

分科会 審議品目（農薬関係）

- ・ イソピラザム（インポートトレランス申請）・・・・・・・・ 1-1 ～ 1-91
- ・ イプフェンカルバゾン（新規＋魚介類）・・・・・・・・ 2-1 ～ 2-62
- ・ エタボキサム（新規）・・・・・・・・・・・・・・・・ 3-1 ～ 3-65
- ・ ピリオフェノン（新規）・・・・・・・・・・・・・・・・ 4-1 ～ 4-58

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）

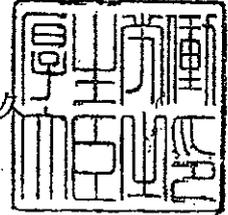
と2文書がございます。



厚生労働省発食安0318第3号
平成25年3月18日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮問書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

イソピラザム

平成25年5月7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25年3月18日付け厚生労働省発食安0318第3号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくイソピラザムに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

イソピラザム

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：イソピラザム [Isopyrazam (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

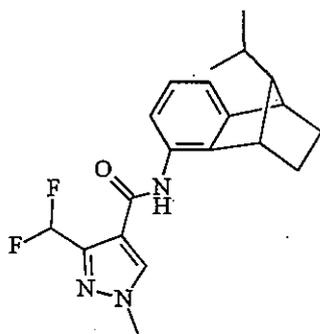
ピラゾールカルボキサミド系の殺菌剤である。ミトコンドリア内膜電子伝達系複合体II（コハク酸脱水素酵素）を阻害することにより呼吸機能に影響を及ぼし、抗菌活性を示すものと考えられている。

(3) 化学名

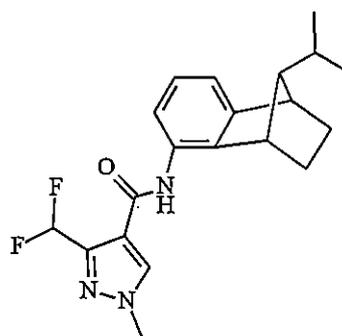
Mixture of 2 *syn*-isomers 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-[(1*RS*, 4*SR*, 9*RS*)-1, 2, 3, 4-tetrahydro-9-isopropyl-1, 4-methanonaphthalen-5-yl]pyrazole-4-carboxamide and 2 *anti*-isomers 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-[(1*RS*, 4*SR*, 9*SR*)-1, 2, 3, 4-tetrahydro-9-isopropyl-1, 4-methanonaphthalen-5-yl]pyrazole-4-carboxamide (IUPAC)

A mixture of 1*H*-pyrazole-4-carboxamide, 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-[(1*R*, 4*S*, 9*R*)-1, 2, 3, 4-tetrahydro-9-(1-methylethyl)-1, 4-methanonaphthalen-5-yl]-, *rel*-(*syn*-isomer) and 1*H*-pyrazole-4-carboxamide, 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-[(1*R*, 4*S*, 9*S*)-1, 2, 3, 4-tetrahydro-9-(1-methylethyl)-1, 4-methanonaphthalen-5-yl]-, *rel*-(*anti*-isomer) (CAS)

(4) 構造式及び物性



syn 体



anti 体

分子式 $C_{20}H_{23}F_2N_3O$
 分子量 359.41
 水溶解度 *syn*体： 1.05 mg/L (25°C)
 *anti*体： 0.55 mg/L (25°C)
 分配係数 *syn*体： $\log_{10}Pow = 4.1$ (25°C)
 *anti*体： $\log_{10}Pow = 4.1$ (25°C)
 (メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

小麦、大麦等に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

(1) 海外での使用方法

①6.2%イソピラザム・18.5%シプロジニル乳剤 (EU)

作物名	1回当たりの 使用量	総使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 間隔	使用方法
大麦	125 g ai/ha	250 g ai/ha	BBCH51 ^{注)} (小穂開花前)	2回以内	—	茎葉散布

ai:active ingredient (有効成分)

注)BBCH スケールで示される植物の成長段階

②11.7%イソピラザム・8.4%エポキシコナゾール乳剤 (EU)

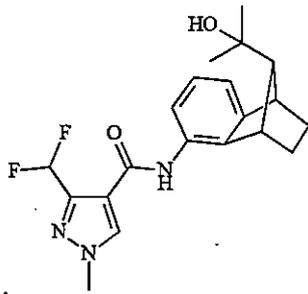
作物名	1回当たりの 使用量	総使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 間隔	使用方法
大麦	125 g ai /ha	250 g ai /ha	BBCH51 (小穂開花前)	2回以内	21日	茎葉散布
小麦						

3. 作物残留試験

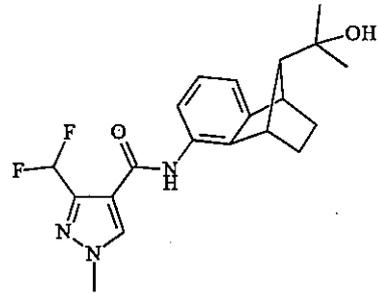
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ イソピラザム
- ・ 3-difluoro-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid [9-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-(1*RS*, 4*SR*, 9*RS*)-1, 2, 3, 4-tetrahydro-1, 4-methanonaphthalen-5-yl]-amide (*syn-isomer*) (以下、代謝物 Fs という)
- ・ 3-difluoromethyl-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid [9-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-(1*RS*, 4*SR*, 9*RS*)-1, 2, 3, 4-tetrahydro-1, 4-methanonaphthalen-5-yl]-amide (*anti-isomer*) (以下、代謝物 Fa という)



代謝物 Fs



代謝物 Fa

② 分析法の概要

イソピラザム

試料からアセトニトリル・水混合液 (4:1) で抽出し、スチレンジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体 (Strata-X) カラム及び NH₂ カラム、シリカゲルカラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) 又はガスクロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (GC-MS/MS) で定量する。

定量限界: 0.01 ppm (*syn* 体及び *anti* 体として 0.005 ppm)

代謝物 Fs 及び Fa

試料からアセトニトリル・水 (4:1) 混液で抽出し、抱合体を HCl で加水分解した後、アセトニトリル・水 (1:1) 混液で希釈し、LC-MS/MS で定量する。

定量限界: 0.005 ppm

(2) 作物残留試験結果

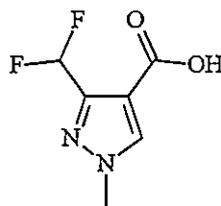
海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

4. 畜産物への推定残留量

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・イソピラザム
- ・3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid
(以下、化合物 W という)



化合物 W

② 分析法の概要

イソピラザム

試料からアセトニトリル・水(4:1)混液で抽出し、LC-MS/MSで定量する。

定量限界:0.01 ppm (syn体及びanti体として0.005 ppm)

化合物W

試料からアセトニトリル・水(4:1)混液で抽出し、KOHでイソピラザム及び類似した構造を有する代謝物を化合物Wに加水分解する。ジビニルベンゼン-N-ビニルピロリドン共重合体(HLB)カラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界:0.005 ppm

(2) 乳牛における残留試験

乳牛に対して、イソピラザムが飼料中濃度として15~137ppmに相当する量を含むゼラチンカプセルを28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるイソピラザム(定量限界:0.01 ppm)及び化合物Wとしての含量(定量限界:イソピラザム換算として0.01ppm)を測定した。結果については表1を参照。

表1. 乳牛の組織中の最大残留量(ppm)

		15ppm 投与群	42ppm 投与群	137ppm 投与群
筋肉	イソピラザム	<0.01	0.01	0.030
	化合物W	0.026	0.057	0.206
脂肪	イソピラザム	<0.01	0.053	0.152
	化合物W	0.045	0.099	0.580
肝臓	イソピラザム	0.010	0.036	0.174
	化合物W	0.240	0.656	1.958
腎臓	イソピラザム	<0.01	0.012	0.042
	化合物W	0.073	0.174	0.678
乳(平均)	イソピラザム	<0.01	<0.01	0.012
	化合物W	0.025	0.069	0.194

※化合物Wについては、イソピラザム換算としての濃度を示す(化合物Wは、親化合物であるイソピラザムから加水分解されたものも含む)。

上記の結果に関連して、JMPRでは肉牛及び乳牛におけるMTDB^{注)}はいずれも12.0ppmと評価している。

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

露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。

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

(3) 推定残留量

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

表 2. 畜産物中の推定残留量；乳牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008

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 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたイソピラザムに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：5.5 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験/発がん性併合試験

(期間) 2 年間

安全係数：100

ADI：0.055 mg/kg 体重/day

ラットの雌で肝細胞腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験では全て陰性の結果が得られており、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、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。

6. 諸外国における状況

2011 年に JMPR における毒性評価が行われ、ADI が設定されている。国際基準は大麦、バナナ等に設定されている。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてバナナに、EU において大麦、ライ麦等に、ニュージーランドにおいて大麦、小麦等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

イソピラザムとする。

農産物については、作物残留試験において代謝物Fs及び代謝物Faの分析が行われているが、Fsは一部の試験を除いて親化合物より残留量が低く、Faはいずれも定量限界未満であることから、代謝物Fs及び代謝物Faは残留の規制対象には含めないこととする。

畜産物については、主な代謝物に対して適切な試験方法が確立されていない。なお、乳牛における残留試験では共通の構造を有する化合物Wでの分析を行ったものの、化合物Wは、イソピラザムに特異的な代謝物ではないこと、またJMPRやEUによる評価では親化合物のみとしたことなどを踏まえ分析の対象として必ずしも適当ではないと考え、規制対象物質を親化合物のみとする。

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

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までイソピラザムが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	1.1
幼小児 (1~6 歳)	2.3
妊婦	1.0
高齢者 (65 歳以上)	0.8

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。

イソピラザム海外作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【イソピラザム/代謝物Fs/代謝物Fa】
大麦(玄麦)	9	12.5% EC (Syn:Anti =92.8:7.2)	125 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量: 250 g ai/ha)	2回	54日	圃場A: <0.01 (Syn: <0.005, Anti: <0.005)/<0.005/<0.005(#) ^{注2)}
					48日	圃場B: 0.024 (Syn: 0.019, Anti: <0.005)/0.019/<0.005(#)
					54日	圃場C: <0.01 (Syn: <0.005, Anti: <0.005)/<0.005/<0.005(#)
					48日	圃場D: 0.014 (Syn: 0.009, Anti: <0.005)/0.006/<0.005(#)
					60日	圃場E: <0.01 (Syn: <0.005, Anti: <0.005)/<0.005/<0.005(#)
		54日			圃場F: 0.028 (Syn: 0.023, Anti: <0.005)/ 0.02/<0.005(#)	
		48日			圃場G: 0.015 (Syn: 0.010, Anti:<0.005)/ 0.011/<0.005(#)	
		48日			圃場H: 0.014 (Syn: 0.008, Anti: 0.006)/ 0.006/<0.005(#)	
		54日			圃場I: 0.035 (Syn: 0.02, Anti: 0.015)/ 0.023/<0.005(#)	
大麦(玄麦)	3	12.5% EC (Syn:Anti =92.8:7.2)	125 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量: 250 g ai/ha)	2回	52日	圃場A: <0.01 (Syn: <0.005, Anti: <0.005)/ <0.005/<0.005(#)
					45日	圃場B: 0.026 (Syn: 0.021, Anti: <0.005)/ 0.022/<0.005(#)
		12.5% EC (Syn:Anti =69.7:30.3)			45日	圃場C: 0.022 (Syn: 0.014, Anti: 0.008)/ 0.02/<0.005(#)
大麦(玄麦)	5	12.5% EC (Syn:Anti =69.7:30.3)	125 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量: 250 g ai/ha)	2回	45日	圃場A: 0.02 (Syn: 0.012, Anti: 0.008)/ 0.012/<0.005(#)
					38日	圃場B: 0.016 (Syn: 0.009, Anti: 0.007)/ 0.013/<0.005(#)
					42日	圃場C: 0.016 (Syn: 0.011, Anti: 0.005)/ 0.006/<0.005(#)
					61日	圃場D: 0.017 (Syn: 0.01, Anti: 0.007)/ 0.012/<0.005(#)
					42日	圃場E: 0.026 (Syn: 0.015, Anti: 0.011)/ 0.02/<0.005(#)
大麦(玄麦)	8	12.5% EC (Syn:Anti= 92.8:7.2)	125 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量: 250 g ai/ha)	2回	53日	圃場A: <0.01 (Syn: <0.005, Anti: <0.005)/ <0.005/<0.005(#)
					31,45日	圃場B: 0.016 (Syn: 0.011, Anti: <0.005)/0.016/<0.005(#)
					57日	圃場C: 0.014 (Syn: 0.009, Anti: <0.005)/ <0.005/<0.005(#)
					30,42日	圃場D: 0.17 (Syn: 0.154, Anti: 0.016)/ 0.041/<0.005(#)
					52日	圃場E: 0.011 (Syn: 0.006, Anti: <0.005)/ <0.005/<0.005(#)
					41日	圃場F: 0.173 (Syn: 0.168, Anti: <0.005)/ 0.046/<0.005(#)
					56日	圃場G: 0.015 (Syn: 0.010, Anti:<0.005)/ <0.005/<0.005(#)
					42,50日	圃場H: <0.01 (Syn: <0.005, Anti: <0.005)/ 0.006/<0.005(#)
大麦(玄麦)	5	12.5% EC (Syn:Anti= 69.7:30.3)	125 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量: 250 g ai/ha)	2回	30,41日	圃場A: 0.504 (Syn: 0.338, Anti: 0.166)/ 0.03/<0.005(#)
					42日	圃場B: 0.233 (Syn: 0.19, Anti: 0.08)/ 0.09/<0.005(#)
					30,43日	圃場C: 0.046 (Syn: 0.03, Anti: 0.016)/ 0.016/<0.005(#)
					45日	圃場D: 0.024 (Syn: 0.014, Anti: 0.01)/ 0.028/<0.005(#)
					45,63日	圃場E: <0.01 (Syn: <0.005, Anti: <0.005)/ 0.017/<0.005(#)
小麦(玄麦)	9	12.5% EC (Syn:Anti =92.8:7.2)	125 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量: 250 g ai/ha)	2回	61日	圃場A: <0.01 (Syn: <0.005, Anti: <0.005)/ <0.005/<0.005(#)
					62日	圃場B: 0.013 (Syn: 0.008, Anti: <0.005)/ 0.005/<0.005(#)
					61日	圃場C: <0.01 (Syn: <0.005, Anti: <0.005)/ <0.005/<0.005(#)
					51日	圃場D: 0.012 (Syn: 0.007, Anti: <0.005)/0.006/<0.005(#)
					51日	圃場E: 0.017 (Syn: 0.012, Anti: <0.005)/ 0.009/<0.005(#)
		12.5% EC (Syn:Anti =69.7:30.3)	375 g ai/ha	3回	41日	圃場F: <0.01 (Syn: <0.005, Anti: <0.005)/ <0.005/<0.005(#)
					51日	圃場G: 0.012 (Syn: 0.007, Anti:<0.005)/ 0.007/<0.005(#)
					51日	圃場H: 0.013 (Syn: 0.008, Anti:<0.005)/ 0.006/<0.005(#)
					41日	圃場I: <0.01 (Syn: <0.005, Anti:<0.005)/ <0.005/<0.005(#)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^{注1)} 【インピラザム/代謝物Fs/代謝物Fa】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
小麦(玄麦)	3	12.5% EC (Syn:Anti =92.8:7.2)	125 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量: 250 g ai/ha)	2回	51日	圃場A: <0.01 (Syn: <0.005, Anti: <0.005) / <0.005/<0.005(#)
					29, 35日	圃場B: 0.01 (Syn: 0.005, Anti: <0.005) / <0.005/<0.005(#)
		12.5% EC (Syn:Anti =69.7:30.3)	125 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量: 375 g ai/ha)	3回	29, 35日	圃場C: 0.011 (Syn: 0.006, Anti: <0.005) / <0.005/<0.005(#)
小麦(玄麦)	5	12.5% EC(Syn:Anti =69.7:30.3)	125 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量: 375 g ai/ha)	3回	43日	圃場A: <0.01 (Syn: <0.005, Anti: <0.005) / <0.005/<0.005(#)
					43日	圃場B: <0.01 (Syn: <0.005, Anti: <0.005) / <0.005/<0.005(#)
					42日	圃場C: 0.014 (Syn: 0.009, Anti: <0.005) / <0.005/<0.005(#)
					30, 44, 57日	圃場D: <0.01 (Syn: <0.005, Anti: <0.005) / <0.005/<0.005(#)
					30, 44日	圃場E: <0.01 (Syn: <0.005, Anti: <0.005) / <0.005/<0.005(#)
小麦(玄麦)	8	12.5% EC (Syn:Anti= 92.8:7.2)	125 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量: 250 g ai/ha)	2回	52日	圃場A: 0.014 (Syn: 0.009, Anti: <0.005) / <0.005/<0.005(#)
					51日	圃場B: <0.01 (Syn: <0.005, Anti: <0.005) / <0.005/<0.005(#)
					67日	圃場C: <0.01 (Syn: <0.005, Anti: <0.005) / <0.005/<0.005(#)
			125 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量: 375 g ai/ha)	3回	55日	圃場D: 0.01 (Syn: 0.005, Anti: <0.005) / <0.005/<0.005(#)
					41日	圃場E: 0.03 (Syn: 0.025, Anti: <0.005) / 0.006/<0.005(#)
					35日	圃場F: 0.028 (Syn: 0.023, Anti: <0.005) / 0.008/<0.005(#)
	5	12.5% EC (Syn:Anti= 69.7:30.3)	125 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量: 375 g ai/ha)	3回	43日	圃場G: 0.019 (Syn: 0.014, Anti: <0.005) / 0.006/<0.005(#)
					46日	圃場H: 0.018 (Syn: 0.013, Anti:<0.005) / <0.005/<0.005(#)
					30, 42日	圃場A: 0.086 (Syn: 0.059, Anti: 0.027) / 0.005/<0.005(#)
					42日	圃場B: 0.116 (Syn: 0.08, Anti: 0.036) / 0.038/<0.005(#)
					53日	圃場C: 0.041 (Syn: 0.027, Anti: 0.014) / 0.021/<0.005(#)
					41日	圃場D: <0.01 (Syn: <0.005, Anti: <0.005) / <0.005/<0.005(#)
45, 60日	圃場E: 0.041 (Syn: 0.025, Anti: 0.016) / 0.056/<0.005(#)					

注1) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大使用条件下の作物残留試験)を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考:平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)

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

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	0.2		IT	0.03	0.2 EU	【<0.01(#)-0.086(#) (n=30XEU)】
大麦	0.6		IT	0.07	0.6 EU	【<0.01(#)-0.504(#) (n=30XEU)】
ライ麦	0.2		IT	0.03	0.2 EU	【EU小麦参照】
その他の穀類	0.2		IT	0.03	0.2 EU	【EU小麦参照】
バナナ	0.06		IT	0.06		
牛の筋肉	0.01			0.01		推:0.008
豚の筋肉	0.01			0.01		【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01			0.01		【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.01			0.01		推:0.008
豚の脂肪	0.01			0.01		【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01			0.01		【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.02			0.02		推:0.008
豚の肝臓	0.02			0.02		【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02			0.02		【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.02			0.02		推:0.008
豚の腎臓	0.02			0.02		【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.02			0.02		【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	0.02			0.02		【牛の肝臓参照】
豚の食用部分	0.02			0.02		【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02			0.02		【牛の肝臓参照】
乳	0.01			0.01		推:0.008
鶏の筋肉	0.01			0.01		
その他の家きんの筋肉	0.01			0.01		
鶏の脂肪	0.01			0.01		
その他の家きんの脂肪	0.01			0.01		
鶏の肝臓	0.01			0.01		
その他の家きんの肝臓	0.01			0.01		
鶏の腎臓	0.01			0.01		
その他の家きんの腎臓	0.01			0.01		
鶏の食用部分	0.01			0.01		
その他の家きんの食用部分	0.01			0.01		
鶏の卵	0.01			0.01		
その他の家きんの卵	0.01			0.01		

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

(別紙3)

イソピラザム推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.2	23.4	16.5	24.7	16.7
大麦	0.6	3.5	0.1	0.2	2.2
ライ麦	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の穀類	0.2	0.1	0.0	0.1	0.1
バナナ	0.06	0.8	0.7	0.5	1.1
陸棲哺乳類の肉類	0.02	1.2	0.7	1.2	1.2
陸棲哺乳類の乳類	0.01	1.4	2.0	1.8	1.4
家禽の肉類	0.01	0.2	0.2	0.2	0.2
家禽の卵類	0.01	0.4	0.3	0.4	0.4
計		30.9	20.4	29.1	23.2
ADI比 (%)		1.1	2.3	1.0	0.8

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

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

(参考)

これまでの経緯

- 平成23年 9月 7日 インポートトレランス申請 (小麦、大麦等)
平成23年10月 6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26日 インポートトレランス申請 (バナナ)
平成24年11月26日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年 3月18日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成25年 3月26日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員 |
| 延東 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○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 | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・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 |
| 宮井 俊一 | 一般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薬物動態学分野准教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

答申(案)

インピラザム

食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.2
大麦	0.6
ライ麦	0.2
その他の穀類 ^{注1)}	0.2
バナナ	0.06
牛の筋肉	0.01
豚の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注2)} の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.01
豚の脂肪	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01
牛の肝臓	0.02
豚の肝臓	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02
牛の腎臓	0.02
豚の腎臓	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.02
牛の食用部分 ^{注3)}	0.02
豚の食用部分	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02
乳	0.01
鶏の筋肉	0.01
その他の家きん ^{注4)} の筋肉	0.01
鶏の脂肪	0.01
その他の家きんの脂肪	0.01
鶏の肝臓	0.01
その他の家きんの肝臓	0.01
鶏の腎臓	0.01
その他の家きんの腎臓	0.01
鶏の食用部分	0.01
その他の家きんの食用部分	0.01
鶏の卵	0.01
その他の家きんの卵	0.01

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

注2)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注3)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注4)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。



府食第1023号
平成24年11月26日

厚生労働大臣
三井 辨雄 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成23年10月6日付け厚生労働省発食安1006第14号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたイソピラザムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添1のとおりです。

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

記

イソピラザムの一日内摂取許容量を0.055 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

イソピラザム

2012年11月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット.....	9
(2) ヤギ.....	16
(3) ニワトリ.....	16
2. 植物体内運命試験.....	17
(1) 小麦.....	17
(2) ぶどう.....	18
(3) レタス.....	19
(4) 後作物代謝.....	20
3. 土壌中運命試験.....	21
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	21
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	22
(3) 好氣的土壌中運命試験③.....	22
(4) 嫌氣的土壌中運命試験.....	23
(5) 土壌表面光分解試験①.....	23
(6) 土壌表面光分解試験②.....	23
(7) 土壌吸着/脱着試験.....	24
4. 水中運命試験.....	24
(1) 加水分解運命試験.....	24
(2) 水中光分解試験(緩衝液及び自然水).....	24
5. 土壌残留試験.....	25

6. 作物等残留試験.....	25
(1) 作物残留試験.....	25
(2) 後作物残留試験.....	25
(3) 畜産物残留試験.....	26
7. 一般薬理試験.....	26
8. 急性毒性試験.....	26
(1) 急性毒性試験.....	26
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	27
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	28
10. 亜急性毒性試験.....	28
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	28
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	29
(3) 28日間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>.....	30
(4) 28日間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>.....	31
(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①.....	31
(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②.....	32
(7) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	32
(8) 28日間亜急性毒性試験(代謝物Y、ラット).....	33
(9) 28日間亜急性毒性試験(代謝物Fs、ラット).....	33
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	34
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	34
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	35
(3) 18か月間発がん性試験(マウス).....	36
12. 生殖発生毒性試験.....	37
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	37
(2) 発生毒性試験(ラット)①.....	39
(3) 発生毒性試験(ラット)②.....	39
(4) 発生毒性試験(ウサギ)①(用量設定試験).....	40
(5) 発生毒性試験(ウサギ)②.....	40
(6) 発生毒性試験(ウサギ)③(用量設定試験).....	41
(7) 発生毒性試験(ウサギ)④.....	41
13. 遺伝毒性試験.....	42
(1) 遺伝毒性試験(原体).....	42
(2) 遺伝毒性試験(代謝物).....	44
14. その他の試験.....	45
(1) 肝細胞腺腫の発生メカニズムに関する検討.....	45
(2) 子宮内膜腺癌の発生メカニズムに関する検討.....	46
(3) 28日間亜急性毒性試験(ラット).....	47

III. 食品健康影響評估.....	49
▪ 別紙 1：代謝物/分解物略称	53
▪ 別紙 2：検査値等略称	56
▪ 別紙 3：作物残留試験成績（海外圃場）	58
▪ 別紙 4：後作物残留試験成績（海外圃場）	67
▪ 別紙 5：畜産物残留試験	68
▪ 参照.....	69

<審議の経緯>

- 2011年 9月 7日 インポートトレランス設定の要請（小麦、大麦等）
2011年 10月 6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 1006 第 14 号）
2011年 10月 11日 関係書類の接受（参照 1~78）
2011年 10月 13日 第 403 回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年 12月 26日 インポートトレランス設定の要請（バナナ）
2012年 1月 5日 関係書類の接受（参照 79）
2012年 5月 16日 第 17 回農薬専門調査会評価第四部会
2012年 9月 27日 第 86 回農薬専門調査会幹事会
2012年 10月 15日 第 449 回食品安全委員会（報告）
2012年 10月 16日 から 11月 14 日まで 国民からの御意見・情報の募集
2012年 11月 19日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012年 11月 26日 第 455 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>

- | | |
|----------------|---------------|
| (2012年6月30日まで) | (2012年7月1日から) |
| 小泉直子（委員長） | 熊谷 進（委員長） |
| 熊谷 進（委員長代理*） | 佐藤 洋（委員長代理） |
| 長尾 拓 | 山添 康（委員長代理） |
| 野村一正 | 三森国敏（委員長代理） |
| 畑江敬子 | 石井克枝 |
| 廣瀬雅雄 | 上安平冽子 |
| 村田容常 | 村田容常 |

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

- | | | |
|-----------|-------|--------|
| 納屋聖人（座長） | 佐々木有 | 平塚 明 |
| 林 真（座長代理） | 代田真理子 | 福井義浩 |
| 相磯成敏 | 高木篤也 | 藤本成明 |
| 赤池昭紀 | 玉井郁巳 | 細川正清 |
| 浅野 哲** | 田村廣人 | 堀本政夫 |
| 石井康雄 | 津田修治 | 本間正充 |
| 泉 啓介 | 津田洋幸 | 増村健一** |
| 上路雅子 | 長尾哲二 | 松本清司 |

白井健二
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

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

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

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長) 三枝順三
西川秋佳 (座長代理) 永田 清
赤池昭紀 長野嘉介
上路雅子 本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長) 津田修治
赤池昭紀 (座長代理) 福井義浩
相磯成敏 堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) 桑形麻樹子
松本清司 (座長代理) 腰岡政二
泉 啓介 根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長) 小野 敦
納屋聖人 (座長代理) 佐々木有
浅野 哲 田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長) 代田眞理子
長野嘉介 (座長代理) 玉井郁巳
川口博明 根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<第17回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

太田敏博

<第86回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

要 約

ピラゾールカルボキサミド系殺菌剤である「イソピラザム」(CAS No. 881685-58-1)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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(小麦、ぶどう等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(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、イソピラザム投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び肝臓(肝細胞肥大、重量増加、好酸性変異肝細胞巣等)に認められた。神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットの雌で肝細胞腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験では全て陰性の結果が得られており、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、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。

2世代繁殖試験において、親動物に体重増加抑制のみられた用量で着床数の低下が認められた。

発生毒性試験(ラット)において、母動物に毒性の認められる用量で骨化遅延及び骨格変異が認められたが、奇形は認められなかった。一方、発生毒性試験(ウサギ)においては400 mg/kg 体重/日以上の高用量で小眼球が認められた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の5.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.055 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：イソピラザム

英名：isopyrazam

3. 化学名

IUPAC

和名：2*syn*-異性体 3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*-[(1*RS*,4*SR*,9*RS*)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9-イソプロピル-1,4-メタノナフタレン-5-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド及び 2*anti*-異性体 3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*-[(1*RS*,4*SR*,9*SR*)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9-イソプロピル-1,4-メタノナフタレン-5-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド の混合物

英名：mixture of 2 *syn*-isomers 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-[(1*RS*,4*SR*,9*RS*)-1,2,3,4-tetrahydro-9-isopropyl-1,4-methanonaphthalen-5-yl]pyrazole-4-carboxamide and 2 *anti*-isomers 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-[(1*RS*,4*SR*,9*SR*)-1,2,3,4-tetrahydro-9-isopropyl-1,4-methanonaphthalen-5-yl]pyrazole-4-carboxamide

CAS (No. 881685-58-1)

和名：1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド, 3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*-[(1*R*,4*S*,9*R*)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9-(1-メチルエチル)-1,4-メタノナフタレン-5-イル]-, (*syn* 異性体) 及び 1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド, 3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*-[(1*R*,4*S*,9*S*)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9-(1-メチルエチル)-1,4-メタノナフタレン-5-イル]-, (*anti* 異性体) の混合物

英名：A mixture of 1*H*-pyrazole-4-carboxamide, 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-[(1*R*,4*S*,9*R*)-1,2,3,4-tetrahydro-9-(1-methylethyl)-1,4-methanonaphthalen-5-yl]-, *rel*-(*syn*-isomer) and 1*H*-pyrazole-4-carboxamide, 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-[(1*R*,4*S*,9*S*)-1,2,3,4-tetrahydro-9-(1-methylethyl)-1,4-methanonaphthalen-5-yl]-, *rel*-(*anti*-isomer)

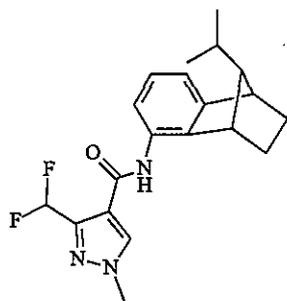
4. 分子式

C₂₀H₂₃F₂N₃O

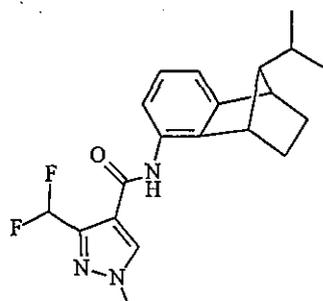
5. 分子量

359.4

6. 構造式



syn 体



anti 体

7. 開発の経緯

イソプロザムは、1990年代後半にシンジェンタ社（スイス）によって開発されたピラゾールカルボキサミド系化合物に属する殺菌剤である。作用機構はミトコンドリアの電子伝達系のタンパク質複合体II、すなわちコハク酸脱水素酵素を阻害することにより呼吸機能に影響を及ぼし、抗菌活性を示すものと考えられている。海外ではEU諸国、米国、ニュージーランド等、10か国で登録されている。今回、インポートトレランス設定の要請（小麦、大麦、バナナ等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、イソピラザムのピラゾール環の 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]イソピラザム」という。）、イソピラザム *anti* 異性体のピラゾール環の 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C] *anti* イソピラザム」という。）及びフェニル基の全ての炭素を ^{14}C で均一に標識したものの（以下[phe- ^{14}C]イソピラザムという。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はイソピラザムに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 13 匹）に、[pyr- ^{14}C]イソピラザムを 1 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は 75 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

両投与量群において、全血と血漿の薬物動態に明らかな差はなかった。

C_{\max} 及び AUC は、ほぼ用量に相関して増加した。雌における C_{\max} 及び AUC は雄に比べ 1.3~2.5 倍高かった。雌で血漿からの消失がより速いことが示唆された。（参照 1、2）

表 1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料 投与量(mg/kg 体重)	全血				血漿			
	1		75		1		75	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr)	3	3	3	4	6	3	3	4
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.0750	0.126	6.31	12.2	0.0857	0.160	7.56	17.7
$T_{1/2}$ (hr)	NC	4.81	8.68	6.21	NC	4.60	7.52	NC
AUC_{0-48} (hr · $\mu\text{g/g}$)	1.00	1.62	96.9	210	1.14	1.44	81.4	207
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr · $\mu\text{g/g}$)	NC	1.67	98.7	211	NC	1.49	82.7	NC

NC：最終相が特定できず計算できなかった。

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた投与後 48 時間における尿、胆汁及びカーカス¹における残存放射能の合計から、イソピラザムの経口投与後 48 時間の吸収率は低用量で 63.7~72.9%、高用量で 63.1~71.4%と算出された。（参照 1、

¹組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

5)

② 分布

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) に [pyr-¹⁴C] イソピラザムを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は Wistar ラット (一群雄 21 匹) に [pyr-¹⁴C] イソピラザムを低用量で反復経口 (14 日間) 投与して体内分布が検討された。また、尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] に用いた動物を投与 168 時間後にと殺して、臓器及び組織中放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

両投与量群とも雌で 96 時間後の残留放射能が雄より低い傾向が認められた。

168 時間後の残留放射能は全て 0.586 µg/g 以下であった。特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。(参照 1、3、4、8)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 96 時間後 ^b
単 回 経 口	1	雄	消化管 (6.16)、肝臓 (0.551)、腎臓 (0.310)、副腎 (0.196)、血漿 (0.088)	消化管 (0.303)、甲状腺 (0.040)、肝臓 (0.030)、副腎 (0.013)、腎臓 (0.012)、脂肪 (腎周囲) (0.008)、脾臓 (0.007)、カーカス (0.007)
		雌	消化管 (7.04)、肝臓 (0.677)、腎臓 (0.397)、副腎 (0.356)、脂肪 (腎周囲) (0.351)、脾臓 (0.204)、卵巣 (0.179)、甲状腺 (0.164)、心臓 (0.145)、肺 (0.132)、血漿 (0.125)	消化管 (0.223)、卵巣 (0.028)、副腎 (0.019)、肝臓 (0.015)、甲状腺及び脂肪 (腎周囲) (0.012)、腎臓 (0.007)、カーカス (0.007)
	75	雄	消化管 (53.6)、肝臓 (53.5)、腎臓 (17.0)、甲状腺 (16.1)、骨 (14.1)、副腎 (13.8)、カーカス (7.76)、脂肪 (腎周囲) (7.20)、脾臓 (6.62)、血漿 (6.43)	消化管 (29.3)、肝臓 (2.16)、腎臓 (0.596)、脂肪 (腎周囲) (0.584)、カーカス (0.482)、副腎 (0.437)、脾臓 (0.258)、全血 (0.219)、甲状腺 (0.190)、肺 (0.149)、心臓 (0.133)、血漿 (0.126)
		雌	消化管 (52.1)、脂肪 (腎周囲) (58.0)、肝臓 (35.5)、副腎 (28.2)、卵巣 (23.7)、子宮 (20.2)、脾臓 (16.6)、腎臓 (15.2)、肺 (10.3)、カーカス (9.98)、血漿 (9.94)	肝臓 (0.579)、消化管 (0.441)、脂肪 (腎周囲) (0.426)、卵巣 (0.217)、カーカス (0.201)、副腎 (0.113)、腎臓 (0.105)、全血 (0.082)、脾臓 (0.072)
反 復 経	1	雄		消化管 (0.683)、肝臓 (0.164)、腎臓 (0.053)、カーカス (0.043)、全血 (0.016)、副腎 (0.016)、脾臓 (0.012)、甲状腺 (0.012)、

