6)、[51]・[52]・[53]*(2.2)、[6](1.9)、[39](1.8)、[40](1.6)、[45](1.3)、[15](1.3)、[7](1.0)、[42]・[43]・[44]*(1.0)、[57](1.0)、[59](0.5)、[4](0.3)                               |
|                  |    | 肝臓 | —      | [15]、[19]、[23]、[43]、[49] (いずれも0.001以下)                                                                                                                                             |
|                  | 雌  | 尿  | —      | [15](4.6)、[19]・[47]・[48]*(3.6)、[16]・[40]*(3.6)、[23](3.0)、[55]・[56]*(2.9)、[18](2.8)、[22](1.2)、[50](0.6)                                                                             |
|                  |    | 糞  | 5.02   | [60](1.1)、[58](0.7)、[62](0.3)、[10](0.3)                                                                                                                                            |
|                  |    | 胆汁 | —      | [55](6.7)、[51]・[52]・[53]*(4.2)、[46](3.9)、[6](2.8)、[45](2.5)、[39](2.1)、[41](1.9)、[40](1.9)、[54](1.4)、[7](1.2)、[15](1.1)、[42]・[43]・[44]*(1.1)、[59](0.9)、[57](0.7)、[4](0.6)、[61](0.2) |
|                  |    | 肝臓 | —      | [15]、[23]、[43] (いずれも0.001以下)                                                                                                                                                       |
| 高用量<br>単回経口<br>① | 雄  | 尿  | —      | [23](2.4)、[18](2.1)、[15](1.5)、[33](0.6)、[16]・[24]*(0.5)、15種の未同定代謝物(0.2~2.3)                                                                                                        |

| 投与量              | 性別 | 試料 | ブタクロール         | 代謝物                                                                                                             |
|------------------|----|----|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | 雌  | 尿  | —              | [15](8.1)、[23](2.3)、[18](1.7)、[33](1.0)、[16]・[24]*(1.0)、<br>14種の未同定代謝物 (0.1~1.7)                                |
|                  | 雌雄 | 糞  | 雄：8.4<br>雌：8.3 | [14](0.9)、[23](0.8)、[26](0.8)、[17](0.4)、[18](0.4)、<br>[19](0.2)、[38] (D)                                        |
| 高用量<br>単回経口<br>② | 雄  | 尿  | —              | [16]・[40]*(4.5)、[18](3.4)、[23](3.0)、[22](1.2)、<br>[15] (0.9)、[55]・[56]*(0.9)、[50](0.8)、[19]・[47]・<br>[48]*(0.5) |
|                  |    | 糞  | 12.4           | [10](1.3)、[62](0.8)、[58](0.8)、[60](0.3)                                                                         |
|                  |    | 胆汁 | —              | [55](2.9)、[4](2.9)、[59](1.7)、[7](1.5)、[6](1.2)、<br>[15](0.8)、[61](0.4)                                          |
|                  |    | 肝臓 | —              | [15]、[23]、[43](いずれも 0.001未満)                                                                                    |
|                  | 雌  | 尿  | —              | [16]・[40]*(4.5)、[23](3.2)、[55]・[56]*(3.2)、[18](2.8)、<br>[19]・[47]・[48]*(2.1)、[15] (2.0)、[22](1.1)、[50](0.8)     |
|                  |    | 糞  | 2.68           | [10](3.8)、[58](1.6)、[62](1.3)、[60](0.5)                                                                         |
|                  |    | 胆汁 | —              | [4](2.1)、[55](1.4)、[59](1.3)、[7](1.1)、[6](1.1)、<br>[15](0.5)、<br>[54](0.3)、[61](0.3)                            |
|                  |    | 肝臓 | —              | [15]、[23]、[43](いずれも 0.001以下)                                                                                    |
| 低用量<br>反復経口      | 雄  | 尿  | —              | [15](1.5)、[23](1.3)、[16]・[24]*(1.0)、[18](0.8)、<br>[33](0.5)、17種の未同定化合物 (0.2~1.8)                                |
|                  |    | 糞  | 1.1            | 個々の代謝物同定できず                                                                                                     |
|                  | 雌  | 尿  | —              | [15](3.0)、[23](2.3)、[16]・[24]*(1.3)、[18](1.1)、<br>[19](1.0)、[33](0.8)、17種の未同定化合物 (0.2~1.3)                      |
|                  |    | 糞  | 1.0            | 個々の代謝物同定できず                                                                                                     |

注) 尿、糞及び肝臓については、低用量群①及び高用量群①は投与後 240 時間、低用量群①では投与後 72 時間、高用量群②では投与後 96 時間採取した試料が用いられた。  
胆汁については投与後 48 時間採取した試料が用いられた。  
—：検出されず D：検出  
\*：2 種以上の代謝物の合計。

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄 (単回経口投与) - 1

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間及び試験終了時 (低用量群で投与後 72 時間、高用量群で投与後 96 時間) までの尿及び糞中排泄率は表 4 に、試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率は表 5 に示されている。

雌雄、投与量にかかわらず糞中への排泄が尿中より多かった。投与後 48 時間の尿中及び糞中の排泄率は低用量群で 89.9~90.5% TAR、高用量群で 63.0~

80.9%TARであり、高用量群でやや排泄が遅かった。(参照2)

表4 投与後48時間及び試験終了時までの尿及び糞中排泄率(%TAR)

| 投与量     | 10 mg/kg 体重 |      |      |      | 1,000 mg/kg 体重 |      |      |      |
|---------|-------------|------|------|------|----------------|------|------|------|
|         | 雄           |      | 雌    |      | 雄              |      | 雌    |      |
| 性別      |             |      |      |      |                |      |      |      |
| 試料      | 尿           | 糞    | 尿    | 糞    | 尿              | 糞    | 尿    | 糞    |
| 投与後48時間 | 34.4        | 56.1 | 35.5 | 54.4 | 25.0           | 55.9 | 29.2 | 33.8 |
| 試験終了時*  | 35.0        | 57.4 | 36.1 | 55.6 | 27.4           | 60.7 | 36.0 | 49.4 |

注) \*: 低用量群では投与後72時間、高用量群では投与後96時間

表5 試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率

|        | 10 mg/kg 体重 |      | 1,000 mg/kg 体重 |      |
|--------|-------------|------|----------------|------|
|        | 雄           | 雌    | 雄              | 雌    |
| 尿      | 35.0        | 36.1 | 27.4           | 36.0 |
| 糞      | 57.4        | 55.6 | 60.7           | 49.4 |
| カーカス   | 1.45        | 1.67 | 1.23           | 1.22 |
| ケージ洗浄液 | 1.20        | 1.47 | 3.62           | 2.22 |
| 組織     | 2.64        | 3.31 | 1.78           | 1.89 |
| 消化管内容物 | 0.42        | 0.29 | 0.11           | 0.14 |

注) 試験終了時: 低用量群では投与72時間後、高用量群では投与96時間後

\*: 全血及び組織・臓器中放射能の合計

#### b. 尿及び糞中排泄(単回経口投与) - 2

SDラット(一群雌雄各5匹)に[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロール及び<sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を低用量又は高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後48時間及び試験終了時(投与後240時間)までの尿及び糞中排泄率は表6に、試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率は表7に示されている。

雌雄、投与量にかかわらず糞中への排泄が尿中より多かった。投与後48時間の尿及び糞中の排泄率は低用量群で86.9~88.3%TAR、高用量群で77.6~84.2%TARであり、高用量群でやや排泄が遅かった。(参照3)

表6 投与後48時間及び試験終了時までの尿及び糞中排泄率(%TAR)

| 投与量     | 10 mg/kg 体重 |      |      |      | 1,000 mg/kg 体重 |      |      |      |
|---------|-------------|------|------|------|----------------|------|------|------|
|         | 雄           |      | 雌    |      | 雄              |      | 雌    |      |
| 性別      |             |      |      |      |                |      |      |      |
| 試料      | 尿           | 糞    | 尿    | 糞    | 尿              | 糞    | 尿    | 糞    |
| 投与後48時間 | 26.0        | 62.3 | 33.2 | 53.7 | 22.4           | 61.8 | 27.6 | 50.0 |
| 試験終了時   | 27.2        | 64.1 | 34.7 | 55.3 | 24.6           | 66.1 | 30.3 | 53.4 |

表7 試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率

|        | 10 mg/kg 体重 |      | 1,000 mg/kg 体重 |      |
|--------|-------------|------|----------------|------|
|        | 雄           | 雌    | 雄              | 雌    |
| 尿      | 27.2        | 34.7 | 24.6           | 30.3 |
| 糞      | 64.1        | 55.3 | 66.1           | 53.4 |
| カーカス   | 1.32        | 1.53 | 0.30           | 1.35 |
| ケージ洗浄液 | 0.33        | 0.37 | 1.16           | 2.33 |
| 組織     | 0.33        | 0.48 | 1.18           | 0.38 |

c. 尿及び糞中排泄（反復経口投与）

SD ラット（一群雌雄各 3~5 匹）に [phe-<sup>14</sup>C] ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を低用量で反復経口投与（非標識ブタクロールを 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与）して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

最終投与後 48 及び 240 時間の尿及び糞中排泄率は表 8 に、試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率は表 9 に示されている。

単回経口投与群と同様、糞中への排泄が尿中より多かった。投与後 48 時間の尿中及び糞中への排泄は 79.4~84.5% TAR であり、単回経口投与群よりも排泄速度が遅かった。（参照 3）

表8 最終投与後 48 及び 240 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量         | 10 mg/kg 体重 |      |      |      |
|-------------|-------------|------|------|------|
|             | 雄           |      | 雌    |      |
| 性別          | 尿           | 糞    | 尿    | 糞    |
| 試料          |             |      |      |      |
| 最終投与後 48 時間 | 30.9        | 53.6 | 36.1 | 43.3 |
| 240 時間      | 33.5        | 57.9 | 39.7 | 53.0 |

表9 試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率

|        | 雄    | 雌    |
|--------|------|------|
| 尿      | 33.5 | 39.7 |
| 糞      | 57.9 | 53.0 |
| カーカス   | 1.66 | 2.23 |
| ケージ洗浄液 | 1.31 | 2.17 |
| 組織     | 1.03 | 1.78 |

d. 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 3 匹）に [phe-<sup>14</sup>C] ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を低用量又は高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 48 時間の胆汁中排泄率は表 10 に示されている。

低用量群では胆汁中に投与後 48 時間で 43.8~48.1%TAR が排泄され、胆汁中排泄が主要な排泄経路であることが確認された。高用量群での胆汁中の排泄は 14.6~19.7%TAR であり、低用量群と比べ明らかな相違がみられた。これは、高用量群において吸収速度が遅いことを反映していると考えられた。(参照 2)

表 10 投与後 48 時間の胆汁中排泄率 (%TAR)

| 投与量 | 10 mg/kg 体重 |      | 1,000 mg/kg 体重 |      |
|-----|-------------|------|----------------|------|
| 性別  | 雄           | 雌    | 雄              | 雌    |
| 排泄率 | 43.8        | 48.1 | 19.7           | 14.6 |

## (2) ラット (静脈内投与)

SD ラット (一群雌雄各 6~12 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を 1、10 又は 100 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

### ① 分布

投与 120 時間後の血球、全血及び血漿中の放射能濃度は表 11 に示されている。

血漿と血球中の放射能の比率より、全血中の放射能の大部分は血球成分と結合していると考えられた。

その他の組織では、投与 120 時間後で肝臓、腎臓、肺、心臓及び骨髄に比較的残留放射能が多かったが、これは組織中に残っていた血液によるものであると考えられた。また、いずれも残留放射能は 0.5%TAR 未満であった。(参照 4)

表 11 投与 120 時間後の血球、全血及び血漿中の放射能濃度 (µg/g)

| 投与量          | 性別 | 120 時間後                      |
|--------------|----|------------------------------|
| 1 mg/kg 体重   | 雄  | 血球(1.26)、全血(0.738)、血漿(0.004) |
|              | 雌  | 血球(1.57)、全血(0.921)、血漿(0.008) |
| 10 mg/kg 体重  | 雄  | 血球(13.1)、全血(8.43)、血漿(0.04)   |
|              | 雌  | 血球(15.3)、全血(9.26)、血漿(0.043)  |
| 100 mg/kg 体重 | 雄  | 血球(122)、全血(96.4)、血漿(0.452)   |
|              | 雌  | 血球(143)、全血(89.1)、血漿(0.427)   |

### ② 代謝

尿中には親化合物は検出されず、35 種類以上の代謝物が存在した。そのほとんどは少量 (0.2%TAR 未満) であったが、1%TAR 以上存在する代謝物が代謝物[18]、[23]、フェノールスルフェート (代謝物[22]) など 8 種類同定された。

糞中代謝物は複雑であり、2 種類の代謝物 (代謝物[10]及び[22]) が同定されたが、他の成分は同定されなかった。

経口投与及び静脈内投与試験において、同じ種類の代謝物が同定されたことか



ら、ブタクロールは投与経路にかかわらず同じ代謝経路で代謝されることが示された。すなわち、ブタクロールの代謝経路として①グルタチオン抱合及びそれに続くメルカプツール酸の生成、②フェニル基、エチル基及びブトキシメチル基の酸化的水酸化、③アリルアミダーゼによるアミド結合の開裂、④ブトキシメチル基の $\omega$ -酸化が示唆された。(参照 4)

### ③ 排泄

投与後 48 時間及び 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 12 に示されている。

投与後 120 時間の排泄では、糞中排泄は雄の方が雌より多く、尿中排泄は雌の方が雄より多かった。雌雄とも糞中にかなりの放射能が排泄されたことから、静脈内投与されたブタクロールは肝臓を介して速やかに胆汁中に排泄されることが示唆された。(参照 4)

表 12 投与後 48 及び 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量           | 1 mg/kg 体重 |      |      |      | 10 mg/kg 体重 |      |      |      | 100 mg/kg 体重 |      |      |      |
|---------------|------------|------|------|------|-------------|------|------|------|--------------|------|------|------|
|               | 雄          |      | 雌    |      | 雄           |      | 雌    |      | 雄            |      | 雌    |      |
| 試料            | 尿          | 糞    | 尿    | 糞    | 尿           | 糞    | 尿    | 糞    | 尿            | 糞    | 尿    | 糞    |
| 投与後<br>48 時間  | 20.5       | 55.7 | 26.4 | 43.3 | 17.1        | 62.4 | 28.4 | 50.0 | 17.0         | 52.1 | 26.7 | 43.6 |
| 投与後<br>120 時間 | 21.9       | 58.5 | 29.2 | 46.3 | 18.5        | 65.1 | 30.1 | 52.7 | 18.8         | 58.8 | 29.1 | 48.2 |

### (3) サル

#### ① 血中濃度推移

アカゲザル(一群雌雄各 2 匹)に[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロールを単独で又は非標識ブタクロールと混合(標識体:非標識体混合比 1:6.8)して、個体あたり 0.1 又は 5.0 mg で静脈内投与し、血中濃度推移が検討された。

全血中における  $T_{1/2}$  は表 13 に示されている。ブタクロールは投与後、全血中から二相性の減衰を示した。(参照 5)

表 13 全血中における消失半減期

| 投与量(mg/個体)     |            | 0.1  | 5.0  |
|----------------|------------|------|------|
| $T_{1/2}$ (時間) | $\alpha$ 相 | 3.00 | 3.26 |
|                | $\beta$ 相  | 116  | 110  |

#### ② 排泄

アカゲザル(一群雌雄各 2 匹)に[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロールを単独で又は非標識ブタクロールと混合して、個体あたり 0.1 又は 5.0 mg で単回静脈内投与し、排泄

試験が実施された。

尿中には投与後 12 日間で 54.7~57.4%TAR が排泄された。このうち 77.5~87.5%は投与後 24 時間で排泄された。糞中の排泄は 34.7~39.0%TAR であり、そのうち 42.2~56.7%が投与後 24 時間で、77.7~89.2%が投与後 48 時間で排泄された。

また、アカゲザル（一群雌雄各 3 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロールを <sup>13</sup>C-ブタクロール又は非標識ブタクロールと混合して、1 又は 10 mg/kg 体重で単回静脈内投与する排泄試験が実施された。

投与後 168 時間（7 日間）で尿中に 57.4~62.0%TAR、糞中に 36.9~42.3%TAR が排泄された。ラットと異なり、サルではブタクロールの主要排泄経路は尿中であつた。（参照 5,6）

### ③ 代謝

アカゲザル（一群雌雄各 3 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロールを <sup>13</sup>C-ブタクロール又は非標識ブタクロールと混合して、1 又は 10 mg/kg 体重で単回静脈内投与する代謝物同定・定量試験が実施された。

ブタクロールは速やかに、広範に代謝された。尿中の主要代謝物はシステイン抱合体（代謝物[2]）であり、1 mg/kg 体重投与群で 2.1~2.6%TAR、10mg/kg 体重投与群で 5.1~6.4%TAR 存在した。また、チオ酢酸抱合体（代謝物[3]）、*tert* メルカプツール酸（代謝物[4]）、スルフィニルメルカプツール酸抱合体（代謝物[5]）、*sec* メルカプツール酸（代謝物[15]）が同定されたほか、多数の代謝物の存在が示唆された。

糞中には多種類の少量成分の存在が示唆された。

サルの尿中の主要代謝物[2]はラットの尿中には存在しなかつた。ラット静脈内投与時の尿中の主要代謝物[22]はサルの尿中には検出されなかつた。また、サル尿中にはラットの尿中より多くの種類の代謝物が含まれていることが示唆された。（参照 6）

### （4）ラット及びマウスにおける分布及び排泄の比較

分布及び排泄に関してラット及びマウスの種差、系統差を調べる目的で、SD ラット、Long-Evans ラット（L-E ラット）、Fischer ラット及び ICR マウス（一群雌雄各 2 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を 7 又は 70 mg/kg 体重で単回経口投与して、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の系統及び種間比較は表 14 に示されている。いずれも主要排泄経路は糞中であつたが、尿/糞比<sup>2</sup>はラットの系統間で 0.25~0.65、ICR マウスで 0.81 と、種差、系統差が認められた。

<sup>2</sup>尿中総排泄率を糞中総排泄率で割って算出。

組織分布では、各系統間及び種間で顕著な差は認められず、投与 24 時間後には腸内容物、肝臓、心臓、肺、腎臓に共通して残留放射能が認められた。投与 120 時間後には、ラット、マウスとも肝臓、心臓、肺、血液及び腎臓に放射能の残留が認められた。ラットでは腸に低レベルの放射能が残留していたが、マウスでは腸管内の放射能は大部分消失していた。

また、オートラジオグラフィーを実施してブタクロールの鼻部への局在を確認した。ラットでは系統間にレベルの差はあったものの、いずれも鼻部への局在が認められたが、マウスでは鼻部への局在化は明らかではなかった。(参照 7)

表 14 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄の系統及び種間比較

| 採取時間   | 尿・糞中累積排泄率 (%TAR) |      |         |      |             |      |         |      |
|--------|------------------|------|---------|------|-------------|------|---------|------|
|        | SD ラット           |      | L-E ラット |      | Fischer ラット |      | ICR マウス |      |
|        | 尿                | 糞    | 尿       | 糞    | 尿           | 糞    | 尿       | 糞    |
| 120 時間 | 25.7             | 63.1 | 17.6    | 69.9 | 35.4        | 54.4 | 34.6    | 42.6 |
| 尿/糞比   | 0.41             |      | 0.25    |      | 0.65        |      | 0.81    |      |

#### (5) 血液結合性に関する種間比較 (*in vitro*)

ヒト、サル (アカゲザル及びマカク属の別種のサル)、Long-Evans ラット及び ICR マウスの全血を、[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロール存在下で 30 分又は 24 時間インキュベートし、ブタクロールの血液結合性に関する種間比較試験が実施された。

30 分間インキュベート後には、ラットでは、血液中の総残留放射能に対するヘモグロビンに結合する放射能の割合が、他の動物より高かった。24 時間インキュベート後には、その傾向は更に顕著であり、ヘモグロビンに結合する放射能は、ラットでは 78.1%TRR であったのに対し、マウス、サル及びヒトではそれぞれ 13、17~29 及び 10%TRR であった。

したがって、ラットのヘモグロビンはブタクロールに対する反応性において、他の動物種(マウス、サル及びヒト)に比べ強力な結合性を有すると考えられた。

(参照 8)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稻①

温室内の容器で生育させた播種 3 週間後の水稻 (品種: Bluebelle) に [phe-<sup>14</sup>C]ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を 1,120 g ai/ha の施用量で土壌処理し、湛水条件下で栽培して、植物体内運命試験が実施された。

収穫期 (処理 4 か月後) の水稻試料中放射能濃度は表 15 に示されている。

茎葉部に比べ玄米の放射能濃度は低く、可食部である玄米への移行性は低いと考えられた。

表 15 収穫期の水稻試料中放射能濃度

| 残留放射能濃度 (mg/kg) |             |
|-----------------|-------------|
| 茎葉部             | 玄米          |
| 9.87 (5.59)     | 0.82 (0.07) |

注：( ) 内は%TRR

抽出画分の茎葉部及び種実部（玄米）に親化合物は認められなかった。茎葉部及び玄米からは 40 種以上の代謝物が検出されたが、大部分は微量で同定には至らなかった。茎葉部では最も多かったのがスルホン酸（代謝物[25]）であり、茎葉中で 12.1%TRR (1.2 mg/kg) 存在した。また、オキサミン酸（代謝物[34]）が 7.2%TRR、*sec*メチルスルホン（代謝物[20]）が 6.1%TRR、*sec*メチルスルホキシド（代謝物[19]）が 4.1%TRR 存在した。

玄米中では代謝物[20]が最も多く、13.6%TRR (0.11 mg/kg) を占めた。また、代謝物[19]が 5.4%TRR、配糖体（代謝物[35]）が 2.2%TRR 存在した。（参照 9）

## (2) 水稻②

温室内の容器で生育させた 3 葉期の水稻（品種：M-202（ジャポニカ種））に [p<sup>he-14</sup>C]ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を 1,500 g ai/ha の施用量で田面処理し、湛水条件で栽培して、植物体内運命試験が実施された。

収穫期（処理 148～156 日後）の水稻試料中放射能濃度は表 16 に示されている。

放射能濃度は根部で 2.29 mg/kg と最も高く、玄米では 0.125 mg/kg と最も低かったことから、放射能の玄米への移行性は低いと考えられた。

表 16 収穫期の水稻試料中放射能濃度

| 残留放射能濃度 (mg/kg) |      |      |       |
|-----------------|------|------|-------|
| 根部              | 稲わら  | もみ殻  | 玄米    |
| 2.29            | 1.00 | 1.94 | 0.125 |

玄米中に親化合物は認められなかった。多数（40～50 種類）の低濃度の代謝物が確認されたが、いずれも 0.005 mg/kg を超えるものはなかった。6 種類の代謝物、*tert*メチルスルホキシド（代謝物[11]）、*tert*メチルスルホン（代謝物[13]）、代謝物[18]、[19]、[20]及びノルクロロ *sec*-ブタクロール（代謝物[27]）が同定されたが、いずれも 0.001～0.005 mg/kg (0.8～4.0%TRR) であった。それ以外の代謝物は同定が不可能であった。また、玄米中非抽出性放射能の 88%はリグニン及びヘミセルロース等の植物体成分に結合していることが確認された。

水稻における主な代謝経路は、ブトキシメチル基の脱離と 2 位の塩素の置換による水酸化、配糖体化及び 2 位の塩素のグルタチオン抱合による硫黄含有代謝物の生成であることが示唆された。（参照 9、10）

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壤中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロールを湛水深 1.5 cm まで水を加えた軽埴土（福岡）に乾土あたり 1.0 mg/kg となるように水相に添加し、好氣的湛水条件下で 181 日間、25 ± 2°C、暗所でインキュベートする土壤中運命試験が実施された。

水相中の放射能は、処理直後には 85.8% TAR が検出されたが、処理 7 日後以降には 1% TAR 以下となった。土壌から抽出された放射能は、処理 3 日後には最大値 78.5% TAR となったが、181 日後には 37.1% TAR に減少した。

親化合物は、処理直後に 103% TAR 存在したが、その後経時的に減少し、処理 181 日後には 10.8% TAR になった。10% TAR を超えて存在した分解物は [9] であり、処理 181 日後に最大値 17.6% TAR となった。

また、分解物 [26] が処理 90 日後に最大 8.1% TAR、分解物 [28] が処理 181 日後に最大 1.6% TAR 存在した。揮発性物質の発生は認められなかった。

ブタクロールの湛水条件における土壌中推定半減期は 58.6 日と算出された。

土壌中の推定代謝経路は、主に分解物 [9] が生成されるほかに、分解物 [26] 及び [28] が生成されると考えられた。（参照 11）

#### (2) 好氣的土壌中運命試験

[car-<sup>14</sup>C]ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を 2 種類の海外土壌（シルト質壤土及び砂壤土）に 3 mg/kg となるように添加し、好氣的条件下で 25°C、暗所で 10 週間インキュベートする土壌中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は、処理 2 週後の 88.0~90.0% TAR から試験終了時の 45.1~54.4% TAR まで減少した。試験終了時には、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> がシルト質壤土で 24.6% TAR、砂壤土で 14.9% TAR 発生した。

親化合物は処理 2 週以降から急速に分解され、シルト質壤土及び砂壤土で処理 6 週後にそれぞれ 3.0 及び 18.7% TAR、試験終了時にはそれぞれ 0.3 及び 8.1% TAR になった。分解物は最低 20 種が確認されたが、その大部分は量が少なく、同定できなかった。主要分解物は、シルト質壤土では [25] であり、処理 6 週後に最大 16.2% TAR 存在した。また、砂壤土では [30] であり、処理 10 週後に最大 9.4% TAR 存在した。その他両土壌で [32] 及び [34] が検出された。（参照 12）

#### (3) 嫌氣的土壌中運命試験

[car-<sup>14</sup>C]ブタクロール及び <sup>13</sup>C-ブタクロールの混合物を海外土壌（シルト質壤土）に 3 mg/kg となるように添加し、嫌氣的条件下・25°C・暗所で 6 週間インキュベートする土壌中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は処理 2 週後で 57.2% TAR、試験終了時で 23.9% TAR であった。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 生成量は試験終了時で 0.48% TAR であった。

親化合物は、嫌氣的条件下でも処理2週間後以降急速に分解され、試験終了時には9.0% TAR になった。分解物[30]が処理6週後に最大1.3% TAR 存在したが、それ以外の化合物は量が少なく同定できなかった。(参照12)

#### (4) 土壌吸着試験

[car-<sup>14</sup>C]ブタクロールを用いて、4種類の海外土壌[シルト質壤土、埴壤土及び砂壤土(2種類)]についてブタクロールの土壌吸着試験が実施された結果、Freundlichの吸着係数  $K_{ads}$  は3.2~20.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は450~588であった。

[car-<sup>14</sup>C]ブタクロールを用いて、5種類の海外土壌[シルト質壤土、埴壤土、砂壤土(2種類)及び底質土]についてブタクロールの土壌吸脱着試験が実施された結果、Freundlichの吸着係数  $K_{ads}$  は2.02~10.7、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は273~569であった。脱着率は底質土及び埴壤土で低く、砂壤土及びシルト質壤土で高かった。

非標識ブタクロールを用いて、4種類の国内土壌[軽埴土(北海道及び新潟)、埴壤土(岡山)、砂壤土(鹿児島)]についてブタクロールの土壌吸着試験が実施された結果、Freundlichの吸着係数  $K_{ads}$  は30.2~62.1、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は1,330~4,430であった。(参照13~15)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験①

[car-<sup>14</sup>C]ブタクロールをpH 3(フタル酸緩衝液)、pH 6(リン酸緩衝液)及びpH 9(ホウ酸緩衝液)の各滅菌緩衝液に5 mg/Lとなるように添加し、25°Cの暗所条件下で28日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

ブタクロールは加水分解に対し安定であり、分解物は検出されなかった。(参照16)

#### (2) 加水分解試験②

[car-<sup>14</sup>C]ブタクロールをpH 3(フタル酸緩衝液)、pH 6(リン酸緩衝液)及びpH 9(ホウ酸緩衝液)の各滅菌緩衝液に5 mg/Lとなるように添加し、43~44°Cで28日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 6の緩衝液中では分解物は認められなかった。pH 3では試験終了時に親化合物は87.9% TAR 存在し、分解物[14]及び[28]がそれぞれ9.5及び2% TAR 生成した。pH 9では試験終了時に親化合物は90.3% TAR 存在し、分解物[28]が4.4% TAR 生成した。(参照17)

#### (3) 水中光分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]ブタクロールを滅菌蒸留水(pH 6.5)及び滅菌自然水(河川水、茨城、

pH 9.0) に 1 mg/L の濃度で添加し、25±2°C で 7 日間キセノンランプ光 (光強度: 425 W/m<sup>2</sup>、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。

それぞれの試験水中で、試験終了時にブタクロールは 69.7~73.1% TAR 存在した。分解物として[28]が経時的に増加し、試験終了時に 3.6~4.9% TAR 生成した。

ブタクロールの蒸留水及び自然水中の推定半減期は、それぞれ 17.2 及び 15.4 日と算出された。これらを東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると、それぞれ 74.1 及び 66.4 日と算出された。(参照 18)

## 5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土 (埼玉)、沖積土・壤土 (滋賀)、火山灰土 (①栃木、②茨城)、軽埴土 (茨城)、沖積土・軽埴土 (福岡)、火山灰土・軽埴土 (茨城)、洪積土・埴壤土 (大阪) を用いて、ブタクロー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 17 に示されている。

また、沖積土・埴壤土 (滋賀)、火山灰土・壤土 (茨城)、沖積土・壤土 (滋賀) を用いて、ブタクロール及び 2,6-ジエチルアニリン (分解物[21]) 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 18 に示されている。(参照 19~22)

表 17 土壌残留試験成績 (推定半減期)

| 試験    | 濃度*                                                            | 土壌      | 推定半減期 (日) |
|-------|----------------------------------------------------------------|---------|-----------|
|       |                                                                |         | ブタクロール    |
| 容器内試験 | 2 mg/kg                                                        | 沖積土・埴壤土 | 26        |
|       |                                                                | 洪積土・埴壤土 | 36        |
|       |                                                                | 沖積土・壤土  | 8~9       |
|       |                                                                | 火山灰土①   | 8~9       |
| 圃場試験  | 2,000 <sup>G</sup> g ai/ha                                     | 沖積土・埴壤土 | 5         |
|       |                                                                | 沖積土・壤土  | 15~20     |
|       | 1,600 <sup>EC</sup> g ai/ha<br>+<br>2,000 <sup>G</sup> g ai/ha | 沖積土・壤土  | 6         |
|       |                                                                | 火山灰土②   | 7         |
|       | 1,500 <sup>G</sup> g ai/ha                                     | 軽埴土     | 5         |
|       |                                                                | 沖積土・軽埴土 | 9         |
|       | 1,000 <sup>J</sup> g ai/ha                                     | 軽埴土     | 3         |
|       |                                                                | 沖積土・軽埴土 | 12        |