	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 96 時間後 ^b
口				肺 (0.007)、骨 (0.007)、血漿 (0.006)

a: 低用量群では投与 6 時間後、高用量群では投与 10 時間後

b: 反復投与のみ 72 時間後

/: 記載なし

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] で採取された尿及び糞、胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で採取された胆汁、反復投与後の尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④d.] で採取された尿、糞及び胆汁又は血中濃度推移試験 [1. (1)①a.] で採取された血漿を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿、尿、糞及び胆汁中における代謝物は表 3 に示されている。

また、胆汁中排泄試験（構造異性体間比較試験） [1. (1)④c.] で採取された尿及び胆汁を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

構造異性体間比較試験における尿及び胆汁中主要代謝物は表 4 に示されている。

親化合物は雌の血漿中及び雌雄の糞中に僅かに認められるのみであった。抱合体を含めて 25 種類の代謝物が検出された。

尿中では非抱合体が主であったが、雌では硫酸抱合体も認められた。胆汁中では大部分がグルクロン酸抱合体であった。糞中には雌で硫酸抱合体が多かったが雄では見られなかった。また、雌では N 脱メチル化反応、雄ではカルボン酸生成反応後の代謝物が多く認められた。

このような性差が認められたものの、ラットの主要代謝経路は試料、用量、異性体間及び投与回数にかかわらず同様で、①イソプロピル側鎖、かつ/又はビシクロ環の水酸化、N 脱メチル化及び水酸基のカルボン酸への酸化、②生成した水酸基又はカルボキシル基のグルクロン酸又は硫酸抱合化であった。（参照 1、9）

表 3 血漿、尿、糞及び胆汁における主要代謝物 (%TAR)

試験の種類	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料 採取時間	イソピ ラザム	代謝物
血中濃度 推移試験	単回 経口	1	雄	血漿 (3 及び 6h)	ND	S(0.062)、U(0.013)
			雌	血漿 (3 及び 6h)	0.007	Ls(0.054)、N(0.046)、P(0.027)、 S(0.010)、M-sul(0.004)
		75	雄	血漿 (3 及び 6h)	ND	S(5.07)、U(1.26)

尿及び糞 中排泄試験		1	雌	血漿 (3及び6h)	0.989	Ls(10.1)、N(7.50)、M-sul(0.261)、 P(0.215)、S(0.106)
			雄	尿 (0-48h)	ND	U(4.65)、T(2.84)、V(2.79)、I(2.37)、 S(1.51)、P(1.26)、I-glu(0.58)
				糞 (0-48h)	0.40	T(23.4)、P(10.1)、I(9.96)、K(8.08)、 Q(3.69)、U(3.43)、M(2.96)
			雌	尿 (0-48h)	ND	P(10.4)、M-sul(3.32)、P-sul(3.12)、 S(2.95)、I(2.72)、U(1.78)
		糞 (0-48h)		0.48	P-sul(16.2)、P(15.9)、I-sul(7.74)、 M(7.56)、B-sul(7.26)、I(2.40)	
		75	雄	尿 (0-48h)	ND	U(3.79)、V(1.98)、T(1.61)、 S(1.30)、P(0.97)、I(0.59)、 I-glu(0.56)
				糞 (0-48h)	0.86	T(16.5)、I(12.1)、P(9.03)、S(7.74)、 U(7.60)、K(6.85)、M(3.84)
			雌	尿 (0-48h)	ND	P(5.61)、M-sul(3.97)、P-sul(1.78)、 I(1.51)、U(1.23)、S(1.02)
糞 (0-48h)	1.37			M(21.8)、P(12.3)、P-sul(9.30)、 B-sul(8.60)、M-sul(4.78)、C(4.17)、 I-sul(3.83)		
胆汁中排 泄試験		1	雄	胆汁 (0.5-24h)	ND	I-glu(13.5)、B-glu(11.9)、C(5.32)、 U(4.81)、D(4.77)、T(4.31)、 P-glu(3.76)
			雌	胆汁 (0.5-24h)	ND	M-glu(20.9)、P-glu(9.11)、 B-glu(8.46)、I-glu(5.25)
		75	雄	胆汁 (1-48h)	ND	B-glu(27.8)、S-glu(7.42)、 M-glu(6.43)、I-glu(5.33)、D(4.05)、 P-glu(2.66)
			雌	胆汁 (1-48h)	ND	M-glu(36.1)、B-glu(12.6)、 P-glu(6.63)、I-glu(2.75)
尿及糞 中排泄 試験	反復 経口	1	雄	尿 (0-24h) ^a	ND	U(4.82)、D(3.14)、I(1.77)、V(1.75)、 T(1.37)、P(1.19)、I-glu(0.97)
				糞 (0-24h) ^a	ND	P(23.4)、I(17.2)、K(14.1)、Q(7.59)、 T(3.02)

ND : 検出されず

a : 最終投与 (14回目投与) 後 0-24時間

表4 構造異性体間比較試験における尿*及び胆汁における主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	採取 時間	イソ ピラ ザム	代謝物
[pyr- ¹⁴ C]イソ ピラザム	2	雄	尿	0-48h	ND	U(2.84)、I(1.07)、P(0.78)、 I-glu(0.64)、S(0.3)
			胆汁	1-48h	ND	B-glu(18.5)、I-glu(13.8)、 U(4.53)、M-glu(4.36)、 P-glu(3.09)
尿	0-48h		ND	P(4.64)、U(2.95)、V(2.61)、 T(1.16)、I(1.02)、S(0.97)		
胆汁	1-48h		ND	S-glu(13.0)、B-glu(6.11)、 T(4.96)、M-glu(3.49)、I-glu (2.37)、P-glu(2.37)		
[pyr- ¹⁴ C]anti イソピラザム	75					

ND：検出されず

*カニニューレ挿入排泄条件下で採取された尿

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（雌雄各 4 匹）に、[pyr-¹⁴C]イソピラザムを低用量若しくは高用量で単回強制経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

単回経口投与したイソピラザムの排泄経路及び速度に投与量及び性別による差は認められなかった。投与後 48 時間に 90%TAR 以上が尿糞中に排泄され、主要排泄経路は糞中であった。（参照 1、3、7）

表5 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	1		75	
	雄	雌	雄	雌
尿	19.6	27.1	13.3	17.5
糞	83.0	77.3	79.4	78.5
ケージ洗浄液	3.3	1.9	2.9	4.4
組織+カーカス*	<0.1	<0.1	0.1	<0.1
総回収率	106	106	95.7	100

*：最終採取時点で採取した血液及び組織を含む。

b. 胆汁中排泄

胆管カニニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[pyr-¹⁴C]イソピラザムを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

いずれの用量群及び雌雄とも排泄は速やかであり、主要排泄経路は胆汁中であつた。(参照 1、5)

表 6 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	1		75	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	57.9	47.6	54.7	57.0
尿	14.9	15.9	7.3	13.6
糞	26.4	35.7	27.3	21.2
消化器+内容物	0.1	0.2	0.2	0.2
ケージ洗浄液	2.4	3.3	1.6	2.7
カーカス	0.1	0.2	1.1	0.8
総回収率	102	103	92.2	95.4

c. 胆汁中排泄 (構造異性体間比較試験)

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹、高用量[pyr-¹⁴C]イソピラザム投与群の雌のみ 7 匹) に、[pyr-¹⁴C]イソピラザム又は[pyr-¹⁴C]anti-イソピラザムを 2 mg/kg 体重又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

構造異性体間に吸収や排泄経路の顕著な差は認められなかった。投与量及び性別にかかわらず排泄は速やかであり、主要排泄経路は胆汁中であつた。(参照 1、6)

表 7 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体 投与量 (mg/kg 体重)	[pyr- ¹⁴ C]イソピラザム				[pyr- ¹⁴ C]anti-イソピラザム			
	2		75		2		75	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	56.3	48.9	58.0	41.6	38.3	56.1	36.5	61.1
尿	15.4	26.0	7.6	7.0	22.1	12.2	16.3	15.9
糞	23.8	19.8	34.1	48.3	32.5	28.3	38.3	20.4
消化器+内容物	<0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0
ケージ洗浄液	1.1	1.5	1.2	1.8	3.5	2.1	3.2	1.3
カーカス	<0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.3	0.2	0.2
総回収率	96.8	96.4	101	98.7	96.6	99.1	94.5	98.8

d. 反復投与後の尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雄 3 匹）に[pyr-¹⁴C]イソピラザムを低用量で反復経口（14 日間）投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

初回及び 14 回投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。（参照 1、8）

表 8 投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	1	
	1	14*
投与回数(回)	1	14*
尿	19.7	21.6
糞	47.9	88.6
ケージ洗浄液	2.51	2.89
総回収率	70.1	113

* : 14 回投与の値は、14 日目に投与された放射能に対する割合として示されている。

e. 呼気排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-¹⁴C]イソピラザムを 2.5 mg/kg 体重又は 250 mg/kg 体重で単回経口投与して、呼気排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 9 に示されている。

イソピラザムの呼気中への排泄放射能は投与量及び雌雄の違いにかかわらず全て検出限界未満であり、48 時間の総排泄量は 0.05%TAR 未満であった。（参照 1、7）

表 9 投与後 48 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	2.5		250	
	雄	雌	雄	雌
性別	雄	雌	雄	雌
尿	17.4	24.7	14.0	18.0
糞	77.9	70.3	68.2	49.3
呼気	CO ₂	<0.04	<0.04	<0.03
	揮発性代謝物	<0.01	<0.01	<0.01
ケージ洗浄液	0.33	0.84	0.62	1.73
消化管+内容物	0.51	1.51	3.39	6.14
カーカス	0.14	0.20	0.31	0.71
総回収率	96.3	97.6	86.6	75.9

⑤ オートラジオグラフィー

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-¹⁴C]イソピラザムを 2.5 mg/kg 体重又は 250 mg/kg 体重で単回経口投与して、オートラジオグラフィーによる組織分

布が検討された。

全身オートラジオグラフィーによる組織中放射能分布は、雌雄及び両投与量群で類似していた。放射能は投与後 2 時間で広く組織中に分布したが、48 時間後の残留放射能は極めて低く、その大部分は消化管及び胃で検出され、肝臓及び腎臓では低レベルであった。(参照 1、7)

(2) ヤギ

① 原体

泌乳ヤギ(品種不明)(3匹)に、[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti*比=95:5)及び[phe-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti*比=95:5及び70:30)を乾燥飼料当たり 29~45 mg/kg 添加し、経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

乳汁中の総残留放射能は標識体や異性体比の違いにかかわらず 4 日目に定常状態になった。組織中の残留放射能は肝臓で 0.33~0.6 µg/g、腎臓で 0.14~0.19 µg/g であったほか、筋肉、脂肪及び乳汁では 0.04 µg/g 以下であった。代謝物 J が筋肉、肝臓、腎臓及び乳汁で、それぞれ最大 44%TRR、17%TRR、25%TRR 及び 32%TRR 認められた。また、代謝物 G が肝臓で最大 21%TRR 認められた。

(参照 76)

② 代謝物 Fs

泌乳ヤギ(品種不明)(1匹)に、ピラゾール環の炭素を ¹⁴C で標識した(標識位置の詳細不明)代謝物 Fs を乾燥飼料当たり 19 mg/kg 添加し、7 日間経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

組織中の残留放射能は肝臓(0.44 µg/g)や腎臓(0.25 µg/g)を除いて 0.05 µg/g 以下であり、Fs は脂肪で最も多く(6.2%TRR、<0.01 µg/g)、その他の組織中では 1.5%TRR 以下であった。主要代謝物は J で筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳汁でそれぞれ最大 56%TRR、36%TRR、36%TRR、38%TRR 及び 33%TRR 認められた。(参照 76)

(3) ニワトリ

産卵鶏(品種不明)(15羽)に、[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti*比=95:5)及び[phe-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti*比=95:5及び70:30)を乾燥飼料当たり 11 mg/kg 添加し、7 日間経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

鶏卵の総残留放射能は 7 日目に定常状態になった。鶏卵も含めた組織中総残留放射能は肝臓(0.12~0.16 µg/g)を除いて 0.03 µg/g 以下であった。卵黄中のイソピラザム及び代謝物 J はそれぞれ 3.4~4.9%TRR (<0.01 µg/g)及び 6.6~12%TRR (<0.01 µg/g)、卵白ではイソピラザムは同定されず代謝物 J のみが 7~29%TRR (<0.01 µg/g)認められた。脂肪組織における主な残留物は親化合物であった(5.9~18%TRR)。肝臓中のイソピラザム及び代謝物 J は 1~2%TRR

であった。(参照 76)

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦

小麦(品種: Tybalt)に、[phe-¹⁴C]イソピラザム S (*syn/anti*比=96.4 : 3.6) 若しくは[phe-¹⁴C]イソピラザム A (*syn/anti*比=70.4 : 29.6) 又は[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti*比=95.4 : 4.6) を 125 g ai/ha の用量で、BBCH31 (第1節形成時)、BBCH39 (止め葉が開く時期)、BBCH69 (開花終了時) にそれぞれ1回、計3回茎葉散布処理し、2回目処理13日後(出穂始期~出穂終期)に茎葉を、最終処理46~48日後(成熟期)に玄麦及びわら(もみ殻を含む)を採取して、植物体内運命試験が実施された。

小麦試料中における残留放射能濃度は表10に、主要残留代謝物は表11に示されている。

最終処理後の総残留放射能はわらに多く認められ、玄麦では低かった。残留放射能の大部分は標識体や試料の違いにかかわらず、親化合物であり、代謝物ではFs、次いでGが多かった。このほか、わらではDやHが認められたが、10%TRRを超える代謝物は認められなかった。(参照1、10)

表10 小麦試料中における残留放射能濃度

標識体	試料	抽出前 総放射能	抽出後			
			抽出液		抽出残渣	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- ¹⁴ C] イソピラザム S	茎葉	7.09	6.46	98.9	0.065	1.0
	わら	20.8	21.6	96.1	0.855	3.8
	玄麦	0.058	0.050	89.5	0.0058	10.5
[pyr- ¹⁴ C] イソピラザム	茎葉	6.18	6.17	98.7	0.081	1.3
	わら	20.2	19.1	95.3	0.921	4.6
	玄麦	0.059	0.050	86.1	0.0079	13.9
[phe- ¹⁴ C] イソピラザム A	茎葉	4.75	4.91	99.5	0.025	0.5
	わら	14.1	13.0	97.0	0.414	3.1
	玄麦	0.031	0.0256	78.6	0.007	21.4

表 11 小麦試料中における主要残留代謝物

標識体	試料		抽出液					抽出 残渣	
			イソ ピラ ザム	D	Fs	G	H		未同定
[phe- ¹⁴ C]イ ソピラ ザム S	わら	mg/kg	15.5	0.472	1.64	0.652	0.495	2.67	0.855
		%TRR	68.7	2.1(1.6)	7.3(5.2)	2.9(2.3)	2.2(1.8)	11.9	3.8
	玄麦	mg/kg	0.037	ND	0.0007	ND	ND	0.0067	0.0058
		%TRR	65.6	ND	1.2	ND	ND	12	10.5
[pyr- ¹⁴ C]イ ソピラ ザム	わら	mg/kg	12.1	0.540	1.94	0.760	0.320	3.8(3.4)	0.921
		%TRR	60.7	2.7(2.4)	9.7(7.0)	3.8(3.4)	1.6(1.4)	2.40	4.6
	玄麦	mg/kg	0.030	ND	0.0008	0.0003	0.0013	0.010	0.0079
		%TRR	53.3	ND	1.4	0.5	2.4	17.7	14.4
[phe- ¹⁴ C]イ ソピラ ザム A	わら	mg/kg	8.56 ^{ab}	0.241	1.02	0.374	0.201	1.95	0.414
		%TRR	64.0 ^{ab}	1.8(1.6)	7.6(6.5)	2.8(2.2)	1.5(1.3)	14.6	3.1
	玄麦	mg/kg	0.021 ^a	ND	0.0004	0.0002	—	0.003	0.007
		%TRR	63.2 ^a	ND	1.3	0.5	—	8.4	21.4

()内の値は抱合体として検出された%TRR

ND : 検出されず

— : データなし

a : *syn* 体、*anti* 体が共に存在したが、個別に定量できなかったため含量値として記載

b : LC/MS/MS により *syn/anti* 比を確認したところ、散布処理液との比較で大きな変化は見られなかった。

(2) ぶどう

ぶどう (品種 : syrah) に、[phe-¹⁴C]イソピラザム (*syn* : *anti*=69.5 : 30.5) 及び[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn* : *anti*=69.1 : 30.9) を 400 g ai/ha の用量で 1 回茎葉散布処理し、処理 21 日後に全ての成熟果房及び一部の葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ぶどう果実及び葉における残留放射能濃度は表 12 に示されている。

ぶどうの果実及び葉の放射能の大部分はアセトニトリル水で抽出され、いずれの標識体についても大部分は親化合物であった (果実 : 89.4~90.3%TRR、葉 : 86.4~91.2%TRR)。果実中の主な代謝物として G 及び Ds が合わせて最大で 1.7%TRR、Fs が最大 1.4%TRR 認められた。10%TRR を超えて検出された代謝物は認められなかった。回収された親化合物の *syn/anti* 比は処理前と比較して大きな変化はなかった。(参照 1、11)

表 12 ぶどうにおける残留放射能濃度

標識体	試料	抽出前 総放射能	抽出後			
			抽出液		抽出残渣	
		mg/kg	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- ¹⁴ C] イソピラザム	果実	0.156	0.126	98.2	0.002	1.8
	葉	11.0	10.8	98.5	0.187	1.7
[pyr- ¹⁴ C] イソピラザム	果実	0.147	0.145	98.6	0.002	1.4
	葉	3.77	3.70	98.3	0.068	1.8

(3) レタス

レタス (品種: Mona) に、[phe-¹⁴C]イソピラザム (*syn*: *anti*=69.7:30.3) 及び[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn*: *anti*=69.3:30.7) を 125 g ai/ha の用量で BBCH40 以前 (播種 42 日後)、BBCH42 (播種 53 日後)、BBCH46 (播種 63 日後) にそれぞれ 1 回、計 3 回茎葉散布処理し、最終処理 3 及び 14 日後に葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

レタス葉における残留放射能濃度は表 13 に、残留代謝物は表 14 に示されている。

最終処理 14 日後の総残留放射能は 0.217~0.316 mg/kg であった。残留放射能の大部分はアセトニトリル/水で抽出され、いずれの標識体についても主成分は親化合物であった。10%TRR を超えて認められた代謝物は Fs (抱合体を含む) であった。処理後経過日数に伴い、親化合物が減少し代謝物が増加する傾向が認められた。(参照 1、12)

表 13 レタス葉における残留放射能濃度

標識体	処理後 日数 (日)	抽出前 総放射能	抽出後			
			抽出相		抽出残渣	
		mg/kg	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- ¹⁴ C] イソピラザム	3	1.61	1.51	96.9	0.048	3.1
	14	0.316	0.279	89.8	0.032	10.2
[pyr- ¹⁴ C] イソピラザム	3	1.47	1.48	96.4	0.054	3.5
	14	0.217	0.187	85.1	0.033	14.9

表 14 最終処理 14 日後のレタスにおける残留代謝物

標識体	[phe- ¹⁴ C] イソピラザム		[pyr- ¹⁴ C] イソピラザム	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
イソピラザム	0.108	34.8	0.100	45.3
Ds+G	0.018(0.018)	5.8(5.8)	0.011(0.011)	4.7(4.7)
Da	0.005(0.005)	1.6(1.6)	0.002(0.002)	0.8(0.8)
La	0.002(0.002)	0.7(0.7)	0.002(0.002)	0.8(0.8)
Es	0.008(0.008)	2.6(2.6)	0.004(0.004)	1.9(1.9)
Fs	0.053(0.050)	17.1(16.2)	0.031(0.031)	14.1(14.1)
H	0.012(0.012)	4.0(4.0)	0.008(0.008)	3.7(3.7)
R	0.009(0.009)	2.8(2.8)	0.006(0.006)	2.8(2.8)
W	NA	NA	0.008(0.008)	3.7(3.7)
Y	NA	NA	0.002(0.002)	1.0(1.0)
極性糖抱合体	0.049	16.0	0.042	19.4
未同定	0.002	0.5	0.004	1.8
抽出残渣	0.032	10.2	0.033	14.8

()内は抱合体として検出されたものの値
NA: 分析せず

植物におけるイソピラザムの主要代謝経路はイソプロピル基の水酸化及びピシクロ環の水酸化並びに抱合体の生成であった。ほかにピラゾール環の *N*脱メチル化や2つの芳香環を結ぶアミド結合の開裂も考えられた。

(4) 後作物代謝

土壤に[phe-¹⁴C]イソピラザム及び[pyr-¹⁴C]イソピラザムを 360 g ai/ha の用量で処理した土壤に、処理 30、90 及び 300 日後、レタス、小麦及びかぶを作付けして、未成熟及び成熟作物を採取して、植物体内運命試験が実施された。

後作物における最大残留放射能濃度は表 15 に示されている。

イソピラザムは処理 30 日後のレタス及びかぶ(根)に、それぞれ 13%TRR 及び 26~34%TRR 認められたが、処理 90 日後には全ての作物で 3%TRR 以下となった。

代謝物は、Y (抱合体を含む) がレタス、小麦(茎葉)及びかぶ(葉)においてそれぞれ最大で 35%TRR、21.7%TRR 及び 47%TRR、Fs (抱合体を含む) が小麦(茎葉、乾草及びわら)においてそれぞれ最大で 18%TRR、13.8%TRR 及び 17.6%TRR 認められた。ほかに 10%TRR を超えて検出された代謝物は認められなかった。(参照 76)

表 15. 後作作物における最大残留放射能濃度 (mg/kg)

標識体	処理後日数 (日)	レタス	小麦 (玄麦)	小麦 (わら)	かぶ (葉)	かぶ (根)
[pyr- ¹⁴ C] イソピラ ザム	30	0.02	0.02	0.92	0.05	—
	90	0.03	0.02	0.88	0.05	0.02
	300	0.02	0.02	0.71	0.04	<0.01

—: データなし

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

壤土 (英国及びスイス)、砂壤土 (スイス) 及び微砂質埴土 (フランス) に [phe-¹⁴C] イソピラザム (*syn: anti*=73.4:26.6) を 0.17 mg/kg 乾土となるように処理し、土壤水分を圃場容水量 (pF2.0) 相当に調整し、20±2°Cの暗所で最長 369 日間インキュベートして、土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における処理 120 日後の分解物分布は表 16 に、各土壤の半減期は表 17 に示されている。

4 種の土壤の 0~120 日における残留放射能の回収率は 89.2~100%TAR、壤土 (スイス) の 180~369 日における回収率は 84.2~92.6%TAR であり、回収された放射能の大部分はイソピラザムであった。主要分解物は Fs で、Fs の異性体 Fa も検出された。このほか N-脱メチル化体 Ls 及びその異性体 La も認められた。また、非標識体 Y が壤土 (スイス)、砂壤土及び微砂質埴土で認められアミド結合の開裂が示唆された。

好氣的土壤中におけるイソピラザムの主要分解経路はイソプロピル基の水酸化であった。マイナーな経路としてピラゾール環の N-脱メチル化が認められた。

(参照 1、13)

表 16 好氣的土壤における処理 120 日後の分解物分布 (%TAR)

分解物	土壤			
	壤土 (英国)	壤土 (スイス)	砂壤土	微砂質埴土
イソピラザム	79.6	44.7	73.1	61.0
Fs	2.5	12.6	5.0	13.7
Fa	0.3	ND	0.1	ND
Ls+La	0.1	1.2	0.6	0.1

ND: 検出せず

表 17 好氣的土壤における各土壤の半減期

土壤	壤土 (英国)	壤土 (スイス)	砂壤土	微砂質埴土
半減期 (日)	592	121	349	231

(2) 好氣的土壤中運命試験②

壤土(スイス)に[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn:anti*=69.4:30.6) を 0.168 mg/kg 乾土となるように処理し、土壤水分を圃場容水量 (pF2.0) 相当に調整し、20±2°Cの暗所で 360 日間インキュベートして、土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における分解物分布は表 18 に示されている。

好氣的条件下でイソピラザムは緩やかに減少し、処理後 360 日には 2.61%TAR まで減少した。主要分解物は Fs 及び Y であった。

イソピラザムの主要分解経路はイソプロピル基の水酸化及びアミド結合の開裂であった。それらはさらに分解され、無機化されて CO₂ が生成されるか、又は結合残留成分中に組み込まれた。

半減期は 40 日と算出された。(参照 1、14)

表 18 好氣的土壤における分解物分布 (%TAR)

経過日数 (日)		0	14	60	120	360
抽出物	イソピラザム	93.4	67.2	26.8	15.3	2.61
	<i>syn/anti</i>	70.9/29.1	78.2/21.8	78.7/21.3	80.2/19.8	81.2/18.8
	Fs	0.00	11.4	19.8	12.4	2.16
	Y	0.00	0.57	5.21	9.23	5.38
	未同定*	0.00	15.1	25.7	27.4	19.3
	合計	93.4	94.2	77.5	64.5	29.4
¹⁴ CO ₂		NS	0.06	1.95	3.25	22.7
抽出残渣		0.27	2.07	17.4	25.7	58.3
回収率		93.7	96.3	96.8	93.5	110

NS: 試料なし

*: 単独で 4.75%TAR 以上の分解物画分は存在しなかった。

(3) 好氣的土壤中運命試験③

砂質埴壤土(英国)、砂壤土(スイス、2種類)及び微砂質埴壤土(フランス)に[phe-¹⁴C]イソピラザム (*syn:anti*=69.7:30.3) を 0.17 mg/kg 乾土となるように処理し、土壤水分を圃場容水量 (pF2.0) 相当に調整して、好氣的条件下、20±2°Cの暗所で最長 361 日インキュベートして、土壤中運命試験が実施された。

4種の土壤における残留放射能の回収率は 91.9~105%TAR であり、回収された放射能の大部分はイソピラザムであった。イソピラザムは緩やかに減少し、処理 123 日後には 48.4~87.6%TAR 認められた。分解物 Fs は徐々に増加し、123 日後には 23.6%TAR 検出された。無機化は僅かであり、¹⁴CO₂ の生成量は試験期間を通じて 1.9%TAR 以下であった。

半減期は 141 日~976 日と算出された。(参照 1、15)

(4) 好氣的/嫌氣的土壤中運命試験

砂質埴壤土 (英国) に[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn: anti*=69.4 : 30.6) を 0.17 mg/kg 乾土となるように処理し、土壤水分を圃場容水量 (pF2.0) 相当に調整して、好氣的条件下、20±2°Cの暗所で 30 日間インキュベートした後、嫌氣的条件下、20±2°Cの暗所で 90 日間インキュベートして好氣的/嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

総残留放射能の回収率は 92.0~95.8%TAR であった。非抽出性残渣は最大で 4.63%TAR で 86%TAR 以上が抽出された。¹⁴CO₂ は嫌氣的条件開始時に最大 (0.23%TAR) であったことから、嫌氣的条件下では ¹⁴CO₂ までは分解されないと考えられた。抽出された放射能の大部分はイソピラザムであり、嫌氣的条件開始後変化はなく 80%TAR 以上で推移した。分解物としては、嫌氣的条件開始時に Fs が 3.51%TAR 検出され、その後も 2~3%TAR で変化しなかったことから、Fs は嫌氣的条件下で安定と考えられた。

半減期は 1 年以上と算出された。(参照 1、16)

(5) 土壤表面光分解試験①

壤土 (スイス) に[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn: anti*=70 : 30) を、乾燥土壤 (風乾) 及び湿土壤 (水分含量 : pF2.5) に 131~142 g ai/ha 処理し、20±2°C で 21 日間キセノンランプ (平均光強度 : 乾燥土壤 36.7 W/m²、湿土壤 36.0 W/m²、波長範囲 : 295~800 nm) 照射して土壤表面光分解試験が実施された。

照射 21 日後にイソピラザムは乾燥土壤で 68.3%TAR まで減少した一方、湿土壤では 93.8%TAR 認められた。乾燥土壤では分解物として、X (最大 8.0%TAR) 及び W (最大 5.4%TAR) が認められた。暗所対照区では[pyr-¹⁴C]イソピラザムは安定であった。

乾燥土壤における半減期は、42.0 日 (東京春換算 198 日) と算出された。湿土壤では、イソピラザムの明瞭な分解が認められず、半減期は求められなかった。(参照 1、17)

(6) 土壤表面光分解試験②

乾燥壤土 (スイス) に[phe-¹⁴C]イソピラザム (*syn: anti*=73.7 : 26.3) を、133~136 g ai/ha 処理した後、20±2°C で 21 日間キセノンランプ (平均光強度 : 40.7 W/m²、波長範囲 : 300~400 nm) 照射して土壤表面光分解試験が実施された。

イソピラザムは 21 日後には 72.4%TAR に減少した。また、14 種の未同定成分が検出されたが、いずれも単独では 3%TAR 以下であった。暗所対照区では [phe-¹⁴C]イソピラザムは安定であった。

イソピラザムの半減期は、35.9 日 (東京春換算 188 日) と算出された。(参照 1、18)

(7) 土壌吸着/脱着試験

イソピラザムを用いて、6種類の土壌（砂質埴壤土（英国）、砂壤土（米国）、砂土（米国）、壤土（スイス）、微砂質埴壤土（米国）及び微砂質埴壤土（フランス））における土壌吸着/脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 11.6~51.8、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 1,730~4,120 であった。土壌脱着係数 K_{des} は 18.1~68.3、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K_{desoc} は 1,950~6,240 であった。（参照 1、19）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解運命試験

pH4（クエン酸緩衝液：予備試験のみ）、pH5（酢酸緩衝液）、pH7（リン酸緩衝液）及び pH9（ホウ酸緩衝液）の各種滅菌緩衝液に [pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn*: *anti*=91.3 : 8.7) を 0.32 mg/L となるように添加した後、49.7±0.02°C（予備試験）又は 25.3±0.1°C（本試験）で予備試験では 5 日間、本試験では 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

[pyr-¹⁴C]イソピラザムは、両試験条件下において、全ての pH 値で安定であり、本試験 30 日間培養後の回収率は、pH5~9 で 91.5%~95.6% TAR であった。予備試験及び本試験において、10% TAR を超える分解物は認められなかった。

経時的な減衰が認められなかったため、半減期は求められなかった。（参照 1、20）

(2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）

滅菌リン酸緩衝液（pH7.0）及び滅菌自然水（湖沼水（英国）、pH7.37）に [phe-¹⁴C]イソピラザム (*syn*: *anti*=73.4 : 26.6、72.6 : 27.4) 又は [pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn*: *anti*=69.3 : 30.7) を 0.5 mg/L となるように添加した後、25±2°C で最長 29 日間キセノンランプ（光強度：26.2~28.1 W/m²、波長範囲：300~400 nm）照射して水中光分解試験が実施された。

光分解における放射能分布は表 19 に示されている。

試験水や標識体の違いにかかわらずイソピラザムは経時的に減少し、自然水中でより速く減少した。緩衝液中と自然水中で分解経路の違いはなく、分解物として [pyr-¹⁴C]標識体からは X 及び W が確認された。[phe-¹⁴C]標識体からは同定された分解物はなかった。暗所対照区では、イソピラザムはいずれも安定であった。いずれも試験期間を通して、親化合物の *syn/anti* 比に変化は認められなかった。

イソピラザムの主要分解経路は、アミド結合の開裂による X 及び W の生成、脱離したフェニル環の高極性化合物への分解であった。これらの分解物は最終的に ¹⁴CO₂ まで分解されるものと考えられた。

イソピラザムの緩衝液中での半減期は 54.3 日（東京春換算 176 日）、自然水

中での半減期は 4.2~4.9 日 (東京春換算 15.2~16.4 日) と算出された。(参照 1、21)

表 19 光分解における放射能分布 (%TAR)

標識体	試験水	照射日数	0	1	3	6 ^a /7 ^b /8 ^c	12 ^d /14 ^e /15 ^f	25 ^g /29 ^h	
[phe- ¹⁴ C]イソピラザム	緩衝液 (pH7)	イソピラザム	103	—	100	95.8 ^c	94.4 ^f	75.8 ^h	
		極性画分 1	0.0	—	0.0	0.0 ^c	0.0 ^f	1.8 ^h	
		極性画分 2	0.0	—	0.0	0.0 ^c	0.0 ^f	0.0 ^h	
		¹⁴ CO ₂	—	—	0.0	0.2 ^c	0.7 ^f	2.2 ^h	
	自然水 (pH7.37)	イソピラザム	100	94.3	65.0	32.6 ^b	21.6 ^e	12.2 ^h	
		極性画分 1	0.0	0.5	2.4	6.7 ^b	8.7 ^e	11.0 ^h	
		極性画分 2	0.0	0.6	2.6	7.1 ^b	5.9 ^e	4.7 ^h	
		¹⁴ CO ₂	—	0.0	0.5	3.0 ^b	8.4 ^e	14.3 ^h	
	[pyr- ¹⁴ C]イソピラザム	緩衝液 (pH7)	イソピラザム	103	—	99.2	69.1 ^c	63.1 ^f	71.9 ^h
			W	0.0	—	1.0	11.5 ^c	14.8 ^f	10.9 ^h
X			0.0	—	0.0	4.7 ^c	7.4 ^f	4.4 ^h	
¹⁴ CO ₂			—	—	0.0	0.7 ^c	1.3 ^f	1.5 ^h	
自然水 (pH7.37)		イソピラザム	102	92.7	60.0	31.6 ^a	20.2 ^d	9.6 ^g	
		W	0.0	4.3	15.4	27.5 ^a	31.9 ^d	36.4 ^g	
		X	0.0	1.1	5.3	12.9 ^a	16.8 ^d	20.1 ^g	
		¹⁴ CO ₂	—	0.0	0.1	0.7 ^a	3.4 ^d	9.9 ^g	

— : 試験を実施せず a~h : それぞれの照射日数に対応

5. 土壌残留試験

参照した資料に記載がなかった。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

海外において、大麦、小麦及びバナナ等を用い、イソピラザム、代謝物 Fs 及び Fa 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。

実施された試験におけるイソピラザムの最大残留値は、散布 30 日後に収穫した大麦 (玄麦) で認められた 0.504 mg/kg であった。代謝物 Fs の最大残留値は、散布 45 日後に収穫した小麦 (玄麦) で認められた 0.056 mg/kg であり、代謝物 Fa については全て定量限界未満であった。(参照 1、22)

(2) 後作物残留試験

小麦の栽培中にイソピラザム (syn/anti 比=70 : 30) を 375 g ai/ha の用量で

3 回茎葉散布処理した土壌で、大麦、にんじん及びほうれんそうを栽培して、イソピラザム、代謝物 Fs 及び Y を分析対象とした後作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。

イソピラザムはにんじん（根部）で 0.01 mg/kg 認められたほかは、いずれの作物においても定量限界未満であった。可食部における代謝物 Fs の最大残留値は、散布 60 日後に植え付けした大麦（玄麦）で認められた 0.031 mg/kg で、代謝物 Y の最大残留値は、散布 60 日後に植え付けしたほうれんそうで認められた 0.06 mg/kg であった。（参照 76、77）

(3) 畜産物残留試験

泌乳乳牛（品種不明）（一群 3 匹）にイソピラザム（*syn/anti* 比=70 : 30）を 0.545、1.53 及び 5.09 mg/kg 体重/日（飼料中濃度 15、42 及び 140 mg/kg）で 28 日間投与して、イソピラザム及び代謝物 J を分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 5 に示されている。

イソピラザム並びにイソピラザム及び代謝物 J の合計値は最大でそれぞれ 0.17 及び 2.0 µg/g（肝臓）検出された。（参照 76）

7. 一般薬理試験

参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

イソピラザム原体のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 20 に示されている。（参照 1、23～27）

表 20 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	<i>Syn/Anti</i> 比	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口 ^a	92.8 : 7.2	Wistar ラット 雌 5 匹	/	>2,000	立毛、円背位、鎮静、運動失調 死亡例なし
	69.7 : 30.3	Wistar ラット 雌 12 匹	/	推定値 2,000	立毛、円背位、鎮静、運動失調、 腹臥位、横臥位、痙攣、胃の膨満、 十二指腸の水溶性内容物及び灰白色 内容物、空・回腸の内容物なし 2,000 mg/kg 体重で死亡例（5/7 例切迫殺）
	100 : 0	Wistar ラット 雌 5 匹	/	>2,000	立毛、円背位、鎮静、運動失調 死亡例なし

	0 : 100	Wistar ラット 雌 7 匹	/	310	立毛、円背位、鎮静、運動失調 及び腹臥位 550 mg/kg 体重以上投与で死亡 例
	50 : 50	Wistar ラット 雌 7 匹		310	立毛、円背位、鎮静、運動失調 及び腹臥位 550 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮 ^b	92.8 : 7.2	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^c	92.8 : 7.2	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		被毛湿潤、鼻周囲の汚れ、血涙、 流涎、呼吸異常音 死亡例なし
			>5.28	>5.28	

a : 0.5%CMC 水溶液に懸濁 b : 最小量の蒸留水でペーストにして腹部皮膚に 24 時間閉塞貼付
c : Aerosil 添加、4 時間鼻部暴露

代謝物 Y 及び Fs のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 21 に示されている。(参照 1、28~29)

表 21 急性経口毒性試験概要 (代謝物)

被験物質 ^a	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 Y	Wistar ラット 雌 5 匹	/	>2,000	立毛、円背位、鎮静 死亡例なし
代謝物 Fs	Wistar ラット 雌 5 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし

a : 0.5%CMC 水溶液に懸濁して投与

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体; 異性体比 *syn: anti*=92.8 : 7.2 ; 0、30、250 及び 2,000 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されているが、全て一過性であった。また、投与に関連した神経病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において 250 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で活動低下等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 1、30)

表 22 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重		・摂餌量減少
250 mg/kg 体重以上	・活動低下 [§] 、立ち上がり回数減少 [§]	・活動低下 [§] 、衰弱、立ち上がり回数減少、横臥位 [§] ・よろめき歩行 [§] ・体重増加抑制 ・自発運動量（移動距離、中央部からの移動時間、立ち上がり回数）減少
30 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

イソピラザム原体の 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、軽度な眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。（参照 1、31、32）

CBA マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節試験法）が実施され、イソピラザムは皮膚感作性を示すと判断された。（参照 1、33）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体（*syn/anti* 比=92.8 : 7.2）：0、300、1,500 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	1,500	6,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21.3	106	463
	雌	23.8	118	484

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において 1,500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄 21.3 mg/kg 体重/日、雌 23.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、34）

表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・GGT、AST 増加 ・CK 増加 ・ナトリウム、クロール及びリン増加 ・胸腺絶対及び比重量²減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率低下 ・Chol 増加 ・GGT 及び ALT 増加 ・ナトリウム、クロール増加
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対、比及び補正重量³増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・TG 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝比及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

構造異性体間の毒性発現を比較するため、Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（検体①：原体 (*syn/anti* 比=92.8:7.2) 及び検体②：原体 (*syn/anti* 比=69.7:30.3) : 0、100、250 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

検体	投与群 (ppm)	100	250	2,000
①	雄	8.30	20.3	159
	雌	9.87	24.1	193
②	雄	8.24	20.8	163
	雌	9.49	24.2	197

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

syn/anti 異性体比の異なる検体において、検体投与による影響は同様であり、毒性学的プロファイルに大きな差はなかった。2,000 ppm 群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められるので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (検体①：雄 20.3 mg/kg 体重/日、雌 24.1 mg/kg 体重/日、検体②：雄 20.8 mg/kg 体重/日、雌 24.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、35)

²体重比重量を比重量という (以下同じ)。

³最終体重を共変量として調整した平均値 (以下同じ)。

表 26 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	検体①		検体②	
	雄	雌	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝及び甲状腺絶対、比及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率低下 ・Chol 増加 ・Glob 増加 ・A/G 比低下 ・肝比及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中間帯肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中間帯肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率低下 ・肝比及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中間帯肝細胞空胞化
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体（syn/anti 比=92.8 : 7.2）：0、300、4,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	4,000	8,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29.4	393	793
	雌	28.1	390	721

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において 4,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄 29.4 mg/kg 体重/日、雌 28.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、36)

表 28 28 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
8,000 ppm	・肝比及び補正重量増加	・GGT 及びカリウム増加
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少^s ・TG 減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少^s ・Ure、Chol、リン増加 ・小葉中心性肝細胞肥大

^s投与期間が短いため参考資料とした。

300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし
---------	--------	--------

§: 統計処理は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

(4) 28日間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料[§]>

Wistar ラット(一群雌雄各 5 匹、対照群 15 匹のうち 9 匹は投与 1 日目にと殺)を用いた混餌(原体(*syn/anti*比=89:11):0、100、500及び2,000 ppm:平均検体摂取量は表 29 参照)投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 29 28 日間亜急性毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	500	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.1	46.1	175
	雌	9.6	48.1	191

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌雄で総 P450、EROD 及び PROD 活性の増加が、500 ppm 投与群雌で PROD 活性の増加が認められ、肝薬物代謝酵素の誘導があることが示された。

本試験において 2,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、同群雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄 46.1 mg/kg 体重/日、雌 48.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、37)

表 30 28 日間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ TG 減少 ・ Cre、CK 増加 ・ 肝絶対、比及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Ure 増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) ①

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いたカプセル経口(原体(*syn/anti*比=92.8:7.2):0、30、100及び300 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 31 に示されている。

本試験において 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加等がみられたので、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、38)

[§]投与期間が短いため参考資料とした。

表 31 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・活動性の低下、異常行動 (左右首振り/身震い)、ふらつき、異常発声 ・運動失調、起立不能、緩慢なよろめき前進/後退、振戦、前肢反射の消失、攻撃性、興奮性 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・PLT 増加 ・Alb、TP、Chol 減少 ・肝 (胆嚢を含む) 比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・TP、Chol 及びナトリウム減少 ・尿比重減少 ・肝 (胆嚢を含む) 絶対及び比重量増加[§]
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・肝 (胆嚢を含む) 絶対及び補正重量増加[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・Alb 減少
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 絶対重量に有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

(6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 (*syn/anti* 比=69.7:30.3) : 0、10、30 及び 250 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において 250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、39)

表 32 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・異常行動 (鎮静、散発的な後肢屈曲、運動失調、首振り及び眼瞼下垂) ・活動性の低下 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少
30 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(7) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 (*syn/anti* 比=92.8 :

7.2) : 0、300、1,500 及び 6,000 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 33 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	1,500	6,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20.3	98.0	382
	雌	24.9	114	468

本試験において、雄では検体投与による影響は認められず、雌では 6,000 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 6,000 ppm (382 mg/kg 体重/日)、雌で 1,500 ppm (114 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 1、40)

(8) 28 日間亜急性毒性試験 (代謝物 Y、ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (代謝物 Y : 0、2,000、6,000 及び 12,000 ppm : 平均検体摂取量は表 34 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 34 28 日間亜急性毒性試験 (代謝物 Y、ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		2,000	6,000	12,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	175	497	1,020
	雌	176	525	1,110

本試験において検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 12,000 ppm (雄 : 1,020 mg/kg 体重/日、雌 : 1,110 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、41)

(9) 28 日間亜急性毒性試験 (代謝物 Fs、ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (代謝物 Fs : 0、300、4,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 35 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	4,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	27	370	927
	雌	29	388	906

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

4,000 ppm 以上投与群の雄で PROD 活性及び総 P450 増加、雌で 1 g 当たりのタンパク量増加、300 ppm 以上投与群の雌雄で EROD 増加、雄で肝臓 1 g 当たりのタンパク量増加、雌で PROD 活性増加が認められ、薬物代謝酵素誘導があることが示された。

本試験において、4,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄 27 mg/kg 体重/日、雌 29 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、42）

表 36 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・Glob 増加	・リン、カルシウム減少
4,000 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 [§]	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 [§]
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

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 (syn/anti 比=92.8:7.2) : 0、25、100 及び 250 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 37 に示されている。

本試験において 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加が、雄ではさらに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 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、43）

表 37 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
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・網赤血球数減少 ・GDH、ALT 増加 ・TP 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Alb、TP 減少
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・ALP 増加 ・Alb 減少 ・肝絶対[§]及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 100 mg/kg 体重/日投与群では絶対重量に有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（発がん群；一群雌雄各 52 匹、慢性群；中間と殺群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体（*syn/anti*比=92.8:7.2）:0、100、500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 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 38 2年間慢性毒性/発がん性試験併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	500	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.5	27.6	174
	雌	6.9	34.9	233

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に、子宮内膜腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度は表 40 に、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 41 に示されている。

検体投与に関連する腫瘍性病変として 3,000 ppm 群の雌で子宮内膜腺癌及び肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。3,000 ppm 群の雄では甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加したが、前腫瘍性病変が認められていないことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において 500 ppm 以上投与群の雌雄で好酸性変異肝細胞巣等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄 5.5 mg/kg 体重/日、雌 6.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、44）

（肝細胞腺腫及び子宮内膜腺癌の発生に関するメカニズム試験は[14. (1)～(2)]参照）

表 39 2年間慢性毒性/発がん性試験併合試験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"> ・体重増加抑制 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・Hb、Ht 減少 ・Lym、Mon 減少 ・TG 減少 ・ALT 増加 ・ALP 減少 ・小葉中心性肝細胞褐色色素沈着 ・腸間膜リンパ節洞赤血球増多症 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・後肢握力低下 ・Hb、Ht 及び RBC 減少、PLT 増加 ・Chol 増加、Glu 減少 ・GGT 増加 ・ALP、AST 減少 ・ナトリウム、クロール、カルシウム、Cre 及び尿素増加
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・GGT 増加 ・小葉中心性肝細胞空胞化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・好酸性変異肝細胞巣 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率低下 ・TG、Bil 減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・好酸性変異肝細胞巣 ・小葉中心性肝細胞褐色色素沈着 ・腎尿細管褐色色素沈着
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 40 子宮内膜腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度（全動物）

投与量 (ppm)	0	100	500	3,000
検査動物数	52	52	52	52
子宮内膜腺腫	1	0	1	0
子宮内膜腺癌	1	2	3	15**##

Peto 検定：**：p<0.01

Fisher 検定：##：p<0.01

表 41 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度（全動物）

性別	雄				雌			
	0	100	500	3,000	0	100	500	3,000
投与量 (ppm)	0	100	500	3,000	0	100	500	3,000
検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
肝細胞腺腫	1	0	0	3	0	1	1	11**##
肝細胞癌	0	0	0	1	0	0	0	1

Peto 検定：**：p<0.01

Fisher 検定：##：p<0.01

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

C57BL/10J_rCD-1 マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体（*syn/anti* 比=92.8：7.2）：0、70、500 及び 3,500 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 42 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		70	500	3,500
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.8	56.2	433
	雌	9.9	74.9	554

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

検体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、3,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、500 ppm 以上投与群の雌で小葉周辺性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm (56.2 mg/kg 体重/日) 雌で 70 ppm (9.9 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 1、45)

表 43 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
3,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・眼分泌物 ・体重増加抑制 ・食餌効率減少 ・肝（胆嚢を含む）比及び補正重量増加 ・小葉中間帯肝細胞肥大 ・鼻涙管炎症・滲出液 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝（胆嚢を含む）絶対、比及び補正重量増加 ・鼻腔・咽頭上皮内好酸性小体 ・涙腺マクロファージ褐色色素沈着 ・胆嚢上皮内好酸性小体 ・脾絶対、比及び補正重量減少 ・卵巣マクロファージ褐色色素沈着
500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率減少 ・小葉周辺性肝細胞肥大
70 ppm		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）

Wistar ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いた混餌（原体（*syn/anti* 比=92.8 : 7.2）：0、100、500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 44 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 44 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

性別	雄			雌			
	100	500	3,000	100	500	3,000	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	8.3	41.2	250	9.3	46.6	277
	F ₁ 世代	9.5	47.8	289	10.2	50.1	301

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

本試験において、親動物では 500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性/び慢性肝細胞肥大等が認められ、児動物では 500 ppm 以上投与群雌雄で肝絶対、比及び補正重量増加が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物において雌雄とも 100 ppm (P 雄: 8.3 mg/kg 体重/日、P 雌: 9.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 9.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 10.2 mg/kg 体重/日)、児動物で 100 ppm (P 雄: 8.3 mg/kg 体重/日、P 雌: 9.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 9.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 10.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、3,000 ppm 投与群において着床数の低下が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 500 ppm (P 雄: 41.2 mg/kg 体重/日、P 雌: 46.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 47.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 50.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、46)

表 45 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・食餌効率減少 ・肝絶対、比及び補正重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量低下 ・食餌効率減少 ・肝絶対、比及び補正重量増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・卵巣及び子宮絶対、比[§]及び補正重量増加 ・着床数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・肝絶対、比及び補正重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対、比及び補正重量増加 ・腎比及び補正重量増加 ・卵巣、子宮絶対、比及び補正重量減少 ・脾絶対及び比重量減少 ・着床数減少
	500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺絶対、比及び補正重量増加 ・小葉中心性/び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・小葉中心性/び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性/び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・小葉中心性/び慢性肝細胞肥大
	100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	・毒性所見なし
児動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・包皮分離遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対^{§§}、比及び補正重量増加 ・膣開口遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対[§]、比及び補正重量 	・体重増加抑制
	500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対^{§§}、比及び補正重量増加 	500 ppm 以下 毒性所見なし	500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対^{§§}、比及び補正重量増加
	100 ppm	毒性所見なし			毒性所見なし

§ : 比重量に有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

§§ : 絶対重量に有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 5~21 日に強制経口 (原体 (*synlanti* 比=92.8 : 7.2) : 0、20、75 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

本試験において、75 mg/kg 体重/日以上 of 母動物で妊娠子宮重量低下等が、胎児では骨化遅延等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、47)

表 46 発生毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (2 例) ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・骨化遅延 (第 2、4、6 頸椎体、第 2 尾椎弓、手足骨格、第 4 頸椎弓) ・着床後胚死亡率増加 ・早期子宮内死亡率増加
75 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠子宮重量低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・骨化遅延 (第 3、5 頸椎体及び頸椎歯突起) 並びに剣状突起軟骨不完全増加 ・生存胎児数減少
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群妊娠雌 24 匹) の妊娠 4~20 日に強制経口 (原体 (*synlanti* 比=69.7 : 30.3) : 0、20、75 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

本試験において、75 mg/kg 体重/日以上 of 母動物で体重増加抑制が、胎児では低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、48)

表 47 発生毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・腹臥位、鎮静、立毛 	<ul style="list-style-type: none"> ・骨化遅延 (第 5、6 胸骨分節、第 1、2 頸椎体、基節骨、中足骨) ・剣状突起軟骨分岐例の増加
75 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・骨化遅延 (距骨、第 3 頸椎体)
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ① (用量設定試験)

ヒマラヤウサギ (一群雌 10 匹) の妊娠 4~27 日に強制経口 (原体 (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) : 0、100、200 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

400 mg/kg 体重/日投与群の胎児 5 例で心室中隔欠損が、また胎児 2 例で小眼球が認められ、うち 1 例では網膜皺壁、重度の後鼻孔狭窄等を伴っていた。

本試験において母動物では検体投与による影響は認められず、胎児で小眼球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である 400 mg/kg 体重/日、胎児で 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、49)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

ヒマラヤウサギ (一群雌 5 匹) の妊娠 4~27 日に強制経口 (原体 (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) : 0、600、800 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

検体投与群の胎児に小眼球が認められ、病理組織学検査では、小眼球が認められた全例に網膜異形成、脈絡膜低形成、後水晶体線維配列異常又は水晶体胞遺残のいずれかが観察された。同様の所見は肉眼的に小眼球が認められなかった胎児にも観察された。対照群では肉眼的に小眼球が認められなかった 1 例の胎児に軽度の片側性網膜異形成が観察されたのみであったことから、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、母動物では検体投与による影響は認められず、600 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で小眼球が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日、胎児では 600 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 1、50)

表 48 発生毒性試験 (ウサギ) ②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・四肢の屈曲又は回転異常を有する腹数の増加、変異胎児数増加 (冠状縫合線の異常 [§] 、前頭骨及び頭頂骨の癒合 [§] 、頭頂骨不規則骨化 [§])
800 mg/kg 体重/日以上		
600 mg/kg 体重/日以上		・小眼球 ・網膜異形成 ・脈絡膜低形成 ・後水晶体線維の配列異常 ・水晶体胞遺残

§ : 有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ③ (用量設定試験)

NZW ウサギ (一群雌 10 匹) の妊娠 7~28 日に強制経口 (原体 (*syn/anti* 比 = 92.8 : 7.2) : 0、400、700 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

400 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物それぞれ 1 例で摂餌量減少に伴い著しく体重が減少したため、切迫と殺された。また、400 及び 700 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1 例が流産し、これらの動物においても体重減少が認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児にみられた小眼球は、有意差は認められなかったが、試験施設の背景値を上回る頻度で出現したことから検体投与の影響と判断した。

本試験において、400 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で肝絶対及び比重量増加等が、1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 400 mg/kg 体重/日未満、胎児では 700 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、51)

表 49 発生毒性試験 (ウサギ) ③で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (1 例) ・早期胚吸収率増加 ・BUN 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・着床後胚死亡率増加[§] ・低体重 ・外表奇形 (小眼球[§]) ・内臓変異 (虹彩周囲出血) ・眼の赤色化又は暗赤色域 ・胆嚢小型化発現頻度増加
700 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・流産 (1 例) ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞空胞化 ・肝細胞グリコーゲン空胞化減少 	700 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
400 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (1 例) ・流産 (1 例) ・GGT 上昇 ・肝絶対及び比重量増加[†] 	

§ : 有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

† : 比重量の統計処理は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ④

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 7~28 日に強制経口 (原体 (*syn/anti* 比 = 92.8 : 7.2) : 0、30、150 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

500 mg/kg 体重/日投与群の母動物 1 例が妊娠 24 日に死亡した。

500 mg/kg 体重/日投与群の胎児にみられた小眼球については、1 例のみの発現であるものの、発生毒性試験（ウサギ）③[12. (6)]においても、1,000 mg/kg 体重/日投与群で発現頻度増加が認められていることから、検体投与との関連性は否定できないと考えられた。

本試験において、150 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で肝細胞肥大等が、500 mg/kg 体重/日投与群の胎児で小眼球等が認められたので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児では 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、52）

表 50 発生毒性試験（ウサギ）④で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1 例） ・摂餌量減少 ・小葉中心性肝細胞空胞化（軽微～中等度） ・肝細胞グリコーゲン空胞化減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・外表奇形（小眼球）
150 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加[§] ・肝細胞肥大 	150 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

§：比重量の統計処理は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

発生毒性試験（ウサギ）①～④[12. (4)～(7)]で認められた所見には系統による差はなかったことから、発生毒性試験（ウサギ）における無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。400 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児において、小眼球が認められた。なお、発生毒性試験（ウサギ）①で認められた心室中隔欠損の増加は②～④の試験では再現されなかったため、毒性影響とは判断しなかった。

13. 遺伝毒性試験

(1) 遺伝毒性試験（原体）

イソピラザム原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、イソピラザムをラットに投与しての *in vivo/in vitro* 肝 UDS 試験及びラットの骨髓細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 51 に示されている。

全て陰性であったことから、イソピラザムに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 1、53～61）

表 51 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	復帰突然変異試験 ^a <i>Escherichia coli</i> (WP2/pKM101 及び WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株) <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	1 回目 : 100~5,000 µg/プレート (+S9) (プレート法) 2 回目 : 5~5,000 µg/プレート (-S9) (プレート法)、 100~5,000 µg/プレート (+S9) (プレインキュベーション法)	陰性	
	復帰突然変異試験 ^b <i>E. coli</i> (WP2/pKM101 及び WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株) <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	1 回目 : 3~5,000 µg/プレート (+S9) (プレート法) 2 回目 : 10~5,000 µg/プレート (+S9) (プレインキュベーション法)	陰性	
	復帰突然変異試験 ^c <i>E. coli</i> (WP2/pKM101 及び WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株) <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	1 回目 : 3~5,000 µg/プレート (+S9) (プレート法) 2 回目 : 3~5,000 µg/プレート (+S9) (プレインキュベーション法)	陰性	
	遺伝子突然変異試験 ^a	マウスリンフォーマ (L5178Y <i>tk</i> ⁺) 細胞	1 回目 : 0.63~30 µg/mL (-S9)、2.5~50 µg/mL (+S9) 2 回目 : 1~20 µg/mL (-S9)、5.5~30 µg/mL (+S9) 3 回目 : 2~25 µg/mL (-S9)、15~40 µg/mL (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 ^b	マウスリンフォーマ (L5178Y <i>tk</i> ⁺) 細胞	1 回目 : 2.8~44.0 µg/mL (-S9)、5.5~88.0 µg/mL (+S9) 2 回目 : 0.7~44.0 µg/mL (-S9)、5.5~88.0 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験 ^a	ヒト末梢血リンパ球細胞	1 回目 : 20~40 µg/mL (-S9)、20~50 µg/mL (+S9) 2 回目 : 10~20 µg/mL (-S9)、20~50 µg/mL (+S9) 処理時間 : 3 時間又は 20 時間	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
	染色体異常試験 ^b	ヒト末梢血リンパ球細胞	1回目：16.9~51.7 µg / mL (-S9)、29.6~90.5 µg / mL (+S9) 2回目：3.0~16.0 µg / mL (-S9)、25.0~75.0 µg / mL (+S9) 処理時間：4時間あるいは22時間	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS試験 ^a	Wistar ラット（一群雄3匹）（培養肝細胞）	2,000 mg/kg 体重（強制単回経口投与、媒体：0.5% CMC 水溶液、肝細胞調製：2、16時間後）	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ^a	Wistar ラット（一群雄5匹）（骨髓細胞）	2,000 mg/kg 体重（強制単回経口投与、媒体：0.5% CMC 水溶液、標本作成：24、48時間後）	陰性

注) +/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

使用された原体の異性体比 a : *syn* : *anti* = 92.8 : 7.2、b : *syn* : *anti* = 69.7 : 30.3、c : *syn* : *anti* = 86.2 : 13.8

(2) 遺伝毒性試験（代謝物）

イソピラザムの主として植物及び土壌由来の代謝物 Y 及び Fs について、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びヒトリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験が実施された。結果は表 52 に示されており、いずれの試験においても陰性であった。（参照 1、62~67）

表 52 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 Y	<i>in vitro</i>	<i>E. coli</i> (WP2/pKM101 及び WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株) <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	1回目：3~5,000 µg/7 ^o プレート (+/-S9) (プレート法) 2回目：33~5,000 µg/7 ^o プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
		マウスリンフォーマ (L5178Y <i>tk</i> ⁺) 細胞	1回目、2回目：110~1,760 µg / mL (+/-S9)	陰性

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	1回目：575~1,760 µg / mL (-S9)、328~1,006 µg / mL (+S9) 2回目：575~1,760 µg / mL (+/-S9) 処理時間：4時間あるいは22時間	陰性
代謝物 Fs	in vitro	復帰突然変異試験	<i>E. coli</i> (WP2/pKM101 及び WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株) <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	1回目：3~5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) 2回目：33~5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
		遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ (L5178Y <i>tk</i> ⁺) 細胞	1回目：50~800 µg / mL (+/-S9) 2回目：25~400 µg / mL (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	1回目：171~522 µg / mL (+/-S9) 2回目：31.8~522 µg / mL (-S9)、171~522 µg / mL (+S9) 処理時間：4時間あるいは22時間	陰性

14. その他の試験

2年間慢性毒性/発がん性試験併合試験(ラット)[11.(2)]において認められた肝細胞腺腫及び子宮内膜腺癌の発生機序解明の目的で、以下のメカニズム試験が実施された。

(1) 肝細胞腺腫の発生メカニズムに関する検討

① ラットを用いた飼料混入投与による14日間作用機序解明試験

Wistar ラット(一群雌30匹)を用いた14日間混餌(原体(*syn/anti*比=92.8:7.2):0、500及び3,000 ppm:平均検体摂取量は0、58、327 mg/kg 体重/日)投与による作用機序解明試験が実施された。

500及び3,000 ppm群で肝絶対重量増加及び比重量増加傾向が認められた。また、総P450含量、PROD活性及びEROD活性が増加した。3,000 ppmの3日間投与群で肝細胞有糸分裂像の増加、7日間及び14日間投与群で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。また、肝細胞のBrdU標識細胞数(S期標識指数)は、3,000 ppmの3日間投与群で有意に増加し、有糸分裂像の増加を裏付けた。(参照1、68)

② ラット培養肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討

Wistar ラット雌より得られた単離肝細胞を用いて作成した初代肝細胞単層プレートに、イソピラザム (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) を 1、3、10、30、65 及び 100 μM 濃度で 96 時間処理し、P450 活性及び細胞増殖の誘導能が検討された。陽性対照として PB が用いられた。

イソピラザム処理により、肝細胞 BrdU 標識細胞数の増加並びに PROD 及び BROD 活性の上昇が認められたことから、イソピラザムは PB と同様にラット肝細胞中の P450 (CYP2B) を誘導し、細胞増殖活性を有すると考えられた。(参照 1、69)

③ ヒト培養肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導に関する検討

ヒト (57 歳女性) から得られた凍結肝細胞を用いて作成した初代肝細胞単層プレートに、イソピラザム (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) を 1、3、10、30、65 及び 100 μM 濃度で 96 時間処理し、P450 活性及び細胞増殖の誘導能が検討された。陽性対照として PB が用いられた。

イソピラザム処理は、細胞増殖及び PROD 活性に影響を及ぼさず、BROD 活性を上昇させたことから、イソピラザムは、PB と同様にヒト肝細胞中の P450 (CYP2B 又は CYP3A) を誘導するが、細胞増殖活性は有さないと考えられた。(参照 1、70)

(2) 子宮内膜腺癌の発生メカニズムに関する検討

① 卵巣摘出雌ラットを用いた子宮肥大試験

検体の子宮におけるエストロゲン様活性を調べるために、卵巣摘出ラットにおける子宮肥大の有無を検討した。

Wistar ラット (一群雌 6 匹 (卵巣摘出成熟動物)) にイソピラザム (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) を 3 日間強制経口 (原体 : 0、300 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC-Na) 投与し、試験が実施された。陽性対照として 17α -エチニルエストラジオールが用いられた。

イソピラザム投与により、摂餌量の低下及び体重の低下傾向が認められたが、子宮絶対及び比重量には影響を及ぼさなかったため、イソピラザムはエストロゲン様活性を有さないと考えられた。(参照 1、71)

② ヒト培養肝細胞を用いたエストロゲン α 受容体結合活性試験 (*in vitro*)

ヒト (hER α -HeLa-9903⁶) 細胞培養プレートにイソピラザム (*syn/anti* 比=

⁶ ヒト HeLa 細胞にヒトエストロゲン α 受容体及びルシフェラーゼアッセイ用コンストラクト (ミバエ由来ルシフェラーゼ及びマウスメラトロチオネイン由来のピテロジェニン-エストロゲン応答配列プロモーター) を組み込んだ細胞

92.8 : 7.2) を $10^{-5}M \sim 10^{-12}M$ の 8 濃度 (DMSO 溶液) で処理し、24 時間培養し、イソピラザムの *in vitro* におけるヒト由来エストロゲン受容体 α (ER α) への結合能の有無が検討された。陽性対照として 17 β -エチニルエストラジオールが用いられた。

イソピラザムはいずれの用量においても ER α への結合能を示さず、*in vitro* においてエストロゲン受容体への結合能を有しないものと考えられた。(参照 1、72)

(メカニズム試験のまとめ)

イソピラザム投与による CPY2B の誘導は、PB による CYP の誘導パターンと一致しており、PB と同様のメカニズムでラットに肝細胞腺腫を発生させたと考えられた。

イソピラザムはエストロゲン様活性を有しないと考えられた。

(3) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

構造異性体間の毒性発現を比較するため、Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹、対照群 3 匹) を用いた混餌 (検体①: 原体 (*syn/anti* 比=50.4 : 49.6)、検体②: 原体 (*syn/anti* 比=100 : 0) 及び検体③: 原体 (*syn/anti* 比=0 : 100) : それぞれ 0、500、2,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 53 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験 (構造異性体間比較試験) が実施された。

表 53 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、構造異性体間比較試験) の平均検体摂取量

検体	投与群 (ppm)	500	2,000	5,000
①	雄	44.7	181	456
	雌	44.6	198	372
②	雄	47.0	179	449
	雌	46.8	182	459
③	雄	43.8	170	407
	雌	44.4	183	372

各投与群で認められた毒性所見は表 54~56 に示されている。

いずれの検体においても肝薬物代謝酵素 (CYP、EROD、PROD) 活性の増加が認められた。いずれの検体においても検体投与の影響は肝臓 (小葉中心性肝細胞肥大等) に認められ、構造異性体間で毒性に差は認められなかった。(参照 1、73)

表 54 28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

—検体①—

投与群	雄	雌
5,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・円背位、立毛 ・摂餌量減少 ・RBC 増加 ・Alb、TP 減少
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比及び補正重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Chol 増加 ・肝比及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
500 ppm	・小葉中心性肝細胞肥大	毒性所見なし

表 55 28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

—検体②—

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC、PLT、Lym 減少 ・ALP 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Chol、カルシウム増加
2,000 ppm 以上	・肝絶対、比及び補正重量増加	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝絶対、比及び補正重量増加
500 ppm	・小葉中心性肝細胞肥大	毒性所見なし

表 56 28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

—検体③—

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・RBC 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・円背位 ・Hb、Ht 増加 ・PT 延長 ・GGT、ALT 増加 ・カリウム、リン増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・TG 減少及び GGT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Alb、TP 減少 ・Chol 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
500 ppm	・小葉中心性肝細胞肥大	<ul style="list-style-type: none"> ・APTT 短縮 ・肝絶対、比及び補正重量増加

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「イソピラザム」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したイソピラザムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたイソピラザムの体内吸収率は低用量で 63.7~72.9%、高用量で 63.1~71.4%と算出された。T_{max} は投与量にかかわらず 3~6 時間であり、その後血中濃度は速やかに減少した。投与後 48 時間以内に 90% TAR 以上が尿糞中に排泄され、組織への蓄積傾向はみられなかった。主要排泄経路は糞中であつた。主要代謝物はイソプロピル側鎖、かつ/又はピシクロ環の水酸化体であり、胆汁中では生成した水酸基のグルクロン酸抱合体が、尿糞中においては、雌で硫酸抱合体が、雄ではカルボン酸誘導体が多く認められた。

ヤギ及びニワトリを用いた動物体内運命試験の結果、ヤギでは代謝物 G 及び J が、ニワトリでは代謝物 J が 10% TRR を超えて検出された。

植物体内運命試験の結果、残留放射能の大部分は親化合物で、10% TRR を超えた代謝物は Fs (抱合体を含む) であつた。後作物において 10% TRR を超えた代謝物は Fs 及び Y (いずれも抱合体を含む) であつた。

イソピラザム、代謝物 Fs 及び Fa を分析対象化合物とした作物残留試験が海外で実施された。イソピラザムの最大残留値は、大麦 (玄麦) の 0.504 mg/kg であつた。代謝物 Fs の最大残留値は、小麦 (玄麦) で認められた 0.056 mg/kg で、代謝物 Fa については全て定量限界未満であつた。

イソピラザム、代謝物 Fs 及び Y を分析対象化合物とした後作物残留試験が海外で実施された。可食部における最大残留値は、イソピラザムはにんじん (根部) の 0.01 mg/kg、代謝物 Fs は大麦 (玄麦) で認められた 0.031 mg/kg、代謝物 Y はほうれんそうで認められた 0.06 mg/kg であつた。

乳牛を用いて、イソピラザム及び代謝物 J を分析対象化合物とした畜産物残留試験が海外で実施された。イソピラザム及び代謝物 J の合計値は最大で 2.0 µg/g (肝臓) 検出された。

各種毒性試験結果から、イソピラザム投与による影響は、主に体重 (増加抑制) 及び肝臓 (肝細胞肥大、重量増加、好酸性変異肝細胞巣等) に認められた。神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットの雌で肝細胞腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験では全て陰性の結果が得られており、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、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。

2 世代繁殖試験において、親動物に体重増加抑制のみられた用量で着床数の低下が認められた。

発生毒性試験 (ラット) において、母動物に毒性の認められる用量で骨化遅延及び骨格変異が認められたが、奇形は認められなかった。一方、発生毒性試験 (ウヤギ) においては 400 mg/kg 体重/日以上の高用量で小眼球が認められた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をイソピラザム (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 57 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 5.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.055 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。なお、ADI の設定根拠とされた用量と小眼球の認められた用量との間には十分なマージンが存在することから、追加の安全係数は不要と考えられた。

ADI	0.055mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 57 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,500、 6,000 ppm	雄：21.3 雌：23.8	雄：106 雌：118	雌雄：小葉中心 性肝細胞肥大 等
		雄：0、21.3、106、 463 雌：0、23.8、118、 484			
	90 日間 亜急性毒 性試験 (構造異 性体間比 較試験)	(<i>syn/anti</i> 比 = 92.8 : 7.2) 0、 100、250、2,000	雄：20.3 雌：24.1	雄：159 雌：193	雌雄：小葉中心 性肝細胞肥大 等
		雄：0、8.30、20.3、 159 雌：0、9.87、24.1、 193			
		(<i>syn/anti</i> 比 = 69.7 : 30.3) 0、 100、250、2,000	雄：20.8 雌：24.2	雄：163 雌：197	
		雄：0、8.24、20.8、 163 雌：0、9.49、24.2、 197			

	90日間 亜急性神 経毒性試 験	0、300、1,500、 6,000 ppm 雄:0、20.3、98.0、 382 雌:0、24.9、114、 468	雄:382 雌:114	雄:— 雌:468	雄:毒性所見な し 雌:体重増加抑 制等 (神経毒性は認 められない)
	2年間慢 性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、500、 3,000 ppm 雄:0、5.5、27.6、 174 雌:0、6.9、34.9、 233	雄:5.5 雌:6.9	雄:27.6 雌:34.9	雌雄:好酸性変 異肝細胞巢等 (雌の肝細胞腺 腫及び子宮内 膜腺癌の発生 頻度増加)
	2世代 繁殖試験	0、100、500、 3,000 ppm P雄:0、8.3、 41.2、250 P雌:0、9.3、 46.6、277 F ₁ 雄:0、9.5、 47.8、289 F ₁ 雌:0、10.2、 50.1、301	親動物及び児動 物 P雄:8.3 P雌:9.3 F ₁ 雄:9.5 F ₁ 雌:10.2 繁殖能 P雄:41.2 P雌:46.6 F ₁ 雄:47.8 F ₁ 雌:50.1	親動物及び児動 物 P雄:41.2 P雌:46.6 F ₁ 雄:47.8 F ₁ 雌:50.1 繁殖能 P雄:250 P雌:277 F ₁ 雄:289 F ₁ 雌:301	親動物 雌雄:小葉中心 性/び慢性肝細 胞肥大等 児動物:肝比及 び補正重量増 加 (着床数の低 下)
	発生毒性 試験①	0、20、75、250	母動物:20 胎児:20	母動物:75 胎児:75	母動物:妊娠子 宮重量低下 胎児:骨化遅延 等 (催奇形性は認 められない)
	発生毒性 試験②	0、20、75、200	母動物:20 胎児:20	母動物:75 胎児:75	母動物:体重増 加抑制等 胎児:低体重等 (催奇形性は認 められない)
マウス	18か月 間発がん 性試験	0、70、500、3,500 ppm 雄:0、7.8、56.2、 433 雌:0、9.9、74.9、 554	雄:56.2 雌:9.9	雄:433 雌:74.9	雄:体重増加抑 制等 雌:小葉周辺性 肝細胞肥大等 (発がん性は認 められない)