注) \*: 容器内試験では標準品、圃場試験では G: 粒剤、EC: 乳剤、J: ジャンボ剤を使用

表 18 土壌残留試験成績（推定半減期）

| 試験    | 濃度*                          | 土壌      | 推定半減期（日） |         |
|-------|------------------------------|---------|----------|---------|
|       |                              |         | ブタクロール   | 代謝物[21] |
| 容器内試験 | 1.5 mg/kg                    | 沖積土・埴壤土 | 8~10     | 18      |
|       |                              | 火山灰土・壤土 | 7        | 16      |
|       | 2 mg/kg                      | 沖積土・壤土  | 10       | 18      |
| 圃場試験  | 1,500 <sup>G</sup> g ai/ha   | 沖積土・埴壤土 | 25~30    | 5~10    |
|       |                              | 火山灰土・壤土 | 2~3      | 2~4     |
|       | 2,000 <sup>BC</sup> kg ai/ha | 沖積・壤土   | 2~4      | 30~35   |
|       |                              | 火山灰土①   | 3~5      | 2~4     |

注) \*: 容器内試験では標準品、圃場試験では G : 粒剤を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻を用いて、ブタクロールを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。残留値はいずれも定量限界未満であった。

また、参考値として、水稻を用いてブタクロール及び 2,6-ジエチルアニリン系代謝物の合計を分析対象化合物とした作物残留試験の結果が、別紙 3 に示されている。可食部（玄米）における残留値はいずれも定量限界未満であった。（参照 23~24）

### (2) 魚介類における最大推定残留値

ブタクロールの公共用水域における水産 PEC 及び BCF を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ブタクロールの水産 PEC は 0.29 µg/L、BCF は 162（試験魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は 0.235 mg/kg であった。（参照 81）

### (3) 推定摂取量

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて算出された、ブタクロールを暴露評価対象化合物とした際に食品から摂取される推定摂取量が、表 19 に示されている。なお、本推定摂取量の算定には、登録に基づく使用方法から、ブタクロールが最大の残留を示す使用条件で水稻に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。



表 19 食品中より摂取されるブタクロールの推定摂取量

| 作物名 | 残留値<br>(mg/kg) | 国民平均<br>(体重：53.3 kg) |      | 小児 (1~6 歳)<br>(体重：15.8 kg) |      | 妊婦<br>(体重：55.6 kg) |      | 高齢者 (65 歳以<br>上)<br>(体重：54.2 kg) |      |
|-----|----------------|----------------------|------|----------------------------|------|--------------------|------|----------------------------------|------|
|     |                | ff                   | 摂取量  | ff                         | 摂取量  | ff                 | 摂取量  | ff                               | 摂取量  |
| 魚介類 | 0.235          | 94.1                 | 22.1 | 42.8                       | 10.1 | 94.1               | 22.1 | 94.1                             | 22.1 |
| 合計  |                |                      | 22.1 |                            | 10.1 |                    | 22.1 |                                  | 22.1 |

- ・残留値は最大推定残留値を用いた。
- ・玄米のデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・「ff」：平成 10~12 年の国民栄養調査 (参照 89~91) 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」：残留値から求めたブタクロールの推定摂取量 (µg/人/日)

## 7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、モルモット及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 20 に示されている。(参照 25)

表 20 一般薬理試験概要

| 試験の種類  | 動物種                          | 動物数<br>匹/群       | 投与量<br>(mg/kg 体重)<br>(投与経路)                                           | 最大<br>無作用量<br>(mg/kg 体重) | 最小<br>作用量<br>(mg/kg 体重) | 結果の概要                                                                                                                               |
|--------|------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中枢神経系  | 一般症状<br>(Irwin 法)            | ICR<br>マウス       | 雌雄各 5<br>0, 125, 210,<br>350, 600,<br>1,000<br>(腹腔内) 1)               | 210                      | 350                     | 受動態、反応性、<br>自発運動の低下、<br>眼瞼下垂、認知力<br>の低下、運動性の<br>低下、自律神経系<br>の抑制、中枢性興<br>奮、苦悶反応、眼<br>球突出、体温下降、<br>流涙、軟便<br>1,000 mg/kg 体重<br>は雌雄全例死亡 |
|        | 一般症状<br>(Kirk,<br>Steiber 法) | 日本白色種<br>ウサギ     | 雌雄各 3<br>0, 1,000,<br>2,300, 5,000<br>(経口)                            | 5,000                    | —                       | 投与による影響<br>なし                                                                                                                       |
|        | 体温                           | 日本白色種<br>ウサギ     | 雌雄各 2<br>0, 1,000,<br>2,300, 5,000<br>(経口)                            | 5,000                    | —                       | 投与による影響<br>なし                                                                                                                       |
| 自律神経系  | 瞳孔径                          | 日本白色種<br>ウサギ     | 雌雄各 2<br>0, 1,000,<br>2,300, 5,000<br>(経口)                            | 5,000                    | —                       | 投与による影響<br>なし                                                                                                                       |
|        | 摘出回腸                         | Hartley<br>モルモット | 雄 6<br>0, 10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-4</sup><br>g/mL<br>(in vitro) 2) | 10 <sup>-7</sup>         | 10 <sup>-6</sup>        | ACh、His による<br>収縮に対しての収<br>縮抑制                                                                                                      |
| 呼吸循環器系 | 呼吸<br>血流量<br>心拍数<br>心電図      | 日本白色種<br>ウサギ     | 雄 3<br>0, 50, 150<br>(静脈内)                                            | 50                       | 150                     | 一過性の呼吸数の<br>増加、血圧、心拍<br>数及び血流量の低<br>下                                                                                               |
| 消化器系   | 腸管炭末<br>輸送能                  | SD<br>ラット        | 雄 6<br>0, 314, 500,<br>790, 1,300<br>(腹腔内) 1)                         | 1,300                    | —                       | 投与による影響<br>なし                                                                                                                       |
| 骨格筋    | 前頸骨筋<br>収縮                   | 日本白色種<br>ウサギ     | 雄 3<br>0, 50, 150<br>(静脈内)                                            | 150                      | —                       | 投与による影響<br>なし                                                                                                                       |
| 血液系    | 溶血                           | 日本白色種<br>ウサギ     | 雄 4<br>0, 10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-3</sup><br>g/mL<br>(in vitro) 1) | 10 <sup>-4</sup>         | 5×10 <sup>-4</sup>      | 溶血性が認められ<br>た                                                                                                                       |
|        | 血液凝固                         | 日本白色種<br>ウサギ     | 雄 3<br>0, 1,000,<br>2,300, 5,000<br>(経口)                              | 5,000                    | —                       | 投与による影響<br>なし                                                                                                                       |

注) — : 最小作用量は設定できなかった。

検体は、1): 1%CMC 溶液、2): PEG400 溶液に懸濁して用いた。他の試験は原液を用いた。

## 8. 急性毒性試験

ブタクロールを用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 21 に示されている。(参照 26~30)

表 21 急性毒性試験結果概要

| 投与経路 | 動物種                     | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |        | 観察された症状                                                                      |
|------|-------------------------|-----------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------|
|      |                         | 雄                           | 雌      |                                                                              |
| 経口   | Fischer ラット<br>雌雄各 10 匹 | 2,620                       | 3,050  | 不活発化、立毛、流涙、死亡、剖検例で肝臓の硬化及び脾腫<br>雄：1,740 mg/kg 体重以上<br>雌：2,340 mg/kg 体重以上で死亡例  |
|      | ICR マウス<br>雌雄各 10 匹     | 4,140                       | 5,030  | 立毛、尾の退色、軟便、皮膚温の低下<br>雌雄とも 4,320 mg/kg 体重以上で死亡例。                              |
| 経皮   | NZW ウサギ<br>雌雄各 2 匹      | 13,000                      | 13,000 | 体重増加抑制、活動の低下、鼻汁、塗布部位に紅斑、浮腫、軽度の痂皮形成、剖検で肝、腎、肺及び脾に斑紋、変色、胃及び腸にガス膨満、液体膨満<br>死亡例なし |
| 腹腔内  | Fischer ラット<br>雌雄各 10 匹 | 1,020                       | 975    | 不活発化、立毛、流涙、呼吸抑制、紅涙<br>雄：932 mg/kg 体重以上<br>雌：818 mg/kg 体重以上で死亡例               |
|      | ICR マウス<br>雌雄各 10 匹     | 940                         | 1,100  | 立毛、尾の退色、軟便、皮膚温の低下<br>雄：1,100 mg/kg 体重以上<br>雌：846 mg/kg 体重以上で死亡例              |
| 皮下   | Fischer ラット<br>雌雄各 10 匹 | 7,650                       | 9,480  | 不活発化、立毛、流涙、呼吸抑制、紅涙<br>雄：6,050 mg/kg 体重以上<br>雌：7,860 mg/kg 体重以上で死亡例           |
|      | ICR マウス<br>雌雄各 10 匹     | 13,900                      | 15,800 | 立毛、尾の退色、軟便、皮膚温の低下、尾の壊死、投与部位の皮膚の剥離、脾臓の腫脹<br>雌雄とも 12,500mg/kg 体重以上で死亡例         |
| 吸入   |                         | LC <sub>50</sub> (mg/L)     |        |                                                                              |
|      | SD ラット①<br>雌雄各 5 匹      | >3.34                       | >3.34  | 分泌系、呼吸器系及び皮膚の刺激、神経筋障害、肺の変色<br>死亡例なし                                          |
|      | SD ラット②<br>雌雄各 5 匹      | >5.3                        | >5.3   | 検体の鼻への付着、眼からの赤色分泌物、被毛の尿及び糞による汚染<br>死亡例なし                                     |

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ブタクロールについて、眼及び皮膚に対する中等度の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 (Buehler 法) が実施された。その結果、皮膚感作性も認められた。(参照 31~33)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300、1,000、3,000 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 300 ppm | 1,000 ppm | 3,000 ppm | 5,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 17.5    | 58.7      | 177       | 305       |
|                         | 雌 | 19.0    | 62.7      | 186       | 313       |

死亡例は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で膀胱上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 17.5 mg/kg 体重/日、雌: 19.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34)

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

| 投与群          | 雄                                                                                                                                                                                      | 雌                                                                                                                                                          |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5,000 ppm    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb 減少</li> <li>・ BUN、Glob 増加、ナトリウム減少</li> <li>・ 膀胱上皮過形成</li> </ul>                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿 pH 低下</li> <li>・ 肝の暗調化</li> </ul>                                                                               |
| 3,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ WBC、Lym 増加</li> <li>・ ALT、GGT、TP、Alb 増加</li> <li>・ ウロビリノーゲン減少</li> <li>・ 肝及び腎絶対重量増加</li> </ul>                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率低下</li> <li>・ RBC、Ht、Hb 減少</li> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 肝及び腎比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> </ul> |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 尿 pH 低下、尿沈渣上皮細胞増加</li> <li>・ 肝及び腎比重量<sup>*)</sup>増加</li> <li>・ 肝肥大及び暗調化</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 膀胱上皮過形成</li> </ul>                                                                           |
| 300 ppm      | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                 | 毒性所見なし                                                                                                                                                     |

\* 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(ラット)②<参考データ>

SDラット(一群雌雄各20匹)を用いた混餌(原体:0、1,000、5,000、7,500及び15,000 ppm:平均検体摂取量は表24参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表24 90日間亜急性毒性試験(ラット)②の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 1,000 ppm | 5,000 ppm | 7,500 ppm | 15,000 ppm |
|-------------------------|---|-----------|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 50.3      | 277       | 419       | 865        |
|                         | 雌 | 79.7      | 386       | 592       | 1,070      |

各投与群で認められた毒性所見は表25に示されている。

本試験において、1,000 ppm以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも1,000 ppm未満(雄:50.3 mg/kg 体重/日未満、雌:79.7 mg/kg 体重/日未満)であると考えられた。(参照35)

表25 90日間亜急性毒性試験(ラット)②で認められた毒性所見

| 投与群         | 雄                                                                                                                                                                                                                          | 雌                                                                                                                                                                                                              |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15,000 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(1例)</li> <li>・脱毛、削瘦</li> <li>・ALT増加、Glu、Alb、カルシウム減少</li> <li>・尿比重、pH低下、ウロビリノーゲン減少</li> <li>・腎皮質陥凹病巣</li> <li>・慢性限局性腎炎、尿細管腔内尿円柱、尿細管上皮再生、腎乳頭部集合管のう胞状拡張</li> <li>・胆管過形成</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・脱毛、削瘦</li> <li>・ALP増加、Alb、TP、カルシウム減少</li> <li>・尿比重、pH低下、ウロビリノーゲン減少</li> <li>・腎皮質陥凹病巣</li> <li>・慢性限局性腎炎、尿細管腔内尿円柱、尿細管上皮再生、腎乳頭部集合管のう胞状拡張</li> <li>・胆管過形成、肝細胞変性</li> </ul> |
| 7,500 ppm以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率低下</li> </ul>                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率低下</li> <li>・甲状腺絶対重量増加(7,500 ppm投与群のみ)</li> </ul>                                                                                                                  |
| 5,000 ppm以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・RBC減少(5,000及び7,500 ppm投与群)、網状赤血球増加</li> <li>・T.Chol増加</li> <li>・肝細胞変性</li> </ul>                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・網状赤血球数増加(5,000 ppm投与群のみ)</li> <li>・T.Chol増加、Glu、T.Bil、D.Bil減少</li> <li>・甲状腺比重量増加</li> </ul>                                                     |
| 1,000 ppm以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺比重量増加</li> </ul>                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>                                                                                                                                                  |

(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)

ICRマウス(一群雌雄各30匹)を用いた混餌(原体:0、1,000、3,000及び

6,000 ppm、平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 1,000 ppm | 3,000 ppm | 6,000 ppm |
|-------------------------|---|-----------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 214       | 673       | 1,290     |
|                         | 雌 | 248       | 729       | 1,490     |

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が、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 1,000 ppm 未満 (214 mg/kg 体重/日未満)、雌で 1,000 ppm (248 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 36)

表 27 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"> <li>・切迫と殺 (1 例)</li> <li>・外陰部の着染</li> <li>・脳絶対重量減少</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・脳 ChE 減少</li> <li>・卵巣絶対及び比重量減少</li> <li>・脾及び心絶対重量減少</li> <li>・尿細管再生</li> <li>・腎近位尿細管拡張</li> </ul> |
| 3,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>                                                            |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>                                    | 1,000 ppm 投与群毒性所見なし                                                                                                                       |

#### (4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、100、500 及び 2,500 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。

剃毛したウサギ背部皮膚に検体を 21 日間 (1 日 6 時間、1 週間に 5 日、3 週間) 塗布し続けた。

投与に関連した死亡は認められなかった。100 mg/kg 体重/日以上投与群で皮膚の紅斑、浮腫、落屑、アトニー、角質化及び亀裂が認められた。試験終了時の肉眼的病理検査においては 500 mg/kg 体重/日以上投与群で投与部皮膚の肥厚、紅斑、発赤、痂皮形成及び剥脱が認められたが、病理組織学的検査では全投与群で慢性皮膚炎が認められた。なお、検体投与による全身性の影響は認められなかった。

本試験において、一般毒性の無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,500 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 37)

## 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、1、5 及び 25 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

投与 19 週時に、1 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が死亡したが、死因は出血性肺炎と診断され、検体投与には無関係と考えられた。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で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 5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 38)

表 28 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                                                                                                                                                      |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 25 mg/kg 体重/日  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉周辺性又はび慢性肝細胞肥大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉周辺性又はび慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 脾外分泌腺細胞肥大</li> </ul> |
| 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) ①

Fischer ラット (一群雌雄各 90 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 29 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 10 ppm | 100 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.365  | 3.65    | 37.1      |
|                         | 雌 | 0.432  | 4.33    | 43.4      |

検体投与による死亡率の増加は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

腫瘍性病変については、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が表 31 に示されている。個々の腫瘍の発生頻度には対照群と検体投与群の間に統計学的有意差は認められなかったが、肝細胞腺腫と肝細胞癌を併せた発生頻度を比較した場合には、1,000 ppm 投与群の雄で対照群との間に有意差が認められた。しかし、肝細胞癌の発生頻度に用量相関性は認められなかったこと、また、本試験を実施した試験機関における背景データ (1.3~6.3%) と比べると本試験の対照群における

腫瘍発生頻度 (0%) が低いことも考えると、肝細胞腫瘍の増加と検体投与との関連性はないものと考えられた。その他の腫瘍性病変に検体投与に関連した発生頻度の増加は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 3.65 mg/kg 体重/日、雌: 4.33 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 39)

表 30 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①で認められた毒性所見  
(非腫瘍性病変)

| 投与群        | 雄                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 雌                                                                                                                                                                                                |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1,000 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・GGT、TG、BUN、Cre、T.Bil 増加</li> <li>・尿比重低下</li> <li>・肝絶対及び比重量増加、腎絶対及び比重量増加</li> <li>・肝腫大及び腫瘍</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・変異肝細胞巣(混合型)</li> <li>・腎退色及び表面粗造</li> <li>・慢性腎症、限局性尿細管上皮過形成、腎盂上皮過形成</li> <li>・膀胱粘膜上皮過形成</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・GGT、TG 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加、腎絶対及び比重量増加</li> <li>・腎退色及び表面粗造</li> <li>・慢性腎症</li> <li>・膀胱粘膜上皮過形成、粘膜下水腫</li> <li>・白内障、網膜萎縮/変性</li> </ul> |
| 100 ppm 以下 | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                            | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                           |

表 31 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

| 性別        | 雄  |    |     |       | 雌  |    |     |       |
|-----------|----|----|-----|-------|----|----|-----|-------|
|           | 0  | 10 | 100 | 1,000 | 0  | 10 | 100 | 1,000 |
| 投与群 (ppm) | 0  | 10 | 100 | 1,000 | 0  | 10 | 100 | 1,000 |
| 検査動物数     | 80 | 80 | 80  | 80    | 80 | 80 | 80  | 80    |
| 肝細胞腺腫     | 0  | 0  | 2   | 3     | 0  | 1  | 0   | 2     |
| 肝細胞癌      | 0  | 2  | 0   | 2     | 0  | 0  | 0   | 0     |
| 合計        | 0  | 2  | 2   | 5*    | 0  | 1  | 0   | 2     |

Fisher の直接確率検定法 \* : p<0.05

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②

SD ラット(一群雌雄各 80 匹)を用いた混餌(原体:0、100、1,000 及び 3,000 ppm:平均検体摂取量は表 32 参照)投与による 2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 32 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 100 ppm | 1,000 ppm | 3,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 4.5     | 45.6      | 139       |
|                         | 雌 | 5.7     | 58.5      | 190       |



1,000 ppm 以上投与群の雌雄で死亡率が軽度上昇した。各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

全投与群の雄で肉眼的病理所見として精巣の小型化が認められたが、この所見を示す動物の大部分は試験途中で死亡し、また途中死亡動物については臓器重量を測定しなかったため、精巣重量には反映されていない。

腫瘍性病変については、胃、甲状腺及び鼻部の腫瘍性病変発生動物数が表 34 に示されている。また、腫瘍の組織学的特徴と細胞起源を明らかにするために再評価が実施された胃組織において認められた前癌病変及び腫瘍の発生頻度については、表 35 に示されている。胃における腫瘍は 3,000 ppm 投与群にのみ認められ、同群の雌で対照群と比べ発生動物数が有意に増加した。甲状腺ろ胞腫瘍及び鼻粘膜腺腫の発生動物数が 3,000 ppm 投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で有意に増加した。その他の腫瘍性病変に、検体投与と関連した発生頻度の増加は認められなかった。

さらに、病理パネルミーティング<sup>4</sup>によって再度再評価が実施され、ブタクロールのラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験<sup>②</sup>における胃腫瘍診断名及び発生頻度は表 36 のとおりであった。パネルミーティングによる再評価の結果、3,000 ppm 投与群の雌において腺胃腫瘍発生動物数及び悪性神経内分泌細胞腫の有意な増加が認められた。

本試験において、100 ppm 投与群の雌雄で慢性腎症が認められたので、無毒用量は雌雄とも 100 ppm 未満（雄：4.5 mg/kg 体重/日未満、雌：5.7 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 40、41、88）

（腫瘍の発生機序に関しては[14. (1)～(5)]を参照）

<sup>4</sup> ブタクロール及び類似物質アラクロールで認められた胃腫瘍について、一貫性のある診断を実施し、腫瘍がどのような細胞を起源としたものか明らかにするために、病理学専門家によるパネルミーティングが開催された（2009 年 5 月）。ミーティングでは既存の HE 染色、NSE 染色及びクロモグラミン A 染色標本を用い、ブタクロール及びアラクロールにおける長期試験で認められた胃腫瘍について再評価が実施された[10. (3)並びに 14. (3)及び(4)]。

表 33 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②で認められた毒性所見  
(非腫瘍性病変)

| 投与群          | 雄                                                                                                                                                                            | 雌                                                                                                                                                                                             |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3,000 ppm    | <ul style="list-style-type: none"> <li>尿タンパク増加</li> <li>肝、腎及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>腎表面粗造化</li> <li>肝退色及び小葉像明瞭化</li> <li>腺胃粘膜腸上皮化生</li> <li>精巣精上皮変性/萎縮</li> </ul>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>尿タンパク増加</li> <li>副腎及び脾絶対及び比重量減少</li> <li>前胃扁平上皮過形成・角化亢進</li> <li>副腎退色</li> <li>腺胃粘膜腸上皮化生</li> <li>小葉中心性肝細胞壊死</li> <li>肝慢性炎症</li> </ul> |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>死亡率上昇</li> <li>体重増加抑制</li> <li>T.Chol 増加</li> <li>甲状腺ろ胞のう胞化及びろ胞上皮過形成</li> <li>鼻粘膜杯細胞過形成</li> <li>前胃角化亢進</li> <li>精巣精上皮成熟停止</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>死亡率上昇</li> <li>甲状腺ろ胞のう胞化及びろ胞上皮過形成</li> <li>睪脂肪症</li> </ul>                                                                                             |
| 100 ppm 以上   | <ul style="list-style-type: none"> <li>慢性腎症</li> </ul>                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>慢性腎症</li> </ul>                                                                                                                                        |

表 34 胃、甲状腺及び鼻部の腫瘍性病変の発生動物数

| 投与群(ppm)  | 雄  |     |       |       | 雌  |     |       |       |
|-----------|----|-----|-------|-------|----|-----|-------|-------|
|           | 0  | 100 | 1,000 | 3,000 | 0  | 100 | 1,000 | 3,000 |
| 胃:検査動物数   | 78 | 80  | 80    | 79    | 80 | 78  | 80    | 80    |
| 腫瘍発生動物数   | 0  | 0   | 0     | 2     | 0  | 0   | 0     | 20**  |
| 甲状腺:検査動物数 | 77 | 79  | 78    | 79    | 78 | 77  | 80    | 79    |
| 腺腫発生動物数   | 2  | 7   | 2     | 28**  | 0  | 1   | 7**   | 24**  |
| 腺癌発生動物数   | 0  | 1   | 1     | 2     | 1  | 1   | 4     | 1     |
| 合計        | 2  | 8   | 3     | 30**  | 1  | 2   | 11**  | 25**  |
| 鼻部:検査動物数  | 79 | 75  | 77    | 79    | 80 | 79  | 77    | 75    |
| 腺腫発生動物数   | 0  | 0   | 4     | 13**  | 0  | 0   | 9**   | 10**  |
| 腺癌発生動物数   | 0  | 0   | 0     | 1     | 0  | 0   | 0     | 2     |

注) 良性、悪性いずれかの腫瘍の発生の認められた動物の総数。

Fisher の直接確率検定法 \*\* : p<0.01

表 35 再評価した胃組織に認められた前癌病変、初期腫瘍及び腫瘍性病変の発生頻度

| 投与群(ppm)             | 雄  |     |       |       | 雌  |     |       |       |
|----------------------|----|-----|-------|-------|----|-----|-------|-------|
|                      | 0  | 100 | 1,000 | 3,000 | 0  | 100 | 1,000 | 3,000 |
| 胃:検査動物数              | 78 | 80  | 80    | 79    | 80 | 78  | 80    | 80    |
| 腫瘍性神経内分泌細胞過形成        | 0  | 0   | 0     | 1     | 0  | 0   | 0     | 3     |
| 胃カルチノイド              | 0  | 0   | 0     | 0     | 0  | 0   | 0     | 4     |
| 未分化の胃癌 <sup>1)</sup> | 0  | 0   | 0     | 0     | 0  | 0   | 0     | 19**  |
| 神経鞘腫                 | 0  | 0   | 0     | 1     | 0  | 0   | 0     | 0     |

注) 1) : 未分化のカルチノイドと診断されている

Fisher の直接確率検定法 \*\* : p<0.01

表 36 病理パネルミーティングの再評価によるブタクロールのラットを用いた  
2年間慢性毒性/発がん性併合試験②における胃腫瘍診断名及び発生頻度

| 投与群(ppm)    | 雄  |     |       |       | 雌  |     |       |       |
|-------------|----|-----|-------|-------|----|-----|-------|-------|
|             | 0  | 100 | 1,000 | 3,000 | 0  | 100 | 1,000 | 3,000 |
| 胃:検査動物数     | 78 | 80  | 80    | 79    | 80 | 78  | 80    | 80    |
| ・神経内分泌細胞過形成 | 0  | 0   | 0     | 1     | 0  | 0   | 0     | 4     |
| 腺胃腫瘍発生毒物数   | 0  | 0   | 0     | 1     | 0  | 0   | 0     | 23*   |
| ・良性神経内分泌細胞腫 | 0  | 0   | 0     | 0     | 0  | 0   | 0     | 1     |
| ・悪性神経内分泌細胞腫 | 0  | 0   | 0     | 1     | 0  | 0   | 0     | 22*   |

注) Fisher の直接確率検定法 \* : p<0.001

#### (4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ③

SD ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、20 及び 100 ppm : 平均検体摂取量は表 37 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 37 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ③の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 5 ppm | 20 ppm | 100 ppm |
|-------------------------|---|-------|--------|---------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.2   | 1.0    | 4.9     |
|                         | 雌 | 0.3   | 1.2    | 6.1     |

検体投与による死亡率の増加は認められなかった。5 ppm 投与群の雄で 1 例、20 ppm 投与群の雌雄で各 1 例ずつ、鼻粘膜の腫瘍が認められたが、これら 3 例の腫瘍は形態学的に異なるものであり、用量相関性も認められなかったこと等から、腫瘍の発生と検体投与との関連性はないと考えられた。その他、各投与群で検体投与の影響は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 100 ppm (雄: 4.9 mg/kg 体重/日、雌: 6.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。しかし、先に実施した試験[11. (3)]において、100 ppm 以上投与群の雌雄で観察された慢性腎症と検体投与との関連が否定できないことから、ブタクロールの SD ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量は 20 ppm (雄: 1.0 mg/kg 体重/日、雌: 1.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下では発がん性は認められなかった。(参照 42)

#### (5) 2年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 100 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、500 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 38 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 38 2年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 50 ppm | 500 ppm | 2,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 7.13   | 72.5    | 304       |
|                         | 雌 | 8.56   | 85.6    | 382       |

検体投与による死亡率の上昇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 39 に示されている。

腫瘍性病変に検体投与と関連した発生頻度の増加は認められなかった。

500 ppm 以上投与群の雌雄で白内障の発生増加が認められたが、試験 79 週までの眼科検査においては、白内障の有意な増加は認められなかったため、白内障の発生には、ブタクロール投与のみならず、79 週以降の加齢の影響が関与しているものと考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で白内障発生頻度の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄: 7.13 mg/kg 体重/日、雌: 8.56 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 43)

表 39 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                                                                                                               |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2,000 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 腎絶対重量減少</li> <li>・ ネフローゼ</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ ネフローゼ</li> </ul>                               |
| 500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 白内障</li> <li>・ 胆嚢粘膜過形成</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腎絶対重量減少</li> <li>・ 白内障</li> <li>・ 肺胞・細気管支上皮過形成及び肺胞マクロファージ増加</li> </ul> |
| 50 ppm     | 毒性所見なし                                                                                        | 毒性所見なし                                                                                                          |

## 1.2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代では 2 回交配、出産させた児動物（F<sub>1a</sub>、F<sub>1b</sub>）のうち F<sub>1b</sub> を F<sub>1</sub> 世代の親動物とし、2 回交配、出産させた（児動物：F<sub>2a</sub>、F<sub>2b</sub>）。

表 40 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群                     |                   | 100 ppm | 1,000 ppm | 3,000 ppm |     |
|-------------------------|-------------------|---------|-----------|-----------|-----|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | P 世代              | 雄       | 6.74      | 67.2      | 198 |
|                         |                   | 雌       | 8.40      | 84.8      | 246 |
|                         | F <sub>1</sub> 世代 | 雄       | 8.13      | 84.0      | 283 |
|                         |                   | 雌       | 9.58      | 103       | 320 |

P 世代児動物 F<sub>1b</sub> において、3,000 ppm 投与群で哺育 4 日生存率の低下が認められた。また、1,000 ppm 投与群で哺育 0 日生存率が有意に低下したが、これは

1 腹 12 産児の死亡が原因であった。各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、親動物では 3,000 ppm 投与群の雌及び 1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が、児動物では 1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 100 ppm (P 雄: 6.74 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 8.13 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (P 雌: 84.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 103 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄とも 100 ppm (P 雄: 6.74 mg/kg 体重/日、P 雌: 8.40 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 8.13 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 9.58 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 44)

表 41 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

| 投与群 | 親: P、児: F <sub>1a</sub> 、F <sub>1b</sub> |                        | 親: F <sub>1</sub> 、児: F <sub>2a</sub> 、F <sub>2b</sub> |                        |
|-----|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------|
|     | 雄                                        | 雌                      | 雄                                                      | 雌                      |
| 親動物 | 3,000 ppm                                | ・体重増加抑制                | ・体重増加抑制                                                | ・体重増加抑制                |
|     | 1,000 ppm 以上                             | 1,000 ppm 以下<br>毒性所見なし | 1,000 ppm 以下<br>毒性所見なし                                 | 1,000 ppm 以下<br>毒性所見なし |
|     | 100 ppm                                  |                        | 毒性所見なし                                                 |                        |
| 児動物 | 3,000 ppm                                |                        | ・体重増加抑制                                                | ・体重増加抑制                |
|     | 1,000 ppm 以上                             | ・体重増加抑制                | 1,000 ppm 以下<br>毒性所見なし                                 | 1,000 ppm 以下<br>毒性所見なし |
|     | 100 ppm                                  | 毒性所見なし                 | 毒性所見なし                                                 |                        |

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 21~24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、49、147 及び 490 mg/kg 体重/日、原液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では 490 mg/kg 体重/日投与群に体重増加抑制、不規則呼吸、眼の分泌物、脱毛及び鼻部の発赤が認められた。

胎児に投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 147 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 490 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 45)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

Dutch Belted ウサギ (一群雌 15~16 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体: 0、49、147 及び 245 mg/kg 体重/日、原液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、147 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡率の上昇、流産の増加、体重増加抑制及び死亡・吸収胚数の増加が認められた。

胎児では、147 mg/kg 体重/日以上投与群で平均胎児体重の減少が認められた。

また、同群で第5及び第6胸骨の未骨化の増加が認められたが、これは親動物に対する検体投与の影響によって胎児体重が減少したことが原因と考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で49 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 46)

### 1.3. 遺伝毒性試験

#### (1) 分析用標準品

ブタクロール(分析用標準品)の細菌を用いたDNA修復試験及び復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた *Hgp*rt 遺伝子座突然変異試験並びにラットを用いたUDS試験及び *in vivo* 染色体異常試験が実施された。結果は表42に示されている。復帰突然変異試験において、代謝活性化系存在下で *Salmonella typhimurium* TA100株に対し復帰突然変異誘発性が認められたが、他の試験結果はすべて陰性であった。(参照 47~54)

表42 遺伝毒性試験概要(分析用標準品)

| 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><br>(H17, M45株)                                                                   | 1~100 µg/l <sup>1</sup> 1匹                                                                               | 陰性               |
| <i>in vitro</i>                   | 復帰突然変異試験①                | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98, TA1535, TA1537, TA1538株)<br><i>Escherichia coli</i><br>(WP2 <i>hcr</i> 株) | 10~5,000 µg/l <sup>1</sup> 10~100 (+/-S9)                                                                | 陰性               |
|                                   |                          | <i>S. typhimurium</i><br>(TA100株)                                                                         | ①10~5,000 µg/l <sup>1</sup> 10~100 (+/-S9)<br>②10~1,000 µg/l <sup>1</sup> 10~100 (+S9)<br>(プレインキュベーション法) | 陽性 <sup>1)</sup> |
|                                   | 復帰突然変異試験②                | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98, TA100, TA1535, TA1537株)                                                   | 32~32,100 µg/l <sup>1</sup> 10~100 (+/-S9)                                                               | 陰性               |
|                                   | 復帰突然変異試験③                | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98株)                                                                          | ①10.7~10,700 µg/l <sup>1</sup> 10~100 (+/-S9)                                                            | 陰性               |
|                                   |                          |                                                                                                           | ②10.7~10,700 µg/l <sup>1</sup> 10~100 (+S9)<br>(プレインキュベーション法)                                            | 陽性 <sup>2)</sup> |
|                                   | 復帰突然変異試験④                | <i>S. typhimurium</i><br>(TA100, TA1535株)                                                                 | 10.7~10,700 µg/l <sup>1</sup> 10~100 (-S9)                                                               | 陰性               |
|                                   | <i>Hgp</i> rt 遺伝子座突然変異試験 | チャイニーズハムスター<br>卵巣由来細胞(CHO)                                                                                | 5~25 µg/mL (-S9)<br>10~50 µg/mL (+S9, 2%, 10%)                                                           | 陰性               |
| <i>in vitro</i><br><i>in vivo</i> | UDS試験                    | Fischer ラット(肝細胞)<br>(一群雄3匹)                                                                               | ①50, 200, 1,000 mg/kg 体重<br>(単回経口投与、投与2及び<br>12時間後と殺)                                                    | 陰性               |
| <i>in vivo</i>                    | 染色体異常試験                  | SD ラット(骨髄細胞)<br>(一群雌雄各5匹)                                                                                 | 75, 250, 750 mg/kg 体重<br>(単回腹腔内投与、<br>6, 12 及び 24 時間後と殺)                                                 | 陰性               |

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 代謝活性化系非存在下では陰性 2) S-9 mix 濃度 30%のみ陽性

(2) 原体

ブタクロール (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験及び優性致死試験が実施された。結果は表 43 に示されている。分析用標準品の試験と同様に細菌を用いる復帰突然変異試験の一部で陽性結果が得られたが、その他の試験ではすべて陰性であった。(参照 55~70)

ブタクロールの原体及び分析標準品のいずれを用いた場合でも復帰突然変異試験のうちで、非 GLP 下で行われた一部の試験において、*S. typhimurium* TA100 株に対し復帰突然変異誘発性が認められたが、原体を用いて GLP 下で行われた復帰突然変異試験では陰性であった。また、*B. subtilis* を用いる DNA 修復試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いる HGPRT 遺伝子突然変異試験及びラット肝を用いる *in vivo/in vitro* UDS 試験において陰性であったこと、並びにマウスを用いた小核試験及び優性致死試験において陰性であったことを考慮して、総合的に考察すると、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

表 43 遺伝毒性試験概要 (原体)

|                 | 試験                         | 対象                                             | 処理濃度・投与量                                                                            | 結果               |
|-----------------|----------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験①                  | <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA1535, TA1537 株) | 107~107,000 µg/7 <sup>°</sup> 経口 (+/-S9)                                            | 陰性               |
|                 |                            | <i>S. typhimurium</i> (TA100 株)                | 107~107,000 µg/7 <sup>°</sup> 経口 (+/-S9)                                            | 陽性 <sup>1)</sup> |
|                 | 復帰突然変異試験②                  | <i>S. typhimurium</i> (TA100 株)                | ①10.7~10,700 µg/7 <sup>°</sup> 経口 (-S9)<br>②5,350~13,900 µg/7 <sup>°</sup> 経口 (-S9) | 陽性               |
|                 | 復帰突然変異試験③④⑤⑥ <sup>2)</sup> | <i>S. typhimurium</i> (TA100 株)                | 10.7~10,700 µg/7 <sup>°</sup> 経口 (-S9)                                              | 陰性               |
|                 | 復帰突然変異試験⑦                  | <i>S. typhimurium</i> (TA100 株)                | ①10.7~10,700 µg/7 <sup>°</sup> 経口 (-S9)<br>②5,350~13,900 µg/7 <sup>°</sup> 経口 (-S9) | 陽性 <sup>4)</sup> |
|                 |                            | <i>S. typhimurium</i> (TA1535 株)               | (-S9)                                                                               | 陰性               |
|                 | 復帰突然変異試験⑧⑨ <sup>2)</sup>   | <i>S. typhimurium</i> (TA100 株)                | ①10.7~10,700 µg/7 <sup>°</sup> 経口 (-S9)<br>②5,350~13,900 µg/7 <sup>°</sup> 経口 (-S9) | 陽性               |
|                 |                            | <i>S. typhimurium</i> (TA1535 株)               | ①10.7~10,700 µg/7 <sup>°</sup> 経口 (-S9)                                             | 陰性               |
|                 | 復帰突然変異試験⑩                  | <i>S. typhimurium</i> (TA100 株)                | ①10.7~10,700 µg/7 <sup>°</sup> 経口 (-S9)<br>②5,350~13,900 µg/7 <sup>°</sup> 経口 (-S9) | 陽性               |
|                 |                            | <i>S. typhimurium</i> (TA1535 株)               | (-S9)                                                                               | 陰性               |

| 試験        | 対象                                                   | 処理濃度・投与量                                                                                                                                 | 結果                                                                                                                    |    |
|-----------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 復帰突然変異試験① | <i>S. typhimurium</i><br>(TA100、TA1535株)             | ①10.7~10,700 µg/7 <sup>o</sup> V-T (-S9)<br>②5,350~13,900 µg/7 <sup>o</sup> V-T (-S9)                                                    | 陰性                                                                                                                    |    |
| 復帰突然変異試験② | <i>S. typhimurium</i><br>(TA100株)                    | ①10.7~10,700 µg/7 <sup>o</sup> V-T (-S9)<br>②5,350~13,900 µg/7 <sup>o</sup> V-T (-S9)                                                    | 陰性                                                                                                                    |    |
|           | <i>S. typhimurium</i><br>(TA1535株)                   | ①10.7~10,700 µg/7 <sup>o</sup> V-T (-S9)                                                                                                 |                                                                                                                       |    |
| 復帰突然変異試験③ | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、TA1535、TA1537株) | 15~1,500 µg/7 <sup>o</sup> V-T (+/-S9)                                                                                                   | 陰性                                                                                                                    |    |
| 染色体異常試験   | チャイニーズハムスター<br>卵巣由来細胞 (CHO)                          | ①1.88~29.9 µg/mL(-S9)<br>3.75~60 µg/mL(+S9)<br>②1.88~30.0 µg/mL(-S9)<br>7.5~60 µg/mL(+S9)<br>②0.94~15 µg/mL(-S9)<br>15.0~79.9 µg/mL(+S9) | 陰性                                                                                                                    |    |
| in vivo   | 小核試験                                                 | Swiss Webster マウス<br>(骨髓細胞)<br>(一群雌雄各 8 匹)                                                                                               | 250、500、1,000 mg/kg 体重<br>(2 回腹腔内投与、投与 48 及び<br>72 時間後と殺)                                                             | 陰性 |
|           | 優性致死                                                 | ICR マウス<br>(一群雄 15 匹、雌 30 匹)                                                                                                             | 100、1,000、5,000 ppm<br>雄 : 21.9、219、1,100<br>mg/kg 体重/日<br>雌 : 24、240、1,200<br>mg/kg 体重/日<br>(7 週間混餌投与) <sup>3)</sup> | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 代謝活性化系非存在下では陰性。

2) ロット番号の異なる原体数種類を用いて試験を実施した。

3) 飼料摂取量は測定していないが、同系統で実施された 90 日亜急性毒性試験試験[10. (3)]のはじめの 7 週間飼料摂取量で換算した。

4) ②の条件のみ陽性。

### (3) 代謝物

ブタクロールの代謝物[19]及び[20]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 44 に示されており、すべて陰性であった。(参照 71)

表 44 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<br>[19] | 復帰突然変異<br>試験 | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100株) | 10~10,000 µg/7 <sup>o</sup> V-T (+/-S9) | 陰性 |
| 代謝物<br>[20] | 復帰突然変異<br>試験 | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100株) | 10~10,000 µg/7 <sup>o</sup> V-T (+/-S9) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下



#### 1.4. その他の試験

##### (1) 二段階発がん試験（ラット）

SD ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②[11. (3)]において、胃に腫瘍発生増加が認められたため、ブタクロールのイニシエーション作用及びプロモーション作用の有無を検討するために、SD ラット（一群雌雄各20匹）を用いた、二段階発がん試験が実施された。

N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(MNNG:150 mg/kg 体重)、DMSO (5 mL/kg 体重) 又はブタクロール（原体：90 及び 270 mg/kg 体重）の単回強制経口投与後、ブタクロール（原体：0、1,000 及び 3,000 ppm）又はカテコール（8,000 ppm）を1年間混餌投与された。

混餌投与した検体の平均検体摂取量は表 45 に示されている。

表 45 二段階発がん試験（ラット）の平均検体摂取量

| 単回経口投与 |                   | 混餌投与   |              | 試験群 | 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) |      |
|--------|-------------------|--------|--------------|-----|-------------------------|------|
| 検体     | 投与量<br>(mg/kg 体重) | 検体     | 投与量<br>(ppm) |     | 雄                       | 雌    |
| MNNG   | 150               | 基礎飼料   | —            | V1  | —                       | —    |
|        |                   | ブタクロール | 1,000        | T1  | 49.5                    | 61.5 |
|        |                   | ブタクロール | 3,000        | T2  | 141                     | 194  |
|        |                   | カテコール  | 8,000        | P   | 415                     | 575  |
| ブタクロール | 90                | カテコール  | 8,000        | T3  | 405                     | 585  |
|        | 270               | 基礎飼料   | —            | V2  | —                       | —    |
|        |                   | カテコール  | 8,000        | T4  | 401                     | 562  |
| DMSO   | 5                 | ブタクロール | 3,000        | T5  | 139                     | 192  |
|        |                   | カテコール  | 8,000        | T6  | 410                     | 545  |

—：検体の摂取なし

試験期間中途中死亡した動物のほとんどは、MNNG 単回投与後にブタクロール又はカテコールを混餌投与したものであった。ブタクロールを混餌投与した群では、致死率や疾病率に関して用量相関性は認められなかった。

カテコールを混餌投与した群では体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、また DMSO 単回投与後ブタクロールを 3,000 ppm で混餌投与した群では雌雄とも体重増加抑制が認められた。雌では MNNG 単回投与後ブタクロール 3,000 ppm を混餌投与した群でも体重増加抑制が認められた。

各群で認められた腺胃における増殖性病変は、表 46 に示されている。

本試験系では MNNG イニシエーション後ブタクロール投与により用量依存性に胃の腫瘍が増加した。ブタクロールあるいは DMSO 単回投与後、カテコール

を投与した群においても腺腫及び腺癌が発生したが、雄ではカテコールのみの投与群に高率に胃腫瘍が発生したため、本試験系を用いてブタクロールのイニシエーション作用を評価することはできなかった。ブタクロールのみ投与群において腫瘍の発生は観察されなかった。本試験の結果から、ブタクロールはラットの胃に対してイニシエーション作用はなく、プロモーション作用を示すことが明らかになった。しかし、ブタクロールのプロモーション作用は、高投与量(3,000 ppm、雄：141 mg/kg 体重/日、雌：194 mg/kg 体重/日)に限られていた。また、この結果は、ブタクロールはラットの胃粘膜上皮にも腫瘍発生促進作用がある可能性を示していた。このブタクロールによるプロモーション作用には閾値が存在した。(参照 72)

表 46 各群で認められた腺胃における増殖性病変

| 投与量              |                   | 試験群 | 性別 | 過形成 | 異型細胞集/過形成 | 腺腫   | 腺癌 | 肉腫   | 担腫瘍動物数 |
|------------------|-------------------|-----|----|-----|-----------|------|----|------|--------|
| (mg/kg 体重)       | (ppm)             |     |    |     |           |      |    |      |        |
| MNNG<br>(150)    | 基礎飼料              | V1  | 雄  | 0   | 2         | 2    | 1  | 0    | 3      |
|                  |                   |     | 雌  | 1   | 1         | 0    | 1  | 0    | 1      |
|                  | ブタクロール<br>(1,000) | T1  | 雄  | 4   | 5         | 1    | 1  | 0    | 2      |
|                  |                   |     | 雌  | 0   | 1         | 0    | 0  | 0    | 0      |
|                  | ブタクロール<br>(3,000) | T2  | 雄  | 2   | 5         | 5    | 4  | 1    | 9      |
|                  |                   |     | 雌  | 0   | 6*        | 7**  | 5* | 1    | 13**   |
| カテコール<br>(8,000) | P                 | 雄   | 6* | 4   | 6         | 12** | 1  | 18** |        |
|                  |                   | 雌   | 6* | 2   | 10**      | 9**  | 0  | 18** |        |
| DMSO<br>(5)      | ブタクロール<br>(3,000) | T5  | 雄  | 0   | 0         | 0    | 0  | 0    | 0      |
|                  |                   |     | 雌  | 0   | 0         | 0    | 0  | 0    | 0      |
| DMSO<br>(5)      | カテコール<br>(8,000)  | T6  | 雄  | 11  | 0         | 14   | 5  | 0    | 19     |
|                  |                   |     | 雌  | 12  | 0         | 4    | 1  | 0    | 5      |
| ブタクロール<br>(270)  | 基礎飼料              | V2  | 雄  | 0   | 0         | 0    | 0  | 0    | 0      |
|                  |                   |     | 雌  | 0   | 0         | 0    | 0  | 0    | 0      |
| ブタクロール<br>(90)   | カテコール<br>(8,000)  | T3  | 雄  | 8   | 0         | 14   | 6  | 0    | 20     |
|                  |                   |     | 雌  | 8   | 1         | 7    | 1  | 0    | 8      |
| ブタクロール<br>(270)  | カテコール<br>(8,000)  | T4  | 雄  | 6   | 2         | 11   | 4  | 0    | 15     |
|                  |                   |     | 雌  | 7   | 1         | 10   | 1  | 0    | 11     |

注) #: 腺胃に腫瘍が認められた動物数

Fisher 直接確率検定法 (両測) : \* : p<0.05, \*\* : p<0.01

・MNNG をイニシエーターとした群 (T1、T2 及び P) は、V1 群と比較

・ブタクロールをイニシエーターとした群 (T3 及び T4) は、T6 と比較

## (2) 腫瘍発生機構に関する試験（ラット）

SD ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②[11. (3)]において、胃、甲状腺及び鼻部で腫瘍の発生増加が認められたため、腫瘍発生機構に関する試験が実施された。

SD ラット（一群雌 190～205 匹、分析用標準品を用いた群のみ雌 60 匹）に、ブタクロールを22か月間混餌（原体：0、100、1,000 及び 3,000 ppm、分析用標準品：3,000 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）投与した。

表 47 腫瘍発生機構に関する試験（ラット）の平均検体摂取量

| 検体<br>投与群               | 原体      |           |           | 標準品       |
|-------------------------|---------|-----------|-----------|-----------|
|                         | 100 ppm | 1,000 ppm | 3,000 ppm | 3,000 ppm |
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | ① 6.64  | 66.1      | 213       | 208       |
|                         | ② 8.49  | 76.7      | 236       |           |

①：本試験 ②：可逆性試験（20か月原体を混餌投与後、基礎飼料で1か月飼育）

原体及び標準品 3,000 ppm 投与群で胃の腫瘍による腹部膨満、体重増加抑制、胃の結節及び腫瘍の発現が認められた。また、以下の①～⑦の試験が実施された。

### ① 胃組織の細胞増殖活性及び粘膜の厚さ

原体（0 及び 3,000 ppm）を 14、30、60、120、180 日及び 20 か月間混餌投与した群の胃底腺領域、幽門腺領域における増殖性細胞核抗原（PCNA）又は 5-ブromo-2'-デオキシウリジン（BrdU）免疫染色の標識率を指標とした細胞増殖活性の測定が実施された。また、同群ラットの胃底腺粘膜の厚さを測定した。なお、胃底腺粘膜については、20 か月間混餌投与した後約 30 日間基礎飼料で飼育した群についても検査された。

胃底腺領域では細胞増殖活性の増加が試験開始後 60 日以降で連続して認められたが、幽門腺領域には検体投与に関連した細胞増殖活性の増加は認められなかった。胃粘膜の厚さに関しては、試験開始後 14 日後を除く全ての時期に有意な減少が認められた。

### ② 血清ガストリン濃度

原体（0、100、1,000 及び 3,000 ppm）を 180 日、18 か月及び 20 か月間混餌投与した群及び原体（0 及び 3,000 ppm）を 14、60、120 日及び 20 か月混餌投与後、1 か月間基礎飼料で飼育した群及び標準品（3,000 ppm）を 18 か月混餌投与した群の血清ガストリン濃度が測定された。

原体及び標準品 3,000 ppm 投与群では対照群より血清ガストリン濃度の増加が認められ、また、投与期間中経時的に増加傾向が認められた。100 及び 1,000 ppm 投与群では有意な増加は認められなかった。

### ③ 胃分泌液 pH

試験開始 21.5 か月後に原体 (0、100、1,000 及び 3,000 ppm) 投与群の胃分泌液 pH 及び酸排出量が測定された。

3,000 ppm 投与群では pH が有意に上昇したが、他の投与群では変化は認められなかった。対照群並びに 100 及び 1,000 ppm 投与群における pH の平均値は約 2.7、3,000 ppm 投与群における pH の平均値は約 5.7 であった。

酸排出量は 3,000 ppm 投与群で有意な減少が認められた。1,000 ppm 投与群においても有意差はないものの対照群と比べ減少傾向が認められた。

### ④ ガストリン受容体結合

原体 (3,000 ppm) を 20 か月混餌投与後にと殺した動物より得た腫瘍サンプル 4 例において、ガストリン受容体結合試験が実施された。

4 例中 2 例において、対照群の腺胃部の粘膜に比べてガストリン結合部位の増加が認められた。

### ⑤ グルタチオン濃度

原体 (0、100、1,000 及び 3,000 ppm) を 14、30、60、120 及び 180 日間混餌投与した群の腺胃における酸化型 (GSSG) 及び還元型 (GSH) グルタチオン濃度が測定された。

3,000 ppm で 14~60 日投与した群で GSH 濃度の上昇が認められたが、120 及び 180 日投与群では上昇は認められなくなった。GSSG 濃度は全群で非常に低く、検出限界に近かった。

また、原体 (0、100、1,000 及び 3,000 ppm) を 14 日間混餌投与した個体の肝における GSH 濃度を測定したところ、検体投与の影響は認められなかった。

### ⑥ 鼻部組織の細胞増殖活性

原体 (0、3,000 ppm) を 60 日間及び 20 か月間投与した群並びに原体 (0、100、1,000 及び 3,000 ppm) を 180 日間投与した群について、鼻腔の嗅上皮粘膜及び気道上皮粘膜における PCNA (60 日及び 180 日後サンプル) 又は BrdU (20 か月後サンプル) 標識率を指標として細胞増殖活性が測定された。

嗅上皮の細胞増殖活性は、試験開始 60 日後及び 20 か月後の 3,000 ppm 投与群で有意に増加した。また、試験開始 180 日後には全投与群で増加する傾向が認められたが、有意差が認められたのは 1,000 ppm 投与群のみであった。気道上皮の細胞増殖活性は試験開始 20 か月後の 3,000 ppm 投与群で有意に増加した。

### ⑦ 甲状腺重量及び甲状腺ホルモン濃度

原体 (0、100、1,000 及び 3,000 ppm) を 14、30、60、120、180 日及び 20 か月間混餌投与した群並びに原体 (0 及び 3,000 ppm) を 30 日又は 20 か月間混

餌投与後、1 か月基礎飼料で飼育した群における甲状腺絶対重量並びに TSH、T3 及び T4 濃度が測定された。また、原体 (3,000 ppm) を 20 か月間混餌投与した群及び 20 か月混餌投与後 1 か月間基礎飼料で飼育した群における肝 UDPGT が測定された。

甲状腺絶対重量は投与群で 120 日目まで増加傾向を示したが、有意な増加は 3,000 ppm 投与群の 120 日目、1,000 ppm 投与群の 20 か月目でのみ観察された。TSH 濃度は 3,000 ppm 投与群で投与期間を通じて有意に上昇し、休薬により回復した。T4 は投与 180 日でのみ全投与群で有意に低下していたが、他の時期では一定の傾向や有意な変化はなかった。T3 は 1,000 ppm 以上投与群の 30 日目でのみ有意な減少が認められたが、他の時期では対照群と有意差はなかった。

3,000 ppm 投与群の投与 20 か月目において、肝 UDPGT は増加したが、休薬により回復した。(参照 73、86、87)

### (3) 腺胃腫瘍性病変の解析①

SD ラット (一群雌 10 匹) にブタクロールを 22 か月間混餌 (原体 : 0、100、1,000 及び 3,000 ppm) 投与した試験 [14. (2)] において、腺胃の腫瘍性病変の解析のために、パネルミーティングによる病理組織学的検査が実施された。検査は 0、1,000 及び 3,000 ppm 投与群で実施された。

結果は表 48 に示されている。

腫瘍は 3,000 ppm 投与群で認められた。3,000 ppm で認められた腫瘍は、早期の高分化の神経内分泌病変から、未分化の進行性腫瘍までを含む胃カルチノイドであった。(参照 86)

表 48 胃における病理組織学的検査で認められた病変

| 投与群    |           | 0 ppm | 1,000 ppm | 3,000 ppm |
|--------|-----------|-------|-----------|-----------|
| 検査動物数  |           | 23    | 10        | 36        |
| 腫瘍性病変  | 進行性腫瘍     | 0     | 0         | 11        |
|        | 初期段階腫瘍    | 0     | 0         | 5         |
| 非腫瘍性病変 | 腺胃底腺部萎縮   | 0     | 3         | 20        |
|        | 腺胃底腺部粘膜欠損 | 0     | 1         | 12        |
|        | 慢性炎症      | 0     | 0         | 2         |
|        | 神経内分泌細胞腫  | 0     | 0         | 2         |

### (4) 腺胃腫瘍性病変の解析②

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験② [11. (3)]、二段階発がん試験 [14. (1)] 及び腫瘍発生機構に関する試験 [14. (2)] において認められた胃増殖性病変について、診断名を明確にするため、パネルミーティングによる病理組織学的検討 (再評価) が実施された。

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②では、3,000 ppm 投与群で腺胃腫瘍の認め

られた雄 1 例及び雌 20 例の病理組織学的検討の結果、腫瘍の大半は悪性神経内分泌細胞腫と腺癌からなる悪性混合腫瘍であった。また、同群で腺胃に初期病変の認められた雄 1 例及び雌 6 例に関しては、病理組織学的検討の結果、神経内分泌細胞腫又は神経内分泌細胞過形成と診断された。

二段階発がん試験では、ブタクロールのみを 3,000 ppm で 1 年間混餌投与した対照群で検査が実施されたが、胃の増殖性変化はいずれの動物においても観察されなかった。雌雄とも胃底腺及び幽門腺粘膜の萎縮が認められ、特に雌動物で高頻度に観察された。

腫瘍発生機構に関する試験では、ブタクロール原体の 3,000 ppm 投与群 24 例で検査が実施されたが、13 例に悪性神経内分泌細胞腫及び悪性混合腫瘍（悪性神経内分泌細胞腫と腺癌よりなる）が認められた。また、神経内分泌細胞過形成及び神経内分泌細胞腫が 5 例、胃粘膜萎縮が 22 例認められた。

ブタクロールは、SD ラットの雌に、3,000 ppm で長期間混餌投与することにより、腺胃に神経内分泌細胞の過形成、神経内分泌細胞腫及び悪性混合腫を誘発させた。3,000 ppm で 1 年間混餌投与した群（二段階発がん試験）では増殖性胃病変を全く認めなかったことより、腫瘍発現には長期の暴露を必要とすることが示唆された。（参照 86）

#### (5) 雌ラットにおける胃壁細胞の定量

SD ラット（一群雌 10 匹）にブタクロールを 22 か月間混餌（原体：0、100、1,000 及び 3,000 ppm）投与した試験<sup>5</sup> [14. (2)] 及び Long-Evans ラットにアラクロール<sup>5</sup>を 12 か月間混餌（原体：126 mg/kg 体重/日）投与した胃壁細胞の定量試験が実施された。

ラットの前胃及び腺胃の境界縁から 5 mm の位置から始まる 1 mm の胃粘膜について壁細胞の数を計数した。ブタクロール 3,000 ppm (213 mg/kg 体重/日) 投与群及びアラクロール投与群において、対照群と比較して有意な壁細胞の減少が認められた。また、ブタクロール 1,000 ppm (66 mg/kg 体重/日) 投与群でも壁細胞の軽度な減少が認められたが、対照群と比べ有意な差ではなかった。ブタクロール 100 ppm 投与群では対照群との差は認められなかった。（参照 74）

#### (6) ラットの胃及び鼻部組織における細胞増殖活性に対する影響

SD ラット（一群雌 30 匹、対照群のみ 20 匹）にブタクロールを混餌（原体：0 及び 3,000 ppm）投与し、BrdU 免疫染色の標識率を指標とした、胃及び鼻部組織における細胞増殖活性に対する影響を検討する試験が実施された。検体投与期間は 61 又は 121 日間とし、また、61 日間投与後 60 日間基礎飼料を給餌する

<sup>5</sup> 酸アミド系除草剤アラクロール [2-クロロ-2,6'-ジエチル-N-(メトキシメチル)アセトアニリド] は、ブタクロールの構造類似体であり、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、胃、甲状腺及び鼻部の腫瘍の発生増加が認められた。

群（回復群）を設けた。

胃においては、61 及び 121 日間投与群で胃底腺粘膜基底部の BrdU 標識率増加及び胃底腺粘膜の厚さの減少が認められた。61 日間投与群では、胃底腺粘膜頸部でも標識率が増加した。回復群では、いずれの領域も標識率の増加は認められなかったが、胃底腺粘膜の厚さの減少は認められた。

鼻部組織においては、嗅上皮において 121 日間投与群で BrdU 標識率の有意な増加が認められた。しかし、回復群では嗅上皮に検体投与の影響は認められず、また、呼吸上皮にはいずれの群も対照群と標識率に差は認められなかった。（参照 75）

#### (7) ラット胃粘膜の細胞増殖活性に対する影響

Fischer ラット（一群雌雄各 6 匹）にブタクロールを 90 日間混餌（原体：0、1,000 及び 3,000 ppm）投与し、PCNA 免疫染色の標識率を指標とした、胃粘膜における細胞増殖活性に対する影響を検討する試験が実施された。

3,000 ppm 投与群の雌雄において、胃底腺底部において PCNA 標識率が有意に増加した。胃底腺頸部及び幽門腺では雌雄とも有意な変化は認められず、また粘膜の厚さについても検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、ブタクロールは 3,000 ppm 投与群の雌雄で胃底腺底部の細胞増殖活性を促進することが示唆された。細胞増殖活性の無作用量は雌雄とも 1,000 ppm と考えられた。（参照 76）

#### (8) マウス胃粘膜の細胞増殖活性に対する影響

ICR マウス（一群雌 40 匹）にブタクロールを混餌（原体：0 及び 2,000 ppm）投与し、PCNA 標識率を指標とした、胃粘膜における細胞増殖活性に対する影響を検討する試験が実施された。検体投与期間は 14 又は 60 日とした。平均検体摂取量は表 49 に示されている。

表 49 マウス胃粘膜の細胞増殖に対する影響の検討試験の平均検体摂取量

| 投与期間                    | 14 日 | 60 日 |
|-------------------------|------|------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 500  | 446  |

試験期間を通じて、死亡例はなかった。投与群で体重増加抑制及び摂餌量増加が認められた。

14 及び 60 日投与群で胃底腺頸部において PCNA 標識率が増加した。また、14 日投与群では胃底腺基部において標識率の減少が、60 日投与群では幽門腺で標識率増加が認められた。胃底腺粘膜の厚さにいずれの群も検体投与の影響は認められなかった。（参照 77）

### (9) アカゲザル胃粘膜の細胞増殖活性に対する影響

アカゲザル（一群雌 5 匹）にブタクロールを 30 日間強制経口（原体：0、0.1 及び 100 mg/kg 体重/日）投与し、PCNA 標識率を指標とした、胃粘膜における細胞増殖活性に対する影響を検討する試験が実施された。

試験期間を通じて、死亡例はなかった。一般症状、体重変化、摂餌量、血清生化学、血液学的検査及び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。

PCNA 標識率及び胃粘膜の厚さに関して、検体投与の影響は認められなかった。（参照 78）

### (10) ラット腺胃及び肝におけるグルタチオンに対する影響

SD ラット（一群雄 5 匹、雌 20 匹）にブタクロールを単回強制経口（原体：0、260 mg/kg 体重/日）投与し、腺胃及び肝における GSSG 及び GSH 濃度に対する影響を検討する試験が実施された。雄ラットでは投与 24 時間後に腺胃におけるグルタチオン濃度を、雌ラットでは投与 24 時間後までの肝及び腺胃のグルタチオン濃度を経時的に測定した。

雌ラットの肝 GSH は投与後 2～8 時間で対照群より有意に減少し、投与 4 時間後には最小値として対照群に対し 59%となった。その後増加に転じ、投与 24 時間後には対照群と同等であった。肝 GSSG は投与 2 時間後には対照群に比べ減少していたが、その他の時期では検体投与の影響は認められなかった。GSSG はごく少量で、検出限界に近い値であった。

腺胃 GSH 濃度に関しては、雌では投与 24 時間後に対照群に比べ有意な増加が認められた。雄には検体投与の影響は認められなかった。GSSG 濃度は雌雄とも非常に低く、正確な定量ができなかった。（参照 79）

### (11) 腫瘍の総合考察

ラットで認められた腺胃、鼻腔及び甲状腺腫瘍について、以下のように考察した。

#### ① 腺胃腫瘍

各種試験の結果、本腫瘍の発生メカニズムは不明であるが、以下の経路が一つの可能性として推察された。

- a 胃底腺粘膜の萎縮（腺胃のグルタチオン減少が関与している可能性あり）
- b 粘膜萎縮に伴う壁細胞の著しい減少による低塩酸症と、その結果引き起こされる胃液 pH の上昇
- c pH 上昇による血清中のガストリン濃度の上昇、ガストリンの栄養効果によるエンテロクロマフィン細胞の長期的刺激で引き起こされる細胞活性の上昇増殖