ウサギ	発生毒性試験①	0、100、200、400	母動物：400 胎児：200	母動物：— 胎児：400	母動物：毒性所見なし 胎児：小眼球等
	発生毒性試験②	0、600、800、1,000	母動物：1,000 胎児：—	母動物：— 胎児：600	母動物：毒性所見なし 胎児：小眼球等
	発生毒性試験③	0、400、700、1,000	母動物：— 胎児：700	母動物：400 胎児：1,000	母動物：肝絶対及び比重量増加等 胎児：小眼球等
	発生毒性試験④	0、30、150、500	母動物：30 胎児：150	母動物：150 胎児：500	母動物：肝絶対及び比重量増加等 胎児：小眼球等
イヌ	90日間亜急性毒性試験①	0、30、100、300	雄：30 雌：30	雄：100 雌：100	雌雄：ALP増加等
	90日間亜急性毒性試験②	0、10、30、250	雄：30 雌：30	雄：250 雌：250	雌雄：体重増加抑制等
	1年間慢性毒性試験	0、25、100、250	雄：25 雌：25	雄：100 雌：100	雌雄：ALP増加等

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

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略号	化学名
As	SYN534969 [AS]	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-N[(1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>RS</i>)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9-イソプロピル-1,4-メタノナフタレン-5-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド (<i>syn</i> -異性体)
Aa	SYN534968 [AA]	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-N[(1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>SR</i>)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9-イソプロピル-1,4-メタノナフタレン-5-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド (<i>anti</i> -異性体)
B	[Ah] Hydroxylated SYN520453	イソピラザムのヒドロキシ体
B-glu	[Ah-glu]	B のグルクロン酸抱合体
B-sul	[Ah-Sul] Hydroxylated Sulphate Conjugate of SYN520453	B の硫酸抱合体
C	[Ah1] Hydroxylated SYN520453	イソピラザムのヒドロキシ体 (イソプロピル部位のヒドロキシ化)
D	[Ah1a] CSCD563691	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> ピラゾール-4-カルボン酸 [9-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド (<i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
Ds	[Ah1aS-1] CSCD610195	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 [9-((<i>R</i>)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)- (1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>RS</i>)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド (<i>syn</i> -異性体)
Da	[Ah1aA-2] CSCD573363	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> ピラゾール-4-カルボン酸 [9-((<i>S</i>)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)- (1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>SR</i>)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド (<i>anti</i> 異性体)
Es	[Ah1bS] CSCD120604	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> ピラゾール-4-カルボン酸 ((<i>S</i>)-9-ヒドロキシ-9-イソプロピル-(1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>RS</i>)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル)-アミド (<i>syn</i> -異性体)
Fs	[Ah1cS] CSCD459488 SYN545364	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> ピラゾール-4-カルボン酸 [9-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)- (1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>RS</i>)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド (<i>syn</i> -異性体)
Fa	[Ah1cA] CSCD459489 SYN545449	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> ピラゾール-4-カルボン酸 [9-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)- (1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>SR</i>)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド (<i>anti</i> 異性体)

G	[Ah2] CSCD563692	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> ピラゾール-4-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-9-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタ ノ-ナフタレン-5-イル)-アミド (<i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
H	[Ad] Dihydroxylated SYN520453	イソピラザムのジヒドロキシ体
I-glu	[Ad-glu] Glucuronic Acid Conjugate of Dihydroxylated SYN520453	I のグルクロン酸抱合体
I-sul	[Ad-sul] Dihydroxylated Sulphate Conjugate of SYN520453	I の硫酸抱合体
I	[Ad1] Dihydroxylated SYN520453	イソピラザムのジヒドロキシ体
J	[Ad1a] CSCD656800	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> ピラゾール-4-カルボン酸 [2-ヒドロキシ-9-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,2,3,4-テ トラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド (<i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
K	[At] Trihydroxylated SYN520453	イソピラザムのトリヒドロキシ体
L	[B]	3-ジフルオロメチル-1 <i>H</i> ピラゾール-4-カルボン酸 (9-イソプ ロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル)- アミド (<i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
Ls	[BS] CSCD539372	3-ジフルオロメチル-1 <i>H</i> ピラゾール-4-カルボン酸 (9-イソプ ロピル-(1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>RS</i>)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナ フタレン-5-イル)-アミド (<i>syn</i> 異性体)
La	[BA] CSCD539391	3-ジフルオロメチル-1 <i>H</i> ピラゾール-4-カルボン酸 (9-イソプ ロピル-(1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>SR</i>)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナ フタレン-5-イル)-アミド (<i>anti</i> 異性体)
M	[Bh] Hydroxylated CSCD539372	L のヒドロキシ体
M-glu	[Bh-glu] Glucuronic Acid Conjugate of Hydroxylated CSCD539372	M のグルクロン酸抱合体
M-sul	[Bh-sul] Sulphate	M の硫酸抱合体

	Conjugate of Hydroxylated CSCD539372	
P	[Bd] Dihydroxylated CSCD539372	Lのジヒドロキシ体
P-glu	[Bd-gul] Glucuronic Acid Conjugate of Dihydroxylated CSCD539372	Pのグルクロン酸抱合体
P-sul	[Bd-sul] Sulphate Conjugate of Dihydroxylated CSCD539372	Pの硫酸抱合体
Q	[Bt] Trihydroxylated CSCD539372	Lのトリヒドロキシ体
R	[C1] CSCC230729	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (9-イソプロピリデン-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル)-アミド
S	[D] CSCD662024	2-{5-[(3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> ピラゾール-4-カルボニル)-アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-9-イル}-プロピオン酸 (<i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
S-glu	[D-glu] CSCD676513	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-(2-{5-[(3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボニル)-アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-9-イル}-プロピオニルオキシ)-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-カルボン酸 (<i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
T	[Dh] Hydroxylated CSCD662024	Sのヒドロキシ体
U	[E] CSCD676318	2-{5-[(3-ジフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボニル)-アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-9-イル}-プロピオン酸 (<i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
V	[Eh] Hydroxylated CSCD676318	Uのヒドロキシ体
W	[F] CSAA798670	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
X	[G] CSCC210616	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミド
Y	[H] CSCD465008 SYN545720	3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	薬物濃度曲線下面積
Baso	好塩基球数
BBCH	B iologische B undesanstalt B undessortenamt- and C hemical industry 植物成長の段階を表す
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン O-ベンジラーゼ
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
CK	クレアチンキナーゼ
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
CYP	シトクロム P450 アイソザイム
DMSO	ジメチルスルフォキシド
EROD	エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
GDH	グルタミン酸脱水素酵素
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
Mon	単球数
Neu	好中球数

P450	シトクロム P450
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシシレゾルフィン O-デペンチラーゼ
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（海外圃場）>

作物名 (栽培形態) (分析部位)	試験圃場	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値 (mg/kg)		
					イソピラザム (Syn: Anti)	Fs	Fa
大麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (Syn: Anti=92.8:7.2) 茎葉散布	2	54	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			48	0.024 (0.019 : <0.005)	0.019	<0.005
	1			54	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			48	0.014 (0.009 : <0.005)	0.006	<0.005
	1			60	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			54	0.028 (0.023 : <0.005)	0.02	<0.005
	1	125 ^{EC} (Syn: Anti=69.7:30.3) 茎葉散布	2	48	0.015 (0.010 : 0.005)	0.011	<0.005
	1			48	0.014 (0.008 : 0.006)	0.006	<0.005
	1			54	0.035 (0.02 : 0.015)	0.023	<0.005
	大麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (Syn: Anti=92.8:7.2) 茎葉散布	2	52	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005
1		45			0.026 (0.021 : <0.005)	0.022	<0.005
1		125 ^{EC} (Syn: Anti=69.7:30.3) 茎葉散布	2	45	0.022 (0.014 : 0.008)	0.02	<0.005
大麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (Syn: Anti=69.7:30.3) 茎葉散布	2	45	0.02 (0.012 : 0.008)	0.012	<0.005
	1			38	0.016 (0.009 : 0.007)	0.013	<0.005
	1			42	0.016 (0.011 : 0.005)	0.006	<0.005
	1			61	0.017 (0.01 : 0.007)	0.012	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位)	試験 圃場	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値 (mg/kg)		
					イソピラザム (<i>Syn</i> : <i>Anti</i>)	Fs	Fa
	1			42	0.026 (0.015 : 0.011)	0.02	<0.005
大麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>Syn</i> : <i>Anti</i> =92.8:7.2) 茎葉散布	2	53	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			45	0.016 (0.011 : <0.005)	0.016	<0.005
	1			57	0.014 (0.009 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			42	0.17 (0.154 : 0.016)	0.041	<0.005
	1			52	0.011 (0.006 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			41	0.173 (0.168 : <0.005)	0.046	<0.005
	1			56	0.015 (0.010 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			50	<0.01 (<0.005 : <0.005)	0.006	<0.005
	大麦 (玄麦)			1	125 ^{EC} (<i>Syn</i> : <i>Anti</i> =69.7:30.3) 茎葉散布	2	30
1		42	0.233 (0.19 : 0.08)	0.09			<0.005
1		43	0.046 (0.03 : 0.016)	0.016			<0.005
1		45	0.024 (0.014 : 0.01)	0.028			<0.005
1		45	<0.01 (<0.005 : <0.005)	0.008			<0.005
小麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>Syn</i> : <i>Anti</i> =92.8:7.2) 茎葉散布	2	61	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			62	0.013 (0.008 : <0.005)	0.005	<0.005
	1			61	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位)	試験 圃場	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値 (mg/kg)		
					イソピラザム (<i>Syn</i> : <i>Anti</i>)	Fs	Fa
	1		3	51	0.012 (0.007 : <0.005)	0.006	<0.005
	1			51	0.017 (0.012 : <0.005)	0.009	<0.005
	1			41	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
小麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>Syn</i> : <i>Anti</i> =69.7:30.3) 茎葉散布	3	51	0.012 (0.007 : <0.005)	0.007	<0.005
	1			51	0.013 (0.008 : <0.005)	0.006	<0.005
	1			41	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
小麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>Syn</i> : <i>Anti</i> =92.8:7.2) 茎葉散布	2	51	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1		3	29	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1	125 ^{EC} (<i>Syn</i> : <i>Anti</i> =69.7:30.3) 茎葉散布	3	29	0.011 (0.006 : <0.005)	<0.005	<0.005
小麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>Syn</i> : <i>Anti</i> =69.7:30.3) 茎葉散布	3	43	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			43	0.01 (0.005 : 0.005)	<0.005	<0.005
	1			42	0.014 (0.009 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			30	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			30	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
小麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>Syn</i> : <i>Anti</i> =92.8:7.2) 茎葉散布	2	52	0.014 (0.009 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			51	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			67	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位)	試験 圃場	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値 (mg/kg)		
					イソピラザム (<i>Syn</i> : <i>Anti</i>)	Fs	Fa
	1		3	55	0.01 (0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			41	0.03 (0.025 : <0.005)	0.006	<0.005
				35	0.028 (0.023 : <0.005)	0.008	<0.005
	1			43	0.019 (0.014 : <0.005)	0.006	<0.005
	1			46	0.018 (0.013 : <0.005)	<0.005	<0.005
小麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>Syn</i> : <i>Anti</i> =69.7:30.3) 茎葉散布	3	30	0.086 (0.059 : 0.027)	0.005	<0.005
	1			42	0.116 (0.08 : 0.036)	0.038	<0.005
	1			53	0.041 (0.027 : 0.014)	0.021	<0.005
	1			41	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			45	0.041 (0.025 : 0.016)	0.056	<0.005
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位)	試験 圃場	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値 (mg/kg)		
					イソピラザム (<i>Syn</i> : <i>Antx</i>)	Fs	Fa
(有袋)	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	3	0.053 (0.032 : 0.021)	0.017	<0.005
	1			0	0.017 (0.012 : <0.005)	0.01	<0.005
	1			0	0.015 (0.01 : <0.005)	0.012	<0.005
	1			0	0.012 (0.007 : <0.005)	0.008	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	3	0.063 (0.043 : 0.020)	0.016	<0.005
	1			0	0.031 (0.02 : 0.011)	0.013	<0.005
	1			0	0.045 (0.031 : 0.014)	0.016	<0.005
	1			0	0.029 (0.019 : 0.01)	0.01	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位)	試験 圃場	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値 (mg/kg)		
					イソピラザム (<i>Syn</i> : <i>Anti</i>)	Fs	Fa
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	0.015 (0.005 : 0.01)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	0.01 (0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	0.013 (0.008 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	0.016 (0.01 : 0.006)	<0.005	<0.005
	1			0	0.012 (0.007 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	1	0.043 (0.029 : 0.014)	0.009	<0.005
	1			0	0.016 (0.01 : 0.006)	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位)	試験 圃場	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値 (mg/kg)		
					イソピラザム (Syn: Anti)	Fs	Fa
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : 0.01)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位)	試験 圃場	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値 (mg/kg)		
					イソピラザム (<i>Syn</i> : <i>Anti</i>)	Fs	Fa
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	0.046 (0.029 : 0.017)	0.013	<0.005
	1			0	0.022 (0.014 : 0.008)	<0.0145	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	0.048 (0.031 : 0.017)	0.01	<0.005
	1			0	0.037 (0.024 : 0.013)	<0.007	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位)	試験 圃場	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値 (mg/kg)		
					イソピラザム (<i>Syn</i> : <i>Anti</i>)	Fs	Fa
(有袋)	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.021 (0.014 : 0.007)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.084 (0.057 : 0.027)	0.01	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005

注) ・試験には EC : 乳剤を用いた。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 4 : 後作物残留試験成績 (海外圃場) >

作物名 (栽培形態) (分析部位)	PBI (日)	最大残留値 (mg/kg)		
		イソピラザム	Fs	Y
大麦 (玄麦)	30	<0.01	<0.005	<0.01
	60	<0.01	<0.005~0.031	<0.01
	365	<0.01	<0.005~0.008	<0.01
大麦 (わら)	30	<0.01	0.017~0.054	<0.01
	60	<0.01	0.018~0.052	<0.01~0.04
	365	<0.01	0.008~0.049	<0.01
にんじん (根部)	30	0.01	<0.005	<0.01
	60	<0.01	<0.005	<0.01
	365	<0.01	<0.005	<0.01
にんじん (葉部)	30	<0.01	<0.005	0.02~0.07
	60	<0.01	<0.005	0.03~0.15
	365	<0.01	<0.005	<0.01~0.07
ほうれんそう	30	<0.01	<0.005~0.006	0.01~0.02
	60	<0.01	<0.005~0.015	0.01~0.06
	365	<0.01	<0.005~0.006	<0.01~0.02

PBI : 最終使用から植え付けまでの日数

<別紙 5 : 畜産物残留試験>

飼料への添 加量 (mg/kg/乾燥 重量)	摂取量* (mg/kg 体重/日)	試料	残留値 (µg/g)			
			イソピラザム		イソピラザム+代謝物J	
			平均値	最高値	平均値	最高値
15	0.545	筋肉	<0.01	<0.01	0.02	0.03
		脂肪	<0.01	<0.01	0.02	0.05
		肝臓	0.01	0.01	0.22	0.24
		腎臓	<0.01	<0.01	0.06	0.07
		乳汁	<0.01	<0.01	0.03	0.05
42	1.53	筋肉	<0.01	0.01	0.05	0.06
		脂肪	0.03	0.05	0.07	0.1
		肝臓	0.03	0.04	0.6	0.66
		腎臓	0.01	0.01	0.16	0.17
		乳汁	<0.01	<0.01	0.07	0.14
140	5.09	筋肉	0.02	0.03	0.16	0.21
		脂肪	0.09	0.15	0.28	0.58
		肝臓	0.13	0.17	1.9	2.0
		腎臓	0.03	0.04	0.66	0.68
		乳汁	<0.01	0.02	0.19	0.38

* : 体重 550 kg の乳牛が一日に 20 kg の飼料を摂取するとして算出

<参照>

1. 農薬抄録 イソピラザム (殺菌剤) (平成 21 年 12 月 26 改訂) : シンジエンタ
ジャパン株式会社、未公表
2. SYN520453: Pharmacokinetics in the Rat following Single Oral
Administration of [¹⁴C]-SYN520453 (1 and 75 mg/kg) (GLP) : Charles River
Laboratories、2009 年、未公表
3. SYN520453: The Excretion and Tissue Distribution of [¹⁴C]-SYN520453 in
the Rat Following Single Oral Administration (1 and 75 mg/kg) (GLP) :
Charles River Laboratories、2008 年、未公表
4. SYN520453: The Tissue Depletion of [¹⁴C]-SYN520453 in the Rat Following
Single Oral Administration (1 and 75 mg/kg) (GLP) : Charles River
Laboratories、2008 年、未公表
5. SYN520453: The Biliary Elimination of Total Radioactivity in the Rat
Following Single Oral Administration of [¹⁴C]-SYN520453 (1 and 75 mg/kg)
(GLP) : Charles River Laboratories、2008 年、未公表
6. SYN520453: The Biliary Elimination of Total Radioactivity in the Rat
Following Single Oral Administration of Syn or Anti [¹⁴C]-SYN520453 (2 and
75 mg/kg) (GLP) : Charles River Laboratories、2008 年、未公表
7. SYN520453: Whole Body Autoradiography And Expired Air Study In The Rat
(GLP) : Syngenta Central Toxicology Laboratories、2007 年、未公表
8. SYN520453: The Tissue Distribution and Elimination of [¹⁴C]-SYN520453 in
the Rat Following Multiple Oral Administration (1 mg/kg) (GLP) : Charles
River Laboratories、2008 年、未公表
9. SYN520453: Investigation of the Nature and Identity of Radiolabelled
Metabolites Present in Plasma, Urine, Faeces and Bile Collected from Rats
Following Oral Administration of [¹⁴C]-SYN520453 (GLP) : Charles River
Laboratories、2009 年、未公表
10. SYN520453: Metabolism in Wheat (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's Hill
International Research Centre (英国)、2007 年、未公表
11. SYN520453: Metabolism in Grapes (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's Hill
International Research Centre (英国) 及び、Charles River Laboratories (英
国)、2008 年、未公表
12. SYN520453: Metabolism in Lettuce (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008
年、未公表
13. Route and Rate of Degradation of ¹⁴C-Phenyl-Labelled SYN520453 in Four
Soils Under Aerobic Conditions at 20 °C (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's
Hill International Research Centre (英国) 及び、Syngenta Crop Protection AG
(スイス)、2009 年、未公表

14. SYN520453- Rate and Route of Degradation of [¹⁴C]-Pyrazole Labelled SYN520453 Under Aerobic Laboratory Conditions in One Soil at 20° C (GLP) : Charles River Laboratories、2008年、未公表
15. ¹⁴C-Phenyl Labelled SYN520453-Rate of Degradation in Four Soils (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
16. SYN520453- Rate and Route of Degradation of [¹⁴C]-Pyrazole Labelled SYN520453 under Anaerobic Laboratory Conditions in One Soil at 20° C. : Charles River Laboratories、2008年、未公表
17. Soil Photolysis Study (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre (英国) 2006年、修正報告書 2007、未公表
18. ¹⁴C-Phenyl - SYN520453 Soil Photolysis Study (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre (英国) 2007年、未公表
19. SYN520453 Adsorption/Desorption Properties in Six Soils (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre (英国) 2006年、未公表
20. SYN520453 Hydrolysis of [Pyrazole-5-¹⁴C]-labelled Material under Laboratory Conditions (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2007年、未公表
21. SYN520453 : Aqueous Photolysis in Sterile Buffer and Sterile Natural Water (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre (英国) 2008年、未公表
22. イソピラザム 海外にて実施された作物残留試験、シンジェンタジャパン 2006～2008年、未公表
23. SYN520453 : Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2007年、未公表
24. SYN520453 : Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
25. SYN 534969 (Pure Syn), SYN 534968 (Pure Anti) and SYN 520453 (50% Syn:50% Anti) : Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
26. SYN520453 : Acute Dermal Toxicity Study in the Rat (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2007年、未公表
27. SYN520453 : 4 Hour Acute Inhalation Toxicity Limit Study In The Rat (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
28. CSCD465008—Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
29. CSCD459488—Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表

30. SYN520453 : Acute Oral (Gavage) Neurotoxicity Study in Rats (GLP対応) : Harlan Laboratories Ltd. (former RCC Ltd) (スイス)、2009年、未公表
31. SYN520453 : Primary Eye Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2006年、未公表
32. SYN520453 : Primary Skin Irritation Study in Rabbits (4-Hour Semi-Occlusive Application) (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2007年、未公表
33. SYN520453 : Skin Sensitisation (Local Lymph Node Assay In The Mouse) (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
34. SYN520453 : 90 Day Dietary Toxicity Study In Rats (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2007年、未公表
35. SYN520453—SYN520453 (89.5% Syn : 6.9% Anti) , SYN520453 (63.3% Syn : 27.5% Anti) -13 Week (GLP 対応) : Charles River Laboratories、2009年、未公表
36. SYN520453 : 28 Day Dietary Toxicity Study In Rats KR1661/Regulatory/Report (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2007年、未公表
37. SYN520453 : 28 Day Dietary Toxicity Study In Rats KR1579/Technical Toxicology/Report (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2007年、未公表
38. SYN520453 : 90 Day Dietary Toxicity Study In Dogs (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2007年、未公表
39. SYN520453 : 13-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Dog (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
40. SYN520453 : 90 Day Neurotoxicity (Dietary) Study in the Rat (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd. (former RCC Ltd) (スイス)、2009年、未公表
41. CSCD465008 : A 28-Day Oral (Dietary) Toxicity Study in Wistar Rats (GLP 対応) : WIL Research Laboratories (米国)、2008年、未公表
42. CSCD459488 : 28 Day Dietary Toxicity Study (GLP 対応) : Charles River Laboratories、2009年、未公表
43. SYN520453 : 52-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Beagle Dog (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
44. SYN520453 : 2 Year Dietary Toxicity And Carcinogenicity Study In Rats (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2008年、未公表
45. SYN520453 : 80 Week Dietary Carcinogenicity Study In The Mouse (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2008年、未公表
46. SYN520453 : Multigeneration Reproduction Toxicity Study In Rats (GLP 対

- 応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2008年、未公表
47. SYN520453 : Prenatal Developmental Toxicity Study In Rats (GLP対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2008年、未公表
 48. SYN520453 (63.3% Syn : 27.5% Anti) : Prenatal Developmental Toxicity Study in the Han Wistar Rat (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
 49. SYN520453—Dose Range—Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in the Himalayan Rabbit (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
 50. SYN520453 : —Second Dose Range—Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in the Himalayan Rabbit (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
 51. SYN520453—A Dose Range—Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits (GLP 対応) : WIL Research Laboratories (米国)、2008年、未公表
 52. SYN520453—A Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits (GLP 対応) : WIL Research Laboratories (米国)、2008年、未公表
 53. SYN520453 : Bacterial Mutation Assay in *S.typhimurium* and *E.coli* (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
 54. SYN520453 : Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
 55. Isopyrazam Technical : Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2010年、未公表
 56. SYN520453 : L5178Y TK +/- Mouse Lymphoma Mutation Assay (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
 57. SYN520453 : Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK^{+/+}) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
 58. SYN520453 : *IN VITRO* CYTOGENETIC ASSAY IN HUMAN LYMPHOCYTES (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
 59. SYN520453 : Chromosome Aberration Study in Human Lymphocytes (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
 60. SYN520453 : In Vivo Rat Liver Unscheduled DNA Synthesis Assay (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
 61. SYN520453 : Rat Bone Marrow Micronucleus Test (GLP 対応) : Syngenta

- Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
62. CSCD465008 : Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2008年、未公表
 63. CSCD465008 : Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK^{+/+}) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
 64. CSCD465008 : Chromosome Aberration Study in Human Lymphocytes *In Vitro* (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
 65. CSCD459488 : Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2008年、未公表
 66. CSCD459488 : Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK^{+/+}) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
 67. CSCD459488 : Chromosome Aberration Study in Human Lymphocytes *In Vitro* (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
 68. Isopyrazam—14 Day Dietary Liver Mode of Action Study in Rats (GLP 対応) : Charles River Laboratories、2011年、未公表
 69. Isopyrazam— Enzyme and DNA Synthesis Induction in Cultured Female Rat Hepatocytes : CXR Biosciences (英国)、2011年、未公表
 70. Isopyrazam— Enzyme and DNA Synthesis Induction in Cultured Female Human Hepatocytes : CXR Biosciences (英国)、2011年、未公表
 71. Isopyrazam—Uterotrophic Assay in Ovariectomized Wistar Hanover Rats (GLP 対応) : WIL Research Laboratories (米国)、2011年、未公表
 72. Isopyrazam—Stably Transfected Human Estrogen Receptor Alpha Transcriptional Activation Assay (GLP 対応) : Cee Tox (英国)、2011年、未公表
 73. SYN520453 (49.5% Syn:48.7% Anti), SYN534969 & SYN534968 28 Day Comparative Study In The Rat KR1662/Regulatory/Report (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2007年、未公表
 74. JMPR: "ISOPYRAZAM", Pesticide residues in food - 2011. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and WHO the Core Assessment Group. P165-187(2011)
 75. US EPA : Isopyrazam ; Human Health Risk Assesment for the establishment of a Tolerance for Isopyrazam(SYN52043) Fungicide in/on Imported Banana.

PC Code: 129222. Petition 9E7606. DP Barcode:392681(2011)

76. EFSA : Setting of new MRLs for isopyrazam in several cereals and food commodities of animal origin. 8(9)1975:(2010)
77. EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance isopyrazam, *EFSA Journal* (2012) 10(3), 2600.
78. 食品健康影響評価について（平成 23 年 10 月 6 日付け厚生労働省発食安 1006 第 14 号）
79. イソピラザム 海外にて実施された作物残留試験（バナナ）、シンジェンタジャパン 2007～2010 年、未公表

**イソピラザムに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
についての御意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成24年10月16日～平成24年11月14日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要*	専門調査会の回答
<p>【意見1】 整理された資料に基づき以下の意見を述べさせていただきます。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ADI 値は妥当と思われず。 2. 当該農薬は難分解性物質の性状を示しております。このような難しい物質が肝細胞線種を誘発するというラットでの実験成績はかなり憂慮すべきことと感じます。 3. 即ち、我が国の一般市民における肝細胞線種の誘発が多くなっている原因は全く分かりません。発癌試験のデータに基づけば、用量的にはヒトへの影響は無さそうに思えるのですが、ヒトの感受性はラットの100万倍以上と言われております。従いまして、行政側としては、当該農薬の使用法に工夫をもって、一般市民への無差別な曝露を防ぐよう方策を考えて欲しいのです。 	<p>【回答1】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ～3. について 御意見ありがとうございます。農薬専門調査会では、今回設定した ADI に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。 いただいた御意見はリスク管理にも関係するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省及び農林水産省に伝えます。

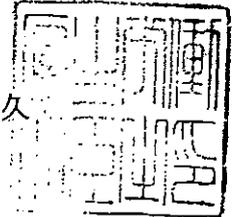
※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。



厚生労働省発食安0220第6号
平成25年2月20日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮問書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

イプフェンカルバゾン

平成25年3月11日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成25年2月20日付け厚生労働省発食安0220第6号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくイプフェンカルバゾンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

イプフェンカルバゾン

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録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、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：イプフェンカルバゾン [Ipfencarbazone (ISO)]

(2) 用途：除草剤

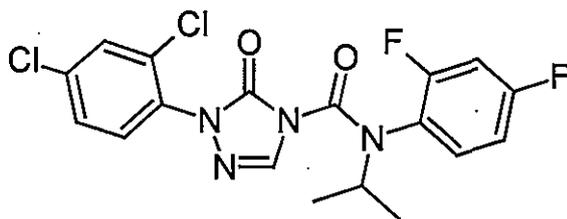
トリアゾリノン系除草剤である。作用機構は植物体内での超長鎖脂肪酸の生合成を阻害することによるものと考えられている。

(3) 化学名：

1-(2,4-dichlorophenyl)-2',4'-difluoro-1,5-dihydro-*N*-isopropyl-5-oxo-4*H*-1,2,4-triazole-4-carboxanilide (IUPAC)

1-(2,4-dichlorophenyl)-*N*-(2,4-difluorophenyl)-1,5-dihydro-*N*-(1-methylethyl)-5-oxo-4*H*-1,2,4-triazole-4-carboxamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{18}H_{14}Cl_2F_2N_4O_2$
分子量	427.23
水溶解度	0.515 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 3.0$ (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。

国内での使用方法

(1) 2.5%イプフェンカルバゾン粒剤

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	イプフェンカルバゾンを含む農薬の総使用回数
水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ	移植直後～ ノビエ2.5葉期 ただし、 移植後30日まで	砂壤土～ 埴土	1kg/10a	1回	湛水 散布	近畿・中国・ 四国の普通 期栽培地帯	2回以内

(2) 5.0%イプフェンカルバゾン・18.0%プロモブチド・1.5%ベンスルフロンメチル粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	イプフェンカルバゾンを含む農薬の総使用回数
水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ ミズガヤツリ (東北) ウリカワ クログワイ (東北) ヒルムシロ セリ	移植直後～ ノビエ2.5葉期 ただし、 移植後30日まで	砂壤土～ 埴土	小包装 (パック) 10個 (500g) /10a	1回	水田に小包装 (パック)のまま 投げ入れる	北海道 東北	2回以内

(3) 5.0%イプフェンカルバゾン・18.0%プロモブチド・1.4%ベンスルフロロンメチルフロアブル

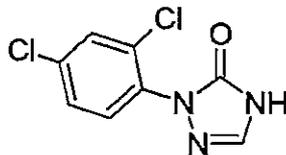
作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	イプフェンカルバゾンを含む農薬の総使用回数
水稲	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ ミズガヤツリ (東北) ウリカワ クログワイ (東北) オモダカ (東北) ヒルムシロ セリ	移植時	砂壌土～ 埴土	500mL /10a	1回	田植同時 散布機で 施用	北海道 東北	2回以内
		移植直後～ ノビエ2.5葉期 ただし、 移植後30日まで				原液 湛水 散布		

3. 作物残留試験

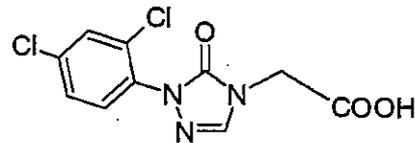
(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

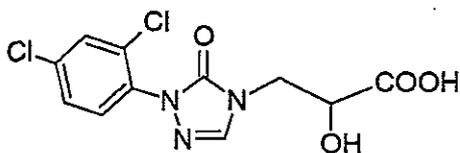
- ・イプフェンカルバゾン
- ・2-(2,4-ジクロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (以下、代謝物Bという)
- ・2-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-オキシ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]酢酸 (以下、代謝物Nという)
- ・3-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-オキシ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2-ヒドロキシプロパン酸 (以下、代謝物Mという)



【代謝物B】



【代謝物N】



【代謝物M】

②分析法の概要

イプフェンカルバゾン（親化合物）、代謝物 B 及び代謝物 N：

試料からアセトンで抽出し、スチレンジビニルベンゼン共重合体 (PLS-2) カラム等を用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、ヘキサンで分配する。ヘキサン層をシリカゲルカラムで精製し、イプフェンカルバゾンをガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。水層は塩酸酸性酢酸エチルに転溶し、ジアゾメタンでメチル化した後、シリカゲルカラム及びフロリジルカラムで精製し、代謝物 B 及び代謝物 N をガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

代謝物 M (グルコース抱合体を含む)：

試料からアセトンで抽出し、酢酸エチルで洗浄した後、塩酸を加えて加水分解する。C₁₈ カラム及び強塩基性陰イオン交換体 (MAX) カラムを用いて精製した後、LC-MS/MS で定量する。

定量限界：

・イプフェンカルバゾン	0.005～0.01 ppm
・代謝物 B	0.005～0.01 ppm
・代謝物 N	0.005～0.01 ppm
・代謝物 M	0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留性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^{注1)}及び生物濃縮係数 (BCF : Bioconcentration Factor) から、以下のとおり魚介類中の推定残留量を算出した。

(1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田においてのみ使用されることから、イプフェンカルバゾンの水田 PECtier2^{注2)}を算出したところ、0.098ppb 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 3.0 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 76 と算出された。

(3) 推定残留量

(1) 及び(2)の結果から、イプフェンカルバゾンの水産動植物被害予測濃度：0.098ppb、BCF：76とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.098 \text{ ppb} \times (76 \times 5) = 37.2 \text{ ppb} \approx 0.037 \text{ ppm}$$

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号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたイプフェンカルバゾ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：0.0995 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1年間

安全係数：100

ADI：0.00099 mg/kg 体重/day

ラット発がん性試験において、膀胱移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発生頻度が増加したが、メカニズム試験等の結果より、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、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

イプフェンカルバゾンとする。

作物残留試験において、イプフェンカルバゾン、代謝物B、代謝物N及び代謝物Mの分析が行われているが、代謝物B、代謝物N及び代謝物Mはいずれの試験においても定量限界未

満であることから、規制対象として代謝物 B、代謝物 N 及び代謝物 M を含めないこととした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてイプフェンカルバゾン（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イプフェンカルバゾンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1 日当たり摂取する農薬の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	24.7
幼小児 (1~6 歳)	42.2
妊婦	19.5
高齢者 (65 歳以上)	24.6

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

イプフェンカルバゾン作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【イプフェンカルバゾン/代謝物B/代謝物N/代謝物M】
稲 (玄米)	2	2.5%粒剤	散布 1kg/10a	2回	108日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					84日	圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/<0.01
稲 (玄米)	2	5%7077 [®] 液	原液散布 500mL/10a	2回	108日	圃場A : <0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					84日	圃場B : <0.01/<0.01/<0.01/<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。

農薬名

イプフェンカルバゾン

(別紙2)

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.05		申			<0.01, <0.01/<0.01,<0.01
魚介類	0.04		申			推:0.037

「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。
 「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

(別紙3)

イプフェンカルバゾン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米(玄米をいう。)	0.05	9.3 ¹	4.9 ¹	7.0 ¹	9.4 ¹
魚介類	0.04	3.8 ¹	1.7 ¹	3.8 ¹	3.8 ¹
計		13.0 ¹	6.6 ¹	10.7 ¹	13.2 ¹
ADI比(%)		24.7 ¹	42.2 ¹	19.5 ¹	24.6 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23年 8月 9日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定
依頼（新規：水稻）
- 平成23年10月 6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24年10月29日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響
評価について通知
- 平成25年 2月20日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成25年 2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・食品担当主任研究員
- 延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 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 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・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
- 宮井 俊一 一般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薬物動態学分野准教授
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