しかし、粘膜萎縮については再評価として実施された試験以外の一般毒性試験全てにおいて観察されておらず、MNNG を用いた二段階発がん性試験において胃粘膜上皮系の腫瘍が増加したことから、胃粘膜由来の腫瘍の発生の可能性も否定できなかった。本腫瘍の発生機序よりヒトへの外挿性も否定できないが、ブタクロールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないことから、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではなく、また胃腫瘍の発生は 139 mg/kg 体重/日という最大耐量を超える投与により引き起こされ、それ以下の投与では観察されていないことから、明らかな閾値が存在すると結論した。(参照 85)

## ② 鼻部腫瘍

ラットに誘発された鼻部腫瘍は、鼻部嗅上皮細胞において特異的に代謝・生成される反応性の高いジアルキルベンゾキノニンイミン (DABQI) 代謝物が鼻部タンパク質に結合し、酸化ストレスを誘発して鼻部嗅上皮細胞を傷害し、それに対する増殖反応を繰り返すことにより鼻部に腫瘍を誘発するものと考えられた。ただし、細胞増殖活性には閾値が認められた。

DABQI 代謝物の生成は、グルタチオン抱合後に生成した 2 級メチルスルフィドが 2 級メチルスルホキシドに代謝され、パラ位が水酸化されることにより生成されるものと推察されるが、ラットではマウス及びサルと比較して、DABQI 代謝物に至る S-メチル化前駆体がより高い割合で生成されること、これら代謝物はラットの鼻部に特異的に局在化するが、マウス及びサルでは認められないこと、鼻部組織中の S-メチル化前駆体から DABQI 代謝物生成に関わる代謝酵素活性はマウス、サル及びヒトに比べラットで高いことが明らかとなった。

また、ブタクロールは、ラットにおいて赤血球への結合性が著しく高ことから、マウス、サル及びヒトに比べて鼻部への分布が高い可能性も考えられた。

したがって、DABQI 代謝物生成の代謝経路には種差があり、ヒトの鼻部組織においては DABQI 代謝物生成の可能性が低いと示唆された。(参照 85、92)

## ③ 甲状腺腫瘍

ブタクロール投与による甲状腺腫瘍の発生機序として、本剤の投与により肝臓の薬物代謝酵素である UDPGT 活性が増加した結果、甲状腺ホルモンが代謝促進され、そのフィードバック機構によって TSH が上昇し、甲状腺ろ胞上皮細胞の過形成又は肥大を誘発したと考えられる。さらに、TSH の持続刺激によりろ胞上皮細胞の細胞増殖を促し、甲状腺ろ胞上皮由来の腫瘍が増加したと考えられた。げっ歯類はこの機序による甲状腺腫瘍の促進に感受性の高い種であることが知られている。(参照 85、92)

以上から、ブタクロール投与によって認められた腫瘍は、いずれも閾値の存在

するメカニズムによるものと結論された。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ブタクロール」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の結果、経口投与されたブタクロールの吸収率は単回経口投与時には低用量群で29.2~90.6%、高用量群で27.2~55.9%、反復経口投与時には37.5~45.9%と算出された。ブタクロールは尿中より糞中への排泄が多く、また胆汁中排泄が主要な排泄経路であることが示された。体内では赤血球への結合性が高く、鼻部への局在化も認められた。推定代謝経路は、①グルタチオン抱合及びそれに続くメルカプツール酸の生成、②フェニル基、エチル基及びブトキシメチル基の酸化的水酸化、③アリルアミダーゼによるアミド結合の開裂、④ブトキシメチル基の $\omega$ -酸化と考えられた。

サルを用いた動物体内運命試験の結果、尿中が主要排泄経路であった。ラットで認められたブタクロールと血液ヘモグロビンとの高い結合性は、サル、マウス及びヒトの血液では認められず、ラットの種特異的な性質と考えられた。いずれの動物種でもブタクロールは広範に代謝され、未同定のものも含め多くの種類の代謝物が存在した。

水稻を用いた植物体内運命試験の結果、ブタクロールは水稻における残留性は低く、可食部（玄米）への移行性は低いと考えられた。植物体内でブタクロールは広範に代謝され、親化合物は認められず、多数の代謝物が存在した。

水稻における主な代謝経路は、ブトキシメチル基の脱離と2位の塩素の置換による水酸化、配糖体化及び2位の塩素のグルタチオン抱合による硫黄含有代謝物の生成と考えられた。

ブタクロールを分析対象化合物とした水稻における作物残留試験では、いずれも定量限界未満であった。また、魚介類における最大推定残留値は0.235 mg/kgであった。

各種毒性試験結果から、ブタクロール投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）、腎臓（重量変化、慢性腎症等）、鼻腔（粘膜杯細胞過形成）、腺胃（粘膜萎縮）、甲状腺（過形成）及び血液（貧血）に認められた。繁殖能に対する影響、奇形性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験②において、3,000 ppm 投与群の雌で胃における腫瘍並びに同群の雄及び1,000 ppm 以上投与群の雌で甲状腺及び鼻部における腫瘍の発生頻度が増加した。これらの腫瘍の発生メカニズムに関する試験を総合的に評価した結果、胃についての発がん機序は不明な部分が残されているが、ブタクロールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないことから、これらの腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではなく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をブタクロール（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量及び最小毒性量は表 50 に示されている。

表 50 各試験における無毒性量及び最小毒性量

| 動物種                           | 試験                                                                                                                              | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                                                                                                                                       | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日)                                                                                                                                    | 最小毒性量<br>(mg/kg 体重/日)                                          | 備考 <sup>1)</sup>                     |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| ラット                           | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験①                                                                                                            | 0、300、1,000、<br>3,000、5,000 ppm                                                                                                                           | 雄：17.5<br>雌：19.0                                                                                                                                        | 雄：58.7<br>雌：62.7                                               | 雄：体重増加抑制等<br>雌：膀胱上皮過形成等              |
|                               |                                                                                                                                 | 雄：0、17.5、58.7、<br>177、305<br>雌：0、19.0、62.7、<br>186、313                                                                                                    |                                                                                                                                                         |                                                                |                                      |
|                               | 2年間<br>慢性毒性/<br>発がん性<br>併合試験①                                                                                                   | 0、10、100、1,000<br>ppm                                                                                                                                     | 雄：3.65<br>雌：4.33                                                                                                                                        | 雄：37.1<br>雌：43.4                                               | 雌雄：体重増加抑制等<br>(発がん性は認められ<br>ない)      |
|                               |                                                                                                                                 | 雄：0、0.365、3.65、<br>37.1<br>雌：0、0.432、4.33、<br>43.4                                                                                                        |                                                                                                                                                         |                                                                |                                      |
|                               | 2年間<br>慢性毒性/<br>発がん性<br>併合試験②                                                                                                   | 0、100、1,000、3,000<br>ppm                                                                                                                                  | 雄：—<br>雌：—                                                                                                                                              | 雄：4.5<br>雌：5.7                                                 | 雌雄：慢性腎症<br><br>胃、甲状腺及び鼻部に<br>おける腫瘍発生 |
|                               |                                                                                                                                 | 雄：0、4.5、45.6、139<br>雌：0、5.7、58.5、190                                                                                                                      |                                                                                                                                                         |                                                                |                                      |
| 2年間<br>慢性毒性/<br>発がん性<br>併合試験③ | 0、5、20、100 ppm                                                                                                                  | 雄：1.0<br>雌：1.2                                                                                                                                            | 雄：4.9<br>雌：6.1                                                                                                                                          | 雌雄：毒性所見なし(試<br>験②で慢性腎症<br>発生)<br>(発がん性は認められ<br>ない)             |                                      |
|                               | 雄：0、0.2、1.0、4.9<br>雌：0、0.3、1.2、6.1                                                                                              |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                         |                                                                |                                      |
| 2世代<br>繁殖試験                   | 0、100、1,000、3,000<br>ppm                                                                                                        | 親動物<br>P雄：6.74<br>P雌：84.8<br>F <sub>1</sub> 雄：8.13<br>F <sub>1</sub> 雌：103<br>児動物<br>P雄：6.74<br>P雌：8.40<br>F <sub>1</sub> 雄：8.13<br>F <sub>1</sub> 雌：9.58 | 親動物<br>P雄：67.2<br>P雌：246<br>F <sub>1</sub> 雄：84.0<br>F <sub>1</sub> 雌：320<br>児動物<br>P雄：67.2<br>P雌：84.8<br>F <sub>1</sub> 雄：84.0<br>F <sub>1</sub> 雌：103 | 親動物<br>雌雄：体重増加抑制<br>児動物<br>雌雄：体重増加抑制<br>(繁殖能に対する影響は<br>認められない) |                                      |
|                               | P雄：0、6.74、67.2、<br>198<br>P雌：0、8.40、84.8、<br>246<br>F <sub>1</sub> 雄：0、8.13、84.0、<br>283<br>F <sub>1</sub> 雌：0、9.58、103、<br>320 |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                         |                                                                |                                      |
| 発生毒性<br>試験                    | 0、49、147、490                                                                                                                    | 母動物：147<br>胎児：490                                                                                                                                         | 母動物：490<br>胎児：—                                                                                                                                         | 母動物：体重増加抑制<br>等<br>胎児：毒性所見なし<br>(催奇形性は認められ<br>ない)              |                                      |

| 動物種 | 試験                  | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                                | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日) | 最小毒性量<br>(mg/kg 体重/日) | 備考 <sup>1)</sup>                                        |
|-----|---------------------|----------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------|
| マウス | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験 | 0, 1,000, 3,000,<br>6,000 ppm                      | 雄：—<br>雌：248         | 雄：214<br>雌：729        | 雄：肝絶対及び比重量<br>増加<br>雌：体重増加抑制等                           |
|     |                     | 雄：0, 214, 673,<br>1,290<br>雌：0, 248, 729,<br>1,490 |                      |                       |                                                         |
|     | 2年間<br>発がん性<br>試験   | 0, 50, 500, 2,000<br>ppm                           | 雄：7.13<br>雌：8.56     | 雄：72.5<br>雌：85.6      | 雌雄：白内障等<br>(発がん性は認められ<br>ない)                            |
|     |                     | 雄：0, 7.13, 72.5,<br>304<br>雌：0, 8.56, 85.6,<br>382 |                      |                       |                                                         |
| ウサギ | 発生毒性<br>試験          | 0, 49, 147, 245                                    | 母動物：49<br>胎児：49      | 母動物：147<br>胎児：147     | 母動物：死亡率の上昇<br>等<br>胎児：平均胎児体重減<br>少<br>(催奇形性は認められ<br>ない) |
| イヌ  | 1年間<br>慢性毒性<br>試験   | 0, 1, 5, 25                                        | 雌雄：5                 | 雌雄：25                 | 雌雄：肝絶対及び比重量<br>増加等                                      |

注) 1) 備考に最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

—：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②において、無毒性量が得られなかったが、これは高用量で実施されたことによるもので、より低い用量で実施された他の2年間慢性毒性/発がん性併合試験①及び③において、無毒性量が得られている。また、マウスを用いた90日間亜急性毒性試験において、雄の無毒性量が得られなかったが、これは試験が高用量で実施されたことによるものであり、より長期かつより低い用量で実施されたマウスを用いた2年間発がん性試験において、雌雄とも無毒性量が得られている。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験③において、100 ppm (雄：4.9 mg/kg 体重/日、雌：6.1 mg/kg 体重/日) 投与群の雌雄で検体投与の影響が認められなかったが、他の試験(ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②)において100 ppm (雄：4.5 mg/kg 体重/日、雌：5.7 mg/kg 体重/日) 投与群の雌雄で慢性腎症が認められたことから、試験③における無毒性量を20 ppm (雄：1.0 mg/kg 体重/日、雌：1.2 mg/kg 体重/日) とした。

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③の1.0 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0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

|              |                 |
|--------------|-----------------|
| ADI          | 0.01 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性/発がん性併合試験③  |
| (動物種)        | ラット             |
| (期間)         | 2年間             |
| (投与方法)       | 混餌              |
| (無毒性量)       | 1.0 mg/kg 体重/日  |
| (安全係数)       | 100             |

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

| 記号   | (略称)                          | 化学名                                                                                   |
|------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| [2]  | ブタクロール<br>システイン抱合体            | 3-{(2-[(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (ブトキシメチル)-アミノ]-2-<br>オキシエチル)チオ}-2-アミノプロパン酸            |
| [3]  | ブタクロール<br>チオ酢酸抱合体             | 3-{(2-[(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (ブトキシメチル)-アミノ]-2-<br>オキシエチル)チオ}酢酸                     |
| [4]  | <i>tert</i> メルカプツール<br>酸      | 3-[ <i>N</i> ブトキシメチル- <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)アセトアミド]チオ<br>-2-<br>アセチルアミノプロパン酸         |
| [5]  | メルカプツール酸<br>抱合体               | 3-{(2-[(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (ブトキシメチル)-アミノ]-2-<br>オキシエチル)スルフィニル}-2-(アセチルアミノ)プロパン酸  |
| [6]  | ヒドロキシ <i>tert</i><br>メルカプツール酸 | <i>N</i> アセチル- <i>S</i> [2-[(2,6-ジエチルフェニル)-[(4-ヒドロキシブトキシ)<br>メチル]アミノ]-2-オキシエチル-システイン  |
| [7]  | オキシ <i>tert</i> メル<br>カプツール酸  | <i>N</i> アセチル- <i>S</i> [2-(2,6-ジエチルフェニル)-[(4-オキシブトキシ)メチ<br>ル]<br>アミノ]-2-オキシエチル-システイン |
| [9]  | -                             | <i>N</i> (ブトキシメチル)- <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-(メチルチオ)<br>アセトアミド                       |
| [10] | ジスルフィド<br>二量体                 | -                                                                                     |
| [11] | <i>tert</i> メチルスルホ<br>キシド     | <i>N</i> (ブトキシメチル)- <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-<br>メチルスルフィニルアセトアミド                     |
| [13] | <i>tert</i> メチルスルホ<br>ン       | <i>N</i> (ブトキシメチル)- <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-<br>メチルスルホニルアセトアミド                      |
| [14] | <i>sec</i> ブタクロール             | 2-クロロ- <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)アセトアミド                                                  |
| [15] | <i>sec</i> メルカプツール<br>酸       | 3-[(2-[(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-オキシエチル)チオ]-2-<br>(アセチルアミノ)プロパン酸                           |
| [16] | ヒドロキシ <i>sec</i><br>メルカプツール酸  | 3-[(2-[6-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ)-2-<br>オキシエチル]チオ]-2-(アセチルアミノ)プロパン酸                |
| [17] | -                             | <i>N</i> [6-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-(メチルチオ)<br>アセトアミド                               |
| [18] | ヒドロキシ <i>sec</i><br>スルホキシド    | <i>N</i> [6-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-(メチルスルフィ<br>ニル)アセトアミド                           |
| [19] | <i>sec</i> メチルスルホ<br>キシド      | <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-(メチルスルフィニル)アセトアミド                                           |
| [20] | <i>sec</i> メチルスル<br>ホン        | <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)アセトアミド                                            |
| [21] | -                             | 2,6-ジエチルアニリン                                                                          |
| [22] | フェノールスル<br>フェート               | 4-アミノ-3,5-ジエチルフェニル硫酸                                                                  |
| [23] | ヒドロキシ <i>sec</i><br>メチルスルホン   | <i>N</i> [6-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-(メチルスルホニ<br>ル)<br>アセトアミド                        |
| [24] | -                             | <i>N</i> [6-エチル-2-(1- <i>O</i> -グルクロニル)フェニル]-2-(メチルチオ)<br>アセトアミド                      |
| [25] | スルホン酸                         | <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-スルホアセトアミド                                                   |

| 記号   | (略称)                                   | 化学名                                                                                                                        |
|------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [26] | —                                      | <i>N</i> -(プロキシメチル)- <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)アセトアミド                                                                        |
| [27] | ノルクロロ <i>sec</i><br>ブタクロール             | <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)アセトアミド                                                                                             |
| [28] | —                                      | <i>N</i> -(プロキシメチル)- <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)-2-<br>ヒドロキシアセトアミド                                                            |
| [30] | —                                      | 2-クロロ- <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> -<br>カルボメトキシメチルアセトアミド                                                            |
| [32] | —                                      | <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> -カルボメトキシメチル-オキサミン酸                                                                      |
| [33] | —                                      | <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド                                                                                     |
| [34] | オキサミン酸                                 | <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)オキサミン酸                                                                                             |
| [35] | 配糖体                                    | <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)-2-グルコピラノシルアセトアミド                                                                                  |
| [38] | —                                      | <i>N</i> -(プロキシメチル)-3-{{2-[6-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル)<br>フェニル]アミノ}-2-オキソエチル}チオ}-2-(アセチルアミノ)-<br>プロパン酸                            |
| [39] | ヒドロキシ <i>sec</i><br>グルタチオン抱合<br>体      | <i>N</i> [ <i>S</i> -[2-[(6-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)アミノ]-2-<br>オキソエチル]- <i>N</i> - $\gamma$ -グルタミル- <i>L</i> -システイニル]グリシン   |
| [40] | 1-ヒドロキシ <i>sec</i><br>ブタクロールグル<br>クロニド | 1-クロロ- <i>N</i> [6-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]<br>アセトアミドグルクロニド; 1-[2-[(クロロアセチル)アミノ]-3-<br>エチルフェニル]エチル- $\beta$ -D-グルコピラノシドゥロン酸 |
| [41] | 2-ヒドロキシ <i>sec</i><br>ブタクロールグル<br>クロニド | 2-クロロ- <i>N</i> [6-エチル-2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]<br>アセトアミドグルクロニド; 2-[2-[(クロロアセチル)アミノ]-3-<br>エチルフェニル]エチル- $\beta$ -D-グルコピラノシドゥロン酸 |
| [42] | デヒドロ <i>sec</i> グ<br>ルタチオン抱合<br>体      | <i>N</i> [ <i>S</i> -[2-[(2-エチル-6-エチルフェニル)アミノ]-2-<br>オキソエチル]- <i>N</i> - $\gamma$ -グルタミル- <i>L</i> -システイニル]グリシン            |
| [43] | システイン抱合<br>体                           | <i>S</i> [2-[(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]- <i>L</i> -システイ<br>ン                                                             |
| [44] | ジヒドロ <i>tert</i> グ<br>ルタチオン抱合<br>体     | 正確な構造は不明                                                                                                                   |
| [45] | <i>sec</i> グルタチオン<br>抱合<br>体           | <i>N</i> [ <i>S</i> -[2-[(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]- <i>N</i> - $\gamma$ -<br>グルタミル- <i>L</i> -システイニル]グリシン               |
| [46] | <i>sec</i> システイニル<br>グリシン抱合<br>体       | <i>N</i> [ <i>S</i> -[2-[(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]- <i>L</i> -<br>システイニル]グリシン                                           |
| [47] | ジヒドロ <i>tert</i> メ<br>チルスルホキシド         | <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> -[(ジヒドロキシプロキシ)メチル]-2-<br>(メチルスルフィニル)アセトアミド<br>正確な水酸基の位置は 不明                             |
| [48] | トリヒドロキシ<br><i>tert</i> メチルスルホ<br>キシド   | <i>N</i> [6-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]- <i>N</i> -<br>[(ジヒドロキシプロキシ)メチル]-2-(メチルスルフィニル)アセトア<br>ミド<br>正確な水酸基の位置は 不明              |
| [49] | オキシ <i>sec</i> メルカ<br>プツール酸            | 正確な構造は不明                                                                                                                   |
| [50] | デヒドロ <i>sec</i> メ<br>ルカプツール酸           | <i>N</i> -アセチル- <i>S</i> -[2-[(2-エチル-6-エチルフェニル)アミノ]-2-<br>オキソエチル]- <i>L</i> -システイン                                         |
| [51] | ヒドロキシオキソ<br><i>tert</i> グルクロニド         | 2-[2-[(クロロアセチル)(オキソプロキシメチル)アミノ]-3-<br>エチルフェニル]エチル- $\beta$ -D-グルコピラノシドゥロン酸                                                 |



| 記号   | (略称)                                      | 化学名                                                                                                                                         |
|------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [52] | <i>tert</i> グルタチオン<br>ヒドロキシ酸              | 正確な構造は不明                                                                                                                                    |
| [53] | <i>tert</i> グルタチオン<br>酸                   | 正確な構造は不明                                                                                                                                    |
| [54] | オキソ <i>tert</i> グルタ<br>チオン抱合体             | <i>N</i> -[ <i>S</i> -[2-[(オキソプトキシメチル)(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-<br>オキソエチル]- <i>N</i> - <i>L</i> - $\gamma$ -グルタミル- <i>L</i> -システイニル]グリシン        |
| [55] | ヒドロキシメチル<br><i>sec</i> ブタクロール<br>グルクロニド   | [(クロロアセチル)(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]メチル- $\beta$ - <i>D</i> -<br>グルコピラノシドゥロン酸; 2-クロロ- <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> -<br>(ヒドロキシメチル)アセトアミドグルクロニド |
| [56] | ジヒドロ <i>tert</i> メ<br>チルスルホン              | <i>N</i> [2,6-ジエチルフェニル]- <i>N</i> -[(ジヒドロキシプトキシ)メチル]-2-<br>(メチルスルホニル)アセトアミド<br>プトキシ基上の水酸基の正確な位置は不明                                          |
| [57] | ジヒドロキシジオ<br>キゾ <i>tert</i> ノルク<br>ロブタクロール | —                                                                                                                                           |
| [58] | <i>tert</i> メチルスルホ<br>ンヒドロキシ酸             | 4-[[[(2,6-ジエチルフェニル)(メチルスルホニル)アセチル]アミノ]<br>メトキシ]-2-ヒドロキシ酪酸<br>プトキシ基上の水酸基の正確な位置は不明                                                            |
| [59] | <i>tert</i> グルタチオン<br>抱合体                 | <i>N</i> [ <i>S</i> -[2-[(プトキシメチル)(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-<br>オキソエチル]- <i>N</i> - <i>L</i> - $\gamma$ -グルタミル- <i>L</i> -システイニル]グリシン            |
| [60] | <i>tert</i> メチルスルフ<br>イドヒドロキシ酸            | 4-[[[(2,6-ジエチルフェニル)(メチルチオ)アセチル]アミノ]メトキ<br>シ]-2-<br>ヒドロキシ酪酸<br>プトキシ基上の水酸基の正確な位置は不明                                                           |
| [61] | <i>tert</i> システイニル<br>グリシン抱合体             | <i>N</i> [ <i>S</i> -[2-[(プトキシ)(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-<br>オキソエチル]- <i>L</i> -システイニル]グリシン                                                      |
| [62] | スルホキシド<br>2量体                             | —                                                                                                                                           |

—：参照資料中に記載なし

<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)                          |
| 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<br>[=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ] |
| BCF              | 生物濃縮係数                                             |
| BrdU             | 5-ブromo-2'-デオキシウリジン                                |
| BUN              | 血液尿素窒素                                             |
| ChE              | コリンエステラーゼ                                          |
| C <sub>max</sub> | 最高濃度                                               |
| CMC              | カルボキシメチルセルロース                                      |
| Cre              | クレアチニン                                             |
| D.Bil            | 直接ビリルビン                                            |
| DMSO             | ジメチルスルホキシド                                         |
| GGT              | γ-グルタミルトランスフェラーゼ<br>[=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (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                                          |
| GSSG             | 酸化型グルタチオン                                          |
| Hb               | ヘモグロビン量 (血色素量)                                     |
| His              | ヒスタミン                                              |
| Ht               | ヘマトクリット値                                           |
| LC <sub>50</sub> | 半数致死濃度                                             |
| LD <sub>50</sub> | 半数致死量                                              |
| Lym              | リンパ球数                                              |
| MNNG             | N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン                           |
| PCNA             | 増殖性細胞核抗原                                           |
| PEC              | 環境中予測濃度                                            |
| PEG              | ポリエチレングリコール                                        |
| PHI              | 最終使用から収穫までの日数                                      |
| RBC              | 赤血球数                                               |
| T <sub>1/2</sub> | 消失半減期                                              |
| T <sub>3</sub>   | トリヨードサイロニン                                         |

| 略称               | 名称                      |
|------------------|-------------------------|
| T <sub>4</sub>   | サイロキシン                  |
| TAR              | 総投与（処理）放射能              |
| T.Bil            | 総ビリルビン                  |
| T.Chol           | 総コレステロール                |
| TG               | トリグリセリド                 |
| T <sub>max</sub> | 最高濃度到達時間                |
| TP               | 総蛋白質                    |
| TRR              | 総残留放射能                  |
| TSH              | 甲状腺刺激ホルモン               |
| UDPGT            | ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ |
| WBC              | 白血球数                    |

<別紙3：作物残留試験成績>

| 作物名<br>(分析<br>部位)<br>実施年度 | 試験<br>圃場<br>数                              | 使用量<br>(kg<br>ai/ha)                                                | 回<br>数<br>(回)  | PHI<br>(日) | 残留値(mg/kg) |        |        |        |
|---------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------|------------|------------|--------|--------|--------|
|                           |                                            |                                                                     |                |            | ブタクロール     |        |        |        |
|                           |                                            |                                                                     |                |            | 公的分析機関     |        | 社内分析機関 |        |
|                           |                                            |                                                                     |                |            | 最高値        | 平均値    | 最高値    | 平均値    |
| 水 稻<br>(玄米)<br>1976 年度    | 1                                          | 1.6 <sup>EC</sup>                                                   | 1              | 150        | <0.005     | <0.005 | <0.01  | <0.01  |
|                           | 1                                          |                                                                     | 1              | 160        | <0.005     | <0.005 | <0.01  | <0.01  |
|                           | 1                                          | 2.13 <sup>EC</sup>                                                  | 1              | 127        | <0.005     | <0.005 | <0.01  | <0.01  |
|                           | 1                                          |                                                                     | 1              | 137        | <0.005     | <0.005 | <0.01  | <0.01  |
|                           | 1                                          | 3.2 <sup>EC</sup>                                                   | 1              | 150        | <0.005     | <0.005 | <0.01  | <0.01  |
|                           | 1                                          |                                                                     | 1              | 160        | <0.005     | <0.005 | <0.01  | <0.01  |
|                           | 1                                          | 1.6 <sup>EC</sup><br>+<br>2.13 <sup>EC</sup>                        | 2              | 137        | <0.005     | <0.005 | <0.01  | <0.01  |
|                           | 1                                          |                                                                     | 2              | 147        | <0.005     | <0.005 | <0.01  | <0.01  |
|                           | 1                                          | 1.6 <sup>EC</sup><br>+<br>2.0 <sup>G</sup>                          | 2              | 127        | <0.005     | <0.005 | <0.01  | <0.01  |
|                           | 1                                          |                                                                     | 2              | 137        | <0.005     | <0.005 | <0.01  | <0.01  |
| 水 稻<br>(玄米)<br>1997 年度    | 1                                          | 1.6 <sup>EC</sup>                                                   | 1              | 139        | <0.005     | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
|                           | 1                                          |                                                                     | 1              | 118        | <0.005     | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| 水 稻<br>(玄米)<br>2000 年度    | 1                                          | 4.8 <sup>EC</sup><br>+<br>3.0 <sup>G</sup><br>+<br>2.0 <sup>G</sup> | 3 <sup>a</sup> | 64         | <0.005     | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
|                           | 1                                          |                                                                     | 3 <sup>a</sup> | 82         | <0.005     | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
|                           | 1                                          | 4.8 <sup>EC</sup><br>+<br>1.5 <sup>G</sup><br>+<br>1.5 <sup>G</sup> | 3 <sup>a</sup> | 64         | <0.005     | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
|                           | 1                                          |                                                                     | 3 <sup>a</sup> | 82         | <0.005     | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| 水 稻<br>(稲わら)<br>1976 年度   | 1                                          | 1.6 <sup>EC</sup>                                                   | 1              | 150        | <0.02      | <0.02  | <0.02  | <0.02  |
|                           | 1                                          |                                                                     | 1              | 160        | <0.02      | <0.02  | <0.02  | <0.02  |
|                           | 1                                          | 2.13 <sup>EC</sup>                                                  | 1              | 127        | <0.02      | <0.02  | <0.02  | <0.02  |
|                           | 1                                          |                                                                     | 1              | 137        | <0.02      | <0.02  | <0.02  | <0.02  |
|                           | 1                                          | 3.2 <sup>EC</sup>                                                   | 1              | 150        | <0.02      | <0.02  | <0.02  | <0.02  |
|                           | 1                                          |                                                                     | 1              | 160        | <0.02      | <0.02  | <0.02  | <0.02  |
|                           | 1                                          | 1.6 <sup>EC</sup><br>+<br>2.13 <sup>EC</sup>                        | 2              | 137        | <0.02      | <0.02  | <0.02  | <0.02  |
|                           | 1                                          |                                                                     | 2              | 147        | <0.02      | <0.02  | <0.02  | <0.02  |
|                           | 1                                          | 1.6 <sup>EC</sup><br>+<br>2.0 <sup>G</sup>                          | 2              | 127        | <0.02      | <0.02  | <0.02  | <0.02  |
|                           | 1                                          |                                                                     | 2              | 137        | <0.02      | <0.02  | <0.02  | <0.02  |
| 1                         | 1.6 <sup>EC</sup><br>+<br>2.0 <sup>G</sup> | 2                                                                   | 137            | <0.02      | <0.02      | <0.02  | <0.02  |        |
| 1                         |                                            | 2                                                                   | 147            | <0.02      | <0.02      | <0.02  | <0.02  |        |

| 作物名<br>(分析<br>部位)<br>実施年度 | 試験<br>圃場<br>数 | 使用量<br>(kg<br>ai/ha)                       | 回<br>数<br>(回)  | PHI<br>(日) | 残留値(mg/kg) |       |        |       |
|---------------------------|---------------|--------------------------------------------|----------------|------------|------------|-------|--------|-------|
|                           |               |                                            |                |            | ブタクロール     |       |        |       |
|                           |               |                                            |                |            | 公的分析機関     |       | 社内分析機関 |       |
|                           |               |                                            |                |            | 最高値        | 平均値   | 最高値    | 平均値   |
| 水 稻<br>(稲わら)<br>1997年度    | 1             | 1.6 <sup>EC</sup>                          | 1              | 139        | <0.02      | <0.02 | <0.02  | <0.02 |
|                           | 1             |                                            | 1              | 118        | <0.02      | <0.02 | <0.02  | <0.02 |
| 水 稻<br>(稲わら)<br>2000年度    | 1             | 4.8 <sup>EC</sup><br>+<br>3.0 <sup>G</sup> | 3 <sup>a</sup> | 64         | <0.02      | <0.02 | <0.02  | <0.02 |
|                           | 1             | +<br>2.0 <sup>G</sup>                      | 3 <sup>a</sup> | 82         | <0.02      | <0.02 | <0.02  | <0.02 |
|                           | 1             | 4.8 <sup>EC</sup><br>+<br>1.5 <sup>G</sup> | 3 <sup>a</sup> | 64         | <0.02      | <0.02 | <0.02  | <0.02 |
|                           | 1             | +<br>1.5 <sup>G</sup>                      | 3 <sup>a</sup> | 82         | <0.02      | <0.02 | <0.02  | <0.02 |

注) EC:乳剤 G:粒剤

- ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
- ・農薬の使用回数が申請された使用方法よりも多い場合、回数にaを付した。

<参考：2,6-ジエチルアニリン系代謝物>

| 作物名<br>(分析<br>部位)<br>実施年度 | 試験<br>圃場<br>数 | 使用量<br>(kg ai/ha) | 回<br>数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値(mg/kg) |       |        |       |
|---------------------------|---------------|-------------------|---------------|------------|------------|-------|--------|-------|
|                           |               |                   |               |            | 2,6-DEA    |       |        |       |
|                           |               |                   |               |            | 公的分析機関     |       | 社内分析機関 |       |
|                           |               |                   |               |            | 最高値        | 平均値   | 最高値    | 平均値   |
| 水 稻<br>(玄米)<br>1997年度     | 1             | 1.6 <sup>EC</sup> | 1             | 139        | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01 |
|                           | 1             |                   | 1             | 118        | <0.01      | <0.01 | <0.01  | <0.01 |
| 水 稻<br>(稲わら)<br>1997年度    | 1             | 1.6 <sup>EC</sup> | 1             | 139        | <0.04      | <0.04 | <0.04  | <0.04 |
|                           | 1             |                   | 1             | 118        | 0.05       | 0.04  | 0.10   | 0.10  |

注) EC:乳剤 G:粒剤

- ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
- ・残留値は代謝物のブタクロール換算値とブタクロールの合計  
換算係数 ブタクロール/代謝物 2,6-DEA=2.09

<参照>

- 1 農薬抄録ブタクロール（除草剤）：日本モンサント株式会社、平成19年8月3日改訂、一部公表
- 2 ラットにおける経口投与代謝試験：モンサント環境衛生研究所（米国）、1998年、未公表
- 3 ラットにおける経口投与代謝試験：モンサント環境衛生研究所（米国）、1982、1983、1994年、未公表
- 4 ラットにおける静脈内投与代謝試験：モンサント環境衛生研究所（米国）、1987年、未公表
- 5 アカゲザルにおける単回静脈内投与試験：インターナショナル・リサーチ・アンド・ディベロップメント・コーポレーション（米国）、1984年、未公表
- 6 アカゲザルにおける静脈内投与による代謝試験：ニューメキシコ州立大学霊長類研究所（米国）、1986年、未公表
- 7 Sprague-Dawley系、Fischer系、Long-Evans系ラット及びCD-1系マウスにおける分布及び排泄の比較（GLP対応）：モンサント環境衛生研究所（米国）、1992年、未公表
- 8 In vitro における血液結合性に関する種間比較：モンサント・アグリカルチュラル・プロダクツ・カンパニー研究部（米国）、1985年、未公表
- 9 稲における代謝：モンサント・アグリカルチュラル・カンパニー研究所（米国）、1979年、未公表
- 10 稲における代謝：PTRL ウェスト社（米国）、1998年、未公表
- 11 好氣的湛水土壤中運命試験（GLP対応）：日産化学工業(株)、2006年、未公表
- 12 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験：モンサント・アグリカルチュラル・プロダクツ・カンパニー研究部（米国）、1978年、未公表
- 13 土壌吸着試験：モンサント・アグリカルチュラル・プロダクツ・カンパニー研究部（米国）、1978年、未公表
- 14 土壌吸脱着試験：モンサント・アグリカルチュラル・プロダクツ・カンパニー研究部（米国）、1979年、未公表
- 15 土壌吸着試験：(財)日本食品分析センター、1990年、未公表
- 16 加水分解運命：モンサント・アグリカルチュラル・プロダクツ・カンパニー研究部（米国）、1978年、未公表
- 17 加水分解運命：モンサント・アグリカルチュラル・プロダクツ・カンパニー研究部（米国）、1979年、未公表
- 18 水中光分解運命試験（GLP対応）：日産化学工業(株)、2006年、未公表
- 19 ブタクロールの土壌残留試験成績：日本農薬(株)、1975年、1976年、未公表
- 20 ブタクロールの土壌残留試験成績：三共(株)、1975年、1976年、未公表
- 21 ブタクロールの土壌残留試験成績：北興化学工業(株)、1975年、1976年、未公表
- 22 ブタクロールの土壌残留試験成績：(株)化学分析コンサルタント、2000年、未公表
- 23 ブタクロールの作物残留試験成績：(財)日本食品分析センター、1976年、1997年、2000

- 年、未公表
- 24 ブタクロールの作物残留試験成績：三共(株)農薬研究所、1976年、1997年、2000年、未公表
  - 25 ブタクロールの薬理試験 (GLP 対応)：(株)実医研、1991年、未公表
  - 26 ラットにおける急性経口、皮下、腹腔内毒性試験：(財)残留農薬研究所、1980年、未公表
  - 27 マウスにおける急性経口、皮下、腹腔内毒性試験：(財)残留農薬研究所、1976年、未公表
  - 28 ウサギにおける急性経皮毒性試験：バイオダイナミックス社 (米国)、1979年、未公表
  - 29 ラットにおける急性吸入毒性試験：バイオダイナミックス社 (米国)、1982年、未公表
  - 30 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応)：モンサント安全性評価ニューステッド研究所、1998年、未公表
  - 31 ウサギにおける皮膚刺激性試験：バイオダイナミックス社 (米国)、1982年、未公表
  - 32 ウサギにおける眼刺激性試験：バイオダイナミックス社 (米国)、1979年、未公表
  - 33 モルモットを用いた皮膚感作性試験：バイオダイナミックス社 (米国)、1983年、未公表
  - 34 ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験 (GLP 対応)：(財)残留農薬研究所、1987年、未公表
  - 35 ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験：バイオダイナミックス社 (米国)、(財)残留農薬研究所、1980年、未公表
  - 36 マウスを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験：バイオダイナミックス社 (米国)、1980年、未公表
  - 37 ウサギを用いた 21 日間経皮毒性試験：インターナショナル・リサーチ・アンド・ディベロップメント・コーポレーション (米国)、1982年、未公表
  - 38 犬を用いたカプセル投与による 1年間反復投与毒性試験 (GLP 対応)：(財)残留農薬研究所、1987年、未公表
  - 39 ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応)：(財)残留農薬研究所、1990年、未公表
  - 40 ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験：バイオダイナミックス社 (米国)、(財)残留農薬研究所、1983年、未公表
  - 41 ラット胃組織切片の遡及的再評価 (GLP 対応)：アメリカン・ヘルス・ファンデーション (米国)、1994年、未公表
  - 42 ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験：バイオダイナミックス社 (米国)、(財)残留農薬研究所、1988年、未公表
  - 43 マウスを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験：ヘイゼルトン研究所 (米国)、(財)残留農薬研究所、1985年、未公表
  - 44 ラットを用いた繁殖試験：バイオダイナミックス社 (米国)、1984年、未公表
  - 45 ラットにおける催奇形性試験：インターナショナル・リサーチ・アンド・ディベロップメ

- ント・コーポレーション (米国)、1980年、未公表
- 46 ウサギにおける催奇形性試験：インターナショナル・リサーチ・アンド・ディベロップメント・コーポレーション (米国)、1980年、未公表
- 47 細菌を用いた DNA 修復試験 (Rec-Assay) : (財)残留農薬研究所、1980年、未公表
- 48 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-1) : (財)残留農薬研究所、1980年、未公表
- 49 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-3) : モンサント環境衛生研究所 (米国)、1979年、未公表
- 50 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-4) : モンサント環境衛生研究所 (米国)、1981年、未公表
- 51 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-12) : モンサント・リサーチ・コーポレーション (米国)、1980年、未公表
- 52 チャイニーズハムスター卵巣由来細胞形ヒポキサンチン-グアニン-フォスホリボシル転位酵素 (CHO/HGPRT) を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 : モンサント環境衛生研究所 (米国)、1983年、未公表
- 53 初代培養ラット肝細胞を用いた *in vivo-in vitro* 不定期 DNA 合成誘発試験 : スタンフォード・リサーチ・インスティテュート・インターナショナル (米国)、1984年、未公表
- 54 ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 細胞遺伝学的試験 : ヘイゼルトン研究所 (米国)、1983年、未公表
- 55 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-2) : モンサント環境衛生研究所 (米国)、1979年、未公表
- 56 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-5) : モンサント・リサーチ・コーポレーション (米国)、1981年、未公表
- 57 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-6) : モンサント・リサーチ・コーポレーション (米国)、1981年、未公表
- 58 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-7) : モンサント・リサーチ・コーポレーション (米国)、1981年、未公表
- 59 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-8) : モンサント・リサーチ・コーポレーション (米国)、1981年、未公表
- 60 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-9) : モンサント・リサーチ・コーポレーション (米国)、1981年、未公表
- 61 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-10) : モンサント・リサーチ・コーポレーション (米国)、1980年、未公表
- 62 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-11) : モンサント・リサーチ・コーポレーション (米国)、1980年、未公表
- 63 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-13) : モンサント・リサーチ・コーポレーション (米国)、1980年、未公表
- 64 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-14) : モンサント・リサーチ・コーポレーション (米国)、1980年、未公表



- 65 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-15) : モンサント・リサーチ・コーポレーション (米国)、1980年、未公表
- 66 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-16) : モンサント・リサーチ・コーポレーション (米国)、1980年、未公表
- 67 細菌を用いた復帰変異原性試験 (8-17) (GLP 対応) : モンサント・リサーチ・コーポレーション (米国)、1994年、未公表
- 68 チャイニーズハムスター卵巣由来細胞における *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : ヘイゼルトン・ワシントン社 (米国)、1994年、未公表
- 69 マウスを用いた小核試験: スタンフォード・リサーチ・インスティテュートインターナショナル (米国)、1984年、未公表
- 70 マウスにおける優性致死試験: インターナショナル・リサーチ・アンド・ディベロップメント・コーポレーション (米国)、1984年、未公表
- 71 ブタクロール植物代謝物 19 (CP91431)、20 (CP91432) 及びアラクロール植物代謝物 (CP76095、CP76096、CP76097) の細菌を用いた復帰突然変異試験: モンサント環境衛生研究所 (米国)、1985年、未公表
- 72 ラットを用いた二段階発がん試験 (GLP 対応) : モンサント環境衛生研究所 (米国)、(株)大雄会医科学研究所、1994年、未公表
- 73 ラットにおける催腫瘍性機構に関する研究 (GLP 対応) : モンサント環境衛生研究所 (米国)、アメリカン・ヘルス・ファンデーション (米国)、(株)大雄会医科学研究所、1994年、未公表
- 74 雌ラットにおける胃壁細胞の定量: 愛知県がんセンター研究所、1996年、未公表
- 75 ラット胃及び鼻部組織における細胞増殖に対する影響 (GLP 対応) : モンサント環境衛生研究所 (米国)、アメリカン・ヘルス・ファンデーション (米国)、1994年、未公表
- 76 ラット胃粘膜の細胞増殖に対する影響 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1994年、未公表
- 77 マウス胃粘膜の細胞増殖に対する影響 (GLP 対応) : モンサント環境衛生研究所 (米国)、アメリカン・ヘルス・ファンデーション (米国)、1994年、未公表
- 78 アカゲザルの胃における細胞増殖に対する影響 (GLP 対応) : ホワイト・サンド・リサーチ・センター (米国)、アメリカン・ヘルス・ファンデーション (米国)、1995年、未公表
- 79 ラット腺胃及び肝におけるグルタチオンに対する影響 (GLP 対応) : モンサント環境衛生研究所 (米国)、1993年、未公表
- 80 ブタクロール要望事項に対する回答資料: 日本モンサント株式会社、2007年、未公表
- 81 ブタクロールの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 82 食品健康影響評価について (平成 19 年 10 月 12 日付け厚生労働省発食安第 1012003 号)
- 83 農薬抄録ブタクロール (除草剤) : 日本モンサント株式会社、平成 21 年 1 月 19 日改訂、一部公表
- 84 ブタクロールの食品健康影響評価に係る資料追加提出について: 日本モンサント株式会社、

2009年、未公表

- 85 農薬抄録ブタクロール（除草剤）：日本モンサント株式会社、平成22年2月17日改訂、一部公表
- 86 雌のSDラットにおけるブタクロールによる腫瘍発生機序解明試験（GLP対応）：アメリカンヘルスファンデーション、1994年、未公表
- 87 ブタクロール長期投与Sprague-Dawley系ラットにおける胃病理組織学的検討（GLP対応）：（株）大雄会医科学研究所、1995年、未公表
- 88 クロロアセトアニリド系除草剤アラクロールおよびブラクロールの投与によりラットにおいて誘発された胃腫瘍について合意された診断とその発生機序の基本的枠組み：日本モンサント株式会社、2010年、未公表
- 89 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000年
- 90 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001年
- 91 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年
- 92 食品安全委員会農薬専門調査会：農薬評価書 アラクロール、2011年、公表予定

厚生労働省発食安0213第4号

平成24年2月13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

フラメトピル

平成24年3月6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24年2月13日付け厚生労働省発食安0213第4号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくフラメトピルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# フラメトピル

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

## 1. 概要

(1) 品目名：フラメトピル [ Furametpyr (ISO) ]

(2) 用途：殺菌剤

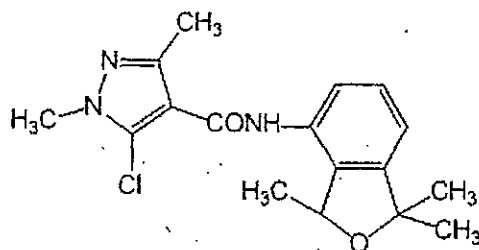
カルボキシアミド系殺菌剤である。イネ紋枯病をはじめとする担子菌類に高い活性を示す。作用機構としては呼吸系のコハク酸脱水素酵素の阻害と考えられている。

(3) 化学名：

(*RS*)-5-chloro-*N*-(1,3-dihydro-1,1,3-trimethylisobenzofuran-4-yl)-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide (IUPAC)

5-chloro-*N*-(1,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-4-isobenzofuranyl)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



|      |                                                                  |
|------|------------------------------------------------------------------|
| 分子式  | C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl |
| 分子量  | 333.82                                                           |
| 水溶解度 | 225 mg/L (25°C)                                                  |
| 分配係数 | log <sub>10</sub> Pow = 2.36 (25°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方法は以下のとおり。

**希釈倍数**、**使用時期**、**使用回数**、**使用方法**となっているものについては、今回農薬取締法(昭和23年法律第82号)に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

### (1) 1.5%フラメトピル粒剤

| 作物名 | 適用病害虫名                               | 使用量           | 使用時期         | 本剤の使用回数 | 使用方法 | フラメトピルを含む農薬の総使用回数        |
|-----|--------------------------------------|---------------|--------------|---------|------|--------------------------|
| 稲   | 紋枯病<br>疑似紋枯症<br>(褐色菌核病菌)<br>(赤色菌核病菌) | 3~4<br>kg/10a | 収穫30日前<br>まで | 2回以内    | 散布   | 2回以内<br>(育苗箱散布は<br>1回以内) |

### (2) 4.0%フラメトピル粒剤

| 作物名        | 適用病害虫名 | 使用量                                   | 使用時期         | 本剤の使用回数 | 使用方法               | フラメトピルを含む農薬の総使用回数        |
|------------|--------|---------------------------------------|--------------|---------|--------------------|--------------------------|
| 稲<br>(箱育苗) | 紋枯病    | 育苗箱(30×60×<br>3cm、使用土壌約<br>5L)1箱当り50g | 移植3日前<br>~当日 | 1回      | 育苗箱の上から<br>均一に散布する | 2回以内<br>(育苗箱散布は<br>1回以内) |

### (3) 4.5%フラメトピル粒剤

| 作物名 | 適用病害虫名 | 使用量     | 使用時期     | 本剤の使用回数 | 使用方法 | フラメトピルを含む農薬の総使用回数 |
|-----|--------|---------|----------|---------|------|-------------------|
| 稲   | 紋枯病    | 1kg/10a | 収穫30日前まで | 2回以内    | 散布   | 2回以内(育苗箱散布は1回以内)  |

### (4) 0.5%フラメトピル粉剤D.L

| 作物名 | 適用病害虫名 | 使用量           | 使用時期         | 本剤の使用回数 | 使用方法 | フラメトピルを含む農薬の総使用回数 |
|-----|--------|---------------|--------------|---------|------|-------------------|
| 稲   | 紋枯病    | 3~4<br>kg/10a | 収穫30日前<br>まで | 2回以内    | 散布   | 2回以内(育苗箱散布は1回以内)  |

(5) 50%フラメトピル顆粒水和剤

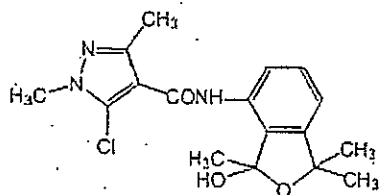
| 作物名  | 適用病害虫名     | 希釈倍数  | 使用時期        | 本剤の使用回数 | 使用方法                                         | 75%ピルを含む農薬の総使用回数                      |
|------|------------|-------|-------------|---------|----------------------------------------------|---------------------------------------|
| てんさい | 根腐病        | 800倍  | 定植前         | 1回      | ペーパーポット<br>1冊当り1L (3L/m <sup>2</sup> )<br>灌注 | 4回以内<br>(定植前の灌注は<br>1回以内、散布は<br>3回以内) |
|      | 根腐病<br>葉腐病 | 4000倍 | 収穫7日<br>前まで | 3回以内    | 散布                                           | 3回以内                                  |

3. 作物残留試験

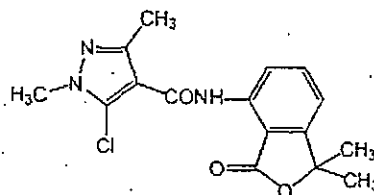
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・フラメトピル
- ・5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-1,1,3-トリメチルイソベンゾフラン-4-イル)-1,3-ジメチルピラゾール-4-カルボキサミド (フラメトピルヒドロキシ体) (以下、代謝物Cという。)
- ・5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-1,1-ジメチル-3-オキシイソベンゾフラン-4-イル)-1,3-ジメチルピラゾール-4-カルボキサミド (以下、代謝物Jという。)



代謝物C



代謝物J

② 分析法の概要

水稻

試料からメタノール又は含水メタノールで抽出し、C18 カラムで精製又はジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラム又はシリカゲルカラム及び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。

代謝物Cについては換算係数 0.95 を用いて、代謝物Jについては換算係数 1.00 を用いて、フラメトピルに換算した値で示す。

|      |        |                  |
|------|--------|------------------|
| 定量限界 | フラメトピル | : 0.01 ppm       |
|      | 代謝物C   | : 0.01 ppm       |
|      | 代謝物J   | : 0.01 ~0.05 ppm |

## てんさい

試料からアセトン又はメタノールで抽出し、ケイソウ土カラムで精製又はジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラム又は多孔性ケイソウ土カラム及びシリカゲルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) 又はガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) を用いて定量する。

代謝物 C については換算係数 0.95 を用いて、代謝物 J については換算係数 1.00 を用いて、フラメトピルに換算した値で示す。

|      |        |                  |
|------|--------|------------------|
| 定量限界 | フラメトピル | : 0.005~0.01 ppm |
|      | 代謝物 C  | : 0.005~0.01 ppm |
|      | 代謝物 J  | : 0.01 ~0.05 ppm |

### (2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

## 4. 魚介類への推定残留量

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

### (1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田及び水田以外のいずれの場合においても使用されることから、水田 PECTier 2<sup>注2)</sup> 及び非水田 PECTier 1<sup>注3)</sup> を算出したところ、水田 PECTier 2 は 1.5 ppb、非水田 PECTier 1 は 0.0020 ppb となったことから、水田 PECTier 2 の 1.5 ppb を採用した。

### (2) 生物濃縮係数

本剤はオクタノール/水分配係数 ( $\log_{10}Pow$ ) が 2.36 であり、魚類濃縮性試験が実施されていないことから、BCF については実測値が得られていない。このため、 $\log_{10}Pow$  から、相関式 ( $\log_{10}BCF=0.80 \times \log_{10}Pow-0.52$ ) を用いて 23 と算出された。

### (3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、フラメトピルの水産動植物被害予測濃度: 1.5 ppb、BCF: 23 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 1.5 \text{ ppb} \times (23 \times 5) = 172.5 \text{ ppb} \doteq 0.17 \text{ ppm}$$

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

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



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

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

## 5. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフラメトピルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.7 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

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

安全係数：100

ADI : 0.007 mg/kg 体重/day

*in vitro* 染色体異常試験において、染色体異常誘発性が認められた。また、マウスを用いた*in vivo* 小核試験①において600 mg/kg 体重投与群の雄で大きな小核（赤血球の直径の1/4以上）の出現頻度が増加した。しかし、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。

(食品安全委員会評価書より抜粋)

## 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、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。

## 7. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

フラメトピルとする。

作物残留試験において、代謝物C及び代謝物Jの分析が行われているが、いずれもフラメトピルと比較して十分に低い残留量であることから、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も、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてフラメトピル（親化合物のみ）を設定している。

## (2) 基準値案

別紙2のとおりである。

小麦、大豆等の農作物に設定している0.1ppm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フラメトピルが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(理論最大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 (%) <sup>注)</sup> |
|------------|----------------------------|
| 国民平均       | 30.1                       |
| 幼小児(1~6歳)  | 52.6                       |
| 妊婦         | 23.0                       |
| 高齢者(65歳以上) | 30.1                       |

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。

## フラメトピル作物残留試験一覧表

| 農作物          | 試験<br>圃場数 | 試験条件     |                                      |      |                        | 最大残留量(ppm) <sup>注1)</sup>                                                               |
|--------------|-----------|----------|--------------------------------------|------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|              |           | 剤型       | 使用量・使用方法                             | 回数   | 経過日数                   |                                                                                         |
| 水稲<br>(玄米)   | 2         | 1.5%粒剤   | 4kg/10a散布                            | 1,2回 | 30,45日                 | 圃場A:0.03<br>圃場B:0.10                                                                    |
| 水稲<br>(玄米)   | 2         | 0.5%粉剤   | 4kg/10a散布                            | 2回   | 21,30,45日<br>21,30,46日 | 圃場A:0.12<br>圃場B:0.05                                                                    |
| 水稲<br>(玄米)   | 2         | 15%水和剤   | 1500倍<br>150L/10a                    | 2回   | 21,30,45日<br>20,28,48日 | 圃場A:0.46(2回,30日)(#) <sup>注2)</sup><br>圃場B:0.49(2回,20日)(#)                               |
| てんさい<br>(根部) | 2         | 50%顆粒水和剤 | 3000倍<br>150~200L/10a                | 3回   | 7,14,21日               | 圃場A:0.02(3回,7日)(#)<br>圃場B:<0.01(3回,7日)(#)                                               |
| てんさい<br>(根部) | 4         | 50%顆粒水和剤 | 3000倍<br>100~200L/10a                | 3回   | 7,14,21日               | 圃場A:0.01(3回,7日)(#)<br>圃場B:<0.01(3回,7日)(#)<br>圃場C:<0.01(3回,7日)(#)<br>圃場D:<0.01(3回,7日)(#) |
| てんさい<br>(根部) | 2         | 50%顆粒水和剤 | 800倍,1L/圃(1回)+<br>4000倍,200L/10a(3回) | 1+3回 | 7,14,21日               | 圃場A:0.041<br>圃場B:0.014                                                                  |

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<br>ppm | 基準値<br>現行<br>ppm | 登録<br>有無 | 参考基準値           |                  | 作物残留試験成績等<br>ppm |
|---------------------|------------|------------------|----------|-----------------|------------------|------------------|
|                     |            |                  |          | 国際<br>基準<br>ppm | 外国<br>基準値<br>ppm |                  |
| 米(玄米をいう。)           | 0.5        | 1                | ○        |                 |                  | 0.12(\$), 0.05   |
| 小麦                  |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| 大麦                  |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| ライ麦                 |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| とうもろこし              |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| そば                  |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| その他の穀類              |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| 大豆                  |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| 小豆類                 |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| えんどう                |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| そら豆                 |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| らっかせい               |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| その他の豆類              |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| ばれいしょ               |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| さといも類(やつがしらを含む。)    |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| かんしょ                |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| やまいも(長いもをいう。)       |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| こんにやくいも             |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| その他のいも類             |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| てんさい                | 0.2        | 0.1              | ○・甲      |                 |                  | 0.041, 0.014     |
| さとうきび               |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| だいこん類(ラディッシュを含む。)の根 |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉 |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| かぶ類の根               |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| かぶ類の葉               |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| 西洋わさび               |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| クレソン                |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| はくさい                |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| キャベツ                |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| 芽キャベツ               |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| ケール                 |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| こまつな                |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| きょうな                |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| チンゲンサイ              |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| カリフラワー              |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| ブロッコリー              |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| その他のあぶらな科野菜         |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| ごぼう                 |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| サルシフィー              |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| アーティチョーク            |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| チコリ                 |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| エンダイブ               |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| しゅんぎく               |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)  |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| その他のさく科野菜           |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| たまねぎ                |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| ねぎ(リーキを含む。)         |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| にんにく                |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| にら                  |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| アスパラガス              |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| わけぎ                 |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| その他のゆり科野菜           |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| にんじん                |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| パースニップ              |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| パセリ                 |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| セロリ                 |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| みつば                 |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| その他のせり科野菜           |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| トマト                 |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| ピーマン                |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| なす                  |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| その他のなす科野菜           |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| きゅうり(ガーキンを含む。)      |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| かぼちゃ(スカッシュを含む。)     |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| しろうり                |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| すいか                 |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| メロン類果実              |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| まくわうり               |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |
| その他のうり科野菜           |            | 0.1              |          |                 |                  |                  |

| 食品名                | 基準値<br>系<br>ppm | 基準値<br>現<br>行<br>ppm | 登録<br>有<br>無 | 参考基準値           |                  | 作物残留試験成績等<br>ppm |
|--------------------|-----------------|----------------------|--------------|-----------------|------------------|------------------|
|                    |                 |                      |              | 国際<br>基準<br>ppm | 外国<br>基準値<br>ppm |                  |
| ほうれんそう             |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| たけのこ               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| オクラ                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| しょうが               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| 未成熟えんどう            |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| 未成熟いんげん            |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| えだまめ               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| マッシュルーム            |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| しいたけ               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| その他のきのこ類           |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| その他の野菜             |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| みかん                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| なつみかんの果実全体         |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| レモン                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| オレンジ(ネーブルオレンジを含む。) |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| グレープフルーツ           |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ライム                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| その他のかんきつ類果実        |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| りんご                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| 日本なし               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| 西洋なし               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| マルメロ               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| びわ                 |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| もも                 |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ネクタリン              |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| あんず(アプrikottを含む。)  |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| すもも(プルーンを含む。)      |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| うめ                 |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| おうとう(チェリーを含む。)     |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| いちご                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ラズベリー              |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ブラックベリー            |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ブルーベリー             |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| クランベリー             |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ハuckleベリー          |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| その他のベリー類果実         |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ぶどう                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| かき                 |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| バナナ                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| キウイ                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| パパイア               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| アボカド               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| パイナップル             |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| グアバ                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| マンゴー               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| パッションフルーツ          |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| なつめやし              |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| その他の果実             |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ひまわりの種子            |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ごまの種子              |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| べにばなの種子            |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| 綿実                 |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| なたね                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| その他のオイルシード         |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ぎんなん               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| くり                 |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ペカン                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| アーモンド              |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| くるみ                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| その他のナッツ類           |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| 茶                  |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| コーヒー豆              |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| カカオ豆               |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| ホップ                |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| その他のスパイス           |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| その他のハーブ            |                 | 0.1                  |              |                 |                  |                  |
| 魚介類                | 0.2             |                      | 申            |                 |                  | 推:0.17           |

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、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。  
 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。  
 「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示して「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)

フラメトピル推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

| 食品名       | 基準値案<br>(ppm) | 国民平均<br>TMDI | 幼小児<br>(1~6歳)<br>TMDI | 妊婦<br>TMDI | 高齢者<br>(65歳以上)<br>TMDI |
|-----------|---------------|--------------|-----------------------|------------|------------------------|
| 米(玄米をいう。) | 0.5           | 92.6         | 48.9                  | 69.9       | 94.4                   |
| てんさい      | 0.2           | 0.9          | 0.7                   | 0.7        | 0.8                    |
| 魚介類       | 0.2           | 18.8         | 8.6                   | 18.8       | 18.8                   |
| 計         |               | 112.3        | 58.2                  | 89.4       | 114.0                  |
| ADI比 (%)  |               | 30.1         | 52.6                  | 23.0       | 30.1                   |

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。  
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成 8年10月29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12月24日 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼(魚介類)  
平成21年 1月20日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成22年11月24日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る基準値設定依頼(適用拡大:てんさい)  
平成23年11月17日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成24年 2月13日 薬事・食品衛生審議会への諮問  
平成24年 2月21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)

フラマトピル

| 食品名       | 残留基準値 |
|-----------|-------|
|           | ppm   |
| 米(玄米をいう。) | 0.5   |
| てんさい      | 0.2   |
| 魚介類       | 0.2   |

※今回基準値を設定するフラマトピルとは、フラマトピルのみをいう。





府食第 912 号

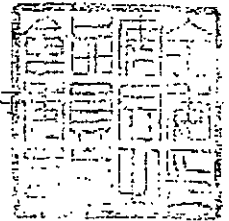
平成 23 年 11 月 17 日

厚生労働大臣

小宮山 洋子 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 21 年 1 月 20 日付け厚生労働省発食安第 0120007 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ラメトピルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フラメトピルの一日摂取許容量を 0.007 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

フラメトピル

2011年11月

食品安全委員会

## 目次

|                             | 頁  |
|-----------------------------|----|
| ○審議の経緯 .....                | 3  |
| ○食品安全委員会委員名簿 .....          | 3  |
| ○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 ..... | 3  |
| ○要約 .....                   | 5  |
| <br>                        |    |
| 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  |
| <br>                        |    |
| 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) マウス .....               | 10 |
| 2. 植物体内運命試験 .....           | 12 |
| (1) 水稻① .....               | 12 |
| (2) 水稻② .....               | 12 |
| (3) てんさい .....              | 13 |
| (4) 小麦 .....                | 14 |
| 3. 土壌中運命試験 .....            | 15 |
| (1) 好氣的湛水土壌中運命試験 .....      | 15 |
| (2) 好氣的土壌中運命試験 .....        | 16 |
| (3) 嫌氣的土壌中運命試験 .....        | 16 |
| (4) 土壌表面光分解試験 .....         | 17 |
| (5) 土壌微生物による分解試験 .....      | 17 |
| (6) 土壌吸着試験 .....            | 18 |
| (7) 移動度測定試験 .....           | 18 |
| (8) カラムリーチング試験 .....        | 18 |
| 4. 水中運命試験 .....             | 19 |
| (1) 加水分解試験 .....            | 19 |
| (2) 水中光分解試験 .....           | 19 |
| 5. 土壌残留試験 .....             | 19 |
| 6. 作物等残留試験 .....            | 20 |

|                           |    |
|---------------------------|----|
| (1) 作物残留試験                | 20 |
| (2) 乳汁移行試験                | 20 |
| (3) 後作物残留試験               | 20 |
| (4) 魚介類における最大推定残留値        | 21 |
| 7. 一般薬理試験                 | 21 |
| 8. 急性毒性試験                 | 23 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験   | 23 |
| 10. 亜急性毒性試験               | 24 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)      | 24 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)      | 24 |
| (3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)       | 25 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験        | 25 |
| (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)         | 25 |
| (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) | 26 |
| (3) 78週間発がん性試験(マウス)       | 27 |
| 12. 生殖発生毒性試験              | 27 |
| (1) 2世代繁殖試験(ラット)①         | 27 |
| (2) 2世代繁殖試験(ラット)②         | 28 |
| (3) 発生毒性試験(ラット)           | 29 |
| (4) 発生毒性試験(ウサギ)           | 30 |
| 13. 遺伝毒性試験                | 30 |
| 14. その他の試験                | 32 |
| (1) マウスの肝薬物代謝酵素系に対する影響    | 32 |
| (2) フラメトピル原体の小核誘発機構検討試験   | 32 |
| III. 食品健康影響評価             | 34 |
| ・別紙1: 代謝物/分解物等略称          | 39 |
| ・別紙2: 検査値等略称              | 40 |
| ・別紙3: 作物残留試験成績            | 42 |
| ・参照                       | 46 |