イプフェンカルバゾン

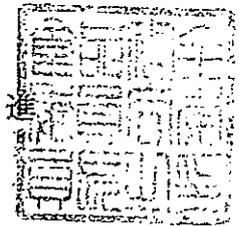
食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.05
魚介類	0.04



府食第952号
平成24年10月29日

厚生労働大臣
三井 辨雄 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成23年10月6日付け厚生労働省発食安1006第15号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたイプフェンカルバゾンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添1のとおりです。

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

記

イプフェンカルバゾンの一日本摂取許容量を0.00099 mg/kg体重/日と設定する。

農薬評価書

イプフェンカルバゾン

2012年10月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 吸収.....	8
(2) 分布.....	9
(3) 代謝.....	11
(4) 排泄.....	12
2. 植物体内運命試験.....	14
(1) 水稻.....	14
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	16
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	17
(3) 土壌吸脱着試験.....	19
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験.....	19
(2) 水中光分解試験.....	20
5. 土壌残留試験.....	21
6. 作物等残留試験.....	21
(1) 作物残留試験.....	21
(2) 魚介類における最大推定残留値.....	21
(3) 推定摂取量.....	21
7. 一般薬理試験.....	22
8. 急性毒性試験.....	22

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23
10. 亜急性毒性試験	24
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	24
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	25
(3) 28日間亜急性毒性試験(代謝物N、ラット)	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	26
(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)	26
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	27
(3) 2年間発がん性試験(ラット)	28
(4) 18か月間発がん性試験(マウス)	30
12. 生殖発生毒性試験	31
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	31
(2) 発生毒性試験(ラット)	32
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	32
13. 遺伝毒性試験	33
14. その他の試験	34
(1) 膀胱の細胞増殖活性の検索(ラット)	34
(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験(ラット)	35
III. 食品健康影響評価	36
・別紙1: 代謝物/分解物略称	40
・別紙2: 検査値等略称	41
・別紙3: 作物残留試験成績	43
・参照	44

<審議の経緯>

- 2011年 8月 9日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：水稲）
- 2011年 10月 6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1006第15号）、関係書類の接受（参照1～46）
- 2011年 10月 13日 第403回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 3月 7日 第15回農薬専門調査会評価第一部会
- 2012年 8月 24日 第85回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 9月 10日 第446回食品安全委員会（報告）
- 2012年 9月 11日 から10月10日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 10月 24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
- 2012年 10月 29日 第451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>

(2012年6月30日まで) (2012年7月1日から)

小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常

*: 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	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

(2012年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲
泉 啓介
上路雅子
小野 敦
川口博明
桑形麻樹子
腰岡政二
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
永田 清
長野嘉介
根岸友恵
根本信雄
八田稔久
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
森田 健
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

<第85回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

要 約

トリアゾリノン系除草剤「イプフェンカルバゾン」(CAS No. 212201-70-2)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)、植物体内運命(水稻)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(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。

各種毒性試験結果から、イプフェンカルバゾン投与による影響は、主に血液(メトヘモグロビン血症、溶血性貧血等)、肝臓(小葉中心性肝細胞脂肪化:ラット、小葉中心性肝細胞好酸性変化:イヌ、等)及び膀胱(粘膜上皮過形成等)に認められた。繁殖能への影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラット発がん性試験において、膀胱移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発生頻度の増加が認められたが、メカニズム試験等の結果より、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の0.0995 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0.00099 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

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：イプフェンカルバゾン

英名：ipfencarbazone

3. 化学名

IUPAC

和名：1-(2,4-ジクロロフェニル)-2',4'-ジフルオロ-1,5-ジヒドロ-*N*-イソプロピル-5-オキソ-4*H*-1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサニリド

1-(2,4-ジクロロフェニル)-*N*-(2,4-ジフルオロフェニル)-*N*-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-5-オキソ-4*H*-1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサミド

英名：1-(2,4-dichlorophenyl)-2',4'-difluoro-1,5-dihydro-*N*-isopropyl-5-oxo-4*H*-1,2,4-triazole-4-carboxanilide

1-(2,4-dichlorophenyl)-*N*-(2,4-difluorophenyl)-*N*-isopropyl-1,5-dihydro-5-oxo-4*H*-1,2,4-triazole-4-carboxamide

CAS (No. 212201-70-2)

和名：1-(2,4-ジクロロフェニル)-*N*-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,5-ジヒドロ-*N*-(1-メチルエチル)-5-オキソ-4*H*-1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサミド

英名：1-(2,4-dichlorophenyl)-*N*-(2,4-difluorophenyl)-1,5-dihydro-*N*-(1-methylethyl)-5-oxo-4*H*-1,2,4-triazole-4-carboxamide

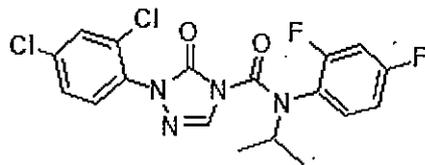
4. 分子式

$C_{18}H_{14}Cl_2F_2N_4O_2$

5. 分子量

427.23

6. 構造式



7. 開発の経緯

イプフェンカルバゾンとは、北興化学工業株式会社により開発されたトリアゾリノン系除草剤であり、作用機構は植物体内での脂肪の生合成を阻害することによるものと考えられている。今回、農薬取締法に基づく新規登録申請（水稻）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]は、イプフェンカルバゾンの 2,4-ジクロロフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[chl- ^{14}C] イプフェンカルバゾン」という。）、2,4-ジフルオロフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[flu- ^{14}C] イプフェンカルバゾン」という。）及びトリアゾール環の 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri- ^{14}C] イプフェンカルバゾン」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イプフェンカルバゾンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[chl- ^{14}C] イプフェンカルバゾン又は [flu- ^{14}C] イプフェンカルバゾンを 2 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、血中濃度推移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。

標識位置、用量及び雌雄にかかわらず、血漿及び全血中放射能濃度は速やかに上昇し、 $T_{1/2}$ は 23.7~93.0 時間であった。消失は一次反応式に従った。（参照 1、2）

表 1 薬物動態学的パラメータ

標識体		[chl- ^{14}C] イプフェンカルバゾン				[flu- ^{14}C] イプフェンカルバゾン			
		2		100		2		100	
投与量 (mg/kg 体重)		2		100		2		100	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	T_{\max} (hr)	6	2	6	12	6	6	12	24
	C_{\max} ($\mu\text{g eq./g}$)	0.662	0.677	21.0	22.9	0.946	1.22	11.3	21.5
	$T_{1/2}$ (hr)	37.4	37.8	23.7	26.3	42.0	47.0	37.5	38.4
	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr \cdot $\mu\text{g eq./g}$)	23.5	26.1	670	1,020	48.7	70.7	835	1,680
全血	T_{\max} (hr)	6	2	24	24	2	2	24	24
	C_{\max} ($\mu\text{g eq./g}$)	6.51	6.53	42.1	54.3	1.51	1.91	18.5	33.3
	$T_{1/2}$ (hr)	93.0	63.2	67.7	64.1	83.0	70.1	87.5	68.7
	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr \cdot $\mu\text{g eq./g}$)	338	377	4,430	5,490	137	162	2,540	3,820

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]より得られた投与後 48 時間の胆汁中排泄率、尿中排泄率及び残部体組織での残存率を合算して推定された吸収率は、低用量投与群で

約 88~91%、高用量投与群で約 32~40%であり、低用量群の方が高かった。雌雄の差は小さかった。(参照 1, 3)

(2) 分布

Fischer ラット (一群雌雄各 3 又は 4 匹) に、[chl-¹⁴C] イプフェンカルバゾン、[flu-¹⁴C] イプフェンカルバゾン又は[tri-¹⁴C] イプフェンカルバゾ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。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

[chl-¹⁴C] イプフェンカルバゾン又は[flu-¹⁴C] イプフェンカルバゾン投与後の T_{max} に相当する投与後 6 時間 (低用量) 及び 12 時間 (高用量) では、多くの組織に放射能が分布したが、168 時間までには減少した。いずれの標識体及び用量でも高い放射能濃度が認められた組織は、赤血球、全血、脾臓、肝臓、腎臓及び肺であった。雌雄差は認められなかった。

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg体重)	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	投与 168 時間後
[chl- ¹⁴ C] イプフェンカルバゾン	2	雄	赤血球(11.4)、消化管 ²⁾ (9.55)、血液(6.10)、骨髄(3.21)、腎臓(3.06)、肝臓(2.90)、肺(2.20)、脾臓(1.86)、リンパ節(1.72)、副腎(1.61)	赤血球(1.53)、血液(0.948)、脾臓(0.416)、肝臓(0.287)、腎臓(0.240)、肺(0.228)、膀胱(0.195)、骨髄(0.112)、心臓(0.070)、下垂体(0.067)
		雌	赤血球(10.9)、消化管(7.08)、血液(5.89)、骨髄(3.31)、肝臓(3.15)、リンパ節(2.35)、肺(2.10)、脾臓(1.84)、脂肪組織(1.83)、副腎(1.65)	赤血球(1.98)、血液(1.16)、脾臓(0.678)、肝臓(0.338)、肺(0.290)、腎臓(0.264)、膀胱(0.196)、骨髄(0.142)、心臓(0.095)、卵巣(0.089)
	100	雄	消化管(519)、赤血球(51.7)、肝臓(33.9)、腎臓(32.9)、血液(31.8)、カーカス ¹⁾ (31.0)、膀胱(20.6)、リンパ節(16.6)、骨髄(15.0)、心臓(14.7)	赤血球(33.0)、血液(17.1)、脾臓(10.2)、腎臓(3.96)、肝臓(3.58)、肺(2.86)、下垂体(2.51)、膀胱(1.72)、骨髄(1.60)、副腎(1.14)
		雌	消化管(497)、赤血球(55.2)、肝臓(40.5)、血液(36.9)、脾臓(30.6)、リンパ節(28.9)、脂肪組織(28.5)、カーカス(26.9)、骨髄(22.4)、副腎(20.8)	赤血球(39.7)、血液(21.9)、脾臓(12.2)、肺(4.44)、肝臓(4.43)、腎臓(4.39)、骨髄(3.05)、下垂体(2.22)、心臓(2.14)、卵巣(1.73)
[flu- ¹⁴ C] イプフェンカルバゾン	2	雄	消化管(9.85)、腎臓(2.16)、血漿(1.38)、リンパ節(1.37)、血液(1.22)、膀胱(1.19)、赤血球(1.02)、脂肪組織(0.791)、肺(0.608)、肝臓(0.554)	赤血球(0.646)、血液(0.537)、肝臓(0.201)、肺(0.150)、腎臓(0.149)、膀胱(0.139)、血漿(0.116)、脾臓(0.077)、副腎(0.074)、心臓(0.068)

¹⁾ 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。以下同じ。

標識体	投与量 (mg/kg体重)	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	投与 168 時間後
	100	雌	消化管(7.60)、リンパ節(1.65)、 血漿(1.54)、血液(1.46)、脂肪 組織(1.22)、皮膚(1.04)、腎臓 (0.975)、膀胱(0.954)、赤血球 (0.896)、骨髓(0.746)	赤血球(0.765)、血液(0.597)、 肝臓(0.225)、腎臓(0.185)、血 漿(0.178)、肺(0.176)、膀胱 (0.154)、副腎(0.132)、卵巢 (0.124)、脾臓(0.117)
		雄	消化管(670)、肝臓(29.3)、カ ーカス(28.8)、血液(22.7)、血 漿(22.2)、赤血球(21.5)、腎臓 (20.0)、リンパ節(19.7)、膀胱 (19.6)、脂肪組織(12.9)	赤血球(19.4)、血液(11.9)、肺 (3.19)、肝臓(2.65)、膀胱 (2.45)、脾臓(2.38)、血漿 (2.24)、腎臓(2.05)、副腎 (2.05)、心臓(1.83)
		雌	消化管(564)、血漿(31.3)、肝 臓(28.8)、血液(26.6)、リンパ 節(26.1)、カーカス(26.1)、脂 肪組織(23.1)、赤血球(16.1)、 膀胱(13.2)、副腎(12.9)	赤血球(26.8)、血液(14.6)、肺 (4.57)、血漿(4.08)、膀胱 (3.18)、肝臓(3.07)、脾臓 (3.02)、副腎(2.96)、腎臓 (2.96)、心臓(2.74)
[tri- ¹⁴ C] イプフ エンカ ルバゾ ン	2	雄		肺(0.463)、肝臓(0.231)、赤血 球(0.175)、副腎(0.162)、皮膚 (0.160)、腎臓(0.157)、下垂体 (0.139)、胸腺(0.130)、甲状腺 (0.123)、脾臓(0.116)
		雌		肺(0.749)、肝臓(0.265)、腎臓 (0.202)、胸腺(0.190)、副腎 (0.184)、赤血球(0.169)、下 垂体(0.156)、脾臓(0.154)、膵 臓(0.138)、心臓(0.136)
	100	雄		肝臓(6.30)、肺(4.90)、赤血球 (3.81)、腎臓(3.60)、副腎 (3.09)、胸腺(2.71)、膀胱 (2.60)、脾臓(2.34)、下垂体 (2.25)、皮膚(2.23)
		雌		肺(5.77)、肝臓(4.26)、赤血球 (3.38)、腎臓(3.22)、胸腺 (2.82)、副腎(2.62)、骨髓 (2.50)、膀胱(2.31)、脾臓 (2.26)、下垂体(2.24)

¹⁾ 2 mg/kg 体重投与群では投与 6 時間後、100 mg/kg 体重投与群では投与 12 時間後。

²⁾ 消化管は、内容物を含む測定値。

反復投与による体内蓄積性を検討するため、[chl-¹⁴C] イプフェンカルバゾン又は[flu-¹⁴C] イプフェンカルバゾンを低用量で 14 日間反復投与した場合の血漿中放射能濃度について、単回投与後の血漿中濃度データ [1. (1) ①] を用いてシミュレートされた (WinNonlin 6.1)。

その結果、反復投与後 168 時間の血漿中放射能濃度は、単回投与時に比べ、[chl-¹⁴C] 標識体で 1.0~1.2 倍、[flu-¹⁴C] 標識体で 1.3~1.6 倍程度と予測されたこ

とから、反復投与による蓄積性はないと考えられた。(参照 1、2、4)

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (4)①]及び胆汁中排泄試験[1. (4)②]で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 3 に示されている。

尿中代謝物組成は標識体間で異なったが、顕著な性差や用量による相違は認められなかった。[chl-¹⁴C] 標識体では G、B-グルクロン酸抱合体、C 及び F が、[flu-¹⁴C] 標識体では K、I 及び J が、[tri-¹⁴C] 標識体では B-グルクロン酸抱合体及び C が比較的多く認められた。親化合物はほとんど検出されなかった。

糞中の代謝物は、標識位置にかかわらず各用量で類似し、顕著な性差も認められなかった。親化合物のほか、主に E が検出された。

胆汁中からは、少量の B 及び D が検出された。親化合物は検出されなかった。

イプフェンカルバゾンの主要代謝経路の一つは、カルバモイル部位で代謝物 B 及びジフルオロアニリン部位に開裂する経路であり、B はその後、水酸化、硫酸抱合体化、グルクロン酸抱合体化、メルカプトール酸抱合体の生成及びこれらの組み合わせによる代謝反応を受けて、主に尿を經由して排泄された。さらに、トリアゾール環 3 位の炭素は、トリアゾール環開裂に伴い、主に二酸化炭素にまで代謝され、呼気から排泄された。一方、ジフルオロアニリン部位はその後、水酸化、アセチル化、硫酸抱合体化及びこれらの組み合わせによる代謝反応を受けて、尿を經由して排泄された。その他に、イプフェンカルバゾンのジクロロフェニル環が水酸化及びグルタチオン抱合体化を受けた後、グルタチオン部位が S-メチル化体にもまで変換され(代謝物 E)、糞を經由して排泄される経路も考えられた。(参照 1、3、4)

表 3 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg体重)	性別	試料	イプフェンカルバ ゾン	代謝物
[chl- ¹⁴ C] イプフェンカルバ ゾン	2	雄	尿	0.53	B-グルクロン酸抱合体(6.68)、F(5.39)、G(4.68)、 B-硫酸抱合体(4.13)、C(4.00)、B(2.64)、E(0.78)
			糞	4.13	E(7.76)、B(1.32)
			胆汁	-	D(5.15)、B(2.23)
		雌	尿	0.46	G(9.85)、B-グルクロン酸抱合体(8.02)、C(7.75)、 F(5.95)、B(3.16)、B-硫酸抱合体(1.99)、E(1.11)
			糞	3.79	E(8.95)
			胆汁	-	D(5.00)、B(2.33)

	100	雄	尿	-	B-グルクロン酸抱合体(4.91)、B-硫酸抱合体(2.61)、G(2.28)、F(1.80)、B(1.70)、C(0.98)、E(0.47)
			糞	60.1	E(2.42)
			胆汁	-	D(2.43)、B(1.18)
		雌	尿	-	B-グルクロン酸抱合体(7.58)、G(3.80)、C(2.86)、F(2.32)、B(2.05)、B-硫酸抱合体(1.66)
			糞	58.0	E(3.07)
			胆汁	-	D(2.19)、B(1.43)
[flu- ¹⁴ C] イブフェンカルバゾン	2	雄	尿	-	K(9.26)、I(7.58)、J(6.20)、H(1.89)
			糞	3.48	E(7.67)
			胆汁	-	D(5.60)
		雌	尿	-	K(8.71)、I(8.14)、J(5.07)、H(1.24)
			糞	3.99	E(7.04)
			胆汁	-	D(3.52)
	100	雄	尿	-	K(3.49)、I(3.20)、J(2.52)、H(1.05)
			糞	61.9	E(2.74)
			胆汁	-	D(2.57)
		雌	尿	-	I(3.88)、K(3.83)、J(2.77)、H(1.03)、E(0.24)
			糞	49.0	E(2.58)
			胆汁	-	D(0.93)
[tri- ¹⁴ C] イブフェンカルバゾン	2	雄	尿	-	B-グルクロン酸抱合体(7.25)、B-硫酸抱合体(4.67)、C(4.21)、B(3.00)
			糞	3.96	E(8.79)
		雌	尿	-	B-グルクロン酸抱合体(7.97)、C(6.02)、B(3.13)、B-硫酸抱合体(2.12)
			糞	2.23	E(6.94)
	100	雄	尿	0.25	B-グルクロン酸抱合体(5.01)、B-硫酸抱合体(2.97)、B(1.86)、C(0.81)
			糞	56.0	E(2.26)
		雌	尿	-	B-グルクロン酸抱合体(5.98)、B(2.27)、C(1.54)、B-硫酸抱合体(1.26)
			糞	62.5	E(1.75)

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[chl-¹⁴C] イブフェンカルバゾン、[flu-¹⁴C] イブフェンカルバゾン又は[tri-¹⁴C] イブフェンカルバゾン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 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 4 に示されている。

尿及び糞への排泄率は、いずれの標識体においても低用量群では尿中が糞中より多く、高用量では糞中が尿中より多い傾向であった。[tri-¹⁴C] イブフェンカル

バゾン投与群においては、投与後 168 時間までに呼気に $^{14}\text{CO}_2$ として 7.93~25.6%TAR の排泄が認められた。投与後 168 時間の体内残留放射能は、標識位置及び雌雄にかかわらず低用量群で 2.74~5.85%TAR、高用量群で 1.38~2.54%TAR であった。(参照 1、4)

表 4 投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

標識体	[chl- ^{14}C] イプフェンカルバゾン				[flu- ^{14}C] イプフェンカルバゾン				[tri- ^{14}C] イプフェンカルバゾン			
	2 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	63.0	67.6	26.9	25.8	63.9	66.3	25.6	38.8	44.5	44.9	21.3	19.3
糞	29.4	24.2	67.4	67.0	26.3	23.9	69.4	54.7	21.6	15.7	61.5	65.6
呼気	-	-	-	-	-	-	-	-	19.5	25.6	8.82	7.93
ケージ洗液	1.79	1.04	0.67	0.44	2.16	1.78	0.62	0.77	0.40	0.52	0.55	0.30
総排泄量	94.2	92.8	94.9	93.2	92.4	91.9	95.7	94.2	86.0	86.7	92.1	93.2
消化管#	0.23	0.36	0.11	0.09	0.10	0.15	0.07	0.11	0.18	0.28	0.09	0.09
カーカス	4.41	5.85	1.68	2.05	2.74	3.72	1.38	2.54	4.48	4.72	1.86	1.53
総計	98.9	99.0	96.7	95.4	95.2	95.8	97.1	96.9	90.7	91.7	94.1	94.8

#: 消化管内容物を含む -: 試料採取なし

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット(一群雌雄各 3 又は 4 匹)に、[chl- ^{14}C] イプフェンカルバゾン又は [flu- ^{14}C] イプフェンカルバゾ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 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与された放射能は、両標識体とも主に胆汁及び尿中の両経路から排泄された。胆汁中への排泄率は、低用量群で 31.5~37.2%TAR 認められ、高用量群の 13.6~15.0%TAR に比べ高かった。雌雄の差は僅かであった。(参照 1、3)

表5 投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

標識体	[chl- ¹⁴ C] イブフェンカルバゾン				[flu- ¹⁴ C] イブフェンカルバゾン			
	2 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	36.7	31.5	13.6	15.0	37.2	32.3	13.9	14.1
尿	40.3	42.8	14.6	19.1	46.2	51.2	15.2	22.0
糞	3.46	3.43	59.9	52.9	7.44	5.85	57.0	54.8
ケージ洗浄液	0.81	1.02	0.54	0.46	0.81	1.20	0.40	0.57
総排泄量	81.3	78.7	88.7	87.4	91.7	90.0	86.5	91.5
消化管#	1.87	2.53	2.21	2.15	0.21	0.34	5.87	1.41
カーカス	10.7	14.5	4.50	6.39	6.27	7.14	2.66	3.84
総計	93.9	95.8	95.4	96.0	98.1	97.5	95.0	96.7

: 消化管内容物を含む

③ 腸肝循環

胆汁中排泄試験[1. (4)②]及び尿及び糞中排泄試験[1. (4)①]における投与後48時間の尿中排泄率を比較すると、胆汁中排泄試験の方が低かった。これは、胆汁中に排泄された放射能の一部が腸管から再吸収されて、尿中に排泄されたためと推察され、イブフェンカルバゾンの体内動態において腸肝循環が部分的に関与することが示唆された。(参照1、3)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

ポット栽培したイネ(品種:コシヒカリ)に、[chl-¹⁴C] イブフェンカルバゾン又は[flu-¹⁴C] イブフェンカルバゾンを用いて調製した2.5%粒剤(w/w)を1.25 mg ai/ポット(最大慣行施用量の250 g ai/ha相当)の用量で、幼苗移植直後及び移植14日後に田面水施用した。施用71日後(中間採取期)に茎葉部を、施用111日後(登熟期)に玄米、籾殻及び稲わらを採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表6に、[chl-¹⁴C] イブフェンカルバゾン処理後の各試料中代謝物は表7に示されている。

残留放射能濃度は、登熟期における玄米(可食部)で低く、籾殻及び稲わらでは高い濃度が認められた。標識位置の比較では、いずれの試料においても[chl-¹⁴C]標識体の方が[flu-¹⁴C]標識体に比べて2倍以上高かった。

[chl-¹⁴C] イブフェンカルバゾン処理後の試料中に認められた10%TRR以上の主要代謝物は、玄米中のN、稲わら中のN、B及びM-グルコース抱合体であった。中間採取時の茎葉からは、B、N及びM-グルコース抱合体が10%TRRを超えて検出された。[flu-¹⁴C] イブフェンカルバゾン処理後の稲わら及び中間採取茎葉部において10%TRRを超える代謝物は認められなかった。玄米では抽出液中

の残留放射能レベルが低く分析できなかった。

イプフェンカルバゾンの水稻中における主要代謝経路は、Bへの加水分解とそれに続くアラニン抱合(L)、さらにそのアミノ基の酸化(M)であった。Mは糖抱合化反応を受けてグルコース抱合体を生成するか、又はさらに酸化されてNを生成するものと考えられた。また、イプフェンカルバゾン由来の放射能は、リグニン、ヘミセルロースなどの植物体構成成分に取り込まれ、結合型残留物を形成すると考えられた。(参照1、5)

表6 各試料中の残留放射能分布

収穫時期	標識体	試料	溶媒抽出液		ソックスレー抽出液		固形物残渣		総残留放射能 mg/kg
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
中間採取期	[chl- ¹⁴ C] イプフェンカルバゾン	茎葉部	0.358	87.2	0.008	2.02	0.044	10.7	0.411
	[flu- ¹⁴ C] イプフェンカルバゾン	茎葉部	0.096	63.0	0.005	3.08	0.052	33.9	0.152
登熟期	[chl- ¹⁴ C] イプフェンカルバゾン	玄米	0.044	56.3	0.011	14.4	0.023	29.4	0.078
		稲わら	0.670	82.5	0.020	2.47	0.122	15.1	0.812
		籾殻							0.626
	[flu- ¹⁴ C] イプフェンカルバゾン	玄米	0.011	31.5	0.001	3.44	0.023	65.0	0.035
		稲わら	0.200	49.8	0.013	3.27	0.189	47.0	0.401
		籾殻							0.188

/: 測定されず

表7 [chl-¹⁴C] イプフェンカルバゾン処理後の各試料中代謝物

試料	イプフェンカルバゾン		代謝物									
			L		M-グルコース抱合体		M		B		N	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
中間採取 茎葉部	0.011	2.60	0.035	8.43	0.042	10.3	0.029	7.16	0.103	25.0	0.082	19.9
玄米	ND	-	0.004	4.53	0.003	3.52	ND	-	0.006	7.83	0.036	45.3
稲わら	0.010	1.21	0.020	2.45	0.119	14.6	0.021	2.56	0.121	14.9	0.182	22.5

ND: 検出限界以下

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

埴壤土（茨城）に水を加えて湛水条件とし、 $25.2 \pm 2^\circ\text{C}$ の暗所でプレインキュベートした。この試験土壌に[chl- ^{14}C] イプフェンカルバゾン又は[flu- ^{14}C] イプフェンカルバゾンを 0.25 mg/kg 乾土（最大慣行施用量の 250 g a.i./ha に相当）で水相に滴下し、土壌及び水相の全体をよく混和して 168 日間インキュベートし、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

好氣的湛水土壌（非滅菌）における放射能分布は表 8 に、好氣的湛水土壌（非滅菌）における主要代謝物は表 9 に示されている。

[chl- ^{14}C] イプフェンカルバゾン及び[flu- ^{14}C] イプフェンカルバゾン処理直後の水中の放射能はともに約 2.6% TAR であり、以後 1% TAR 未満で推移し、大部分の放射能は土壌抽出液中に存在した。168 日間の累積 $^{14}\text{CO}_2$ は、 $0.38 \sim 1.93\%$ TAR と僅かであった。

[chl- ^{14}C]標識体処理後の親化合物は穏やかに減少し、代謝物として B が親化合物の減少に伴って経時的に増加した。[flu- ^{14}C]標識体処理後の試料では、親化合物の減衰に伴って主要代謝物として O が生成された。イプフェンカルバゾンの好氣的湛水条件下での推定半減期は 400~420 日であった。処理 119 日後における土壌残渣中放射能の大部分はフルボ酸画分（[chl- ^{14}C]標識体：約 70% TRR、[flu- ^{14}C]標識体：約 56% TRR）に分布した。

滅菌土壌に[chl- ^{14}C]標識体を処理した場合、非滅菌土壌に比べて親化合物の分解消失は極めて遅く、処理後 91 日で 95.2% TAR が残存した。また、非滅菌土壌で検出された B は検出されなかった。これらの結果から、土壌中での分解の大部分が微生物によることが示唆された。

イプフェンカルバゾンの好氣的湛水土壌中での分解経路は、土壌微生物による分解を受け B 及び O を生成し、B はさらに分解されその一部が土壌結合残渣として土壌に取り込まれるものと推定された。一方、O も同様に土壌結合残渣として土壌に取り込まれるほか、その少量が二酸化炭素に無機化されると考えられた。

（参照 1、6）

表 8 好氣的湛水土壌（非滅菌）における放射能分布（%TAR）

処理区	画分	試料採取時点（日）			
		0	61	91	168
[chl- ¹⁴ C] イプフェン カルバゾン	水相	2.63	0.39	0.42	0.36
	土壌	101	98.0	99.8	96.6
	土壌抽出液 ¹⁾	99.7	79.4	80.2	76.1
	ソックスレー抽出液 ²⁾	NA	8.79	9.33	11.2
	抽出後の土壌残渣	1.31	9.86	10.3	9.40
	揮発性 ¹⁴ C	NA	0.23	0.28	0.38
	総回収 ¹⁴ C	104	98.7	100	97.4
[flu- ¹⁴ C] イプフェン カルバゾン	水相	2.55	0.31	0.25	0.17
	土壌	99.9	97.4	97.2	92.9
	土壌抽出液 ¹⁾	98.7	78.9	77.6	71.7
	ソックスレー抽出液 ²⁾	NA	7.09	7.84	10.3
	抽出後の土壌残渣	1.18	11.4	11.8	10.9
	揮発性 ¹⁴ C	NA	0.54	0.90	1.93
	総回収 ¹⁴ C	102	98.3	98.4	95.0

NA：測定されず

¹⁾：アセトニトリル抽出液+アセトニトリル/0.1M HCl (8:2,v/v) 抽出

²⁾：¹⁾の抽出土壌をアセトニトリル/0.1M HCl (8:2,v/v) でソックスレー抽出

表 9 好氣的湛水土壌（非滅菌）における主要代謝物（%TAR）

処理区	主要代謝物	試料採取時点（日）			
		0	61	91	168
[chl- ¹⁴ C] イプフェン カルバゾン	イプフェン カルバゾン	99.7	76.3	75.8	66.9
	B	ND	11.9	13.7	20.4
	合計	99.7	88.2	89.5	87.2
[flu- ¹⁴ C] イプフェン カルバゾン	イプフェン カルバゾン	98.7	83.7	78.0	73.6
	O	ND	ND	6.30	7.78
	合計*	98.7	86.0	85.4	82.0

ND：検出限界以下

*：2種の未同定物質（%TAR）を合算している

(2) 好氣的土壌中運命試験

埴壤土（茨城）を 25±2°Cの暗所でプレインキュベートした。この試験土壌²⁾に [chl-¹⁴C] イプフェンカルバゾン又は [flu-¹⁴C] イプフェンカルバゾンを 0.25

²⁾ 土壌試料には最大含水量の 52.8%の水分が含まれていたため、水を加えなかった。

mg/kg 乾土（最大慣行施用量の 250 g a.i./ha に相当）で土壌表面に滴下し、土壌全体をよく混和して 168 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌（非滅菌）における放射能分布は表 10 に、[chl-¹⁴C] イプフェンカルバゾン投与区の好氣的土壌（非滅菌）における主要代謝物は表 11 に示されている。

[chl-¹⁴C]標識体処理後の親化合物は穏やかに減少し、代謝物として B が親化合物の減少に伴って経時的に増加した。[flu-¹⁴C]標識体処理においては、親化合物が 168 日後で 84.5% TAR 認められ、1% TAR を超えて検出された成分はなかった。イプフェンカルバゾンの好氣的条件下での推定半減期は 568~646 日であった。滅菌土壌に[chl-¹⁴C]標識体を処理した場合、土壌抽出液中からは親化合物のみが検出され、B は検出されなかったことから、好氣的土壌中における B への変換は微生物によることが示唆された。

イプフェンカルバゾンの好氣的土壌中における分解経路は、土壌微生物の分解による B の生成が考えられた。化学構造からみて B の対として O の生成が予想されるが、好氣的条件下では O は速やかに分解したため、検出できなかったと考えられた。最終的に土壌結合残渣として抽出され難い形態となるほか、少量が二酸化炭素にまで無機化されると考えられた。（参照 1、7）

表 10 好氣的土壌（非滅菌）における放射能分布（%TAR）

処理区	画分	試料採取時点（日）			
		0	61	91	168
[chl- ¹⁴ C] イプフェン カルバゾン	土壌抽出液	101	98.0	96.4	95.5
	アセトニトリル抽出	101	85.0	82.0	78.3
	酸性アセトニトリル抽出	NA	7.83	8.73	9.93
	ソックスレー抽出液	NA	5.23	5.57	7.29
	抽出後の土壌残渣	0.77	2.10	2.91	3.36
	揮発性 ¹⁴ C	NA	0.48	0.63	0.86
	総回収 ¹⁴ C	101	101	99.9	99.7
[flu- ¹⁴ C] イプフェン カルバゾン	土壌抽出液	101	91.8	89.0	84.8
	アセトニトリル抽出	101	82.1	77.7	71.0
	酸性アセトニトリル抽出	NA	5.63	6.36	7.07
	ソックスレー抽出液	NA	4.11	4.90	6.72
	抽出後の土壌残渣	0.70	6.53	7.40	8.20
	揮発性 ¹⁴ C	NA	3.16	4.39	6.63
	総回収 ¹⁴ C	102	102	101	99.7

NA：測定されず

表 11 [chl-¹⁴C] イブフェンカルバゾン投与区の好氣的土壤（非滅菌）
における主要代謝物（%TAR）

主要代謝物	試料採取時点（日）			
	0	61	91	168
イブフェン カルバゾン	101	89.4	84.3	81.4
B	ND	8.61	12.1	14.1
合計	101	98.0	96.4	95.5

ND：検出限界以下

(3) 土壤吸脱着試験

5種類の国内土壤〔砂土（徳島）、壤土（福島）、砂壤土（青森）、シルト質
埴土（埼玉）及び火山灰（栃木）〕に、イブフェンカルバゾンを添加して土壤吸
脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_F^{ads} は 19.4～53.3 であり、有機炭素吸着係数 K_F^{adsOC}
は 484～27,700、脱着係数 K_F^{des} は 9.89～115 であった。（参照 1、8）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4（酢酸緩衝液）、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）若しくは
pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[chl-¹⁴C] イブフェンカルバゾンを 0.2
mg/L となるように添加、又は pH 7 及び pH 9 の各滅菌緩衝液に [flu-¹⁴C] イブ
フェンカルバゾンを 0.2 mg/L となるように添加した後、25±0.5℃の暗所下で
30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液中における分解物は表 12 に示されている。

イブフェンカルバゾンは pH が高くなると分解され、pH 7 では [chl-¹⁴C] 標識体
で微量の B、[flu-¹⁴C] 標識体で微量の O が検出され、pH 9 では両標識体とも 30
日後で親化合物は 10% TAR 程度まで減少し、それに伴って [chl-¹⁴C] 標識体では B
が、[flu-¹⁴C] 標識体では O がそれぞれ 80% TAR 以上検出された。pH 9 試料にお
けるイブフェンカルバゾンの消失半減期は、9.2～9.6 日であった。（参照 1、9）

表 12 各緩衝液中における分解物 (%TAR)

標識体	pH	化合物	添加後日数 (日)			
			0	7	14	30
[chl- ¹⁴ C] イプフェンカルバゾン	4	イプフェンカルバゾン	99.1	104	104	91.5
	5	イプフェンカルバゾン	102	105	101	99.2
	7	イプフェンカルバゾン	99.6	103	98.5	99.4
		B	ND	0.98	1.18	2.06
	9	イプフェンカルバゾン	97.2	57.7	33.8	11.2
		B	1.04	39.5	63.6	88.4
[flu- ¹⁴ C] イプフェンカルバゾン	7	イプフェンカルバゾン	101	101	96.9	95.8
		O	ND	ND	0.66	1.14
	9	イプフェンカルバゾン	103	58.3	35.0	10.9
		O	0.60	38.3	61.8	83.2