### <審議の経緯>

- 1996年 10月 29日 初回農薬登録  
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）  
2008年 12月 24日 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）  
2009年 1月 20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 0120007 号）、関係書類の接受（参照 2~4）  
2009年 1月 22日 第 270 回食品安全委員会（要請事項説明）  
2009年 6月 24日 第 31 回農薬専門調査会総合評価第二部会  
2010年 11月 24日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：てんさい）  
2010年 12月 2日 追加資料受理（参照 5）  
2011年 4月 14日 追加資料受理（参照 6、7）  
2011年 8月 22日 第 10 回農薬専門調査会評価第二部会  
2011年 9月 13日 第 76 回農薬専門調査会幹事会  
2011年 9月 29日 第 401 回食品安全委員会（報告）  
2011年 9月 29日 から 10月 28 日まで 国民からの御意見・情報の募集  
2011年 11月 11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 11月 17日 第 407 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             |

\* : 2009年 7月 9 日から

\* : 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>

(2010年 3月 31 日まで)

|            |        |      |
|------------|--------|------|
| 鈴木勝士 (座長)  | 三枝順三** | 根本信雄 |
| 林 真 (座長代理) | 佐々木有   | 平塚 明 |
| 相磯成敏       | 代田真理子  | 藤本成明 |
| 赤池昭紀       | 高木篤也   | 細川正清 |

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

玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵

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  
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  
桑形麻樹子\*\*\*  
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  
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

\*\*\*: 2011年6月23日から

## 要 約

カルボキシアミド系殺菌剤「フラメトピル」(CAS No. 123572-88-3)について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びマウス)、植物体内運命(水稻、てんさい及び小麦)、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)、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。

各種毒性試験結果から、フラメトピ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。発がん性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、200 mg/kg 体重/日投与群で内臓変異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、また、ウサギにおいては奇形及び変異の増加は認められなかった。これらのことから、フラメトピルに催奇形性はないと考えられた。

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/発がん性併合試験の0.7 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.007 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## 1. 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：フラメトピル

英名：furametpyr (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：(R,S)-5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-1,1,3-トリメチルイソベンゾフラン  
ン-4-イル)-1,3-ジメチルピラゾール-4-カルボキサミド

英名：(R,S)-5-chloro-N-(1,3-dihydro-1,1,3-trimethylisobenzofuran  
-4-yl)-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide

CAS (No.123572-88-3)

和名：5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-1,1,3-トリメチル-4-  
イソベンゾフラニル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-  
カルボキサミド

英名：5-chloro-N-(1,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-4-  
isobenzofuranyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-  
carboxamide

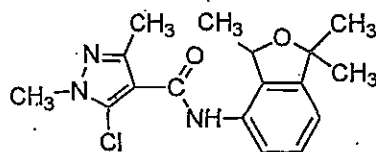
### 4. 分子式

$C_{17}H_{20}N_3O_2Cl$

### 5. 分子量

333.82

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

フラメトピルは、住友化学（株）により開発されたカルボキシアミド系殺菌剤であり、イネ紋枯病をはじめとする担子菌類に高い活性を示す。その作用機構は呼吸系のコハク酸脱水素酵素の阻害と考えられる。

日本では1996年に初回農薬登録されている。



今回、魚介類の残留基準値の設定及び農薬取締法に基づく適用拡大申請（てんさい）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2008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.1~4]は、フラメトピルのフェニル基の炭素を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの（[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピル）、ピラゾール環の3位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピル）、代謝/分解物C及びJのピラゾール環の3位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（[pyr-<sup>14</sup>C]C及び[pyr-<sup>14</sup>C]J）及びCのフェニル基の炭素を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの（[phe-<sup>14</sup>C]C）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ラメトピルに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各3匹）に、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピルを1 mg/kg体重（以下[1.(1)]において「低用量」という。）又は雄に300 mg/kg体重若しくは雌に200 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、血中濃度推移について検討された。

血中放射能の薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

フラメトピルは速やかに吸収され、血中放射能は雌雄とも低用量群で0.5時間後、高用量群で24時間後にC<sub>max</sub>に達した。その後速やかに減少し、T<sub>1/2</sub>は雌雄とも低用量群で5時間、高用量群で6時間であった。投与後0~168時間のAUCは低用量群で雄2.7 hr・µg/g、雌4.7 hr・µg/gと算出され、雌の方が高かった。（参照7）

表1 血中放射能の薬物動態学的パラメータ

| 投与量                              | 1 mg/kg 体重 |      | 300 mg/kg<br>体重 | 200 mg/kg<br>体重 |
|----------------------------------|------------|------|-----------------|-----------------|
|                                  | 雄          | 雌    | 雄               | 雌               |
| T <sub>max</sub> (hr)            | 0.5        | 0.5  | 24              | 24              |
| C <sub>max</sub> (µg/g)          | 0.38       | 0.46 | 38              | 44              |
| T <sub>1/2</sub> (hr)            | 5          | 5    | 6               | 6               |
| AUC <sub>0-168hr</sub> (hr・µg/g) | 2.7        | 4.7  | 1,400           | 1,400           |

\*：低用量：0.5~24hr、高用量：24~48hr

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④b]より得られた糞中排泄率（1.2~1.5% TAR）及び消化管内容物残存率（0% TAR）が未吸収分と考えられ、吸収率は98%以

上であると考えられた。(参照 7)

## ② 分布

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピルを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

低用量群では、消化管及びその内容物以外の組織中残留放射能濃度は投与 0.5 時間後に最高値を示し、最も高かったのは肝臓 (3.80~4.23 µg/g)、次いで腎臓 (1.20~1.21 µg/g) であった。その後すべての臓器・組織で速やかに減少し、投与 24 時間後には 0.17 µg/g 以下となった。

高用量群では、消化管及びその内容物以外の組織中残留放射能濃度は投与 8~24 時間後に最高値を示し、最も高かったのは投与 24 時間後の肝臓 (207~559 µg/g)、次いで腎臓 (91~106 µg/g) であった。その後すべての臓器・組織で速やかに減少し、投与 72 時間後には 21 µg/g 以下となった。(参照 7)

## ③ 代謝物同定・定量

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピルを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与後 7 日の糞及び尿について代謝物同定・定量試験が実施された。また、胆汁中排泄試験 [1. (1)④b] で得られた胆汁、体内分布試験 [1. (1)②] で得られた尿、肝臓及び腎臓についても、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 3 日の糞及び尿中で、糞中代謝物 12 種類及び尿中代謝物 16 種類が同定された。糞中においてはいずれの代謝物も 5% TAR 未満であったが、低用量群では D (1.52~4.33% TAR) 及び F (3.53~4.22% TAR)、高用量群では H (3.40~3.87% TAR) 及び I (2.05~3.65% TAR) が比較的多く検出された。親化合物はいずれの投与群においても 0.5% TAR 未満であった。

尿中においては、親化合物は検出されず、低用量群で D (2.25~5.58% TAR)、H (3.31~7.79% TAR) 及び E (2.06~7.57% TAR)、高用量群で H (7.63~8.17% TAR) が比較的多く検出されたが、その他の代謝物はいずれも 5% TAR 未満であった。

胆汁中の主要代謝物は各種グルクロン酸抱合体であり、合計で 34.8~37.2% TAR であった。その他の同定された代謝物は 0.29~1.96% TAR であった。

血液、肝臓及び腎臓における主要代謝物は B、F 及び I であった。これらの代謝物は投与 0.5 又は 4 時間後に最高濃度を示し、投与 24 時間後には 0.006 µg/g 以下に減少した。それぞれの代謝物の最高値は、B で 2.2 µg/g (投与 0.5 時間後、雌の肝臓中)、F で 0.56 µg/g (投与 4 時間後、雌の肝臓中) 及び I で 0.32 µg/g (投与 0.5 時間後、雄の肝臓中) であった。

フラメトピルのラット体内における主要代謝反応は、N-脱メチル化、ピラゾール環 3 位メチル基の酸化、1,3-ジハイドロイソベンゾフラン環 1 位

メチル基の酸化、1,3-ジハイドロイソベンゾフラン環 3 位の水酸化及び 1,3-ジハイドロベンゾフラン環 7 位の水酸化で生じたアルコール又はフェノール性水酸基のグルクロン酸抱合であると考えられた。また、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピル投与群と[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピル投与群の糞尿中代謝物がほぼ同じであったことから、アミド結合の開裂は生じにくいと考えられた。

(参照 7)

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

代謝物同定・定量試験 [1. (1)③] で採取した投与後 7 日の尿及び糞について、排泄試験が実施された。

投与後 7 日の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

雌雄いずれにおいても投与放射能の大部分が投与後 3 日で排泄され、投与後 7 日で 97.4~100%TAR が尿及び糞中に排泄された。呼気中排泄率は 0.01%TAR 以下であった。(参照 7)

表 2 投与後 7 日の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量     | 1 mg/kg 体重 |      |      |      | 300 mg/kg 体重 |      | 200 mg/kg 体重 |      |
|---------|------------|------|------|------|--------------|------|--------------|------|
|         | 雄          |      | 雌    |      | 雄            |      | 雌            |      |
| 性別      |            |      |      |      |              |      |              |      |
| 試料      | 糞          | 尿    | 糞    | 尿    | 糞            | 尿    | 糞            | 尿    |
| 投与後 7 日 | 47.6       | 52.5 | 45.5 | 53.8 | 53.3         | 44.1 | 46.0         | 52.0 |

##### b. 胆汁中排泄

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピ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 1 及び 2 日の糞、尿及び胆汁中排泄率は表 3 に示されている。

胆汁中へは投与 2 日後までに雄で 54.2%TAR、雌で 52.5%TAR が排泄され、優位な排泄経路であることが示唆された。(参照 7)

表 3 投与後 1 及び 2 日の糞、尿及び胆汁中排泄率 (%TAR)

| 試料        | 雄   |      |      | 雌   |      |      |
|-----------|-----|------|------|-----|------|------|
|           | 糞   | 尿    | 胆汁   | 糞   | 尿    | 胆汁   |
| 投与後 1 日   | 0.3 | 34.0 | 45.0 | 0.9 | 39.2 | 51.6 |
| 投与後 1~2 日 | 0.9 | 6.3  | 9.2  | 0.7 | 2.0  | 0.9  |
| 合計        | 1.2 | 40.2 | 54.2 | 1.5 | 41.2 | 52.5 |

## (2) マウス

### ① 分布

ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピルを 1 mg/kg 体重 (以下 [1. (2)] において「低用量」という。) 又は 450 mg/kg 体重 (以

下、[1. (2)]において「高用量」という。)で単回経口投与し、投与7日後に採取された臓器・組織について体内分布試験が実施された。

低用量群で、投与7日後に比較的残留放射能濃度が高かったのは、肝臓、腎臓及び皮膚であったが、いずれも0.005 µg/g以下であった。その他の臓器・組織においては定量限界未満であった。

高用量群においても、投与7日後に比較的残留放射能濃度が高かったのは肝臓、腎臓及び皮膚であったが、いずれも3.4 µg/g以下であった。その他の臓器・組織においては定量限界未満又は0.6 µg/g以下であった。

いずれの投与群においても組織蓄積性及び性差は認められなかった。(参照7)

## ② 代謝物同定・定量

体内分布試験 [1. (2)①] に用いたマウスより投与後3日の糞及び尿について代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後3日の糞及び尿中で代謝物25種類が検出され、そのうち11種類の代謝物が同定された。親化合物は糞及び尿中のいずれからも検出されなかった。

糞中においては、低用量群においてD (4.71~11.6% TAR) 等が検出されたが、その他の代謝物はいずれの投与群でも6% TAR以下であった。

尿中においても、D、F等が検出されたが、いずれの代謝物も5% TAR以下であった。グルクロン酸抱合体 (I、G、F及び未同定代謝物のグルクロン酸抱合体)は、低用量群では雄で合計2.68% TARに対して雌で11.1% TARであり、雌の方が雄より約4倍高かった。高用量群では性差は認められなかった (雄: 15.0% TAR、雌: 14.3% TAR)。また、雌雄ともに低用量群より高用量群においてグルクロン酸抱合体が多く検出され、その傾向は雄でより顕著であった。

マウス体内における主要代謝経路はラットと同様であると考えられた。(参照6)

## ③ 排泄 (尿及び糞中排泄)

体内分布試験 [1. (2)①] に用いたマウスより採取した投与後7日の尿及び糞を用いて排泄試験が実施された。

投与後7日の尿及び糞中排泄率は表4に示されている。雌雄いずれにおいても投与放射能の大部分が投与後3日で排泄され、投与後7日で96.9~104% TARが尿及び糞中に排泄された。低用量群における尿中排泄率は雌が雄の約2倍の高値を示した。また、高用量群においては、低用量群と比較して尿中排泄率が増加し、その傾向は雄で顕著であった。(参照6)

表 4 投与後 7 日の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量     | 1 mg/kg 体重 |      |      |      | 450 mg/kg 体重 |      |      |      |
|---------|------------|------|------|------|--------------|------|------|------|
|         | 雄          |      | 雌    |      | 雄            |      | 雌    |      |
| 試料      | 糞          | 尿    | 糞    | 尿    | 糞            | 尿    | 糞    | 尿    |
| 投与後 7 日 | 78.9       | 19.2 | 61.5 | 35.4 | 58.8         | 44.9 | 50.1 | 47.2 |

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稲①

水稲（品種名：日本晴）に、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピル又は[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルを、それぞれ 100 g ai/ha の用量で 1 ポット当たり 5 枚の本葉表面に塗布し、植物体内運命試験が実施された。処理後水稲は温室内で栽培され、処理 1 及び 2 週後の葉が試料として採取された。

葉面処理後の水稲の葉における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

処理葉中における残留放射能は 81.0%以上が抽出層に認められた。親化合物は、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピル又は[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピル処理 1 週後に 51.7~59.0%TAR であったが、処理 2 週後には 25.4~30.0%TAR に減少した。主要代謝物は C 及び J であり、処理 2 週後にはそれぞれ 11.8~20.1 及び 19.9~23.8%TAR 検出された。

代謝物の 87~90%が両標識体に共通した代謝物であり、アミド結合の開裂した代謝物が検出されなかったことから、水稲においてフラメトピルのアミド結合の開裂を伴う代謝は起こらないと考えられた。（参照 6）

表 5 葉面処理後の水稲の葉における残留放射能濃度

| 化合物    | [phe- <sup>14</sup> C]フラメトピル |      |         |      | [pyr- <sup>14</sup> C]フラメトピル |      |         |      |
|--------|------------------------------|------|---------|------|------------------------------|------|---------|------|
|        | 処理 1 週後                      |      | 処理 2 週後 |      | 処理 1 週後                      |      | 処理 2 週後 |      |
|        | mg/kg                        | %TAR | mg/kg   | %TAR | mg/kg                        | %TAR | mg/kg   | %TAR |
| フラメトピル | 27.2                         | 51.7 | 13.5    | 30.0 | 34.6                         | 59.0 | 16.9    | 25.4 |
| B      | 0.64                         | 1.2  | 1.3     | 2.9  | 0.95                         | 1.6  | 1.4     | 2.1  |
| C      | 5.88                         | 11.2 | 9.04    | 20.1 | 7.47                         | 12.7 | 7.81    | 11.8 |
| J      | 4.82                         | 9.2  | 8.95    | 19.9 | 8.43                         | 14.4 | 15.8    | 23.8 |

### (2) 水稲②

水稲（品種名：コシヒカリ）の出穂初期（播種後約 3.5 か月）に、ワグネルポット内の田面水に[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピルを 600 g ai/ha の用量で田面水処理し、若しくは登熟期初期（播種後約 4 か月）の止葉表面又は穂に[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピルを 1 葉又は 1 穂当たり 100 g ai/ha の用量で塗布（葉表面処理又は穂処理）し、植物体内運命試験が実施された。処理後水稲は温室内で栽培され、田面水処理 38 日後に根、茎葉、もみ殻及び玄米が、葉表面又は穂処理 31 日後に葉（処理葉及び非処理葉：葉表面処理）、もみ殻及び玄米が試料として採取された。

各試料中における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

田面水処理において、4.2% TAR が植物体内に取り込まれ、そのうち3.0% TAR (1.63 mg/kg) が茎葉に、0.1% TAR 未満 (0.03 mg/kg) が玄米に残存していた。茎葉には親化合物 (56.9% TRR、0.94 mg/kg) の他に、代謝物 C (20.5% TRR、0.34 mg/kg)、J (6.1% TRR、0.1 mg/kg) 及び B (2.5% TRR、0.04 mg/kg) が検出された。玄米には親化合物 (63.8% TRR、0.02 mg/kg) の他に C、J 及び B が検出されたが、いずれも 0.01 mg/kg 未満であった。

葉表面処理において、46.3% TAR が処理葉中に残存しており、非処理葉及び玄米に移行した放射能はいずれも 0.1% TAR 未満であった。処理葉には親化合物 (22.3% TRR、35.1 mg/kg) の他に C (23.6% TRR、37.0 mg/kg) 及び J (28.1% TRR、44.1 mg/kg) が検出された。B 及び K も検出されたがいずれも 5% TRR 未満であった。

穂処理において、64.5% TAR (54.0 mg/kg) がもみ殻に、6.9% TAR (1.55 mg/kg) が玄米に残存していた。玄米には親化合物 (63.3% TRR、0.98 mg/kg) の他に、C (19.7% TRR、0.31 mg/kg) が検出された。J 及び B も検出されたがいずれも 5% TRR 未満であった。(参照 7)

表 6 各試料中の残留放射能濃度 [mg/kg(%TAR)]

| 試料    | 茎葉            | 処理葉           | 非処理葉           | 玄米             | もみ殻            | 根             | 土壌             |
|-------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|
| 田面水処理 | 1.63<br>(3.0) | /             | /              | 0.03<br>(<0.1) | 0.89<br>(0.4)  | 0.36<br>(0.8) | 0.81<br>(81.5) |
| 葉表面処理 | /             | 160<br>(46.3) | 0.01<br>(<0.1) | 0.02<br>(<0.1) | 0.33<br>(0.4)  | /             | /              |
| 穂処理   | /             | /             | /              | 1.55<br>(6.9)  | 54.0<br>(64.5) | /             | /              |

### (3) てんさい

圃場栽培されたてんさい (品種名: Beta 4430R) に、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピル又は[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルを、それぞれ 333 g ai/ha の用量で 3 回 (収穫の 28、21 及び 14 日前) 茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。試料として、最終散布 14 日後に収穫された葉及び根を使用した。

茎葉散布後のてんさいの根及び葉における残留放射能濃度及び主要代謝物は表 7 に示されている。

てんさいの根における総残留放射能濃度は低かった (0.042~0.073 mg/kg) ことから、茎葉散布した <sup>14</sup>C 標識フラメトピルは主として葉の表面に留まり根への移行は僅かであると考えられた。

根中からは親化合物が 9.2~13.0% TRR、代謝物として C が 0.8~6.3% TRR、J が 1.1~5.5% TRR 検出された。最も多く検出されたのは極性代謝物であり (62.3~77.3% TRR)、これは糖などの水溶性の天然成分への <sup>14</sup>C の再取り込みによると考えられた。

葉中からは親化合物が 10.5~25.2%TRR、主要代謝物として C (8.9~10.9%TRR)、J(29.3~33.5%TRR) 及び極性代謝物 (6.9~17.8%TRR) が検出された。その他に B、K が微量認められた。(参照 7)

表 7 根及び葉における残留放射能濃度及び主要代謝物

| 試料           | 画分及び主要化合物    | [phe- <sup>14</sup> C]フラメトピル |      | [pyr- <sup>14</sup> C]フラメトピル |      |
|--------------|--------------|------------------------------|------|------------------------------|------|
|              |              | mg/kg                        | %TRR | mg/kg                        | %TRR |
| 根            | 洗浄液          | 0.003                        | 4.4  | 0.005                        | 11.3 |
|              | 抽出液          | 0.062                        | 84.6 | 0.032                        | 77.2 |
|              | 合計 (洗浄液+抽出液) | 0.065                        | 89.0 | 0.037                        | 88.5 |
|              | 親化合物         | 0.007                        | 9.2  | 0.005                        | 13.0 |
|              | C            | 0.001                        | 0.8  | 0.003                        | 6.3  |
|              | K            | <0.001                       | 0.1  | <0.001                       | 0.3  |
|              | J            | 0.001                        | 1.1  | 0.002                        | 5.5  |
|              | 極性代謝物        | 0.06                         | 77.3 | 0.03                         | 62.7 |
|              | 抽出残渣         | 0.008                        | 11.0 | 0.005                        | 11.5 |
|              | 葉            | 洗浄液                          | 4.99 | 63.0                         | 5.72 |
| 抽出液          |              | 2.41                         | 30.4 | 3.73                         | 36.9 |
| 合計 (洗浄液+抽出液) |              | 7.40                         | 93.4 | 9.45                         | 93.4 |
| 親化合物         |              | 2.00                         | 25.2 | 1.06                         | 10.5 |
| C            |              | 0.71                         | 8.9  | 1.11                         | 10.9 |
| B            |              | 0.17                         | 2.1  | 0.17                         | 1.7  |
| K            |              | 0.16                         | 2.0  | 0.26                         | 2.5  |
| J            |              | 2.32                         | 29.3 | 3.39                         | 33.5 |
| 極性代謝物        |              | 0.55                         | 6.9  | 1.80                         | 17.8 |
| 抽出残渣         |              | 0.523                        | 6.6  | 0.669                        | 6.6  |

#### (4) 小麦

圃場栽培された小麦 (品種名: Clark) に、[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピル又は [pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルを、それぞれ 200 g ai/ha の用量で播種 64 日後及びその 14 日後に 2 回茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。試料として、最終散布 32 日後に未成熟小麦、7 か月後に成熟小麦が収穫され、成熟小麦はさらに穂 (穀粒及びもみ殻) とわら (茎を含む) に分けて使用された。

小麦における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

小麦の穀粒から検出された残留放射能は低かった (0.016~0.019 mg/kg : 表面洗浄液、抽出液及び抽出残渣中における放射能濃度の合計) ことから、小麦に散布した <sup>14</sup>C 標識フラメトピルは、主としてわら及びもみ殻に留まり、穀粒への移行は僅かであると考えられた。

未成熟小麦における主要成分は親化合物 (74.7~75.4%TRR、10.8~14.8 mg/kg) であった。その他に C、J、B 及び K が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

成熟小麦の穀粒における主要成分は親化合物 (35.9~37.8%TRR、



0.006~0.007 mg/kg) であり、その他に B が 9.1~9.5%TRR (0.001~0.002 mg/kg) 及び C が 5.8~10.2%TRR (0.001~0.002 mg/kg) 認められた。もみ殻における主要成分は親化合物 (32.2~34.2%TRR、0.21~0.23 mg/kg) であり、その他に C (19.0~21.3 %TRR、0.12~0.14 mg/kg) 及び未同定代謝物 1 (12.3~13.5%TRR、0.08~0.09 mg/kg) が検出された。また、J、B 及び K も検出されたが、いずれも 3.4%TRR 以下であった。

わらにおける主要成分は親化合物 (20.8~25.0%TRR、0.15~0.17 mg/kg) であり、その他に C (10.1~16.4%TRR、0.07~0.12 mg/kg) が検出された。また、J、B 及び K が検出されたが、いずれも 7.7%TRR 以下であった。(参照 7)

表 8 小麦における残留放射能濃度

| 試料    | [phe- <sup>14</sup> C]フラメトピル |                 |                 | [pyr- <sup>14</sup> C]フラメトピル |                 |                 |
|-------|------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|-----------------|-----------------|
|       | 表面洗浄液                        | 抽出液             | 抽出残渣            | 表面洗浄液                        | 抽出液             | 抽出残渣            |
|       | mg/kg<br>(%TRR)              | mg/kg<br>(%TRR) | mg/kg<br>(%TRR) | mg/kg<br>(%TRR)              | mg/kg<br>(%TRR) | mg/kg<br>(%TRR) |
| 未成熟小麦 | 11.6<br>(79.9)               | 2.53<br>(17.5)  | 0.38<br>(2.6)   | 15.7<br>(80.3)               | 3.44<br>(17.6)  | 0.42<br>(2.1)   |
| 成熟小麦  |                              |                 |                 |                              |                 |                 |
| 穀粒    | ND<br>(NA)                   | 0.013<br>(82.7) | 0.003<br>(17.3) | ND<br>(NA)                   | 0.015<br>(80.7) | 0.004<br>(19.3) |
| もみ殻   | ND<br>(NA)                   | 0.57<br>(85.9)  | 0.09<br>(14.1)  | ND<br>(NA)                   | 0.53<br>(83.7)  | 0.10<br>(16.3)  |
| わら    | 0.004<br>(0.6)               | 0.51<br>(73.3)  | 0.18<br>(26.1)  | 0.004<br>(0.6)               | 0.49<br>(69.4)  | 0.21<br>(30.1)  |

ND: 検出されず NA: 該当せず

水稻、てんさい及び小麦におけるフラメトピルの主要代謝経路は、1,3-ジハイドロイソベンゾフラン環 3 位の水酸化により C を生成し、次いで酸化的脱メチル化により J を生成する過程及びピラゾール環 1 位の脱メチル化により B 及び K を生成する過程であり、また、てんさいではこれらの代謝物がさらに代謝を受け植物天然成分に取り込まれると考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピル又は[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルを、水深 3 cm (熊本土壌) 又は 4 cm (徳島土壌) となるように蒸留水を加えた 2 種類の埴壤土に、0.582~0.583 mg/kg 乾土となるよう添加し、25±2℃、暗所で 1 年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。

フラメトピルの好氣的条件における推定半減期は、熊本土壌で 120~121 か月、徳島土壌で 52~53 か月であった。主要成分は親化合物であり、処理

直後には 98.7~104% TAR、試験終了時には 86.8~92.2% TAR 検出された。分解物として、いずれの標識体の場合も C が処理 4 か月後から検出され、処理 12 か月後には 4.6~10.6% TAR に達した。その他に B 及び J が認められたがいずれも 3.3% TAR 以下であった。(参照 7)

## (2) 好氣的土壤中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピル又は[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルを、埴壤土(茨城)に 1,680~1,700 又は 1,640~1,690 mg/kg 乾土となるように添加し、25±2℃、暗所で 1 年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。

フラメトピルの好氣的条件における推定半減期は、120 日であった。親化合物は、処理直後に 94.4~97.9% TAR 検出され、処理 121 又は 177 日後までは最も多く検出されたが、経時的に減少し試験終了時には 11.9~12.7% TAR となった。分解物としていずれの標識体の場合も C 及び J が検出され、処理 1 年後にはそれぞれ 36.4~42.1 及び 16.0~16.8% TAR に達した。その他に B が認められたが、9.2% TAR 以下であった。

好氣的土壤及び好氣的湛水土壤中におけるフラメトピルの分解は、1,3-ジハイドロイソベンゾフラン環 3 位の水酸化により C を生成し、次いで酸化的脱メチル化により J を生成する過程及びピラゾール環 1 位の脱メチル化により B を生成する過程であると考えられた。(参照 7)

## (3) 嫌氣的土壤中運命試験

### ① フラメトピル

[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピル又は[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルを、砂壤土(栃木)に 0.46 mg/kg 乾土(450 g ai/ha 相当)となるように添加し、25±2℃、暗所で 180 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。

フラメトピルの嫌氣的条件における推定半減期は、水層において 7.3~7.4 日、水系及び土壌系全体で 19~27 年であった。

水系及び土壌系全体において、親化合物が処理直後に 97.8~98.5% TAR、試験終了時に 91.3~93.5% TAR 検出された。分解物として C 及び J が最大 2.5% TAR 検出されたが、10% TAR 以上の分解物は認められなかった。(参照 7)

### ② 分解物 C

[pyr-<sup>14</sup>C]C を、砂壤土(栃木)に 0.460 mg/kg 乾土(460 g ai/ha 相当)となるように添加し、25±2℃、暗所で 180 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。

C の嫌氣的条件における推定半減期は、6.5 日(水系)及び 4.7 年(水系及び土壌系全体)であった。

水系及び土壌系全体において、処理直後に C が 98.3% TAR、試験終了時

に 86.3% TAR 検出された。分解物として J が最大 3.45% TAR、極性物質が最大 1.57% TAR 検出されたが、その他の分解物は検出されなかった。(参照 7)

### ③ 分解物 J

[pyr-<sup>14</sup>C]J を、砂壤土 (栃木) に 0.467 mg/kg 乾土 (467 g ai/ha 相当) となるように添加し、25±2℃、暗所で 180 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。

J の嫌氣的条件における推定半減期は、4.7 日 (水系) 及び 3.2 年 (水系及び土壌系全体) であった。

水系及び土壌系全体において、処理直後に J が 102% TAR、試験終了時に 86.3% TAR 検出された。分解物として極性物質が最大 5.6% TAR 検出されたが、その他の分解物は検出されなかった。(参照 7)

### (4) 土壌表面光分解試験

[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルを、軽埴土(福井)に 0.600 mg/kg 乾土 (600 g ai/ha 相当) となるように添加し、土壌表層の温度 30℃ となるように 30 日間キセノンランプ (光高度: 14.5 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 300~400 nm) を照射して、土壌表面光分解試験が実施された。

光照射区において、親化合物は徐々に分解し、照射 30 日後に 65.4% TAR まで減少した。主要分解物として、C 及び J が徐々に増加し、照射 30 日後にはそれぞれ 15.6 及び 6.9% TAR となった。

暗対照区においても親化合物は徐々に分解し、照射 30 日後に 85.6% TAR まで減少し、主要分解物 C 及び J はそれぞれ 8.1 及び 1.5% TAR となった。

親化合物の推定半減期は光照射区で 47.2 日 (東京春の太陽光に換算して 87.4 日)、暗対照区で 138 日であった。(参照 7)

### (5) 土壌微生物による分解試験

#### ① フラメトピル

[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルを培養液 (ポテトデキストロース培地) 3 mL に 10 mg/L となるように添加した後、3 種類の土壌 [軽埴土 (熊本、福井-1 及び福井-2)] から調製した希釈土壌懸濁液を 0.1 mL 添加し、30℃ で 4 週間振盪培養して、微生物による分解試験が実施された。

いずれの土壌培養液においても親化合物は分解し、培養 4 週間後には熊本、福井-1 及び福井-2 土壌において、それぞれ 7、33 及び 89% TAR まで減少した。したがって、フラメトピルは土壌微生物により分解されると考えられた。(参照 7)

#### ② 分解物 C

[pyr-<sup>14</sup>C]C を培養液 (ポテトデキストロース培地) 3 mL に 10 mg/L と

なるように添加した後、3種類の土壌〔軽埴土（熊本、福井-1及び福井-2）〕から調製した希釈土壌懸濁液を0.1 mL添加し、30°Cで4週間振盪培養して、微生物による分解試験が実施された。

いずれの土壌培養液においても親化合物は分解し、培養4週間後には熊本、福井-1及び福井-2土壌において、それぞれ87、86及び27% TARまで減少した。したがって、分解物Cは土壌微生物により分解されると考えられた。（参照7）

## （6）土壌吸着試験

4種類の土壌〔沖積埴土（茨城）、沖積鉍質埴土（高知）、褐色火山灰土壌（茨城）及び沖積鉍質埴土（高知）〕を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数 $K_{ads}$ は1.76~4.69、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{oc}$ は96.4~180であった。（参照7）

## （7）移動度測定試験

### ① フラメトピル

4種類の水田土壌〔埴土（栃木、徳島、福井及び熊本）〕を用いて、土壌薄層プレート（20 cm×20 cm、層厚0.5 mm）の下端から2.5 cmの位置に[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピルを添加し、蒸留水で展開する移動度測定試験が実施された。

フラメトピルの移動率（R<sub>f</sub>値）は0.30~0.37であり、移動度は栃木及び福井土壌でクラス2（Low）、徳島及び熊本土壌でクラス3（Intermediate）と分類された。（参照7）

### ② 分解物C

4種類の水田土壌〔埴土（栃木、徳島、福井及び熊本）〕を用いて、土壌薄層プレート（20 cm×20 cm、層厚0.5 mm）の下端から2.5 cmの位置に[phe-<sup>14</sup>C]Cを添加し、蒸留水で展開する移動度測定試験が実施された。

フラメトピルのR<sub>f</sub>値は0.21~0.33であり、移動度はすべての土壌においてクラス2（Low）と分類された。（参照7）

## （8）カラムリーチング試験

4種類の水田土壌〔埴土（栃木、徳島、福井及び熊本）〕を用いて、カラム長50 mm相当分の土壌に[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピルを0.600 mg/kg 乾土（600 g ai/ha相当）の割合で添加し、カラム（内径：25 mm、高さ：300 mm）上部に積層して、カラムリーチング試験が実施された。

試験終了時、残留放射能の大部分は、栃木及び熊本土壌では処理部分から5 cm（92.9% TAR以上）、徳島土壌では15 cm（97.3% TAR以上）及び福井土壌では10 cm（103% TAR以上）の土壌層に認められた。各土壌とも

に、土壌画分の主要成分は親化合物であった。(参照 7)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]フラメトピルを 1.0 mg/L の濃度で pH 5 (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°C、暗所条件下で 31 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

フラメトピルは本試験条件下においてほとんど分解が認められず、加水分解に対し安定であった。(参照 7)

##### (2) 水中光分解試験

[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルを、滅菌蒸留水又は滅菌自然水 (pH 7.6、河川水、兵庫) に 1 mg/L の濃度で添加した後、30°C で 7 日間キセノンアークランプ (光強度: 30.1 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 300~400 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

照射 7 日後にフラメトピルは、蒸留水及び自然水で 78.2~93.5% TAR に減衰し、分解物として C が 1.1~4.8% TAR 検出された。その他に未同定の極性物質が認められたが、いずれも 3% TAR 未満であった。

[pyr-<sup>14</sup>C]フラメトピルの推定半減期は滅菌蒸留水で 74.7 日、滅菌自然水で 19.6 日、東京における春の太陽光下に換算した推定半減期は 289 及び 75.9 日であった。

水中におけるフラメトピルの光分解経路は 1,3-ジハイドロイソベンゾフラン環の 3 位の水酸化により C を生成し、さらに極性物質にまで分解されることが考えられた。(参照 7)

#### 5. 土壌残留試験

沖積埴壤土 (徳島)、火山灰埴壤土 (熊本①、栃木②)、沖積埴土 (福井)、沖積砂埴土 (徳島)、未固結堆積岩軽埴土 (高知)、火山灰シルト質埴土 (熊本) 及び風積砂土 (宮崎) を用いて、フラメトピル、分解物 C 及び J を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。推定半減期は表 9 に示されている。(参照 6)

表 9 土壤残留試験成績

| 試験        | 条件 | 濃度*             | 土壌        | 推定半減期 (日) |                    |
|-----------|----|-----------------|-----------|-----------|--------------------|
|           |    |                 |           | フラメトピル    | フラメトピル<br>+分解物 C、J |
| 容器内<br>試験 | 水田 | 0.6 mg/kg       | 沖積埴壤土     | ≥368      | ≥368               |
|           |    |                 | 火山灰埴壤土①   | ≥368      | ≥368               |
|           | 畑地 | 0.5 mg/kg       | 未固結堆積岩軽埴土 | 142       | ≥370               |
|           |    |                 | 火山灰シルト質壤土 | 136       | ≥370               |
| 圃場<br>試験  | 水田 | 600 g<br>ai/ha  | 火山灰埴壤土②   | 76        | 83                 |
|           |    |                 | 沖積埴土      | 34        | 37                 |
|           |    |                 | 沖積砂壤土     | 138       | 138                |
|           |    |                 | 火山灰埴壤土①   | 13        | 10                 |
|           | 畑地 | 0.15 g<br>ai/ha | 火山灰シルト質壤土 | 30        | 92                 |
|           |    |                 | 風積砂土      | 7         | 15                 |

\*: 容器内試験では純品、圃場試験では水田条件で粒剤 (1.5%)、畑地条件で水和剤 (15%) を使用。

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻及びてんさいを用いて、フラメトピル及び代謝物 C を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。フラメトピル及び代謝物 C の最高値は、可食部では処理 30 日後に収穫した玄米でそれぞれ 0.13 及び 0.03 mg/kg であった。(参照 7)

### (2) 乳汁移行試験

ホルスタイン種乳牛 (2 頭) にフラメトピル並びに代謝物 C 及び J を 7 日間カプセル経口 (親化合物: 4.82~4.98 mg/kg 体重/日、代謝物 C: 2.82~3.00 mg/kg 体重/日、J: 0.88~1.00 mg/kg 体重/日相当量を含むよう充填) 投与し、乳汁移行試験が実施された。乳汁試料は、投与期間中 3 回 (1、3 及び 5 日後)、投与終了後に 3 回 (1、3 及び 5 日後) 採取された。

搾乳した試料中フラメトピル並びに代謝物 C 及び J は、いずれも定量限界未満 (0.01 mg/L 未満) であった。フラメトピルは、乳汁へ移行し、蓄積することはないと考えられた。(参照 7)

### (3) 後作物残留試験

水田圃場において、湛水処理した水田後作物としてだいこん、はくさい、小麦、ばれいしょ及びきゅうりを、又は、畑地圃場において根深ネギに株元処理した後、後作物としてだいこん、はくさい及びキャベツを用いて、

フラメトピル及び代謝物 C を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果、試験に用いたすべての後作物において、フラメトピル及び代謝物 C は、定量限界未満 (0.01 mg/kg 未満) であった。(参照 7)

#### (4) 魚介類における最大推定残留値

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

フラメトピルの水産 PEC は 1.5 µg/L、BCF は 23 (計算値)、魚介類における最大推定残留値は 0.173 mg/kg であった。(参照 4)

### 7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ、イヌ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 7)

表 10 一般薬理試験概要

| 試験の種類 | 動物種   | 動物数<br>匹/群 | 投与量<br>(mg/kg 体重)<br>(投与経路) | 最大無作用量<br>(mg/kg 体重)           | 最小作用量<br>(mg/kg 体重) | 結果の概要 |                                                                                                                                          |
|-------|-------|------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中枢神経系 | 一般状態  | ICR<br>マウス | 雌雄<br>各 3                   | 0、30、100、<br>300、1,000<br>(経口) | 100                 | 300   | 300 mg/kg 体重以上投与群で自発運動減少、警戒性・位置視覚・痛覚反応・握力・腹筋緊張度・耳介反射の低下、鎮静、失調性歩行、呼吸数減少、受動性、四肢姿勢の異常、尿失禁。1,000 mg/kg 体重投与群で円背位、触覚反応・四肢筋緊張度低下、チアノーゼ、雄 2 匹死亡 |
|       | 自発運動量 | ICR<br>マウス | 雄 3                         | 0、30、100、<br>300<br>(経口)       | 30                  | 100   | 自発運動量減少                                                                                                                                  |
|       | 睡眠時間  | ICR<br>マウス | 雄 10                        | 0、10、30、<br>100<br>(経口)        | 10                  | 30    | ペントバルビタールナトリウムによる睡眠の延長                                                                                                                   |
|       | 抗痙攣作用 | ICR<br>マウス | 雄 10                        | 0、30、100、<br>300<br>(経口)       | 100                 | 300   | 2 匹に間代性痙攣なし、死亡例なし                                                                                                                        |
|       | 鎮痛作用  | ICR<br>マウス | 雄 10                        | 0、30、100、<br>300<br>(経口)       | 30                  | 100   | 苦悶反応の抑制                                                                                                                                  |

| 試験の種類       |                                     | 動物種                  | 動物数<br>匹/群 | 投与量<br>(mg/kg 体重)<br>(投与経路)                          | 最大無作用量<br>(mg/kg 体重)       | 最小作用量<br>(mg/kg 体重)        | 結果の概要                                                                     |
|-------------|-------------------------------------|----------------------|------------|------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|             | 体温                                  | NZW<br>ウサギ           | 雄 3        | 0、200、600、<br>2,000<br>(経口)                          | 200                        | 600                        | 体温低下                                                                      |
|             | 脳液                                  | NZW<br>ウサギ           | 雄 3        | 0、0.3、1、3、<br>10<br>(静脈内)                            | 1                          | 3                          | 一過性の高振幅の<br>徐波                                                            |
| 自律<br>神経系   | 摘出回腸                                | NZW<br>ウサギ           | 雄 1        | $10^{-8}$ ~ $10^{-5}$<br>g/mL<br>( <i>in vitro</i> ) | $5 \times 10^{-6}$<br>g/mL | $5 \times 10^{-5}$<br>g/mL | 自発性収縮の振幅<br>を抑制                                                           |
|             | 摘出回腸                                | Hartley<br>モルモ<br>ット | 雄 1        | $10^{-8}$ ~ $10^{-5}$<br>g/mL<br>( <i>in vitro</i> ) | $5 \times 10^{-6}$<br>g/mL | $5 \times 10^{-5}$<br>g/mL | His、5-HT 収縮を<br>抑制<br>(直接作用、ACh 及び<br>バリウムによる収縮<br>に影響なし)                 |
| 呼吸・<br>循環器系 | 呼吸、血圧、<br>心拍数、<br>心電図、<br>血流量       | ビーグ<br>ル犬            | 雄 3        | 0、0.3、1、3、<br>10<br>(静脈内)                            | 1                          | 3                          | 3 mg/kg 体重以上<br>投与群で血圧低<br>下、心拍数増加、<br>血流量増加。<br>10 mg/kg 体重投与<br>群で呼吸数増加 |
|             | 摘出心房                                | Hartley<br>モルモ<br>ット | 雄 1        | $10^{-8}$ ~ $10^{-5}$<br>g/mL<br>( <i>in vitro</i> ) | $5 \times 10^{-6}$<br>g/mL | $5 \times 10^{-5}$<br>g/mL | 心房の振幅減少及<br>び拍動数減少                                                        |
| 消化器系        | 腸管輸送能<br>(炭末輸送能)                    | ICR<br>マウス           | 雄 9~10     | 0、30、100、<br>300<br>(経口)                             | 100                        | 300                        | 抑制                                                                        |
| 体性<br>神経系   | 摘出横隔膜<br>神経筋                        | SD<br>ラット            | 雄 1        | $10^{-8}$ ~ $10^{-5}$<br>g/mL<br>( <i>in vitro</i> ) | $5 \times 10^{-6}$<br>g/mL | $5 \times 10^{-5}$<br>g/mL | 間接(神経)刺激に<br>よる収縮を抑制                                                      |
|             | 局所麻酔<br>作用                          | NZW<br>ウサギ           | 雄 3        | 0、1、10 (%)<br>(点眼)                                   | 10                         | —                          | 投与による影響な<br>し                                                             |
| 腎機能         | 尿量、電解質<br>(ナトリウム、<br>カリウム、クロ<br>ール) | SD<br>ラット            | 雄 10       | 0、30、100、<br>300<br>(経口)                             | 30                         | 100                        | 300 mg/kg 投与群<br>で尿量減少、ナト<br>リウム増加。<br>100 mg/kg 投与群<br>でクロール減少           |
| 血液          | 血液凝固、<br>溶血性                        | SD<br>ラット            | 雄 5        | 300<br>(経口)                                          | 300                        | —                          | 投与による影響な<br>し                                                             |

—：最小作用量は設定できなかった。

検体は経口投与試験では0.5%MCに懸濁、静脈内投与及び点眼試験ではグリセロールフォルマルに溶解して用いた。



## 8. 急性毒性試験

フラメトピル原体のラット及びマウスを用いた経口及び経皮、並びにラットを用いた吸入投与による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 7)

表 11 急性毒性試験概要(原体)

| 投与経路 | 動物種                | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)           |        | 観察された症状                                                                            |
|------|--------------------|---------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                    | 雄                                     | 雌      |                                                                                    |
| 経口   | SD ラット<br>雌雄各 5 匹  | 640                                   | 590    | 自発運動減少、低体温、腹臥、側臥、失調性歩行、呼吸不規則、立毛、流涙、尿失禁及び着色尿<br>550 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例あり          |
| 経口   | ICR マウス<br>雌雄各 5 匹 | 660                                   | 730    | 自発運動減少、低体温、腹臥、側臥、失調性歩行、呼吸不規則、立毛、流涙、尿失禁、尾端の黒色化及び尾端の脱落<br>500 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例あり |
| 経皮   | SD ラット<br>雌雄各 5 匹  | >2,000                                | >2,000 | 症状及び死亡例なし                                                                          |
| 吸入   | SD ラット<br>雌雄各 5 匹  | LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> ) |        | 呼吸不規則、呼吸緩徐、自発運動減少、失調性歩行、尿失禁、流涎、流涙、低体温、眼脂、顔面の汚れ<br>死亡例なし                            |
|      |                    | >5.44                                 | >5.44  |                                                                                    |

代謝物 C 及び J のマウスを用いた経口投与による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 7)

表 12 急性毒性試験概要(代謝物)

| 被験物質  | 投与経路 | 動物種                | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |        | 観察された症状         |
|-------|------|--------------------|-----------------------------|--------|-----------------|
|       |      |                    | 雄                           | 雌      |                 |
| 代謝物 C | 経口   | ICR マウス<br>雌雄各 5 匹 | >1,200                      | >1,200 | 自発運動減少<br>死亡例なし |
| 代謝物 J | 経口   | ICR マウス<br>雌雄各 5 匹 | >1,200                      | >1,200 | 自発運動減少<br>死亡例なし |

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、フラメトピルは眼に対して軽度の刺激性を示したが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法及び

Maximization 法) が実施された。その結果、Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法では軽度の皮膚感作性が認められた。(参照 7)

## 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 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、3,000、6,000 及び 12,000 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、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、肝絶対及び比重量<sup>1</sup>増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 6.0 mg/kg 体重/日、雌: 6.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7)

表 13 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

| 投与群          | 雄                                                                                                                                                                          | 雌                                                                                                                                                          |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12,000 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>尿 pH 減少</li> <li>BUN 増加</li> <li>腎比重量増加</li> <li>び慢性肝細胞肥大、肝単細胞壊死、巣状壊死、細胞質内空胞減少</li> </ul>                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>尿 pH 減少</li> <li>BUN 増加</li> <li>網赤血球増加、Hb 及び Ht 減少</li> <li>LAP 増加</li> <li>び慢性肝細胞肥大、肝単細胞壊死、水腫性変性</li> </ul>       |
| 6,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Alb 及び GGT 増加</li> </ul>                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>TP、β-Glob 及び GGT 増加、ChE 減少</li> </ul>                                                                               |
| 3,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>網赤血球増加</li> <li>TP、α2-Glob、β-Glob、PL 及び T.Chol 増加</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>α2-Glob、PL 及び T.Chol 増加、A/G 比減少</li> <li>肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加</li> <li>肝細胞肥大</li> </ul> |
| 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 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 雄; 0、100、1,000、2,000 及び 4,000 ppm、雌; 0、100、2,000、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。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対重量増加及び肝細胞肥大等、2,000 ppm 以上投与群の雌で肝比重量の増加及び肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 12.3 mg/kg 体重/

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

日、雌：15.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7）

表 14 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                                                                                                    |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8,000 ppm    |                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>・Alb 及び A/G 比減少、ALT 増加</li> <li>・肝間質褐色色素沈着</li> </ul>         |
| 4,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝細胞内空胞形成、限局性肝細胞壊死、肝間質褐色色素沈着、肝単細胞壊死</li> </ul>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・TG 及び LAP 増加</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・限局性肝細胞壊死</li> </ul> |
| 2,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> </ul>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大*</li> </ul> |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・TG 増加</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・肝細胞肥大*</li> </ul> |                                                                                                      |
| 100 ppm      | 毒性所見なし                                                                                      | 毒性所見なし                                                                                               |

\*：雄の 1,000 ppm 投与群では小葉中心性、2,000 ppm 以上投与群では小葉中心性及び中間帯に、雌の 2,000 ppm 以上投与群で小葉中心性及び中間帯、8,000 ppm 投与群ではび慢性に認められた。

### (3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、0.5、5 及び 50 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。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、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝細胞肥大（び慢性）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7）

表 15 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

| 投与量            | 雄                                                                                                                        | 雌                                                                                                                                                                            |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 mg/kg 体重/日  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 増加</li> <li>・BSP 停滞率増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大*（び慢性）</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少、食餌効率減少</li> <li>・T.Chol 及び PL 減少、ALP 増加</li> <li>・BSP 停滞率増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大*（び慢性）</li> </ul> |
| 5 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし                                                                                                                   | 毒性所見なし                                                                                                                                                                       |

\*：電子顕微鏡による観察で滑面小胞体の増生が認められた。

## 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、0.5、1.5、5 及び 50 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施され

た。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制、肝細胞巣状壊死等、雌で肝細胞肥大及び巣状壊死等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 7)

表 16 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

| 投与量              | 雄                                                                                                                                                                | 雌                                                                                                                                 |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 mg/kg 体重/日    | <ul style="list-style-type: none"><li>・ PLT 増加、APTT 延長</li><li>・ ALT 及び GGT 増加</li><li>・ BSP 停滞率増加</li><li>・ 肝絶対及び比重量増加</li><li>・ 肝細胞肥大*、肝線維化、肝細胞水腫様変性</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>・ PLT 増加、APTT 延長</li><li>・ GGT 及び ALP 増加</li><li>・ BSP 停滞率増加</li><li>・ 肝絶対及び比重量増加</li></ul> |
| 5 mg/kg 体重/日以上   | <ul style="list-style-type: none"><li>・ 体重増加抑制</li><li>・ ALP 増加</li><li>・ 肝細胞巣状壊死、肝風船様細胞</li></ul>                                                               | <ul style="list-style-type: none"><li>・ 肝細胞肥大*、肝細胞巣状壊死、肝線維化、肝細胞水腫様変性、肝風船様細胞</li></ul>                                             |
| 1.5 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし                                                                                                                                                           | 毒性所見なし                                                                                                                            |

\*: 電子顕微鏡による観察で、滑面小胞体の増生及び拡張が認められた。

## (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 64 匹 (主群: 50 匹、衛星群: 14 匹)] を用いた混餌 (原体: 雄; 0、20、2,000 及び 4,000 ppm、雌; 0、20、1,000 及び 2,000 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

最高用量群の雌雄各 3 例の肝臓について実施された電子顕微鏡による観察では、雌雄とも 3 例中 2 例に滑面小胞体の増生が認められた。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制、肝比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄: 0.7 mg/kg 体重/日、雌: 0.9 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 7)

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

| 投与量          | 雄                                                                                                                                                                  | 雌                                                                                                                                                                |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4,000 ppm    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・TP、Alb 及び PL 増加</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・腎盂石灰沈着、腎乳頭部石灰沈着</li> </ul>                                                     |                                                                                                                                                                  |
| 2,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量及び食餌効率減少</li> <li>・T.Chol 及び GGT 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肺泡沫細胞浸潤</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・尿量減少</li> <li>・GGT 増加</li> <li>・肺泡沫細胞浸潤</li> </ul>                                                                       |
| 1,000 ppm 以上 |                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量及び食餌効率減少</li> <li>・PL 及び T.Chol 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・腎盂石灰沈着</li> </ul> |
| 20 ppm       | 毒性所見なし                                                                                                                                                             | 毒性所見なし                                                                                                                                                           |

### (3) 78週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 69 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,500 及び 3,000 ppm）投与による 78 週間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄で肝絶対重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大、雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：10.6 mg/kg 体重/日、雌：12.3 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 7）

（変異肝細胞巣の増加に関しては [14. (1)] を参照）

表 18 78週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

| 投与群          | 雄                                                                               | 雌                                                                    |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 3,000 ppm    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> </ul>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・小葉中心性肝細胞肥大、変異肝細胞巣</li> </ul> |
| 1,500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>        |
| 100 ppm      | 毒性所見なし                                                                          | 毒性所見なし                                                               |

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 3,000 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 19 に示されている。

本試験において、親動物では 100 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等 (F<sub>1</sub>) が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は 100 ppm 未満 (P 雄: 6.82 mg/kg 体重/日未満、P 雌: 7.96 mg/kg 体重/日未満、F<sub>1</sub> 雄: 8.34 mg/kg 体重/日未満、F<sub>1</sub> 雌: 9.64 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。児動物では 100 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は 100 ppm 未満 (P 雄: 6.82 mg/kg 体重/日未満、P 雌: 7.96 mg/kg 体重/日未満、F<sub>1</sub> 雄: 8.34 mg/kg 体重/日未満、F<sub>1</sub> 雌: 9.64 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。1,000 ppm 以上投与群で着床数の減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 100 ppm (P 雄: 6.82 mg/kg 体重/日、P 雌: 7.96 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 8.34 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 9.64 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7)

表 19 2 世代繁殖試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

|     | 投与群          | 親: P、児: F <sub>1</sub>                                                                                          |                                                                                                                                  | 親: F <sub>1</sub> 、児: F <sub>2</sub>                                                                |                                                                                                                                   |
|-----|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |              | 雄                                                                                                               | 雌                                                                                                                                | 雄                                                                                                   | 雌                                                                                                                                 |
| 親動物 | 3,000 ppm    | <ul style="list-style-type: none"> <li>下垂体対脳重量比減少</li> <li>肝絶対重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>下垂体比重量減少</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大、胆管増生</li> </ul>                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>下垂体比重量及び対脳重量比減少</li> <li>肝絶対重量及び対脳重量比増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大、胆管増生</li> <li>着床数減少</li> </ul> |
|     | 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>下垂体絶対重量及び比重量減少</li> <li>肝比重量増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>下垂体絶対重量及び対脳重量比減少</li> <li>肝比重量増加</li> <li>着床数減少</li> </ul> |                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>下垂体絶対重量減少</li> <li>肝比重量増加</li> </ul>                                                       |
|     | 100 ppm      | 毒性所見なし                                                                                                          | 毒性所見なし                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>下垂体絶対、比重量及び対脳重量比減少</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> </ul>                                                           |
| 児動物 | 3,000 ppm    |                                                                                                                 |                                                                                                                                  | 産児数減少                                                                                               |                                                                                                                                   |
|     | 1,000 ppm 以上 |                                                                                                                 |                                                                                                                                  | 体重増加抑制                                                                                              |                                                                                                                                   |
|     | 100 ppm      | 体重増加抑制                                                                                                          |                                                                                                                                  | 毒性所見なし                                                                                              |                                                                                                                                   |

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②

2 世代繁殖試験① [12: (1)] において親動物、児動物とも無毒性量が設定

できなかったため、SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30 及び 100 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 20 に示されている。

本試験において、親動物の雄では毒性所見が認められず、100 ppm 投与群の雌で体重増加抑制（P）及び摂餌量減少（P 及び F<sub>1</sub>）が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は雄で本試験の最高用量 100 ppm（P 雄：6.82 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：8.49 mg/kg 体重/日）、雌で 30 ppm（P 雌：2.44 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：3.00 mg/kg 体重/日）であると考えられた。児動物では毒性所見が認められなかったため、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 100 ppm（P 雄：6.82 mg/kg 体重/日、P 雌：8.03 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：8.49 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：10.1 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 7）

表 20 2 世代繁殖試験（ラット）②で認められた毒性所見

|     | 投与群           | 親：P、児：F <sub>1</sub> |                   | 親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub> |        |
|-----|---------------|----------------------|-------------------|------------------------------------|--------|
|     |               | 雄                    | 雌                 | 雄                                  | 雌      |
| 親動物 | 100 ppm       | 100 ppm 以下<br>毒性所見なし | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少 | 100 ppm 以下<br>毒性所見なし               | ・摂餌量減少 |
|     | 30 ppm<br>以下  |                      | 毒性所見なし            |                                    | 毒性所見なし |
| 児動物 | 100 ppm<br>以下 | 毒性所見なし               |                   | 毒性所見なし                             |        |

2 世代繁殖試験（ラット）[12. (1) 及び (2)] の結果から、2 世代繁殖試験 [12. (1)] の 100 ppm 投与群 F<sub>1</sub> 雌雄で体重増加抑制がみられ、2 世代繁殖試験 [12. (2)] の 100 ppm 投与群の P 雌で体重増加抑制がみられたことから、親動物の無毒性量を 30 ppm（P 雄：2.05 mg/kg 体重/日、P 雌：2.44 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：2.52 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：3.00 mg/kg 体重/日）とした。

児動物については、2 世代繁殖試験 [12. (1)] の 100 ppm 投与群でみられた体重増加抑制は対照群の高値に関連した偶発的なものと考えられることから、無毒性量は 100 ppm（P 雄：6.82 mg/kg 体重/日、P 雌：8.03 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：8.49 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：10.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する無毒性量は 100 ppm（P 雄：6.82 mg/kg 体重/日、P 雌：8.03 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：8.49 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：10.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7）

### (3) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 21~22 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体：0、20、

60 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物においては、60 mg/kg 体重/日以上 の投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児においては、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に低体重（有意差は雄のみに認められた）及びそれに起因すると考えられる骨化遅延傾向（有意差なし）が認められた。同群においては、内臓変異である胸腺頸部残留及び過剰冠状動脈口の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、60 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少、200 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重及び内臓変異の増加が認められたので、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7）

#### （4）発生毒性試験（ウサギ）

JW-NIBS ウサギ（一群雌 14~15 匹）の妊娠 7~19 日に強制経口（原体：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物においては、100 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児においては、100 mg/kg 体重/日投与群において内臓奇形である後大静脈の左奇静脈内還流の発生頻度が有意に高かった。この異常は後大静脈の右奇静脈還流と発生機序が同じ異常型ととらえることができ、これらの発現例数を合計すると、対照群との間に有意差は認められず、検体投与の影響ではないと考えられた。その他の投与群においても、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児では検体投与に関連した毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 7）

### 1.3. 遺伝毒性試験

フラメトピル（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/IU）を用いた染色体異常試験、ラットを用いた UDS 試験、マウスを用いた小核試験①~②が実施された。

結果は表 21 に示されているとおり、*in vitro* 染色体異常試験において、染色体異常誘発性が認められた。また、マウスを用いた *in vivo* 小核試験①において 600 mg/kg 体重投与群の雄で大きな小核（赤血球の直径の 1/4 以上）の出現頻度が増加した。しかし、混餌投与試験（小核試験②）においては、小核は誘発されなかったことから、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7)

表 21 遺伝毒性試験概要 (原体)

| 試験                                |          | 対象                                                                                                                  | 処理濃度・投与量                                                                                                                                                                                                                           | 結果               |
|-----------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <i>in vitro</i>                   | DNA 修復試験 | <i>Bacillus subtilis</i><br>(H-17、M-45 株)                                                                           | 200~6,400 µg/7 <sup>+</sup> イスク                                                                                                                                                                                                    | 陰性               |
|                                   | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i><br>(TA98、TA100、TA1535、<br>TA1537、TA1538 株)<br><br><i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株) | 156~5,000 µg/7 <sup>+</sup> レート<br>(+/-S9)                                                                                                                                                                                         | 陰性               |
|                                   | 染色体異常試験  | チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)                                                                                           | 50~800 µg/mL (+S9、<br>6h 処理) <sup>1,4)</sup><br>400~800 µg/mL<br>(+/-S9、6h 処理) <sup>4)</sup><br>37.5~800 µg/mL (-S9、<br>24h 処理) <sup>2,4)</sup><br>25~400 µg/mL (-S9、<br>48h 処理) <sup>3,4)</sup><br>18.8~75 µg/mL (-S9、<br>48h 処理) | 陽性*              |
| <i>in vivo</i><br><i>in vitro</i> | UDS 試験   | SD ラット (雄、肝細胞)<br>(一群雄 3 匹)                                                                                         | ① 450 mg/kg 体重 (単回経口投与、3、12、24h 処理)<br>② 113、225、450 mg/kg 体重 (単回経口投与、3h 処理)                                                                                                                                                       | 陰性               |
| <i>in vivo</i>                    | 小核試験①    | ICR マウス (骨髓細胞)<br>(一群雌雄各 5 匹)                                                                                       | 150、300、600 mg/kg 体重 (単回経口投与、24、48、72h 処理)                                                                                                                                                                                         | 雄: 陽性**<br>雌: 陰性 |
|                                   | 小核試験②    | ICR マウス (骨髓細胞)<br>(一群雌雄各 6 匹)                                                                                       | 100、1,500、<br>3,000 ppm*<br>(2、4、13 週間混餌投与)                                                                                                                                                                                        | 陰性               |

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

\*: 構造的異常及び倍数体の誘発が代謝活性化系存在下及び代謝活性化非存在下 6 時間処理で認められた。

\*\* : 600 mg/kg 体重投与群の 48 及び 72 時間処理において小核が増加した。

1) : 150 µg/mL 以下標本作製せず。200、300 µg/mL 標本観察せず。

2) : 100~400 µg/mL 標本観察せず。600、800 µg/mL 標本作製せず。

3) : 150 µg/mL 以上細胞毒性のため観察せず。200、300 µg/mL 標本観察せず。400 µg/mL 標本作製せず。

4) : 300 又は 400 µg/mL 以上で培地に検体の析出が認められた。

※ : 100、1,500 及び 3,000 ppm はそれぞれ 15、225 及び 450 mg/kg 体重/日に相当する。(マウスの係数=0.150 として換算。Lehman A.J., 1954 年)