ND : 検出限界以下

(2) 水中光分解試験

滅菌酢酸緩衝液 (pH 5) 及び滅菌自然水 [河川水 (米国)、pH 7.3] に、[chl-¹⁴C] イプフェンカルバゾン又は [flu-¹⁴C] イプフェンカルバゾンを 0.2 mg/L となるように添加した後、滅菌緩衝液 (pH 5) は 15 日間、滅菌自然水は 9 日間それぞれ 25±1℃ でキセノンランプ光 (光強度 : 26.3W/m²、波長範囲 : 300~400 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。なお、比較のため暗所対照区が設けられた。

光照射試料中でイプフェンカルバゾンは緩やかに分解し、pH 5 の緩衝液では 15 日後に 75.2~78.9% TAR、自然水では 9 日後に 66.8~68.4% TAR まで減少した。暗所試料中では全試験区において安定であった。分解物は最高で、[chl-¹⁴C] 標識体由来の B が緩衝液で 1.28% TAR、自然水で 4.92% TAR 認められ、また、[flu-¹⁴C] 標識体由来の推定代謝物 P が緩衝液で 4.40% TAR、自然水で 8.40% TAR 認められた。イプフェンカルバゾンの半減期は、緩衝液及び自然水で 40~42 日及び 19~20 日、東京春期太陽光日換算において 134~143 日及び 64~68 日であった。分解は自然水の方が緩衝液より速やかであったが、分解パターンは各標識体及び試料において同様であった。(参照 1、10)

5. 土壌残留試験

火山灰砂壌土（熊本）及び洪積埴壌土（大阪）を用いて、イプフェンカルバゾン、分解物 B 及び O を分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場）が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 1、11）

表 13 土壌残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌		推定半減期（日）	
				イプフェンカルバゾン	イプフェンカルバゾン+分解物 ²⁾
圃場試験	500 g ai/ha	水田	火山灰砂壌土（熊本）	34.4	54.4
		水田	洪積埴壌土（大阪）	8.5	20.4

¹⁾粒剤（2.5%）使用。

²⁾親化合物+分解物 B の含量値より半減期を求めた（分解物 O は全試料で定量限界未満）。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻を用いて、イプフェンカルバゾン並びに代謝物 B、M（グルコース抱合体を含む）及び N 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。親化合物及び B は可食部の玄米及び稲わら中ともに定量限界未満であった。代謝物 M（グルコース抱合体を含む）及び N の最高値は、いずれも最終散布 108 日後に収穫した稲わらの 0.04 mg/kg であったが、玄米では定量限界未満であった。（参照 1、12）

(2) 魚介類における最大推定残留値

イプフェンカルバゾンの公共水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

イプフェンカルバゾンの水産 PEC は 0.098 µg/L、BCF は 76（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 0.037 mg/kg であった。（参照 1、13）

(3) 推定摂取量

イプフェンカルバゾンを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 14 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、申請されている使用方法から、イプフェンカルバゾンが最大の残留を示す使用条件で適用作物に使用され、かつ魚介類への残留

が上記の最大推定残留値を示し、加工・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 14 食品中より摂取されるイプフェンカルバゾンの推定摂取量

作物名等	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3kg)		小児（1～6歳） (体重：15.8kg)		妊婦 (体重：55.6kg)		高齢者(65歳以上) (体重：54.2kg)	
		ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)
魚介類	0.037	94.1	3.48	42.8	1.58	94.1	3.48	94.1	3.48
合計			3.48		1.58		3.48		3.48

注)・ff：平成10～12年の国民栄養調査(参照47～49)の結果に基づく食品摂取量(g/人日)。
 ・摂取量：残留値から求めたイプフェンカルバゾンの推定摂取量(μg/人日)。
 ・作物残留試験における玄米の分析値は全て定量限界未満であったことから、推定摂取量の計算には含めていない。

7. 一般薬理試験

イプフェンカルバゾンのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表15に示されている。(参照1、14)

表 15 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)*	最大無作用 量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態及び行動 (多次元観察法)	SD ラット	雄 5 雌 5	0、500、 1,000、2,000 (経口)	1,000	2,000	2,000 mg/kg 体重の雌で活動性の低下、接近反応の低下が一時的に認められた。
	一般状態及び行動 (多次元観察法)	ICR マウス	雄 3 雌 3	0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	-	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸状態及び呼吸数	SD ラット	雄 5	0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	-	影響なし
	血圧及び心拍数	SD ラット	雄 5	0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	-	影響なし

*：0.5%CMCナトリウム水溶液に懸濁して実施した。

-：最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

イプフェンカルバゾン原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施さ

れた。結果は表 16 に示されている。(参照 1、15、16、17、18)

表 16 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雄で投与後 6 時間に軟便及び 肛門周囲部被毛の汚れ、投与 1 日後には消失 死亡例なし
	ICR マウス 雌 6 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし 2,000 mg/kg 体重で 6 例中 1 例に肝臓及び脾臓の腫大
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>5.9	>5.9	

代謝物 B、N、M 及び L のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 1、19、20、21、22)

表 17 急性経口毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
		雌	
B	SD ラット 雌 3 匹	300 < LD ₅₀ ≤ 2,000	自発運動低下、よろめき歩行、鎮静、 呼吸緩徐、昏睡、体温低下、流涙、 腺胃部の黒色斑散在、尿うっ滞、脾 臓の暗調化 300 mg/kg 体重で 1 例、2,000 mg/kg 体重で全例死亡
N	SD ラット 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
M	SD ラット 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
L	SD ラット 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし

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・皮膚に対する刺激性試験が実施され、眼においては結膜に最小の刺激性変化が認められ、また洗眼効果が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された結果、軽度の感作性が認められた。(参照 1、23、24、25)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.592	1.77	5.97
	雌	0.664	2.00	6.69

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、10 ppm 投与群の雄及び 30 ppm 投与群の雌において脾臓のヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進等が認められたことから、無毒性量は雄で 10 ppm 未満 (0.592 mg/kg 体重/日未満)、雌で 10 ppm (0.664 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、26)

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • MCH、PLT、WBC 及び Lym 増加 • ALT 増加 • T.Chol 減少 • T.Bil 増加 • 骨髓造血亢進（椎骨、胸骨及び大腿骨） • 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> • Ht、Hb 及び MCHC 減少 • PLT 及び WBC 増加 • ALP、AST 減少 • T.Bil 及び I.Bil 増加 • MetHb 増加 • ナトリウム減少 • 肝及び腎絶対及び比重量³増加 • 骨髓造血亢進（椎骨、胸骨及び大腿骨） • 小葉中心性肝細胞肥大
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • Ht、Hb、RBC 及び MCHC 減少 • MCV 及び Ret 増加 • 脾絶対及び比重量増加 • 脾うっ血 	<ul style="list-style-type: none"> • RBC 減少 • MCV、MCH、Ret 及び Lym 増加 • ALT 減少 • クロール減少 • 脾絶対及び比重量増加 • 脾うっ血、ヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進
10 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • MetHb 増加[#] • 脾ヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進 	10 ppm、毒性所見なし

[#]：30 ppm 投与群では有意差はないが投与の影響と判断した。

³ 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 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各4匹) を用いた混餌 (原体: 0, 5, 30 及び 300 ppm: 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	30 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.124	0.729	7.79
	雌	0.132	0.789	8.09

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で ALP 増加傾向等が認められたので、無毒性量は雌雄で 5 ppm (雄: 0.124 mg/kg 体重/日、雌: 0.132 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、27)

表 21 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・口腔粘膜褪色# ・粘液便# ・体重増加抑制及び消瘦# ・MetHb 増加 ・MCV 増加 ・MCHC 減少 ・PLT、Ret 増加 ・APTT 短縮 ・ハインツ小体陽性 ・T.Bil、D.Bil 及び I.Bil 増加 ・ALT 及び GGT 増加 ・TP、Alb、A/G 比及び T.Chol 減少 ・ChE 増加 ・カルシウム減少 ・Bil 尿症# ・肝絶対及び比重量増加 ・脾絶対###及び比重量増加 ・骨髓 (胸骨、肋骨、大腿骨) 造血亢進及び褐色色素沈着# ・脾髄外造血亢進# ・クッパー細胞ヘモジデリン沈着#及び肝細胞リポスチン沈着# ・前立腺萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・口腔粘膜褪色# ・粘液便# ・体重増加抑制# ・Ht、Hb、RBC 減少 ・MetHb 増加 ・MCV 及び MCH 増加 ・MCHC 減少 ・Ret、WBC 及び Neu 増加 ・ハインツ小体陽性 ・T.Bil、D.Bil 及び I.Bil 増加 ・ALT 増加 ・TP、Alb、A/G 比及び T.Chol 減少 ・カルシウム及び無機リン減少 ・Bil 尿症# ・脾絶対###及び比重量増加 ・骨髓 (胸骨、肋骨及び大腿骨) 造血亢進及び褐色色素沈着# ・脾髄外造血亢進# ・クッパー細胞ヘモジデリン沈着#、肝細胞リポスチン沈着#及び小肉芽腫#
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加## ・脾うっ血# ・小葉中心性肝細胞好酸性変化#^S 	<ul style="list-style-type: none"> ・PLT 増加 ・APTT 短縮 ・ALP 増加##

		<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・脾うっ血[#] ・小葉中心性肝細胞好酸性変化^{#§}
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[#]：統計検定は実施していないが投与の影響と考えられた。

^{##}：30 ppm 投与群では有意差はないが投与の影響と考えられた。

^{###}：有意差はないが投与の影響と考えられた。

[§]：細胞質のくもり硝子様変化及び/又は硝子体形成を形態学的特徴とする。

(3) 28 日間亜急性毒性試験 (代謝物 N、ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (代謝物 N : 0、100、1,000、3,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 28 日間亜急性毒性試験 (代謝物 N、ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.79	77.9	234	782
	雌	8.15	80.6	251	853

本試験において、いずれの投与群においても死亡例は認められず、実施した全ての検査において検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm (雄 : 782 mg/kg 体重/日、雌 : 853 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、28)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、3、30 及び 100 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 23 1 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	30 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.126	1.29	4.40
	雌	0.159	1.61	5.49

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

100 ppm 投与群の雌雄で膀胱粘膜上皮細胞単細胞壊死/アポトーシス、粘膜上皮過形成が、雄では有意差はないものの移行上皮乳頭腫の発生が認められ、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で MetHb の増加を伴う溶血性貧血等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 3 ppm (雄 : 0.126 mg/kg 体重/日、

雌：0.159 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、29）

（肝臓の薬物代謝酵素誘導については [14. (2)] 参照）

表 24 1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・尿量増加及び尿比重減少 ・MCH 増加 ・骨髓有核細胞数増加 ・T.Bil 及び D.Bil 増加 ・Glob 減少 ・A/G 比増加 ・T.Chol 減少 ・肝及び脾絶対及び比重量増加 ・腎絶対*及び比重量増加 ・骨髓造血亢進（胸骨） ・変異肝細胞巣（好酸性細胞） ・近位尿細管リポフスチン沈着増加 ・膀胱粘膜上皮細胞単細胞壊死/アポトーシス及び粘膜上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・RDW 増加 ・骨髓有核細胞数増加 ・WBC 増加 ・APTT 延長 ・T.Bil 及び I.Bil 増加 ・Alb 及び A/G 比増加 ・Ca 増加 ・肝及び脾絶対及び比重量増加 ・骨髓造血亢進（胸骨及び大腿骨） ・脾髄外造血亢進 ・小葉中心性肝細胞脂肪化、肝細胞リポフスチン沈着、クッパー細胞ヘモジデリン沈着、小葉中心性肝細胞肥大及び変異肝細胞巣（好塩基細胞） ・近位尿細管リポフスチン沈着増加 ・膀胱粘膜上皮細胞単細胞壊死/アポトーシス及び粘膜上皮過形成
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MetHb 増加 ・RDW 増加 ・Ht、Hb、RBC 減少 ・MCV 増加 ・MCHC 減少 ・Ret 増加 ・PLT 増加 ・PT 延長 ・APTT 延長 ・TG 減少 ・骨髓造血亢進（大腿骨） ・脾うっ血、ヘモジデリン沈着増加及び髄外造血亢進 ・小葉中心性肝細胞脂肪化及びクッパー細胞ヘモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・MetHb 増加 ・Ht、Hb、RBC 減少 ・MCV 及び MCH 増加 ・MCHC 減少 ・Ret 増加 ・PLT 増加 ・Lym 増加 ・AST、ALT 及び GGT 減少 ・Cre 減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・脾うっ血及びヘモジデリン沈着増加
3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

*：有意差はないが投与の影響と判断した。

(2) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、4、30 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 25 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		4 ppm	30 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.112	0.819	2.72
	雌	0.0995	0.818	2.55

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

100 ppm 投与群の雌でリンパ球性甲状腺炎が認められた (3/4 例) が、本病変はイヌでは自然発生的に観察されること、90 日間亜急性毒性試験(イヌ) [10. (2)] の 300 ppm 投与群では同所見は認められなかったことから、偶発的な変化であると考えられた。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で PLT 増加及び小葉中心性肝細胞好酸性変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4 ppm (雄: 0.112 mg/kg 体重/日、雌: 0.0995 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、30)

表 26 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
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • MCV 増加 • MCHC 減少 • Ret 増加 • APTT 短縮 • Alb、A/G 比及び T.Chol 減少 • D.Bil 増加 • 脾絶対[#]及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> • MCV 増加 • MCHC 減少 • ALT 増加[#] • ChE 増加 • TP 及び Alb 減少 • T.Chol 減少[#] • 脾絶対及び比重量増加 • 甲状腺絶対[#]及び比重量増加 • 脾うっ血及び髓外造血亢進[#] • 肝単核細胞浸潤[#] • 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[#]
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • PLT 増加 • ALP 増加 • ChE 増加 • 肝絶対^{###}及び比重量増加 • 脾うっ血^{###}及び褐色色素沈着増加[#] • 小葉中心性肝細胞好酸性変化^{####}、肝細胞褐色色素沈着及びクッパー細胞褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> • PLT 増加 • APTT 短縮 • ALP 増加^{###} • 肝絶対^{###}及び比重量増加 • 脾褐色色素沈着増加[#] • 小葉中心性肝細胞好酸性変化^{####}、肝細胞褐色色素沈着[#]、クッパー細胞褐色色素沈着^{###}
4 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

: 有意差はないが増加又は減少傾向が認められ、検体投与の影響と考えられた。

: 30 ppm 投与群では有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

: 細胞質のくもり硝子様変化及び/又は硝子体形成を形態学的特徴とする。

(3) 2年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体: 0、3、30 及び 200 ppm: 平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 27 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	30 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.110	1.09	7.44
	雌	0.138	1.40	9.67

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に、各投与群における腫瘍の発生数は表 29 に示されている。

200 ppm 投与群の雌雄で膀胱の移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発生頻度の有意な増加が認められた。

精巢に認められた間質細胞腫は本系統のラットで好発する腫瘍であり（試験実施機関の背景データ：発生率 70～86%）、30 及び 200 ppm 投与群でみられた有意な増加は、対照群での発生が低かった（発生率：62%）ことによる偶発性の変化であると考えられた。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雄で脾褐色色素沈着増加、雌で脾臓のうっ血及び髓外造血亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 ppm（雄：0.110 mg/kg 体重/日、雌：0.138 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、31）

（膀胱の細胞増殖活性については [14. (1)] を参照）

表 28 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC、Lym 及び Neu 増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 骨髓造血亢進（胸骨及び大腿骨） ・ 脾うっ血、髓外造血亢進及び線維化 ・ 小葉中心性肝細胞脂肪化 ・ 肝細胞リポフスチン沈着 ・ クッパー細胞褐色色素沈着 ・ 近位尿細管リポフスチン沈着増加 ・ 膀胱粘膜上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 削瘦及び被毛の汚れ ・ 体重増加抑制 ・ WBC、Lym 及び Neu 増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 骨髓造血亢進及び肉芽腫（胸骨及び大腿骨） ・ 脾線維化 ・ 小葉中心性肝細胞脂肪化 ・ 肝細胞リポフスチン沈着 ・ クッパー細胞褐色色素沈着 ・ 胆管過形成 ・ 近位尿細管リポフスチン沈着増加
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾褐色色素沈着増加 ・ 変異肝細胞巢（好酸性細胞） ・ 慢性腎症の頻度増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾うっ血及び髓外造血亢進 ・ 慢性腎症の頻度増加 ・ 膀胱粘膜上皮過形成
3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 29 2年間発がん性試験（ラット）で認められた腫瘍の発生数

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	3	30	200	0	3	30	200
膀胱	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	移行上皮乳頭腫	1	1	0	28**	1	0	1	16**
	移行上皮癌	0	0	0	26**	1	0	1	39**
精巢	検査動物数	50	50	50	50	-	-	-	-
	間細胞腫	31	39	42*	44**	-	-	-	-

*: P≤0.05 ** : P≤0.01 (Fisherの直接確率計算法)

(4) 18か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、2、20 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 30 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	20 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.220	2.25	11.6
	雌	0.207	2.08	10.7

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

検体投与により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、20 ppm 投与群の雄で脾絶対及び比重量増加が、また 100 ppm 投与群雌で脾臓のうっ血、ヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進等が認められたので、無毒性量は雄で 2 ppm (0.220 mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (2.08 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 1、32）

表 31 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・骨髓造血亢進#及び組織球系細胞集簇（胸骨及び大腿骨） ・脾うっ血、ヘモジデリン沈着増加及び髓外造血亢進 ・肝クッパー細胞リポフスチン沈着 ・膀胱粘膜上皮細胞質空胞化、粘膜上皮単細胞壊死/アポトーシス及び粘膜上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・骨髓組織球系細胞集簇（胸骨） ・脾うっ血、ヘモジデリン沈着増加及び髓外造血亢進 ・膀胱粘膜上皮細胞質空胞化、粘膜上皮単細胞壊死/アポトーシス及び粘膜上皮過形成
20 ppm 以上	・脾絶対及び比重量増加	20 ppm 以下毒性所見なし
2 ppm	毒性所見なし	

: 有意差はないが投与の影響と考えられた。

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、3、30 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			3 ppm	30 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/ 日)	P 世代	雄	0.186	1.86	19.1
		雌	0.298	2.95	29.6
	F ₁ 世代	雄	0.197	1.98	21.0
		雌	0.294	2.98	30.4

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、30 ppm 以上投与群の親動物及び児動物で脾臓における病理組織学的変化等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 3 ppm (P 雄:0.186 mg/kg 体重/日、P 雌:0.298 mg/kg 体重/日、F₁ 雄:0.197 mg/kg 体重/日、F₁ 雌:0.294 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 1、33)

表 33 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
	雄	雌	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 脾絶対及び比重量増加 骨髄造血亢進（胸骨及び大腿骨） 脾うっ血及び褐色色素沈着 肝小葉中心性脂肪化、クッパー細胞褐色色素沈着、小葉中心性肝細胞肥大及び脾外造血亢進 腎尿細管好塩基性変化及び近位尿細管褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量減少 肝、腎及び脾絶対及び比重量増加 副腎絶対及び比重量減少 骨髄造血亢進（胸骨及び大腿骨） 脾外造血亢進 肝クッパー細胞褐色色素沈着、小葉中心性肝細胞肥大、胆管過形成及び脾外造血亢進 近位尿細管褐色色素沈着及び尿円柱 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 脾絶対及び比重量増加 骨髄造血亢進（胸骨及び大腿骨） 肝小葉中心性脂肪化、クッパー細胞褐色色素沈着、小葉中心性肝細胞肥大及び脾外造血亢進 腎尿細管好塩基性変化及び近位尿細管褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量減少 肝絶対及び比重量増加 脾外造血亢進 肝クッパー細胞褐色色素沈着、小葉中心性肝細胞肥大、胆管過形成及び脾外造血亢進 近位尿細管褐色色素沈着
親動物				

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
30 ppm 以上	・脾髄外造血亢進	・脾うっ血及び褐色色素沈着	・脾うっ血、褐色色素沈着及び髄外造血亢進	・脾絶対及び比重量増加 ・骨髓造血亢進（胸骨及び大腿骨） ・脾うっ血及び褐色色素沈着	
3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	
児動物	300 ppm	・体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量増加 ・脾うっ血	・出生時低体重及び体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量増加 ・胸腺絶対及び比重量低下 ・脾うっ血及び髄外造血亢進	・体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量増加 ・脾うっ血及び髄外造血亢進	・体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量増加 ・脾うっ血及び髄外造血亢進
	30 ppm 以上	・脾髄外造血亢進	30 ppm 以下	30 ppm 以下	
	3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、3、30 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物においては、30 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重増加抑制、摂餌量減少、脾臓の腫大及び暗調化が認められた。

胎児においては、300 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異（肋軟骨不連続）を有する胎児数が増加したが（72/288 例：対照群 44/280 例）、腹当りの発生頻度（23/24 腹：対照群 19/23 腹）に有意差は認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、母動物では 30 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児では投与による影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、34）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 24～25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、0.5、3 及び 15 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において、15 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少とそれに伴う体重増加

抑制及び脾臓の暗調化が認められた。

胎児においては、15 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児動物とも 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、35)

1.3. 遺伝毒性試験

イプフェンカルバゾン (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来の CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた膀胱におけるコメットアッセイが実施された。

試験結果は表 34 に示されているとおり、全て陰性であった。イプフェンカルバゾンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 1、36、37、38、39)

表 34 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①20.6~5,000 µg/7 [°] レト(+/-S9) ②156~5,000 µg/7 [°] レト(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞	①40~160 µg/mL (-S9) 50~400 µg/mL (+S9) (6 時間処理) ②20~160 µg/mL (-S9) (24 時間処理) 10~80 µg/mL (-S9) (48 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	コメットアッセイ ラット: 膀胱 (一群雄 5 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重/ 日 (1 日 1 回、24 時間間隔で 2 回 強制経口投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として植物由来の代謝物である B、L、M 及び N の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 35 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 1、40、41、42、43)

表 35 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

試験	被験物質	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	B	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①20.6~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
		L		②156~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	
		M		①61.7~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
		N		②313~5,000 µg/7° レット (+/-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) 膀胱の細胞増殖活性の検索 (ラット)

ラットを用いた1年間慢性毒性試験[11. (1)]及び2年間発がん性試験[11. (3)]において、膀胱の粘膜上皮細胞単細胞壊死/アポトーシス、粘膜上皮過形成、移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌が認められたので、膀胱の細胞増殖活性を検索することを目的に、Fischer ラット (一群雌雄各 6 匹) に 28 日間混餌 (原体 : 0、10、30、100、300 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 36 を参照) 投与して、膀胱の増殖性病変の初期病変を検索するための試験が実施された。

表 36 膀胱の細胞増殖活性の検索 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.788	2.35	7.78	22.8	78.0
	雌	0.806	2.42	8.27	25.5	84.3

病理組織学的検査においては、100 ppm 以上投与群の雌雄で膀胱の粘膜上皮細胞空胞化、単細胞壊死/アポトーシスが、300 ppm 以上投与群では及び粘膜上皮細胞の肥大が有意に増加し、1,000 ppm 投与群では粘膜上皮細胞の過形成を示す動物も雄 2 例、雌 1 例みられた。これらの所見から、形態的な初期変化としては粘膜上皮細胞の空胞化や壊死及び肥大が生じ、続いて過形成が起こると考えられた。

膀胱粘膜上皮の増殖活性について PCNA 標識率を計測した結果、形態的变化がみられた 100 ppm 投与群から PCNA 標識率が増加し、300 及び 1,000 ppm 投与群の雌雄では有意な増加となったことから、28 日間投与では 100 ppm 以上で細胞増殖の亢進が示された。(参照 1、44)

(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 7~8 匹) に 14 日間混餌 (原体: 0、3、200 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 37 を参照) 投与して、肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

表 37 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.211	13.9	67.6
	雌	0.215	14.5	68.3

1,000 ppm 投与群の雌雄では体重増加抑制が認められた。

200 ppm 投与群の雌雄において、肝絶対及び比重量が増加し、1,000 ppm 投与群の雌雄でびまん性肝細胞肥大及び胆管過形成が認められた。200 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺にろ胞上皮細胞肥大が観察された。

薬物代謝酵素活性を測定した結果、200 ppm 以上投与群の雌雄でミクロソーム蛋白量、チトクロム P450 含量、ECOD 活性、PROD 活性並びに 4-ニトロフェノール及び 4-ヒドロキシビフェニルを基質とした UDPGT 活性が有意に増加した。この結果は、CYP2B 及び UDPGT が誘導されたことを示しており、肝重量増加及び肝細胞肥大はこれら酵素の誘導と関連する変化であると考えられた。甲状腺ろ胞上皮細胞肥大は UDPGT 誘導に関連するものと考えられた。(参照 1、45)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「イプフェンカルバゾン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したイプフェンカルバゾンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、 T_{max} 時にはほとんどの組織、臓器に分布が認められたが、投与 168 時間後までに減少し、残留性は認められなかった。低用量では尿中、高用量では糞中が主な排泄経路であった。主要代謝物に顕著な性差や投与量による差は認められず、主な代謝物として尿中には G、B-グルクロン酸抱合体、C、F、K、I 及び J が、糞中には E が検出された。吸収率は、低用量で約 88~91%、高用量で約 32~40%であった。

¹⁴C で標識したイプフェンカルバゾンの水稻を用いた植物体内運命試験の結果、本剤処理後の残留物は稲わら (0.401~0.812 mg/kg) に最も高く、可食部である玄米 (0.035~0.078 mg/kg) では最も低かった。10%TRR 以上認められた代謝物としては、玄米から N が、稲わらからは N、B 及び M-グルコース抱合体が検出された。

イプフェンカルバゾン及び代謝物 B、M (グルコース抱合体を含む) 及び N を分析対象化合物とした水稻における作物残留試験の結果、親化合物及び B は定量限界未満であった。代謝物 M (グルコース抱合体を含む) 及び N の最高値は、いずれも稲わらの 0.04 mg/kg であった。魚介類における最大推定残留値は 0.037 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、イプフェンカルバゾン投与による影響は、主に血液 (メトヘモグロビン血症、溶血性貧血等)、肝臓 (小葉中心性肝細胞脂肪化: ラット、小葉中心性肝細胞好酸性変化: イヌ、等) 及び膀胱 (粘膜上皮過形成等) に認められた。繁殖能への影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラット発がん性試験において、膀胱移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発生頻度が増加したが、メカニズム試験等の結果より、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果より、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をイプフェンカルバゾン (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 38 に示されている。

ラットにおける 90 日間亜急性毒性試験の雄において無毒性量が求められなかったが、より長期の試験であるラット 1 年間慢性毒性試験及び 2 年間発がん性試験においては、より低い用量で無毒性量が求められていることから、ラットにおける無毒性量は 0.110 mg/kg 体重/日であると考えられた。

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イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.0995 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 0.00099 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.00099 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.0995 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 38 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、10、30、100 ppm	雄：－ 雌：0.664	雄：0.592 雌：2.00	雌雄：脾臓のヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進等
		雄：0、0.592、1.77、5.97 雌：0、0.664、2.00、6.69			
	1 年間 慢性毒性 試験	0、3、30、100 ppm	雄：0.126 雌：0.159	雄：1.29 雌：1.61	雌雄：MetHb の増加等
		雄：0、0.126、1.29、4.40 雌：0、0.159、1.61、5.49			
	2 年間 発がん性 試験	0、3、30、200 ppm	雄：0.110 雌：0.138	雄：1.09 雌：1.40	雄：脾臓の褐色色素沈着増加 雌：脾臓のうっ血及び髓外造血亢進等
雄：0、0.110、1.09、7.44 雌：0、0.138、1.40、9.67				膀胱の移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の増加	
2 世代 繁殖試験	0、3、30、300 ppm	親動物及び 児動物	親動物及び 児動物	親動物及び児動物：脾臓の髓外造血亢進等	
	P 雄：0、0.186、1.86、19.1 P 雌：0、0.298、2.95、29.6 F ₁ 雄：0、0.197、1.98、21.0 F ₁ 雌：0、0.294、2.98、30.4	P 雄：0.186 P 雌：0.298 F ₁ 雄：0.197 F ₁ 雌：0.294	P 雄：1.86 P 雌：2.95 F ₁ 雄：1.98 F ₁ 雌：2.98	(繁殖能に対する影響は認められない)	
発生毒性 試験	0、3、30、300	母動物：3 胎児：300	母動物：30 胎児：－	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし	
				(催奇形性は認められない)	
マウス	18 か月 間 発がん性 試験	0、2、20、100 ppm	雄：0.220 雌：2.08	雄：2.25 雌：10.7	雌雄：脾臓のうっ血等
		雄：0、0.220、2.25、11.6 雌：0、0.207、2.08、10.7			(発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ウサギ	発生毒性試験	0、0.5、3、15	母動物：3 胎児：3	母動物：15 胎児：15	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、5、30、300 ppm 雄：0、0.124、 0.729、7.79 雌：0、0.132、 0.789、8.09	雄：0.124 雌：0.132	雄：0.729 雌：0.789	雌雄：ALP 増加傾向等
	1年間 慢性毒性 試験	0、4、30、100 ppm 雄：0、0.112、 0.819、2.72 雌：0、0.0995、 0.818、2.55	雄：0.112 雌：0.0995	雄：0.819 雌：0.818	雌雄：小葉中心性肝細胞好酸性変化等

¹⁾ 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

—：設定できず

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	HX-14842	2-(2,4-ジクロロフェニル)-4 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-3-オン
C	HX-30000	2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-4 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-3-オン
D	HX-MB1 + HX-MB3	イプフェンカルバゾンのジクロロフェニル環が水酸化され、2位又は4位の塩素がグルタチオン(GS-又は-SG)で置換された2種類の化合物
E	HX-M1	1-(2-クロロ-4-メチルチオ-ヒドロキシ-フェニル)- <i>N</i> (2,4-ジフルオロフェニル)- <i>N</i> イソプロピル-1,5-ジヒドロ-5-オキソ-4 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサミド 又は 1-(4-クロロ-2-メチルチオ-ヒドロキシ-フェニル)- <i>N</i> (2,4-ジフルオロフェニル)- <i>N</i> イソプロピル-1,5-ジヒドロ-5-オキソ-4 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサミド
F	2,4-DCP-SA	2,4-ジクロロフェノール-硫酸抱合体
G	DCB-MA	2,4-ジクロロベンゼン-メルカプツール酸抱合体
H	2,4-DFA	2,4-ジフルオロアニリン
I	4-Amino-3-FP-SA	4-アミノ-3-フルオロフェノール-硫酸抱合体
J	4-Acetamide-3-FP-SA	4-アセトアミド-3-フルオロフェノール-硫酸抱合体
K	2-Amino-3,5-DFP-SA	2-アミノ-3,5-ジフルオロフェノール-硫酸抱合体
L	HX-30003	2-アミノ-3-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]プロパン酸
M	HX-30002	3-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2-ヒドロキシ-プロパン酸
N	HX-30001	2-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]酢酸
O	iPr-DFA	2,4-ジフルオロ- <i>N</i> イソプロピル-アニリン
P	Degradate 4	<i>N</i> (2,4-ジフルオロフェニル)- <i>N</i> イソプロピル-5-オキソ-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサミド

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
D.Bil	直接ビリルビン
ECOD	エトキシクマリン O-デエチラーゼ
Eos	好酸球数
Glob	グロブリン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチターゼ (γ-GTP)]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
I.Bil	間接ビリルビン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MetHb	メトヘモグロビン量
Neu	好中球数
PCNA	増殖性細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数

略称	名称
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RDW	赤血球分布幅
Ret	網赤血球
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロノシ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 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					イプフェンカルバシ		代謝物 B		代謝物 M		代謝物 N	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 平成 21 年度	公的分析機関											
	1	250 g ai/ha ^G	2	108	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	社内分析機関											
	1	250 g ai/ha ^G	2	108	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1			84	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
水稻 (わら) 平成 21 年度	公的分析機関											
	1	250 g ai/ha ^G	2	108	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.04	0.04
	1			84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	0.02	0.02
	社内分析機関											
	1	250 g ai/ha ^G	2	108	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	0.02	0.02	<0.04	<0.04
	1			84	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
水稻 (玄米) 平成 21 年度	公的分析機関											
	1	250 g ai/ha ^{SC}	2	108	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	社内分析機関											
	1	250 g ai/ha ^{SC}	2	108	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1			84	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
水稻 (わら) 平成 21 年度	公的分析機関											
	1	250 g ai/ha ^{SC}	2	108	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.03	0.03
	1			84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	0.01	0.01
	社内分析機関											
	1	250 g ai/ha ^{SC}	2	108	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	0.02	0.02	<0.04	<0.04
	1			84	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04

注) 代謝物 M の値は、M とそのグルコース抱合体 (M 換算) の合算値を示す。

G : 粒剤 SC : フロアブル剤

<参照>

- 1 農薬抄録 イプフェンカルバゾン (除草剤) (平成 22 年 12 月 16 日作成) : 北興化学工業株式会社、未公表
- 2 ラットにおける¹⁴C]HX-13059 の薬物動態および組織分布 (GLP 対応) : Springborn Smithers Laboratories (米国)、2010 年、未公表
- 3 ¹⁴C]HX-13059 : ラットにおける体内運命試験 胆汁排泄試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 4 ¹⁴C]HX-13059 : ラットにおける体内運命試験 排泄バランス (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 5 ¹⁴C]HX-13059 : 水稻における代謝運命試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 6 ¹⁴C]HX-13059 の好氣的湛水土壤中運命試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 7 ¹⁴C]HX-13059 の好氣的土壤中運命試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 8 HX-13059 純品の土壤吸着性に関する試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 9 pH 4.0、pH 5.0、pH 7.0 および pH 9.0 の緩衝液における¹⁴C]HX-13059 の加水分解試験 (GLP 対応) : Springborn Smithers Laboratories (米国)、2009 年、未公表
- 10 滅菌自然水および滅菌緩衝液における人工太陽光による¹⁴C]HX-13059 の光分解試験 (GLP 対応) : Springborn Smithers Laboratories (米国)、2010 年、未公表
- 11 土壤残留試験成績 : 北興化学工業株式会社、平成 22 年、未公表
- 12 作物残留試験成績 : 財団法人 残留農薬研究所、北興化学工業株式会社 開発研究所、平成 22 年、未公表
- 13 イプフェンカルバゾンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 14 HX-13059 : 生体機能への影響に関する試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 15 HX-13059 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 16 HX-13059 : マウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 17 HX-13059 のラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 18 HX-13059 : ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 19 HX-14842 : ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬

- 研究所、2010年、未公表
- 20 HX-30001：ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
 - 21 HX-30002：ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
 - 22 HX-30003：ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
 - 23 HX-13059：ウサギにおける皮膚刺激性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2009年、未公表
 - 24 HX-13059：ウサギにおける眼刺激性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2009年、未公表
 - 25 HX-13059：モルモットにおける皮膚感作性試験 - Maximization 法 -（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2009年、未公表
 - 26 HX-13059 のラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2004年、未公表
 - 27 HX-13059 のイヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2004年、未公表
 - 28 HX-30001：ラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
 - 29 HX-13059：ラットにおける 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2009年、未公表
 - 30 HX-13059：イヌにおける 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
 - 31 HX-13059：ラットにおける発がん性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
 - 32 HX-13059：マウスにおける発がん性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
 - 33 HX-13059：ラットにおける繁殖毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
 - 34 HX-13059：ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2009年、未公表
 - 35 HX-13059：ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2009年、未公表
 - 36 HX-13059 の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2002年、未公表
 - 37 HX-13059 のチャイニーズハムスター培養細胞における *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2003年、未公表
 - 38 HX-13059 のマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、

2003年、未公表

- 39 HX-13059：2回反復投与によるラット膀胱におけるコメントアッセイ：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
- 40 HX-14842：細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
- 41 HX-30001：細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
- 42 HX-30002：細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
- 43 HX-30003：細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
- 44 HX-13059：ラットにおける膀胱の細胞増殖活性の検索：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
- 45 HX-13059：ラットにおける肝薬物代謝酵素誘導試験：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
- 46 食品健康影響評価について（平成23年10月6日付、厚生労働省発食安第1006第15号）
- 47 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2000年
- 48 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2001年
- 49 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2002年

**イプフェンカルバゾンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
についての御意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成24年9月11日～平成24年10月10日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

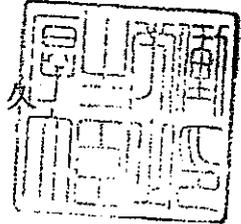
御意見・情報の概要※	専門調査会の回答
<p>【意見1】 良く整理された資料に基づいて以下の意見を述べさせていただきます。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ADI値は妥当なものと思います。 2. 稲への散布を考慮すると、玄米への原体移行がある点が気掛かりです。 3. よって、国民の健康を守る行政側としては何らかの注意が必要と感じました 	<p>【回答1】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. について 御意見ありがとうございます。 2. 及び3. について 水稻を用いた作物残留試験の結果、玄米におけるイプフェンカルバゾン原体は定量限界未満でした。 いただいた御意見はリスク管理にも関係するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省及び農林水産省に伝えます。

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。

厚生労働省発食安0220第4号
平成25年2月20日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 田村 憲 久



諮問書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

エタボキサム

平成25年3月11日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成25年2月20日付け厚生労働省発食安0220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項の規定に基づくエタボキサムに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

エタボキサム

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、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：エタボキサム [Ethaboxam (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

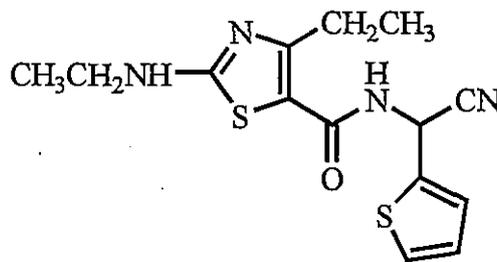
チアゾールカルボキサミド系殺菌剤であり、病原菌の孢子形成等を阻害することで殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名：

(*RS*)-*N*-(α -cyano-2-thienyl)-4-ethyl-2-(ethylamino)-1,3-thiazole-5-carboxamide (IUPAC)

N-(cyano-2-thienylmethyl)-4-ethyl-2-(ethylamino)-5-thiazolecarboxamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂
分子量	320.43
水溶解度	4.8 mg/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 2.89 (pH 7)

(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) 12.5%エタボキサムフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍率	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エタボキサムを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	疫病	500倍	100～300 L /10a	収穫7日前まで	4回以内	散布	4回以内
はくさい	べと病	1000倍			3回以内		4回以内 (定植時の全面 土壌混和は1 回以内、散布は 3回以内)
トマト	疫病		4回以内	4回以内	4回以内		
きゅうり	べと病						200～700 L /10a
ぶどう		べと病	収穫7日 前まで				

(2) 12.5%エタボキサムフロアブル

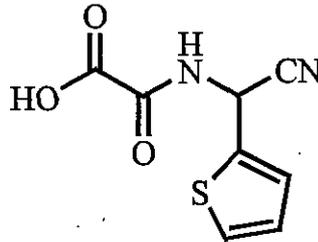
作物名	適用病害虫名	10a 当たり使用量		使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エタボキサムを含む農薬の総使用回数
		薬量	希釈水量				
はくさい	根こぶ病	1.0～ 1.5 L	100～ 150 L	定植時	1回	全面処理後 土壌混和	4回以内 (定植時の全面 土壌混和は1 回以内、散布は 3回以内)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・エタボキサム（親化合物）
- ・[[シアノ（2-チエニル）メチル]アミノ]（オキシ）酢酸（以下、代謝物 G という）



代謝物 G

② 分析法の概要

- ・エタボキサム

試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、スチレンジビニルベンゼン共重合体（WCX）カラム及びシリカゲルカラム又は多孔性ケイソウ土カラム及びフロリジルカラム等を用いて精製した後、高速液体クロマトグラフ（UV）で定量する。

- ・代謝物 G

試料からメタノールで抽出し、スチレンジビニルベンゼン共重合体（PLS-2）カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS）で定量する。

または、試料からメタノールで抽出し、ヘキサンで洗浄する。塩酸酸性下酢酸エチルに転溶した後、LC-MS で定量する。

定量限界 エタボキサム : 0.01 ppm

代謝物 G : 0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

4. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたエタボキサムに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 5 mg/kg 体重/day

(動物種)	イヌ
(投与方法)	カプセル経口
(試験の種類)	慢性毒性試験
(期間)	1 年間

安全係数：100

ADI：0.05 mg/kg 体重/day

発がん性試験では精巣間細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の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。

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてどのように基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

エタボキサムとする。

作物残留試験において、エタボキサム及び代謝物 G の分析が行われているが、代謝物 G の残留量はエタボキサムと比較して未検出あるいは著しく低いことから、規制対象としては代謝物 G は含めないこととした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてエタボキサム（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までエタボキサムが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

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

	TMDI/ADI (%) 注)
国民平均	5.7
幼小児 (1~6 歳)	11.0
妊婦	3.3
高齢者 (65 歳以上)	4.8

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。

エタボキサム作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【エタボキサム/代謝物G】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ばれいしょ (塊茎)	2	12.5%フロアブル	500倍 散布 150L, 200L/10a	4回	7, 14, 21日	圃場A: <0.01/<0.01 圃場B: <0.01/<0.01
はくさい (莖葉)	2	12.5%フロアブル	100倍 定植前全面処理 150L/10a + 1000倍 散布 200~300L/10a	1+3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.59/<0.01 圃場B: 0.74/0.02
トマト (果実)	2	12.5%フロアブル	1000倍 散布 300L/10a	4回	1, 3, 7, 14, 21日	圃場A: 0.37*/<0.01 (*4回, 7日) 圃場B: 0.42*/<0.01 (*4回, 3日)
トマト (果実)	2	12.5%フロアブル	500倍 散布 224.2, 350L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A: 0.78/0.01* (*4回, 3日) (#) ^{注2)} 圃場B: 1.13/<0.01 (#)
きゅうり (果実)	2	12.5%フロアブル	1000倍 散布 200L, 400L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A: 0.17/<0.01 (#) 圃場B: 0.16/<0.01
ぶどう (果実)	2	12.5%フロアブル	1000倍 散布 500L/10a	4回	7, 14, 21, 28, 40日	圃場A: 2.75/0.04* (*4回, 21日) 圃場B: 1.40*/<0.01 (*4回, 28日)
ぶどう (果実)	2	12.5%フロアブル	1000倍 散布 200L, 500L/10a	4回	7, 14, 21日	圃場A: 1.64*/<0.01 (*4回, 21日) 圃場B: 4.16/0.02

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) (#)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 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ばれいしょ	0.05		申			<0.01,<0.01
はくさい	2		申			0.59,0.74
トマト	1		申			0.37,0.42
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5		申			0.17(#),0.16
ぶどう	10		申			1.64,4.16(\$)

(\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

「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)

エタボキサム推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
ほれいしよ	0.05	1.8	1.1	2.0	1.4
ほんごぎい	2	58.8	20.6	43.8	63.4
アマト	1	24.3	16.9	24.5	18.9
ゆうり (カーキンを含む)	0.5	8.2	4.1	5.1	8.3
やまとう	10	58.0	44.0	16.0	38.0
計		151.1	86.7	91.3	130.0
ADI比 (%)		5.7	11.0	3.3	4.8

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21年10月20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(新規：ばれいしょ、ぶどう等)
- 平成21年11月20日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに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24年 9月24日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成25年 2月20日 薬事・食品衛生審議会への諮問
- 平成25年 2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・食品担当主任研究員
- 延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 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 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・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
- 宮井 俊一 一般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)

エタボキサム

食品名	残留基準値
	ppm
ばれいしょ	0.05
はくさい	2
トマト	1
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5
ぶどう	10



府 食 第 839 号

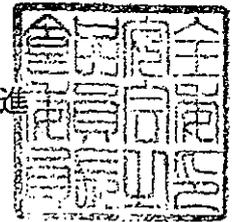
平成 24 年 9 月 24 日

厚生労働大臣

小宮山 洋子 殿

食品安全委員会

委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 21 年 11 月 20 日付け厚生労働省発食安 1120 第 9 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたエタボキサムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

エタボキサムの一日摂取許容量を 0.05 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

エタボキサム

2012年9月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) 吸収.....	9
(2) 分布①.....	10
(3) 分布②.....	11
(4) 代謝.....	13
(5) 排泄.....	14
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) ぶどう.....	15
(2) ばれいしょ.....	16
(3) トマト.....	17
3. 土壌中運命試験.....	18
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	18
(2) 好氣的土壌中運命試験（分解速度検討試験）.....	19
(3) 水/底質系における土壌中運命試験.....	20
(4) 土壌吸着試験.....	22
4. 水中運命試験等.....	22
(1) 加水分解試験.....	22
(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）.....	23
(3) 水中光分解試験（滅菌自然水）.....	23
(4) 加工処理条件下における加水分解試験<参考資料>.....	23
5. 土壌残留試験.....	24

6. 作物残留試験.....	24
(1) 作物残留試験	24
(2) 推定摂取量	24
7. 一般薬理試験.....	25
8. 急性毒性試験.....	25
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.....	26
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	26
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	27
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	28
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	29
(5) 代謝物Gの90日間亜急性毒性試験(ラット)	30
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)	31
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	32
12. 生殖発生毒性試験.....	33
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	33
(2) 発生毒性試験(ラット)①	35
(3) 発生毒性試験(ラット)②	35
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	36
13. 遺伝毒性試験.....	36
14. その他の試験.....	38
(1) 雄ラットの生殖ホルモン濃度と生殖腺病理検査	38
(2) ヒトエストロゲン受容体 α 及びヒトアンドロゲン受容体に対する影響検討試験(<i>in vitro</i>)	39
(3) テストステロン合成に対する影響検討試験(<i>in vitro</i>)	39
(4) サイトカラシンBを用いた細胞毒性試験	40
III. 食品健康影響評価.....	41
・別紙1: 代謝物/分解物略称	45
・別紙2: 検査値等略称	46
・別紙3: 作物残留試験成績	47
・別紙4: 推定摂取量	49
・参照.....	50

<審議の経緯>

- 2009年 10月 20日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：ばれいしょ、ぶどう等）
- 2009年 11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1120第9号）、関係書類の接受（参照1～45）
- 2009年 11月 26日 第311回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 1月 25日 第36回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2012年 1月 20日 追加資料受理（参照46～49）
- 2012年 5月 22日 第15回農薬専門調査会評価第二部会
- 2012年 7月 24日 第84回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 8月 6日 第442回食品安全委員会（報告）
- 2012年 8月 7日 から9月5日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 9月 20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
- 2012年 9月 24日 第447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>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	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	代田眞理子	藤本成明
赤池昭紀	高木篤也	細川正清
石井康雄	玉井郁巳	堀本政夫
泉 啓介	田村廣人	松本清司
今井田克己	津田修治	本間正充

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

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

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

(2012年3月31日まで)

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

(2012年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲
泉 啓介

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
永田 清

細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一
松本清司
森田 健

上路雅子
小野 敦
川口博明
桑形麻樹子
腰岡政二
三枝順三

長野嘉介
根岸友恵
根本信雄
八田稔久
福井義浩
藤本成明

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

<第 15 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤正吾

長尾哲二

<第 84 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

要 約

チアゾールカルボキサミド系殺菌剤である「エタボキサム」(CAS No. 162650-77-3)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)、植物体内運命(ぶどう、ばれいしょ等)、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、エタボキサム投与による影響は、主に精巣(精細管萎縮等:ラット)、肝臓(肝細胞肥大等)及び血液(貧血:イヌ)に認められた。神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

繁殖試験では雄ラットの交尾率、授精率及び妊孕率低下、精子の運動性低下等が認められ、発生毒性試験ではラットの胎児に内臓奇形、内臓異常及び骨格異常の発生頻度増加が認められたが、いずれにおいても無毒性量が得られている。また、発がん性試験では、雄ラットで精巣間細胞腺腫の発生頻度増加がみられたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はイヌを用いた1年間慢性毒性試験の5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(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：エタボキサム

英名：ethaboxam (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-N-(α-シアノ-2-テニル)-4-エチル-2-(エチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

英名：(RS)-N-(α-cyano-2-thenyl)-4-ethyl-2-(ethylamino)-1,3-thiazole-5-carboxamide

CAS (No.162650-77-3)

和名：N-(シアノ-2-チエニルメチル)-4-エチル-2-(エチルアミノ)-5-チアゾールカルボキサミド

英名：N-(cyano-2-thienylmethyl)-4-ethyl-2-(ethylamino)-5-thiazolecarboxamide

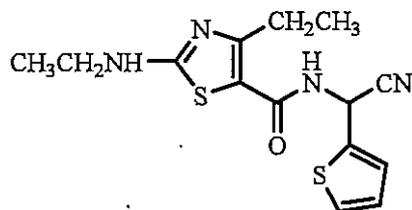
4. 分子式

$C_{14}H_{16}N_4OS_2$

5. 分子量

320.43

6. 構造式



7. 開発の経緯

エタボキサムは、エルジーライフサイエンス社 (LGLS 社) により開発されたチアゾールカルボキサミド系殺菌剤である。具体的な作用機序の特定には至っていないが、病原菌の孢子形成等を阻害することで殺菌効果を示すと考えられている。農

薬取締法に基づく登録申請（新規：ばれいしょ、ぶどう等）がなされている。

海外では、韓国、タイ、モルドバ等において農薬登録されており、米国では輸入のための残留基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、エタボキサムのチアゾール環の 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[thz- ^{14}C]エタボキサム」という。)、チオフェン-2-メチレン位の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[thp- ^{14}C]エタボキサム」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はエタボキサムに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [thz- ^{14}C]エタボキサム若しくは [thp- ^{14}C]エタボキサムを、10 mg/kg 体重 (以下 [I.] において「低用量」という。) 若しくは 150 mg/kg 体重 (以下 [I.] において「高用量」という。) で単回経口投与し、又は [thz- ^{14}C]エタボキサムを低用量で 14 日間反復経口投与して、血中濃度推移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。

いずれの群においても雄より雌で放射能濃度が高かった。単回経口投与群では、血漿及び血球中の T_{\max} は、両標識体とも低用量群 (1~2 時間) より高用量群 (3~6 時間) で長かった。血漿及び血球中放射能濃度に標識体による差は認められなかった。 $T_{1/2}$ は、血漿中 (31~41 時間) より血球中 (69~162 時間) において長かった。反復経口投与群では、血漿より血球中で高い蓄積がみられた。(参照 2)

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与方法		単回経口								反復経口	
		[thz- ^{14}C]エタボキサム				[thp- ^{14}C]エタボキサム				[thz- ^{14}C]エタボキサム	
投与量 (mg/kg 体重)		10		150		10		150		10	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	T_{\max} (hr)	1	2	3	6	2	1	4	4	3	1
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	2.31	3.09	14.5	19.7	2.23	2.80	17.8	21.0	3.08	3.81
	$T_{1/2}$ (hr)	30.5	37.7	31.5 ^a	36.0	33.7	40.6	31.8	36.4	46.9	56.4 ^a
	AUC_{120} (hr $\cdot\mu\text{g/g}$)	32.7	38.1	368	449	31.2	36.9	350	411	70.8	83.0
血球	T_{\max} (hr)	1	2	4	6	2	2	4	4	3	2
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	1.16	1.90	9.13	14.9	1.08	1.81	12.4	17.0	3.37	5.14
	$T_{1/2}$ (hr)	114 ^a	110 ^a	69.3 ^a	107 ^a	124 ^a	162 ^a	96.6 ^a	129 ^a	143 ^a	213 ^a
	AUC_{120} (hr $\cdot\mu\text{g/g}$)	36.3	51.2	357	497	37.7	53.9	394	507	167	295

^a 薬物動態分析の受入れ基準に合致しなかったため推定値

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (5)②]における胆汁、尿及びケージ洗浄液中排泄率、並びに肝臓及びカーカス¹中残留率の合計より、投与後 48 時間における体内吸収率は、低用量群で 71~72%、高用量群で 48~61%と算出された。(参照 2)

(2) 分布①

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に[thz-¹⁴C]エタボキサム若しくは[thp-¹⁴C]エタボキサムを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は[thz-¹⁴C]エタボキサムを低用量で 14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

投与 120 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

臓器及び組織中残留放射能濃度は、甲状腺 ([thz-¹⁴C]エタボキサム投与群のみ)、肝臓、腎臓及び血球で高かった。反復経口投与群における臓器及び組織中残留放射能濃度は、単回投与群の濃度の 5~15 倍であった。(参照 2)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 120 時間後 ^a
単回経口	[thz- ¹⁴ C] エタボキサム	10	雄	甲状腺(4.13)、肝臓(0.36)、腎臓(0.18)、血球(0.16)、全血(0.10)、皮膚(0.09)、肺(0.07)、副腎(0.06)、血漿(0.05)
			雌	甲状腺(4.82)、肝臓(0.54)、血球(0.25)、腎臓(0.20)、全血(0.13)、副腎(0.09)、肺(0.08)、血漿(0.05)
		150	雄	甲状腺(9.71)、肝臓(2.77)、血球(1.47)、腎臓(1.75)、全血(1.00)、肺(0.56)、血漿(0.49)
			雌	肝臓(3.40)、血球(1.58)、腎臓(1.78)、全血(1.00)、肺(0.57)、脾臓(0.38)、血漿(0.37)
単回経口	[thp- ¹⁴ C] エタボキサム	10	雄	肝臓(0.22)、腎臓(0.21)、血球(0.20)、全血(0.11)、皮膚(0.06)、甲状腺(0.06)、血漿(0.05)
			雌	肝臓(0.54)、血球(0.36)、腎臓(0.31)、全血(0.20)、甲状腺(0.15)、副腎(0.08)、肺(0.07)、血漿(0.06)
		150	雄	肝臓(2.67)、腎臓(1.39)、血球(3.90)、全血(1.51)、皮膚(2.17)、下垂体(0.75)、血漿(0.46)
			雌	肝臓(3.41)、腎臓(1.64)、血球(2.95)、全血(1.86)、副腎(0.69)、肺(0.57)、血漿(0.43)
反復経口	[thz- ¹⁴ C] エタボキサム	10	雄	甲状腺(10.9)、肝臓(1.81)、血球(1.68)、腎臓(1.22)、全血(0.97)、皮膚(0.68)、肺(0.454)、脾臓(0.41)、副腎(0.40)、心臓(0.30)、精巣上体(0.24)、脂肪(0.21)、血漿(0.21)
			雌	肝臓(2.86)、血球(2.45)、甲状腺(2.36)、腎臓(1.63)、全血(1.20)、脾臓(0.87)、副腎(0.70)、肺(0.64)、心臓(0.37)、卵巣(0.36)、皮膚(0.32)、脂肪(0.27)、消化管(0.25)、下垂体(0.23)、子宮(0.22)、血漿(0.22)

^a 反復経口投与群では、最終投与 120 時間後

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

(3) 分布②

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[thz-¹⁴C]エタボキサム又は[thp-¹⁴C]エタボキサムを、低用量又は高用量で単回経口投与して、経時的体内分布について検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

消化管（内容物を含む）を除き、臓器及び組織中放射能濃度は、いずれの投与群においても肝臓及び腎臓で高かった。投与 120 時間後では、全組織中濃度は低用量群で 1 µg/g 未満、高用量群で 8 µg/g 未満であった。

エタボキサムの経時的組織中濃度及び消失は、性別、標識体にかかわらず類似していた。また、試験期間を通じて、臓器及び組織中濃度は投与量に比例して残存していた。しかし、[thz-¹⁴C]エタボキサム投与群の雌雄の甲状腺における放射能濃度のみがこれらの傾向と異なり、120 時間の試料採取期間にわたり変化が小さかった。しかし、その濃度は低く、全試料採取時点で 0.01% TAR 以下であった。血漿濃度に対する臓器及び組織中濃度の比は、投与後、経時的に増加する傾向が認められ、エタボキサム残留物は組織に比べ血漿からより速く消失すると考えられた。（参照 3）

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 24 時間後	投与 120 時間後
[thz- ¹⁴ C] エタボキサム	10	雄	消化管(内容物を含む)(78.7)、肝臓(12.9)、腎臓(8.93)、副腎(4.80)、血漿(4.51)	消化管(内容物を含む)(4.93)、甲状腺(2.52)、肝臓(1.59)、腎臓(0.70)、血漿(0.35)	甲状腺(0.65)、肝臓(0.41)、皮膚(0.20)、腎臓(0.19)、血球(0.15)、全血(0.12)、副腎(0.11)、肺(0.06)、血漿(0.06)
		雌	消化管(内容物を含む)(79.2)、肝臓(11.3)、腎臓(8.40)、副腎(5.23)、血漿(5.09)	消化管(内容物を含む)(2.65)、肝臓(1.87)、甲状腺(1.16)、腎臓(0.79)、血球(0.48)、全血(0.45)、血漿(0.37)	肝臓(0.66)、骨髄(0.53)、甲状腺(0.40)、腎臓(0.29)、血球(0.25)、全血(0.18)、消化管(内容物を含む)(0.12)、副腎(0.10)、脾臓(0.09)、血漿(0.09)

標識体	投与量 (mg/kg体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 24 時間後	投与 120 時間後
[thp- ¹⁴ C] エタボ キサム	150	雄	消化管(内容物を含む)(1,530)、肝臓(44.4)、腎臓(26.3)、副腎(17.5)、血漿(15.4)	消化管(内容物を含む)(148)、甲状腺(16.4)、肝臓(18.6)、腎臓(11.6)、血漿(6.63)	甲状腺(7.67)、肝臓(3.27)、皮膚(2.27)、腎臓(1.96)、血球(1.37)、全血(1.14)、消化管(内容物を含む)(0.92)、血漿(0.62)
		雌	消化管(内容物を含む)(1,370)、肝臓(49.1)、腎臓(29.3)、副腎(26.0)、血漿(21.4)	消化管(内容物を含む)(254)、肝臓(26.5)、腎臓(15.8)、副腎(10.0)、甲状腺(9.39)、血漿(9.60)	肝臓(4.66)、骨髄(4.48)、皮膚(2.99)、甲状腺(2.86)、腎臓(2.54)、血球(1.97)、全血(1.53)、副腎(1.17)、肺(0.84)、血漿(0.77)
	10	雄	消化管(内容物を含む)(74.6)、肝臓(10.5)、腎臓(6.67)、副腎(3.60)、血漿(3.59)	消化管(内容物を含む)(2.79)、肝臓(1.22)、腎臓(0.70)、皮膚(0.41)、血球(0.37)、血漿(0.37)	肝臓(0.36)、皮膚(0.35)、腎臓(0.22)、血球(0.16)、全血(0.14)、甲状腺(0.09)、肺(0.07)、副腎(0.07)、血漿(0.06)
		雌	消化管(内容物を含む)(85.3)、肝臓(10.1)、腎臓(7.08)、血漿(4.25)	消化管(内容物を含む)(4.47)、肝臓(1.57)、腎臓(0.76)、血球(0.43)、全血(0.41)、血漿(0.34)	肝臓(0.62)、腎臓(0.28)、血球(0.24)、全血(0.19)、甲状腺(0.16)、皮膚(0.14)、副腎(0.10)、肺(0.09)、下垂体(0.09)、脾臓(0.08)、消化管(内容物を含む)(0.07)、血漿(0.07)
150	雄	消化管(内容物を含む)(1450)、肝臓(42.7)、腎臓(23.9)、副腎(18.2)、血漿(14.6)	消化管(内容物を含む)(63.2)、肝臓(9.14)、腎臓(4.55)、皮膚(3.15)、全血(2.51)、血漿(2.51)	皮膚(3.11)、肝臓(2.37)、腎臓(1.39)、血球(1.27)、全血(0.99)、副腎(0.54)、肺(0.53)、甲状腺(0.47)、血漿(0.46)	
	雌	消化管(内容物を含む)(1,280)、肝臓(39.9)、腎臓(24.0)、副腎(24.9)、血漿(17.4)	消化管(内容物を含む)(184)、肝臓(12.7)、腎臓(7.12)、副腎(3.53)、血球(3.28)、全血(3.18)、血漿(3.05)	肝臓(3.50)、腎臓(2.18)、血球(1.96)、全血(1.42)、副腎(0.95)、皮膚(0.92)、甲状腺(0.76)、肺(0.74)、脾臓(0.59)、血漿(0.57)	

^a 低用量群では投与 2 時間後、高用量群では投与 4 時間後

(4) 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (5)①]で得られた尿、糞及び肝臓並びに胆汁中排泄試験[1. (5)②]で得られた胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 48 時間で得られた尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に示されている。

代謝物のプロファイルは、標識体間及び用量間で類似しており、性差は認められなかった。尿中の主要代謝物は、C 及び D であった。糞中放射能の主要成分はエタボキサムであり、主要代謝物として D、E 及び F が検出された。胆汁中の主要代謝物は B 及び D であった。肝臓では代謝物は同定できなかった。

推定代謝経路として、①N脱エチル化による代謝物 B の生成、次いでチアゾール環の硫黄原子の酸化による C の生成、②エノール体の加水分解によるアミド化合物 D の生成、③エノール体の硫酸抱合による E の生成、次いで水酸化による F の生成が考えられた。(参照 2)

表 4 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

投与方法	標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	エタボキサム	代謝物
単回経口	[thz- ¹⁴ C] エタボキサム	10	雄	尿	—	D(7.8)、C(2.2)
				糞	10.1	E(9.1)、F(6.2)、D(5.3)
				胆汁	—	D(6.3)、B(4.7)
		雌	尿	—	D(9.9)、C(2.9)	
			糞	5.9	E(10.8)、D(5.1)、F(4.8)	
			胆汁	—	B(6.7)、D(2.2)	
	150	雄	尿	—	D(3.1)、C(2.1)	
			糞	50.5	E(5.2)、F(3.6)	
			胆汁	—	B(3.0)、D(2.7)	
		雌	尿	—	D(3.1)、C(1.5)	
			糞	68.3	E(3.4)、F(2.3)	
			胆汁	—	B(4.0)、D(3.0)	
[thp- ¹⁴ C] エタボキサム	10	雄	尿	—	D(8.5)、C(2.3)	
			糞	17.3	E(9.5)、F(5.8)、D(4.2)	
		雌	尿	—	D(9.2)、C(2.7)	
	糞		14.0	E(6.5)、F(5.1)、D(4.9)		
	150	雄	尿	—	D(2.7)、C(1.6)	
			糞	46.9	E(4.3)、F(4.0)	
雌		尿	—	D(2.9)、C(2.1)		
	糞	53.6	E(4.2)、F(3.5)			
反復経口	[thz- ¹⁴ C] エタボキサム	10	雄	尿	—	D(7.2)、C(1.2)
				糞	14.5	E(7.5)、F(4.1)、D(3.8)
			雌	尿	—	D(6.9)、C(2.3)
				糞	18.0	E(9.5)、F(4.7)、D(4.1)

— : 検出されず

(5) 排泄

① 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[thz-¹⁴C]エタボキサム若しくは[thp-¹⁴C]エタボキサムを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は[thz-¹⁴C]エタボキサムを低用量で 14 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

標識体、雌雄及び投与量にかかわらず、主要排泄経路は糞中（66～92%TAR）であり、次いで尿中（13～30%TAR）であった。呼気へはほとんど排泄されなかった。いずれの投与群においても放射能の排泄は速やかで、投与後 48 時間で 90%TAR が尿及び糞中に排泄された。低用量の単回投与群と反復投与群の排泄パターンに差はみられなかった。（参照 2）

表 5 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口								反復経口	
	[thz- ¹⁴ C]エタボキサム				[thp- ¹⁴ C]エタボキサム				[thz- ¹⁴ C]エタボキサム	
投与量 (mg/kg 体重)	10		150		10		150		10	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	28.3	29.9	17.3	12.7	27.1	29.8	15.9	15.0	23.0	26.0
ケージ洗浄液	0.05	0.21	0.11	0.19	0.11	0.11	0.10	0.12	0.31	0.53
糞	67.8	66.1	83.8	91.6	77.1	69.1	82.3	83.8	74.4	73.3
呼気 ^a	0.67	0.67	0.31	0.31	—	—	—	—	—	—
カーカス	0.74	0.54	0.51	0.31	0.40	0.49	0.29	0.32	3.16	2.69
総回収率	97.6	97.4	102	105	105	99.5	98.6	99.2	101	103

^a 投与後 48 時間の排泄率

—：測定されず

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[thz-¹⁴C]エタボキサムを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

胆汁中排泄率は、低用量群で 37～45%、高用量群で 26～35%であった。（参照 2）

表 6 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	10		150	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	45.0	36.9	25.9	35.5
尿	23.9	31.9	21.1	21.6
ケージ洗浄液	0.39	0.37	0.41	1.04
肝臓	0.36	0.61	0.22	0.39
カーカス	1.72	2.38	0.87	2.69
小計	71.4	72.2	48.5	61.2
糞	22.5	14.8	39.6	27.0
消化管(含内容物)	0.04	3.43	0.10	0.72
総計	93.9	90.4	88.2	88.9

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

ぶどう (品種: Thompson Seedless) に、12.5%水和剤に調製した[thz-¹⁴C]エタボキサム又は[thp-¹⁴C]エタボキサムを 250 g ai/ha (慣行圃場施用濃度) の用量で 5 回 (収穫 46、38、30、22 及び 14 日前) 樹全体に茎葉散布し、第 1 回及び第 5 回散布後並びに最終散布 5、10 及び 14 日後 (収穫時) に果実及び葉試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、試験液が直接暴露しないよう果実を保護したぶどう樹にも散布処理し、果実への移行性について検討された。

ぶどうの各試料中の総残留放射能は表 7 に、収穫時のぶどう果実及び葉試料における放射能分布及び抽出放射能の主要成分は表 8 に示されている。

果実中及び葉部の総残留放射能は処理後経時的に減少した。また、散布による暴露から保護した果実への移行量は少ないことが示唆された。

収穫時の果実及び葉試料中放射能の主要成分は、エタボキサム及び複数の成分からなる極性画分であり、[thp-¹⁴C]エタボキサム処理区の果実では、代謝物 G も認められた。他に多数の未同定代謝物が認められたが、7%TRR を超えるものはなかった。極性成分はアセチル化され、反応液の TLC 画分が α -アミノフェノールのエタノール-50%リン酸溶液で発色したことにより、糖構造を有していると考えられた。エタボキサムは α -ケトカルボン酸 (代謝物 G) に代謝された後、炭水化物として生体成分に取り込まれると推定された。(参照 4)

表7 ぶどうの各試料中の総残留放射能 (mg/kg)

試料	試料採取時期	[thz- ¹⁴ C]	[thp- ¹⁴ C]
		エタボキサム	エタボキサム
果実	第1回散布後	0.111	0.119
	第5回散布後	1.83	1.56
	最終散布5日後	0.816	0.901
	最終散布14日後	0.535	0.845
果実 (保護試料)	最終散布14日後	0.137	0.104
葉部	第1回散布後	14.8	18.8
	第5回散布後	72.9	106
	最終散布5日後	42.5	41.2
	最終散布14日後	29.5	34.9

表8 収穫時のぶどう果実及び葉試料における放射能分布及び抽出放射能の主要成分

標識体	試料	抽出放射能		抽出残渣		エタボキサム		主な極性画分		代謝物 G	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[thz- ¹⁴ C] エタボキサム	果実	0.505	94.3	0.030	5.7	0.157	29.4	0.152	28.5	/	/
	葉	24.8	84.1	4.69	15.9	10.8	26.6	4.91	12.1	/	/
[thp- ¹⁴ C] エタボキサム	果実	0.838	99.2	0.007	0.9	0.232	27.4	0.123	14.5	0.155	18.4
	葉	29.2	83.8	5.69	16.3	12.8	26.8	3.78 3.44	7.9 7.2	/	/

/ : 検出されず

(2) ばれいしよ

ばれいしよ (品種: Estima) に、12.5%水和剤に調製した[thz-¹⁴C]エタボキサム又は[thp-¹⁴C]エタボキサムを 250 g ai/ha (慣行圃場施用濃度) の用量で5回 (収穫46、38、30、22及び14日前) 茎葉散布し、第1回及び第5回散布後並びに最終散布5、10及び14日後 (収穫時) に塊茎及び茎葉試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ばれいしよの各試料中の総残留放射能は表9に、ばれいしよ塊茎試料における放射能分布及び抽出放射能の主要成分は表10に示されている。

塊茎の総残留放射能は、第5回散布後よりも収穫時において増加していたが、葉部では最終散布5日後に最大となった後に減少した。

収穫時の葉試料の抽出放射能は98.5~98.7%TRR (6.91~11.2 mg/kg)、抽出残渣は1.4%TRR (0.10~0.16 mg/kg) であった。

塊茎の抽出放射能の主要成分は極性画分であり、微量のエタボキサムが検出された。その他の代謝物の同定はできなかった。収穫時の塊茎試料についてデンプン抽出し、各画分の放射能を測定した結果、デンプンが41.2~42.9%TRR (0.012~0.030 mg/kg)、グルコースが38.1~39.3%TRR (0.011~0.028 mg/kg)、グ

ルコサゾンが 18.3~22.8%TRR (0.005~0.017 mg/kg) 検出された。エタボキサムは代謝分解を経てデンプン画分に取り込まれたことから、炭水化物の一部として生体成分に取り込まれると推定された。(参照 5)

表 9 ばれいしょの各試料中の総残留放射能 (mg/kg)

試料	試料採取時期	[thz- ¹⁴ C]	[thp- ¹⁴ C]
		エタボキサム	エタボキサム
塊茎	第 1 回散布後	0.001	0.001
	第 5 回散布後	0.037	0.020
	最終散布 5 日後	0.073	0.033
	最終散布 14 日後	0.073	0.029
葉部	第 1 回散布後	3.17	3.90
	第 5 回散布後	13.8	12.1
	最終散布 5 日後	25.0	19.0
	最終散布 14 日後	11.4	7.02

表 10 ばれいしょ塊茎試料における放射能分布及び抽出放射能の主要成分

試料採取時期		第 5 回散布後		最終散布 5 日後		最終散布 14 日後	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[thz- ¹⁴ C] エタボキサム	抽出放射能	0.035	94.2	0.069	94.1	0.069	94.6
	抽出残渣	0.002	5.7	0.004	5.9	0.004	5.4
	エタボキサム	0.003	8.7	0.001	1.4	<0.001	<0.9
	極性画分	0.014	38.2	0.034	46.7	0.033	44.9
[thp- ¹⁴ C] エタボキサム	抽出放射能	0.019	94.6	0.031	92.9	0.027	91.9
	抽出残渣	0.001	5.4	0.002	7.1	0.002	8.2
	エタボキサム	0.002	8.0	<0.001	<1.9	0.001	2.7
	極性画分	0.011	56.1	0.021	65.1	0.017	58.4