代謝物 C 及び J 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 22 に示されており、試験結果はすべて陰性であった。

表 22 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

| 代謝物 | 試験       |          | 対象                                                        | 処理濃度                                      | 結果 |
|-----|----------|----------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----|
| C   | in vitro | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 株) | 156~5,000 µg/7 <sup>°</sup> レト<br>(+/-S9) | 陰性 |
| J   |          |          | <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)                                |                                           | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 1.4. その他の試験

##### (1) マウスの肝薬物代謝酵素系に対する影響

マウスを用いた 78 週間発がん性試験 [11. (3)] において、3,000 ppm 投与群の雌において変異肝細胞巢の増加が認められたので、肝臓の薬物代謝酵素系に対する影響を明らかにするために、ICR マウス (一群雌雄各 18 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、1,500 及び 3,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。陽性対照として、PB を 500 ppm の濃度で混餌投与する群が設定された。

1,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、肝の暗調化及び大型化が認められ、病理組織学的検査において肝細胞肥大及び電子顕微鏡検査において肝細胞の滑面小胞体増生が認められた。肝臓のホモジネート液の蛋白量の測定では S0.6 蛋白 (600×g 上清) は、1,500 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌 (2 週時のみ)、S105 蛋白 (105,000×g 上清) は 1,500 ppm 以上投与群の雄、3,000 ppm 投与群 (2 週時) 及び 100 ppm 投与群 (13 週時) の雌で増加した。ミクロソーム蛋白 (105,000×g 沈渣) は 3,000 ppm 投与群の雄及び 1,500 ppm 以上投与群の雌で増加した。1,500 ppm 以上投与群の雌雄で P450 含量が増加し、BROD 活性、クマリン-7-水酸化活性及び EROD 活性が増加した。特に、BROD 活性の増加が著しかった。

PB 投与群においても、肝絶対及び比重量増加、肝の暗調化及び大型化、肝細胞肥大、滑面小胞体増生、蛋白量増加、P450 増加、BROD 活性、クマリン-7-水酸化活性及び EROD 活性の増加が認められた。

以上の結果から、フラメトピルの肝薬物代謝酵素誘導作用が明らかとなった。(参照 7)

##### (2) フラメトピル原体の小核誘発機構検討試験

① マウスにフラメトピル 600 mg/kg を単回経口投与し、24、36、48、60 及び 72 時間後にと殺し、大腿骨骨髓細胞の小核試験、染色体異常試験を行った。フラメトピルは小核を誘発したが、染色体異常は誘発しなかった。

② マウスにフラメトピル 600 mg/kg を単回経口投与し、48 時間後にと殺し、

大腿骨骨髓細胞の小核試験を行った。同時に抗セントロメア抗体 (CREST 抗体) を用いたセントロメア含有小核の観察を行った。フラメトピルは小核を誘発し、セントロメア含有小核の割合は増加したが、同時に、セントロメアを含まない小核も誘発した。

陽性対照物質である紡錘糸形成阻害剤ビンクリスチンによる小核及びセントロメア含有小核の誘発率との類似性からフラメトピル原体による小核誘発は DNA に直接傷害を与える遺伝毒性でないことを支持するデータと考えられる。(参照 7)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フラメトピル」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$  で標識されたフラメトピルのラットを用いた動物体内運命試験において、尿中及び胆汁排泄率より求めた吸収率は 98%以上であった。投与後 3 日で大部分の放射能が尿及び糞中に排泄され、胆汁中排泄試験の結果、投与後 2 日までに雌雄とも 50%TAR 以上が排泄され、胆汁が優位な排泄経路であることが示唆された。投与後の臓器及び組織中残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で高く、経時的に減少した。主要代謝反応は、N-脱メチル化、ピラゾール環 3 位メチル基の酸化、1,3-ジハイドロイソベンゾフラン環 1 位メチル基の酸化、1,3-ジハイドロイソベンゾフラン環 3 位の水酸化、1,3-ジハイドロベンゾフラン環 7 位の水酸化、以上で生じたアルコール又はフェノール性水酸基のグルクロン酸抱合であると考えられた。

植物体内運命試験において、フラメトピルは処理部位からの移動が少なく、可食部での残留は微量であった。可食部の残留放射能中の主要成分はフラメトピルであり、他に主要代謝物として B、C 及び J が認められた。代謝物 C が玄米中に 19.7%TRR、小麦の穀粒中に 10.2%TRR 認められた以外に可食部中に 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。フラメトピル及び代謝物 C を分析対象化合物とした水稻及びてんさいにおける作物残留試験が実施された。フラメトピル及び代謝物 C の最高値は、処理 30 日後に収穫した玄米でそれぞれ 0.13 及び 0.03 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.173 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フラメトピ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。発がん性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、200 mg/kg 体重/日投与群で内臓変異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、また、ウサギにおいては奇形及び変異の増加は認められなかった。これらのことから、フラメトピルに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をフラメトピル（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 23 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 年間慢性毒性/発がん性併合試験における 0.7 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.007 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

|              |                  |
|--------------|------------------|
| ADI          | 0.007 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性/発がん性併合      |
| (動物種)        | ラット              |

|        |                |
|--------|----------------|
| (期間)   | 2年間            |
| (投与方法) | 混餌投与           |
| (無毒性量) | 0.7 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 23 各試験における無毒性量等の比較

| 動物種              | 試験                                                                                                                               | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                                                                                                                         | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日) ①                                                      |                                                                             |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                                                                                                  |                                                                                                                                             | 食品安全委員会                                                                     | 参考資料<br>(農薬抄録)                                                              |
| ラット              | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験                                                                                                              | 0、100、3,000、<br>6,000、12,000<br>ppm                                                                                                         | 雄：6.0<br>雌：6.7                                                              | 雄：6.0<br>雌：6.7                                                              |
|                  |                                                                                                                                  | 雄：0、6.0、184、<br>368、758<br>雌：0、6.7、195、<br>392、769                                                                                          | 雌雄：体重増加抑制、摂<br>餌量減少、肝絶対及び比<br>重量増加等                                         | 雌雄：体重増加抑制、摂<br>餌量減少、肝絶対及び比<br>重量増加等                                         |
|                  | 2年間<br>慢性毒性<br>/発がん<br>性併合試<br>験                                                                                                 | 雄：0、20、2,000、<br>4,000 ppm<br>雌：0、20、1,000、<br>2,000 ppm<br>雄：0、0.7、73.0、<br>149<br>雌：0、0.9、45.9、<br>93.5                                   | 雄：0.7<br>雌：0.9<br>雌雄：体重増加抑制、肝<br>比重量増加、小葉中心性<br>肝細胞肥大等<br>(発がん性は認められな<br>い) | 雄：0.7<br>雌：0.9<br>雌雄：体重増加抑制、肝<br>比重量増加、小葉中心性<br>肝細胞肥大等<br>(発がん性は認められな<br>い) |
| 2世代<br>繁殖<br>試験① | 0、100、1,000、<br>3,000 ppm                                                                                                        | 親動物及び児動物<br>P雄：－<br>P雌：－<br>F <sub>1</sub> 雄：－<br>F <sub>1</sub> 雌：－                                                                        | 親動物及び児動物<br>P雄：－<br>P雌：－<br>F <sub>1</sub> 雄：－<br>F <sub>1</sub> 雌：－        |                                                                             |
|                  | P雄：0、6.82、<br>69.3、207<br>P雌：0、7.96、<br>77.5、225<br>F <sub>1</sub> 雄：0、8.34、<br>85.9、271<br>F <sub>1</sub> 雌：0、9.64、<br>96.1、286 | 繁殖能<br>P雄：6.82<br>P雌：7.96<br>F <sub>1</sub> 雄：8.34<br>F <sub>1</sub> 雌：9.64<br>親動物<br>雌雄：体重増加抑制、摂<br>餌量減少等<br>児動物<br>雌雄：体重増加抑制<br>繁殖能：着床数減少 | 親動物<br>雌雄：体重増加抑制、摂<br>餌量減少等<br>児動物<br>雌雄：低体重<br>(雌で着床数減少等)                  |                                                                             |
| 2世代              | 0、10、30、100ppm                                                                                                                   | 親動物                                                                                                                                         | 親動物                                                                         |                                                                             |

| 動物種 | 試験                  | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                                                                                                                        | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日) 1)                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                     |                                                                                                                                            | 食品安全委員会                                                                                                                                                                                                                                                         | 参考資料<br>(農薬抄録)                                                                                                                                                                                                                                                  |
|     | 繁殖<br>試験②           | P 雄：0、0.684、<br>2.05、6.82<br>P 雌：0、0.794、<br>2.44、8.03<br>F <sub>1</sub> 雄：0、0.860、<br>2:52、8.49<br>F <sub>1</sub> 雌：0、0.971、<br>3.00、10.1 | P 雄：6.82<br>P 雌：2.44<br>F <sub>1</sub> 雄：8.49<br>F <sub>1</sub> 雌：3.00<br><br>児動物<br>P 雄：6.82<br>P 雌：8.03<br>F <sub>1</sub> 雄：8.49<br>F <sub>1</sub> 雌：10.1<br><br>親動物<br>雄：毒性所見なし<br>雌：体重増加抑制及び摂<br>餌量減少<br><br>児動物<br>雌雄：毒性所見なし<br><br>(繁殖能に対する影響は<br>認められない) | P 雄：6.82<br>P 雌：2.44<br>F <sub>1</sub> 雄：8.49<br>F <sub>1</sub> 雌：3.00<br><br>児動物<br>P 雄：6.82<br>P 雌：8.03<br>F <sub>1</sub> 雄：8.49<br>F <sub>1</sub> 雌：10.1<br><br>親動物<br>雄：毒性所見なし<br>雌：体重増加抑制及び<br>摂餌量減少<br><br>児動物<br>雌雄：毒性所見なし<br><br>(繁殖能に対する影響は<br>認められない) |
|     | 発生毒性<br>試験          | 0、20、60、200                                                                                                                                | 母動物：20<br>胎児：60<br><br>母動物：体重増加抑制及<br>び摂餌量減少<br><br>胎児：低体重等<br><br>(催奇形性は認められな<br>い)                                                                                                                                                                            | 母動物：20<br>胎児：20<br><br>母動物：体重増加抑制及<br>び摂餌量減少<br><br>胎児：内臓変異増加<br><br>(催奇形性は認められな<br>い)                                                                                                                                                                          |
| マウス | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験 | 雄：0、100、1,000、<br>2,000、4,000<br>ppm<br>雌：0、100、2,000、<br>4,000、8,000<br>ppm<br>雄：0、123、123、<br>243、489<br>雌：0、15.2、311、<br>604、1,290      | 雄：12.3<br>雌：15.2<br><br>雄：肝絶対重量増加、肝<br>細胞肥大等<br>雌：肝比重量増加、肝細<br>胞肥大等                                                                                                                                                                                             | 雄：12.3<br>雌：15.2<br><br>雄：肝絶対重量増加、肝<br>細胞肥大等<br>雌：肝比重量増加、肝細<br>胞肥大等                                                                                                                                                                                             |
|     | 78週間<br>発がん性        | 0、100、1,500、3,000<br>ppm                                                                                                                   | 雄：10.6<br>雌：12.3                                                                                                                                                                                                                                                | 雄：10.6<br>雌：12.3                                                                                                                                                                                                                                                |

| 動物種        | 試験                  | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                          | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日) 1)                                                         |                                                                                 |
|------------|---------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|            |                     |                                              | 食品安全委員会                                                                         | 参考資料<br>(農薬抄録)                                                                  |
|            | 試験                  | 雄: 0, 10.6, 159, 309<br>雌: 0, 12.3, 185, 355 | 雄: 肝絶対重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大<br>雌: 肝絶対及び比重量増加<br><br>(発がん性は認められない)                    | 雄: 肝絶対重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大<br>雌: 肝絶対及び比重量増加<br><br>(発がん性は認められない)                    |
| ウサギ        | 発生毒性試験              | 0, 10, 30, 100                               | 母動物: 30<br>胎児: 100<br><br>母動物: 体重増加抑制及び摂餌量減少<br>胎児: 毒性所見なし<br><br>(催奇形性は認められない) | 母動物: 30<br>胎児: 100<br><br>母動物: 体重増加抑制及び摂餌量減少<br>胎児: 毒性所見なし<br><br>(催奇形性は認められない) |
| イヌ         | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験 | 0, 0.5, 5, 50                                | 雌雄: 5<br><br>雌雄: 肝細胞肥大(び慢性)等                                                    | 雄: 0.5<br>雌: 0.5<br><br>雄: 肝小葉像明瞭化<br>雌: 肝細胞肥大                                  |
|            | 1年間<br>慢性毒性<br>試験   | 0, 0.5, 1.5, 5, 50                           | 雄: 1.5<br>雌: 1.5<br><br>雄: 体重増加抑制、肝細胞巣状壊死等<br>雌: 肝細胞肥大及び巣状壊死等                   | 雄: 1.5<br>雌: 1.5<br><br>雄: 体重増加抑制、肝細胞巣状壊死等<br>雌: 肝細胞肥大及び巣状壊死等                   |
| ADI        |                     |                                              | NOAEL: 0.7<br>SF: 100<br>ADI: 0.007                                             | NOAEL: 0.7<br>SF: 100<br>ADI: 0.007                                             |
| ADI 設定根拠資料 |                     |                                              | ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験                                                             | ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験                                                             |

ADI: 一日摂取許容量 NOAEL: 無毒性量 SF: 安全係数

-: 無毒性量は設定できなかった。

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/分解物等略称>

| 記号 | 名称                                                | 化学名                                                                                                                       |
|----|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B  | DE-ME-658                                         | 5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-1,1,3-trimethylisobenzofuran-4-yl)-3-methylpyrazole-4-carboxamide                        |
| C  | 658-HK                                            | 5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-3-hydroxy-1,1,3-trimethylisobenzofuran-4-yl)-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide          |
| D  | DE-ME-658-COOH                                    | 4-(5-chloro-3-methyl-4-pyrazolecarbonylamino)-1,3-dihydro-1,3-dimethyl-1-isobenzofuranoic acid                            |
| E  | 3-CH <sub>2</sub> OH-DE-ME-658-CH <sub>2</sub> OH | 5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-1-hydroxymethyl-1,3-dimethylisobenzofuran-4-yl)-3-hydroxymethylpyrazole-4-carboxamide.   |
| F  | DE-ME-658-CH <sub>2</sub> OH                      | 5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-1-hydroxymethyl-1,3-dimethylisobenzofuran-4-yl)-3-methylpyrazole-4-carboxamide           |
| G  | 658-OH                                            | 5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-7-hydroxy-1,1,3-trimethylisobenzofuran-4-yl)-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide          |
| H  | DE-ME-658-HK-CH <sub>2</sub> OH                   | 5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-3-hydroxy-1-hydroxymethyl-1,3-dimethylisobenzofuran-4-yl)-3-methylpyrazole-4-carboxamide |
| I  | DE-ME-658-OH                                      | 5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-7-hydroxy-1,1,3-trimethylisobenzofuran-4-yl)-3-methylpyrazole-4-carboxamide              |
| J  | 658-AL                                            | 5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-1,1-dimethyl-3-oxoisobenzofuran-4-yl)-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide                 |
| K  | DE-ME-658-AL                                      | 5-chloro- <i>N</i> -(1,3-dihydro-1,1-dimethyl-3-oxobenzofuran-4-yl)-3-methylpyrazole-4-carboxamide                        |

<別紙 2 : 検査値等略称>

| 略称               | 名称                                                 |
|------------------|----------------------------------------------------|
| ACh              | アセチルコリン                                            |
| A/G 比            | アルブミン/グロブリン比                                       |
| ai               | 有効成分量                                              |
| Alb              | アルブミン                                              |
| ALP              | アルカリホスファターゼ                                        |
| ALT              | アラニンアミノトランスフェラーゼ<br>[=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ] |
| APTT             | 活性化部分トロンボプラスチン時間                                   |
| AUC              | 薬物濃度曲線下面積                                          |
| BCF              | 生物濃縮係数                                             |
| BROD             | ベンジルオキシレゾルフィン-O-デベンジラーゼ                            |
| BSP              | ブルモサルファレイン                                         |
| BUN              | 血液尿素窒素                                             |
| ChE              | コリンエステラーゼ                                          |
| C <sub>max</sub> | 最高濃度                                               |
| EROD             | エトキシレゾルフィン-O-デエチラーゼ                                |
| Glob             | グロブリン                                              |
| GGT              | γ-グルタミルトランスフェラーゼ<br>[=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP) ]  |
| GST-P            | 胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ                              |
| 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                                           |
| 5-HT             | セロトニン                                              |
| LAP              | ロイシンアミノペプチダーゼ                                      |
| LC <sub>50</sub> | 半数致死濃度                                             |
| LD <sub>50</sub> | 半数致死量                                              |
| MC               | メチルセルロース                                           |
| P450             | チロクローム P450                                        |
| PB               | フェノバルビタール                                          |
| PEC              | 環境中予測濃度                                            |
| PL               | リン脂質                                               |
| PLT              | 血小板数                                               |
| PHI              | 最終使用から収穫までの日数                                      |
| RBC              | 赤血球数                                               |
| T <sub>1/2</sub> | 消失半減期                                              |
| TAR              | 総投与(処理)放射能                                         |

| 略称               | 名称       |
|------------------|----------|
| T.Chol           | 総コレステロール |
| TG               | トリグリセリド  |
| T <sub>max</sub> | 最高濃度到達時間 |
| TP               | 総蛋白質     |
| TRR              | 総残留放射能   |

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

| 作物名<br>[栽培形態]<br>(分析部位)<br>実施年度 | 使用量<br>(g ai/ha) | 試験圃<br>場数 | 使用<br>回数 | PHI | 分析結果(ppm) |      |       |       |       |        |       |       |       |       |       |      |
|---------------------------------|------------------|-----------|----------|-----|-----------|------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
|                                 |                  |           |          |     | 公的分析機関    |      |       |       |       | 社内分析機関 |       |       |       |       |       |      |
|                                 |                  |           |          |     | フラメトビル    |      | 代謝物 C |       | 合計    | フラメトビル |       | 代謝物 C |       | 合計    |       |      |
|                                 |                  |           |          |     | 最高値       | 平均値  | 最高値   | 平均値   | 平均値   | 最高値    | 平均値   | 最高値   | 平均値   | 平均値   |       |      |
| 水稻<br>[露地]<br>(玄米)<br>1993 年度   | 40 <sup>g</sup>  | 1         | 1        | 30  | 0.02      | 0.02 | <0.01 | <0.01 | 0.03* | 0.02   | 0.02  | <0.01 | <0.01 | 0.03* |       |      |
|                                 |                  |           | 1        | 45  | 0.01      | 0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.02* | <0.01  | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 |       |      |
|                                 |                  |           | 2        | 30  | 0.02      | 0.02 | <0.01 | <0.01 | 0.03* | 0.03   | 0.03  | <0.01 | <0.01 | 0.04* |       |      |
|                                 |                  |           | 2        | 45  | 0.02      | 0.02 | <0.01 | <0.01 | 0.03* | 0.03   | 0.03  | <0.01 | <0.01 | 0.04* |       |      |
|                                 |                  | 1         | 1        | 30  | 0.07      | 0.07 | 0.02  | 0.02  | 0.09  | 0.09   | 0.09  | 0.09  | 0.09  | 0.02  | 0.02  | 0.11 |
|                                 |                  |           | 1        | 45  | 0.02      | 0.02 | <0.01 | <0.01 | 0.03* | 0.02   | 0.02  | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.03 |
|                                 |                  |           | 2        | 30  | 0.07      | 0.07 | 0.02  | 0.02  | 0.09  | 0.10   | 0.10  | 0.02  | 0.02  | 0.02  | 0.02  | 0.12 |
|                                 |                  |           | 2        | 45  | 0.04      | 0.04 | 0.01  | 0.01  | 0.05  | 0.04   | 0.04  | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.05 |
| 水稻<br>[露地]<br>(稲わら)<br>1993 年度  | 40 <sup>g</sup>  | 1         | 1        | 30  | 0.12      | 0.12 | 0.05  | 0.05  | 0.17  | 0.11   | 0.11  | <0.05 | <0.05 | 0.16* |       |      |
|                                 |                  |           | 1        | 45  | 0.08      | 0.08 | 0.05  | 0.05  | 0.13  | 0.08   | 0.08  | <0.05 | <0.05 | 0.13* |       |      |
|                                 |                  |           | 2        | 30  | 0.25      | 0.24 | 0.10  | 0.10  | 0.34  | 0.22   | 0.22  | 0.06  | 0.06  | 0.06  | 0.28  |      |
|                                 |                  |           | 2        | 45  | 0.11      | 0.10 | 0.05  | 0.05  | 0.15  | 0.19   | 0.18  | <0.05 | <0.05 | <0.05 | 0.23* |      |
|                                 |                  | 1         | 1        | 30  | 0.88      | 0.87 | 0.36  | 0.34  | 1.21  | 0.68   | 0.68  | 0.30  | 0.29  | 0.30  | 0.29  | 0.92 |
|                                 |                  |           | 1        | 45  | 0.22      | 0.21 | 0.10  | 0.10  | 0.31  | 0.18   | 0.16  | 0.10  | 0.10  | 0.10  | 0.10  | 0.26 |
|                                 |                  |           | 2        | 30  | 1.17      | 1.14 | 0.54  | 0.53  | 1.67  | 1.17   | 1.12  | 0.66  | 0.65  | 0.66  | 0.65  | 1.77 |
|                                 |                  |           | 2        | 45  | 0.57      | 0.56 | 0.25  | 0.25  | 0.81  | 0.42   | 0.39  | 0.17  | 0.16  | 0.17  | 0.16  | 0.55 |

| 作物名<br>[栽培形態]<br>(分析部位)<br>実施年 | 使用量<br>(g ai/ha)  | 試験圃<br>場数 | 使用<br>回数 | PHI | 分析結果(ppm) |       |       |       |        |        |       |       |       |       |
|--------------------------------|-------------------|-----------|----------|-----|-----------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|
|                                |                   |           |          |     | 公的分析機関    |       |       |       |        | 社内分析機関 |       |       |       |       |
|                                |                   |           |          |     | フラメトビル    |       | 代謝物 C |       | 合計     | フラメトビル |       | 代謝物 C |       | 合計    |
|                                |                   |           |          |     | 最高値       | 平均値   | 最高値   | 平均値   | 平均値    | 最高値    | 平均値   | 最高値   | 平均値   | 平均値   |
| 水稲<br>[露地]<br>(玄米)<br>1993年度   | 200 <sup>D</sup>  | 1         | 2        | 30  | 0.11      | 0.11  | 0.03  | 0.03  | 0.14   | 0.13   | 0.12  | 0.03  | 0.02  | 0.14  |
|                                |                   |           |          | 45  | 0.07      | 0.07  | 0.02  | 0.02  | 0.09   | 0.08   | 0.08  | 0.02  | 0.02  | 0.10  |
|                                |                   | 1         | 2        | 30  | 0.04      | 0.04  | 0.01  | 0.01  | 0.05   | 0.05   | 0.05  | 0.01  | 0.01  | 0.06  |
|                                |                   |           |          | 46  | 0.01      | 0.01  | <0.01 | <0.01 | 0.02*  | <0.01  | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 |
| 水稲<br>[露地]<br>(稲わら)<br>1993年度  | 200 <sup>D</sup>  | 1         | 2        | 30  | 0.44      | 0.44  | 0.14  | 0.13  | 0.57   | 0.18   | 0.16  | 0.06  | 0.06  | 0.22  |
|                                |                   |           |          | 45  | 0.15      | 0.15  | 0.05  | 0.05  | 0.20   | 0.21   | 0.20  | 0.07  | 0.06  | 0.26  |
|                                |                   | 1         | 2        | 30  | 0.05      | 0.05  | <0.05 | <0.05 | 0.10*  | 0.06   | 0.06  | <0.05 | <0.05 | 0.11* |
|                                |                   |           |          | 46  | 0.05      | 0.05  | <0.05 | <0.05 | 0.10*  | <0.05  | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.10 |
| 水稲<br>[露地]<br>(玄米)<br>1993年度   | 150 <sup>WP</sup> | 1         | 2        | 45  | <0.01     | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02* | <0.01  | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 |
|                                |                   |           |          | 48  | 0.02      | 0.02  | 0.01  | 0.01  | 0.03   | 0.02   | 0.02  | <0.01 | <0.01 | 0.03* |
| 水稲<br>[露地]<br>(稲わら)<br>1993年度  | 150 <sup>WP</sup> | 1         | 2        | 45  | 0.07      | 0.07  | 0.07  | 0.06  | 0.13   | 0.06   | 0.06  | <0.05 | <0.05 | 0.11* |
|                                |                   |           |          | 48  | 0.14      | 0.14  | 0.12  | 0.11  | 0.25   | 0.15   | 0.15  | 0.13  | 0.13  | 0.28  |

| 作物名<br>[栽培形態]<br>(分析部位)<br>実施年 | 使用量<br>(g ai/ha)            | 試験圃<br>場数 | 使用<br>回数 | PHI | 分析結果(ppm) |       |        |        |       |        |       |        |        |       |       |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------|----------|-----|-----------|-------|--------|--------|-------|--------|-------|--------|--------|-------|-------|
|                                |                             |           |          |     | 公的分析機関    |       |        |        |       | 社内分析機関 |       |        |        |       |       |
|                                |                             |           |          |     | フラメトピル    |       | 代謝物 C  |        | 合計    | フラメトピル |       | 代謝物 C  |        | 合計    |       |
|                                |                             |           |          |     | 最高値       | 平均値   | 最高値    | 平均値    | 平均値   | 最高値    | 平均値   | 最高値    | 平均値    | 平均値   |       |
| てんさい<br>[露地]<br>(根部)<br>2003年度 | 250~333WDG                  | 1         | 3        | 7   | 0.01      | 0.01  | <0.01  | <0.01  | 0.02* | 0.02   | 0.02  | <0.01  | <0.01  | 0.03* |       |
|                                |                             |           | 3        | 14  | 0.01      | 0.01  | <0.01  | <0.01  | 0.02* | 0.01   | 0.01  | <0.01  | <0.01  | 0.02* |       |
|                                |                             |           | 3        | 21  | 0.01      | 0.01  | <0.01  | <0.01  | 0.02* | 0.01   | 0.01  | <0.01  | <0.01  | 0.02* |       |
|                                |                             | 1         | 3        | 7   | <0.01     | <0.01 | <0.01  | <0.01  | <0.02 | <0.01  | <0.01 | <0.01  | <0.01  | <0.01 | <0.02 |
|                                |                             |           | 3        | 14  | <0.01     | <0.01 | <0.01  | <0.01  | <0.02 | <0.01  | <0.01 | <0.01  | <0.01  | <0.01 | <0.02 |
|                                |                             |           | 3        | 21  | <0.01     | <0.01 | <0.01  | <0.01  | <0.02 | <0.01  | <0.01 | <0.01  | <0.01  | <0.01 | <0.02 |
| てんさい<br>[露地]<br>(根部)<br>2006年度 | 250~333WDG                  | 1         | 3        | 7   | -         | -     | -      | -      | -     | 0.01   | 0.01  | <0.01  | <0.01  | 0.02* |       |
|                                |                             |           | 3        | 14  | -         | -     | -      | -      | -     | <0.01  | <0.01 | <0.01  | <0.01  | <0.02 |       |
|                                |                             |           | 3        | 21  | -         | -     | -      | -      | -     | <0.01  | <0.01 | <0.01  | <0.01  | <0.02 |       |
|                                |                             | 1         | 3        | 7   | -         | -     | -      | -      | -     | -      | <0.01 | <0.01  | <0.01  | <0.01 | <0.02 |
|                                |                             |           | 3        | 14  | -         | -     | -      | -      | -     | -      | <0.01 | <0.01  | <0.01  | <0.01 | <0.02 |
|                                |                             |           | 3        | 21  | -         | -     | -      | -      | -     | -      | <0.01 | <0.01  | <0.01  | <0.01 | <0.02 |
|                                |                             | 1         | 3        | 7   | -         | -     | -      | -      | -     | -      | <0.01 | <0.01  | <0.01  | <0.01 | <0.02 |
|                                |                             |           | 3        | 14  | -         | -     | -      | -      | -     | -      | <0.01 | <0.01  | <0.01  | <0.01 | <0.02 |
|                                |                             |           | 3        | 21  | -         | -     | -      | -      | -     | -      | <0.01 | <0.01  | <0.01  | <0.01 | <0.02 |
| てんさい<br>[露地]<br>(根部)<br>2006年度 | 167~333WDG                  | 1         | 3        | 7   | -         | -     | -      | -      | -     | <0.01  | <0.01 | <0.01  | <0.01  | <0.02 |       |
|                                |                             |           | 3        | 14  | -         | -     | -      | -      | -     | <0.01  | <0.01 | <0.01  | <0.01  | <0.02 |       |
|                                |                             |           | 3        | 21  | -         | -     | -      | -      | -     | <0.01  | <0.01 | <0.01  | <0.01  | <0.02 |       |
| てんさい<br>[露地]<br>(根部)<br>2007年度 | 1回目<br>0.625WDG/<br>ペーパーポット | 1         | 4        | 7   | 0.014     | 0.014 | <0.005 | <0.005 | 0.02  | 0.043  | 0.041 | <0.005 | <0.005 | 0.05  |       |
|                                |                             |           | 4        | 14  | 0.014     | 0.014 | <0.005 | <0.005 | 0.02  | 0.026  | 0.026 | <0.005 | <0.005 | 0.03  |       |
|                                |                             |           | 4        | 21  | 0.016     | 0.016 | <0.005 | <0.005 | 0.02  | 0.025  | 0.024 | <0.005 | <0.005 | 0.03  |       |
|                                |                             | 1         | 4        | 7   | 0.014     | 0.014 | <0.005 | <0.005 | 0.02  | 0.009  | 0.008 | <0.005 | <0.005 | 0.01  |       |

|        |   |    |       |       |        |        |      |        |        |        |        |       |
|--------|---|----|-------|-------|--------|--------|------|--------|--------|--------|--------|-------|
| 250WDG | 4 | 14 | 0.009 | 0.009 | <0.005 | <0.005 | 0.01 | 0.007  | 0.006  | <0.005 | <0.005 | 0.01  |
|        | 4 | 21 | 0.006 | 0.006 | <0.005 | <0.005 | 0.01 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.01 |

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数、G : 粒剤 (1.5%)、D : 粉剤 (0.5%)、WP : 水和剤 (15%)、WDG : 顆粒水和剤 (50%)

- ・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。
- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、\*印を付した。

<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 21 年 1 月 20 日付、厚生労働省発食安第 0120007 号）
- 3 農薬抄録フラメトピル（殺菌剤）（平成 20 年 6 月 16 日改訂）：住友化学株式会社、2008 年、未公表
- 4 フラメトピルの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 5 フラメトピルの作物残留試験成績（てんさい）：住友化学株式会社、未公表
- 6 フラメトピルの食品健康影響評価に係る追加資料の提出：住友化学株式会社、未公表
- 7 農薬抄録フラメトピル（殺菌剤）（平成 20 年 10 月 31 日改訂）：住友化学株式会社、一部公表