(3) トマト

トマト (品種 : Monkey maker) に、10%フロアブル剤に調製した[thz-¹⁴C]エタボキサム又は[thp-¹⁴C]エタボキサムを 200 g ai/ha (慣行圃場施用濃度) の用量で 3 回 (収穫 37、29 及び 21 日前) 植物全体に茎葉散布し、第 1 回及び第 3 回散布後並びに最終散布 3、7 及び 14 日後に果実試料を、最終散布 21 日後 (収穫時) に成熟果実、葉部、茎部及び根部試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、試験液が直接曝露しないよう 3 個の果実を保護したトマトにも散布処理し、果実への移行性について検討された。

トマトの各試料中の総残留放射能は表 11 に、トマト果実試料における放射能分布及び抽出放射能の主要成分は表 12 に示されている。

果実の総残留放射能は最終散布 3 日後に最大 (1.32~1.47 mg/kg) となり、収穫時 (最終散布 21 日後) にはその 1/2~1/3 に減少した。保護果実への移行量は少なかった。収穫時前には、果実中残留放射能の大部分が果実表面洗浄液に認められ、果実ホモジネート中放射能は、収穫時に増加していた。果実表面洗浄液及

びホモジネート抽出放射能の主要成分はエタボキサム及び極性画分であり、
[thp-¹⁴C]エタボキサム処理区では、微量の代謝物 G も認められた。

収穫時の葉試料では、表面洗浄液で 66.1~68.0%TRR (36.1~37.5 mg/kg)、
抽出液で 24.6~25.8%TRR (13.4~14.2 mg/kg)、抽出残渣で 6.2~9.3%TRR (3.42
~5.08 mg/kg) の放射能が認められ、抽出放射能の主要成分はエタボキサム (45.4
~60.1%TRR、24.8~33.2 mg/kg) であった。(参照 6)

表 11 トマトの各試料中の総残留放射能 (mg/kg)

試料	試料採取時期	[thz- ¹⁴ C]	[thp- ¹⁴ C]
		エタボキサム	エタボキサム
果実	第 1 回散布後	0.643	0.514
	第 3 回散布後	0.987	1.06
	最終散布 3 日後	1.32	1.47
	最終散布 21 日後	0.399	0.685
果実 (保護試料)	最終散布 21 日後	0.053	0.016
葉部	最終散布 21 日後	55.2	54.6
莖部	最終散布 21 日後	6.85	5.30
根部	最終散布 21 日後	0.70	1.06

表 12 トマト果実試料における放射能分布及び抽出放射能の主要成分

試料採取時期		第 3 回散布後		最終散布 3 日後		最終散布 21 日後	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[thz- ¹⁴ C] エタボキサム	果実表面洗浄液	0.807	81.8	1.11	84.1	0.087	21.7
	果実ホモジネート	0.180	18.2	0.210	15.9	0.312	78.3
	抽出残渣	0.032	3.2	0.025	1.9	0.029	7.3
	エタボキサム	0.884	89.6	0.849	64.3	0.196	49.2
	主な極性画分	0.014	1.4	0.073	5.5	0.069	17.4
	未同定代謝物	0.008	0.8	0.032	2.4	0.012	3.0
[thp- ¹⁴ C] エタボキサム	果実表面洗浄液	0.887	83.7	1.25	85.1	0.240	36.3
	果実ホモジネート	0.173	16.3	0.219	14.9	0.436	63.7
	抽出残渣	0.029	2.7	0.022	1.5	0.042	6.2
	エタボキサム	0.962	90.8	0.920	62.6	0.395	57.7
	代謝物 G	0.007	0.7	0.050	3.4	0.027	3.9
	主な極性画分	0.008	0.8	0.043	2.9	0.071	10.3
未同定代謝物	0.011	1.0	0.103	7.0	0.022	3.2	

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

砂壤土 (英国) に、[thz-¹⁴C]エタボキサム又は[thp-¹⁴C]エタボキサムを 0.33
mg/kg 乾土となるように混合処理し、好氣的条件下、20℃の暗所で 180 日間イ
ンキュベートして土壤中運命試験が実施された。

処理土壌からの放射能回収率及び抽出放射能の主要成分は表 13 に示されてい
る。

エタボキサム処理区の土壌における抽出放射能は処理後速やかに減少し、抽出残渣が処理 30 日後で約 40~50%TAR まで増加した。¹⁴CO₂は処理 12 時間後以降に検出され、処理 180 日後で約 30~60%TAR に達した。抽出残渣の放射能の大部分 (11.5~26.6%TAR) はフミンに結合していた。

土壌処理されたエタボキサムは、インキュベーションの時間とともに速やかに減少し、処理 120 日後で 2%TAR 未満となった。両標識体処理土壌から、微量の分解物 H 及び I が同定された。他に多数の未同定分解物が認められたが、5.8%TAR を超えるものはなかった。エタボキサムは加水分解により分解物 H 及び I に分解され、さらに ¹⁴CO₂へ無機化されると考えられた。

エタボキサムの好氣的土壌における推定半減期は 1.5~1.8 日であった。(参照 7)

表 13 処理土壌からの放射能回収率及び抽出放射能の主要成分 (%TAR)

標識体	処理後経過日数	抽出放射能	抽出残渣	¹⁴ CO ₂	抽出放射能の主要成分		
					エタボキサム	分解物 H	分解物 I
[thz- ¹⁴ C] エタボキサム	0	103	2.2	—	98.2	0.4	0.4
	2	72.5	20.0	2.2	41.7	0.9	5.2
	7	43.8	39.0	8.0	15.9	0.9	3.2
	30	26.5	49.8	19.0	5.7	0.7	2.4
	120	11.7	53.2	31.5	1.4	<0.1	1.3
	180	9.3	54.8	34.8	/	/	/
[thp- ¹⁴ C] エタボキサム	0	100	2.2	—	94.1	<0.3	0.3
	2	62.4	21.0	6.1	34.1	1.0	4.2
	7	41.4	33.6	19.1	17.9	1.4	2.2
	30	20.9	36.9	38.6	6.3	0.4	2.7
	120	9.6	29.8	55.4	1.8	0.3	1.4
	180	6.1	30.3	61.1	/	/	/

— : 試料なし、/ : 抽出放射能が 10%TAR 未満であったため分析せず

(2) 好氣的土壌中運命試験 (分解速度検討試験)

3 種類の英国土壌 (砂壤土、埴壤土及び砂質シルト壤土) に、[thz-¹⁴C]エタボキサムを 0.33 mg/kg 乾土となるように混合処理し、好氣的条件下、20 又は 10℃ (砂質シルト質壤土のみ) の暗所で 120 日間インキュベートして分解速度検討試験が実施された。

各土壌からの放射能回収率及び抽出放射能の主要成分は表 14 に示されている。いずれの土壌においても抽出放射能は処理後速やかに減少した。

20℃でインキュベートした土壌では、抽出残渣が処理 7~30 日後に最大 (60.4~70.4%TAR) となり、その後減少した。砂壤土及び砂質シルト土壌では、抽出残渣の放射能の大部分はフルボ酸画分 (24.6~42.5%TAR) に、埴壤土ではフミン画分 (15.1~27.9%TAR) に由来していた。¹⁴CO₂は処理 12 時間後以降に検出

され、処理 120 日後で 33.0~46.5% TAR に達した。

10°C でインキュベートした土壌では、抽出残渣は処理 120 日後まで増加した。抽出残渣の放射能の大部分 (21.6~29.1% TAR) はフルボ酸画分に由来していた。¹⁴CO₂ は処理 12 時間後以降に検出され、処理 120 日後で 21.8% TAR に達した。

すべての供試土壌中で、エタボキサムの他に微量の分解物 H 及び I が同定された。他に多数の未同定分解物が認められたが、8.3% TAR を超えるものはなかった。

エタボキサムの好氣的条件下での土壌における推定半減期は、20°C の砂壤土、埴壤土及び砂質シルト壤土でそれぞれ 0.6、4.4 及び 1.1 日、10°C の砂質シルト壤土で 6.1 日であり、低温条件において分解は遅くなった。(参照 8)

表 14 各土壌からの放射能回収率及び抽出放射能の主要成分 (%TAR)

土壌	処理後 経過日数	抽出 放射能	抽出残渣	¹⁴ CO ₂	抽出放射能の主要成分		
					エタボ キサム	分解物 H	分解物 I
砂壤土 (20°C)	0	97.3	2.7	—	91.4	<0.5	<0.5
	7	19.0	68.7	6.8	3.4	0.5	1.1
	14	13.5	66.9	26.0	2.3	0.4	0.6
	30	8.6	61.0	34.2	/	/	/
	120	6.6	56.3	46.5	/	/	/
埴壤土 (20°C)	0	95.4	1.5	—	85.6	<0.2	2.1
	7	53.7	31.4	6.2	29.9	0.4	4.1
	14	38.9	44.7	8.5	16.7	0.5	6.6
	30	23.8	60.4	19.6	9.3	0.1	3.9
	120	10.3	53.9	33.0	2.6	0.3	1.8
砂質シルト 壤土 (20°C)	0	98.3	1.0	—	92.7	0.3	0.3
	7	32.4	51.2	9.7	12.1	0.5	1.8
	14	18.6	70.4	14.2	5.2	0.4	1.2
	30	13.6	69.7	21.7	2.7	0.3	1.6
	120	5.6	57.9	33.2	/	/	/
砂質シルト 壤土 (10°C)	0	95.7	1.0	—	88.7	<0.5	<0.5
	7	49.9	43.4	3.8	28.4	0.4	3.1
	14	48.0	40.8	4.1	28.3	0.3	2.3
	30	26.6	56.9	10.4	9.8	0.4	1.3
	120	11.1	59.2	21.8	2.2	0.4	0.8

— : 試料なし、/ : 該当データなし

(3) 水/底質系における土壌中運命試験

2 種類の英国の水/底質系 (pH 7.8 の池水/埴壤土及び pH 6.3 の湖水/砂質壤土) に、[thz-¹⁴C]エタボキサム又は[thp-¹⁴C]エタボキサムを 0.08 mg/L の用量で土壌処理し、20°C の暗所で 100 日間インキュベートして土壌中運命試験が実施された。

各水/底質系からの放射能回収率は表 15 に、水/底質系における抽出放射能の主要成分は表 16 に示されている。

処理 100 日後における底質抽出残渣の放射能は、埴壤土では主にフミン画分 (17.2~23.1%TAR) に、砂質埴土ではフルボ酸画分 (12.6~17.4%TAR) に存在した。標識体間での違いはほとんどなかった。

水相及び底質中の主要分解物は I であった。分解物 H も検出されたが、底質及び水相のいずれにおいても 3%TAR 未満であった。その他に多くの未同定分解物が検出されたが、いずれも 10%TAR を超えるものはなかった。

エタボキサムの推定半減期は、池水/埴壤土系の水相、水/底質及び底質でそれぞれ 6.0、29 及び 81 日、湖水/砂質埴土系では、3.3、12 及び 47 日であった。

推定分解経路は、エタボキサムの加水分解による H の生成、そのアルコール体 (J) 及びアルデヒド体 (K) を経て未同定分解物及び CO₂ への無機化、また、エタボキサムの加水分解による I の生成を経て未同定分解物及び CO₂ への無機化であると考えられた。(参照 9)

表 15 各水/底質系からの放射能回収率 (%TAR)

水/ 底質系	処理後 経過 日数	[thz- ¹⁴ C]エタボキサム				[thp- ¹⁴ C]エタボキサム			
		水相	底質		¹⁴ CO ₂	水相	底質		¹⁴ CO ₂
			抽出 放射能	抽出 残渣			抽出 放射能	抽出 残渣	
池水/ 埴壤土	0	108	0.3	<0.2	—	106	0.6	0.2	—
	14	41.4	52.6	7.5	0.1	26.7	43.4	13.8	6.9
	30	23.2	50.9	24.7	2.4	17.2	45.3	17.2	12.4
	60	13.2	53.2	22.1	3.3	4.4	27.7	33.7	32.7
	100	7.4	38.7	37.6	12.1	2.1	28.7	27.2	34.8
湖水/ 砂質埴土	0	106	2.1	0.2	—	106	2.0	0.2	—
	4	39.0	37.8	21.5	1.2	39.9	34.1	15.7	0.9
	7	33.1	37.0	25.0	2.3	43.5	35.8	11.3	2.0
	30	35.4	39.6	18.9	3.4	11.6	26.9	27.0	27.7
	60	11.3	19.3	43.4	20.2	15.7	22.0	20.3	30.6
	100	4.0	26.0	43.1	17.9	1.2	11.8	30.6	47.2

—: 試料なし

表 16 水/底質系における抽出放射能の主要成分 (%TAR)

水/ 底質系	標識体	処理後 経過 日数	エタボキサム		分解物 H		分解物 I		分解物 J又はK	
			水相	底質	水相	底質	水相	底質	水相	底質
池水/ 埴壤土	[thz- ¹⁴ C] エタボ キサム	1	79.2	13.1	<0.4	0.2	<0.4	0.4	0.7	0.4
		30	7.1	27.3	0.6	1.5	1.0	3.0	<0.1	0.9
		60	3.3	29.2	2.3	2.3	1.1	4.9	0.1	1.0
		100	0.7	16.7	0.6	2.0	0.5	3.5	<0.1	0.8
	[thp- ¹⁴ C] エタボ キサム	1	74.0	16.4	<0.3	<0.1	<0.3	0.5	<0.3	0.4
		30	9.3	30.9	2.4	0.7	1.2	3.5	<0.1	1.5
		60	1.7	16.7	0.2	0.6	0.6	2.4	<0.1	1.1
		100	/	19.1	/	0.6	/	2.4	/	0.9
湖水/ 砂質 壤土	[thz- ¹⁴ C] エタボ キサム	1	77.1	10.3	<0.4	0.2	<0.4	1.5	1.0	1.1
		30	12.7	23.2	1.3	0.9	2.7	3.8	<0.2	1.4
		60	0.6	7.5	1.2	0.6	1.0	2.0	<0.1	0.7
		100	/	7.5	/	2.3	/	2.7	/	0.7
	[thp- ¹⁴ C] エタボ キサム	1	70.4	16.6	<0.3	<0.1	<0.3	0.7	0.7	0.2
		30	4.4	16.5	1.1	0.9	2.2	2.3	<0.3	0.7
		60	5.3	10.6	1.1	0.7	2.7	2.5	<0.9	2.0
		100	/	4.6	/	0.3	/	1.3	/	1.2

/ : 試料の放射能活性が低かったため分析を実施せず

(4) 土壌吸着試験

4種類の内国土壌 [砂丘未熟土 (宮崎)、黒ボク土 (埼玉及び茨城) 及び灰色低地土 (栃木)] 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 2.31~14.8 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 251~903 であった。(参照 10)

4. 水中運命試験等

(1) 加水分解試験

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、[thz-¹⁴C]エタボキサム又は[thp-¹⁴C]エタボキサムを 5.0 mg/L となるように添加した後、20±2°Cの暗所で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 4、7 及び 9 において、エタボキサムは 30 日後にそれぞれ 89.4~87.9、96.9~97.4 及び 85.8~87.3% TAR 検出された。両標識体処理区で、pH 4 及び 7 では分解物 I 及び R が、pH 9 では分解物 H 及び I がそれぞれ 10% TAR 未満検出された。また、[thz-¹⁴C]エタボキサム処理区では、各緩衝液中から分解物 L が微量検出された。

エタボキサムの推定半減期は、pH 4、7 及び 9 でそれぞれ 194、1,350 及び 163 日であり、いずれの緩衝液においてもエタボキサムは加水分解に比較的安定であった。(参照 11)

(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

滅菌緩衝液 (pH 7.0) に[thz-¹⁴C]エタボキサム又は[thp-¹⁴C]エタボキサムを 5 mg/L となるように添加した後、20±3℃で 144 時間、キセノンアーク灯 (光強度: 38.7 W/m²、波長範囲: 300~400 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

照射 144 時間後に、エタボキサムは 4.4~6.0% TAR まで減少した。両標識体処理区における主要分解物は M であり、92 時間後に最大で 9.7~11.4% TAR 検出された。その他に 10% TAR 未満の少量分解物として、両標識体処理区では J、K、N、O 及び P が、[thp-¹⁴C]エタボキサム処理区では Q 及び R が検出された。

推定半減期は 30.6~33.7 時間 (平均 32.2 時間) であり、東京春季太陽光下に換算すると、6.50~6.99 日 (平均 6.75 日) であった。(参照 12)

(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

滅菌自然水 [河川水 (英国)、pH 7.7] に、[thz-¹⁴C]エタボキサム又は[thp-¹⁴C]エタボキサムを、5 mg/L となるように添加した後、25±2℃で 72 時間、キセノンアーク灯 (光強度: 43.5 W/m²、波長範囲: 300~400 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

照射 72 時間後に、エタボキサムは 1.9~2.3% TAR まで減少した。両標識体共通の主要分解物は M (最大 10.0~10.6% TAR) 及び P (最大 13.8~15.3% TAR) であり、少量分解物として N 又は O のいずれかとして同定されたものが最大 4.5% TAR 検出された。さらに、[thz-¹⁴C]エタボキサム処理区では Y (最大 33.6% TAR) が、[thp-¹⁴C]エタボキサム処理区では R (最大 33.6% TAR)、Q (最大 4.2% TAR) 及び G (最大 4.9% TAR) が検出された。

分解推定半減期は 12.7~13.6 日、東京春季太陽光下に換算すると 2.96~3.17 日であった。(参照 13)

(4) 加工処理条件下における加水分解試験<参考資料>

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 5 (酢酸緩衝液) 及び pH 6 (リン酸緩衝液) の各緩衝液に、[thz-¹⁴C]エタボキサム又は[thp-¹⁴C]エタボキサム 1 mg/L となるように添加した後、pH 4 では 90℃で 20 分間、pH 5 では 100℃で 60 分間、pH 6 では 120℃で 20 分間インキュベートして加水分解試験が実施された。

インキュベーション終了時点において、エタボキサムは、120、100 及び 90℃でそれぞれ 72.0~72.9、91.3~92.5 及び 96.0~97.1% TAR 検出された。加水分解の受けやすさの順番は、120℃ (殺菌処理条件下) > 100℃ (醸造・パン製造加熱・煮沸処理条件) > 90℃ (低温殺菌処理条件) であった。

120℃における主要分解物は L (16.8% TAR、[thz-¹⁴C]エタボキサム処理区のみ) であり、他に分解物 I (6.5~6.7% TAR) 及び H (2.7% TAR) が検出された。

推定分解経路は、シアノ基の酸化的置換による α -カルボニル化合物 (I) の生成、続くチオフェンカルボニル基の加水分解によるチアゾールカルボキサミド (L) の生成、又はシアノ基のアミドへの変換による α -アミド化合物 (H) への分解、続くチオフェンカルボキサミドの開裂によるチアゾールカルボキサミド (L) の生成であると考えられた。(参照 14)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壤土（高知）を用いて、エタボキサム及び分解物 I 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。（参照 15）

表 17 土壌残留試験成績

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期 (日) 総エタボキサム ²⁾
容器内試験	畑水分状態	0.45 mg/kg	火山灰土・軽埴土	≤1
			沖積土・埴壤土	約 2
圃場試験	畑地状態	450 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	約 3
			沖積土・埴壤土	約 3

¹⁾ 容器内試験では純品、圃場試験ではフロアブル剤を使用

²⁾ エタボキサム＋分解物 I のエタボキサム換算値

6. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

野菜及び果実を用いて、エタボキサム及び代謝物 G 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。

エタボキサムの最大残留値は、散布 7 日後に収穫したぶどう（果実）の 4.22 mg/kg、代謝物 G の最大残留値は、散布 21 日後に収穫したぶどう（果実）の 0.04 mg/kg であった。（参照 16）

(2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、エタボキサムを暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 18 に示されている（詳細は別紙 4）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法からエタボキサムが最大の残留を示す使用条件で、今回新規申請されたすべての適用作物（ばれいしょ、はくさい、トマト、きゅうり及びぶどう）に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 18 食品中より摂取されるエタボキサムの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	76.1	46.4	52.3	63.5

7. 一般薬理試験

エタボキサムのラット、マウス及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 19 に示されている。(参照 17)

表 19 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢 神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 4	0、200、600、 2,000 (経口) ^a	2,000	—	影響なし
呼吸 器系	呼吸数、 1 回換気量、 分時換気量	Wistar ラット	雄 8	0、200、600、 2,000 (経口) ^a	2,000	—	影響なし
循環 器系	血圧、 心拍数、 心電図波形	ビーグル 犬 (覚醒下)	雄 2 雌 2	0、200、600、 2,000 (経口) ^b	2,000	—	影響なし

注) ^aは溶媒として 1%メチルセルロース液を、^bはゼラチンカプセルを用いた。
—: 最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

エタボキサム原体及び代謝物 G のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 20 に示されている。(参照 18~21)

表 20 急性毒性試験概要

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
エタボキサム原体	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	飲水量増加、尿量増加、 淡黄色尿、立毛、脱毛、 体重増加抑制 死亡例なし
	経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	体重増加抑制 死亡例なし
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸深大、呼吸雑音、 体重増加抑制 死亡例なし
		>4.89	>4.89		
代謝物 G	経口	SD ラット 雌 3 匹	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		尿量増加、黄青緑色又は 青緑色尿、立毛、流涎、 体重増加抑制 死亡例なし
				>5,000	

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、ウサギの眼粘膜及び皮膚に対して刺激性は認められなかった。(参照 22、23)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 24)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、650 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	650 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.3	49.7	154
	雌	17.9	58.0	164

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌において脱毛の発生頻度の増加がみられたが、これは摂餌量の減少に伴う低栄養に起因する変化であると考えられた。また、全投与群の雌のケージでトレイ上の吸収紙の黄染が認められたが、これは尿中に排泄された検体の代謝物によるものであり、毒性学的に意義はないと考えられた。

投与 12 週に飲水量が測定された。その結果、200 ppm 以上投与群の雌で有意な減少が認められた。しかし、2,000 ppm 投与群でみられた飲水量の減少は投与

自体の影響ではなく、同時に認められた摂餌量の減少を反映したものと考えられた。その他の投与群の平均飲水量は、対照群の平均値の±16%以内であり、投与に関連した変化とは考えられなかった。

血液学的検査において、650 ppm 以上投与群の雌で MCHC の有意な減少がみられたが、RBC、Hb 又は Ht に変動がみられないことから、毒性学的に意義のない偶発性変化であると考えられた。

尿検査において、2,000 ppm 投与群の雄で尿量の有意な減少が認められたが、尿検査のその他の項目で異常はみられなかったため、検体投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査において、650 ppm 以上投与群の雌雄で肺のうっ血が増加したが、対応する病理組織学的所見において変化が認められないことから、本所見は投与に関連したものではないと考えられた。本試験において、650 ppm 以上投与群の雄で精巣上体の管内異常精子形成細胞存在等が、雌で肝比重量²及び補正重量³増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄：16.3 mg/kg 体重/日、雌：17.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 25)

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率低下 ・Chol 増加 ・肝比重量及び補正重量増加 ・精巣絶対重量、比重量及び補正重量減少 ・精巣上体絶対及び比重量減少 ・精巣上体小型化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・精巣萎縮及び間細胞過形成 ・精巣上体管内精子消失 	<ul style="list-style-type: none"> ・脱毛発生頻度増加 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・APTT 延長 ・Chol 及び ALP 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎球状帯微細空胞化
650 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・精巣異常精子細胞 (650 ppm のみ) ・精巣上体の管内異常精子形成細胞存在 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量及び補正重量増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、200、450、1,000 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が、発がん性試験の予備試験として実施された。病理組織学的検査は肝及び精巣についてのみ実施された。

² 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

³ 最終体重を共変量として補正した値 (以下同じ)。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	450 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	33	74	163	405
	雌	41	93	195	483

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、450 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (33 mg/kg 体重/日)、雌で 450 ppm (93 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 26)

表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm		・摂餌量減少
1,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・肝比重量増加	・肝比重量及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
450 ppm 以上	・肝補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	450 ppm 以下 毒性所見なし
200 ppm	毒性所見なし	

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、15、40 及び 100 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験では、100 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が投与 2 週目に脳及び脊髄の髄膜炎により切迫と殺されたが、同個体以外に同様の所見は認められなかったことから、この変化は偶発的と考えられた。

また、100 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例及び 40 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例がそれぞれ投与 7 及び 10 週目に切迫と殺された。臨床症状においてこの 2 例には貧血がみられ、組織学的にも脾臓の顕著な鉄貪食細胞及び肝臓の類洞内細胞色素沈着並びに胸骨及び大腿骨の骨髓過形成が認められたことから、切迫と殺の原因は溶血性貧血と推察された。この貧血は検体投与によるものと考えられた。

投与期間を通じて、すべての投与群の雌雄において体重増加量の用量依存的な抑制が認められた。

尿検査において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で尿量の減少及び尿比重の軽度な高値が示されたが対照群の変動範囲内であることから、投与に関連した変化であるとは考えられなかった。投与終了後に骨髓検査が実施され、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で前赤芽球数の有意な増加がみられた。しかし、個体別データの比較では対照群との間で明らかな差はみられないことから、これは投与とは関

連性のない生物学的変動による変化と考えられた。

本試験において、すべての投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 27)

表 25 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb 及び RBC 減少 ・ MCHC 増加 ・ び慢性肝細胞肥大^a ・ 胸腺退縮/萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ Ht 及び Hb 減少 ・ 胸腺絶対重量減少 ・ び慢性肝細胞肥大^a
40 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対重量増加 ・ 脾臓髓外造血/骨髓過形成^d 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ 網赤血球率減少 ・ T.Chol 増加^a ・ 肝絶対重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大^a ・ 胸腺退縮/萎縮 ・ 切迫と殺(1 例)^a
15 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制^a ・ T.Chol 増加^c ・ 無機リン減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大^a (15 及び 40 mg/kg 体重/日のみ) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制^b

^a 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

^b 15 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

^c 15 及び 40 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

^d 40 mg/kg 体重/日投与群 1 例の所見であるが、雌の貧血による切迫と殺動物にも認められた所見であるので毒性影響と判断した。

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、250、600 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	600 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18	43	106
	雌	21	50	122

本試験において、1,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、雌ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 600 ppm (43 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 1,500 ppm (122 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 28)

(5) 代謝物 G の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物 G : 0、300、1,250 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 代謝物 G の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,250 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19.7	81.9	327
	雌	22.4	93.0	367

血液学的検査において、5,000 ppm 投与群の雌では、Lym の増加による WBC の有意な増加が認められたが、毒性影響を示すものではないと考えられた。

血液生化学的検査において、1,250 ppm 以上投与群の雄で ALT 及び AST の有意な減少、TP 及び Alb 増加、GGT 濃度の減少、電解質濃度 (カルシウム、無機リン及びナトリウム) の増加がみられた。しかし、ALT 及び AST 及び GGT は減少であり、肝臓に投与による病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化であると考えられた。電解質濃度の変化は対照群の範囲内であり、電解質異常を示すその他の変化が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。また、5,000 ppm 投与群の雄では Glu 濃度の有意な減少がみられたが、概して背景データの範囲内にあったことから、投与の影響ではないと考えられた。雌の 5,000 ppm 群で ALT 及び AST が増加したが、1 例が異常値を示したためであり、投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 5,000 ppm (雄 : 327 mg/kg 体重/日、雌 : 367 mg/kg 体重/日) であると考えられた。代謝物 G の毒性はエタボキサムと比較し弱いと考えられた。(参照 29)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、5、10 及び 30 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。

血液学的検査において、30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、投与 12 週までにハプトグロビン値の増加が散見されたが、以後は対照群の値を下回った。本変化は軽微な急性相の溶血を反映して、投与初期に一過性の炎症反応が生じた可能性が考えられた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞肥大が認められたため、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 30)

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
30 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制^a ・ PLT 及び網赤血球率増加 ・ T.Chol 増加 ・ ALP 活性上昇 ・ 肝比重量及び補正重量増加 ・ 肝細胞褐色細胞沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ ALP 活性上昇 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞褐色細胞沈着
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝細胞肥大^b
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

^a 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

^b 10 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 60 匹、衛星群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300 及び 650 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）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	650 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.5	16.4	35.8
	雌	7.0	21.0	45.5

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 30 に、精巣の間細胞腺腫の発生頻度は表 31 に示されている。

300 ppm 以上投与群でケージのトレイの吸収紙に橙染がみられたが、これはエタボキサム及び代謝物が尿中へ排泄されたものであり、毒性所見でなはいと考えられた。

血液生化学的検査において、100 及び 300 ppm 投与群でも T.Chol、Glu 及び TP 増加がみられたが、これらの投与群では投与に関連した肝臓の組織学的変化はみられず、一過性に認められた変化であることから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

また、全投与群で卵巣の黄体消失の発生頻度に有意な増加がみられた。しかし、その発生頻度（48～55%）は背景値（40～68%）の範囲内であったのに対して、本試験の対照群における発生頻度（28%）は背景値の下限を大きく下回っていること、当該試験と同用量で実施されたラット 2 世代繁殖試験 [12. (1)] の雌において、発情周期に影響が認められなかったことから、本所見の発生頻度の増加は投与による影響ではなく、対照群の発生頻度が低かったことによるものと考えら

れた。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、300 ppm 以上投与群の雄で精巣間細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で精巣上体絶対重量減少等が、650 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (5.5 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (21.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 31)

(精巣間細胞腺腫の発生機序に関しては [14. (1)] を参照)

表 30 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
650 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ T.Chol、Glu 及び TP 増加 ・ 精巣上体比重量減少 ・ 精囊 (凝固腺を含む) 絶対重量減少 ・ び慢性肝細胞肥大^a ・ 小葉中心性肝細胞肥大^a ・ 精巣上体の精子数減少 ・ 前立腺の腺房細胞萎縮^a ・ 精囊萎縮^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率低下 ・ T.Chol、Glu 及び TP 増加 ・ び慢性肝細胞肥大^a
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 精巣上体絶対重量減少 ・ 精巣の限局性間細胞過形成^a ・ 精巣の両側性精細管萎縮^b ・ 精巣上体の精子消失^b ・ 精巣上体管内異常精子形成細胞の存在^b ・ 精巣上体の管上皮空胞化及び上皮内空隙形成^b 	300 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

^a 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

^b 300 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

表 31 精巣の間細胞腺腫の発生頻度 (全動物)

投与群	0 ppm	100 ppm	300 ppm	650 ppm
精巣間細胞腺腫	1/60	4/60	6/60*	7/60*#

*: p<0.05 (ペアワイズ比較法)、 #: p<0.05 (Fisher の直接確率計算法)

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、300 及び 900 ppm: 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 32 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	900 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.8	35.0	117
	雌	13.8	43.8	135

900 ppm 投与群において、雌雄で体重増加抑制が、さらに雌では肝比重量及び補正重量増加が認められた。同群雄においても肝比重量は有意に増加し、肝補正重量にも統計学的に有意ではなかったが増加傾向が認められた。

病理組織学的検査では、900 ppm 投与群の雄で頸部脊髄の神経線維変性の発生頻度 (46%) が有意に高かったが、本系統雄マウスの背景データ (最大発生率 63%) の範囲内であり、雌では有意な変化はみられず、臨床症状にも異常は観察されなかったことから、検体投与とは関連性のない偶発性変化であると考えられた。

本試験において、900 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 300 ppm (雄 : 35.0 mg/kg 体重/日、雌 : 43.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 32)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 28~32 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 65, 200 及び 650 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			65 ppm	200 ppm	650 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	5.2	16.2	52.6
		雌	5.7	17.6	56.1
	F ₁ 世代	雄	5.8	17.7	60.4
		雌	6.2	18.5	60.7

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

650 ppm 投与群の P 及び F₁ 世代の雌において、副腎絶対及び比重量の有意な減少がみられたが、同系統のラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] 及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] では、2,000 及び 650 ppm 投与群で副腎に検体投与の影響はみられなかったことから、この副腎の重量減少に毒性学的な意義はないものと考えられた。

本試験において、650 ppm 投与群の P 及び F₁ 世代の雌雄及び F₁ 及び F₂ 児動物で体重増加抑制等が、650 ppm 投与群の P 及び F₁ 世代の雄で精子の運動性低下、形態異常精子増加等が、さらに F₁ 世代の雄では交尾率、授精率及び妊孕率の低下等が認められたので、一般毒性及び繁殖能に対する無毒性量はともに、親

動物及び児動物とも 200 ppm (P 雄 : 16.2 mg/kg 体重/日、P 雌 : 17.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 17.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 18.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 33)

表 34 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	650 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 精子 <ul style="list-style-type: none"> ・運動性低下 ・形態異常精子増加 精巣上体 <ul style="list-style-type: none"> ・管内異常精子形成細胞存在 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・包皮分離完了遅延 ・交尾率低下 ・交尾所要日数増加 ・授精率低下 ・妊孕率低下 精子 <ul style="list-style-type: none"> ・運動性低下 ・形態異常精子増加 ・精巣上体尾部精子数減少 精巣 <ul style="list-style-type: none"> ・小型化、軟化^a及び暗調化^a ・全生殖細胞消失精細管 ・異常精子形成細胞 精巣上体 <ul style="list-style-type: none"> ・小型化^a ・絶対及び比重量減少 ・精子数減少 ・管内異常精子形成細胞存在 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・膻開口遅延 ・腎絶対及び比重量減少 ・妊娠期間延長 ・着床数減少
	200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	650 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・新生児生存率低下 		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・生存児数減少 ・新生児生存率低下 	
	200 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

^a 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 22~24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

母動物に顕著な毒性がみられる 1,000 mg/kg 体重/日投与群では、胎児で内臓奇形、内臓変異及び骨格変異の発生頻度増加が認められた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等、100 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で低体重が認められたので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。

(参照 34)

表 35 発生毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 背部脱毛 摂餌量減少 全胚吸収 (3 腹)^a 	<ul style="list-style-type: none"> 内臓奇形 (下垂体前葉の蝶形骨への突出、横隔膜ヘルニア) 増加 内臓変異 (肝臓の分葉異常、肝臓中間葉の突出を伴う横隔膜薄化^a、精巣位置異常) 増加 骨格変異 (後肢帯骨及び指骨不完全骨化、胸椎椎体不整骨化、胸骨分節不完全骨化) 増加
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> 流涎 (投与後) 体重増加抑制 飲水量増加 妊娠子宮重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> 骨格変異 (胸骨分節未骨化) 増加
100 mg/kg 体重/日以上	100 mg/kg 体重/日 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> 低体重

^a 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

前述の試験 [12. (2)] において、胎児の無毒性量が得られなかったため、本試験は胎児の無毒性量決定を目的として行われた。

SD ラット (一群雌 19~25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、10、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

全投与群の母動物で飲水量増加が認められ、これは検体投与の影響と考えられた。しかし、10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群では母動物に対する悪影響は認められなかったことから、両群における飲水量増加に毒性学的な意義はないと考え

られた。

300 mg/kg 体重/日投与群の胎児では、骨格変異である14肋骨（腰肋）及び内臓変異である肝臓の分葉異常の発生頻度に増加傾向がみられたが、統計学的な有意差はなかった。外表奇形、内臓及び骨格異常を示す胎児の発現頻度には対照群との間に差はなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で背部脱毛増加等、300 mg/kg 体重/日投与群の胎児で変異発生頻度増加が認められたので、無毒性量は母動物で30 mg/kg 体重/日、胎児で100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 35）

表 36 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 ・摂餌量減少（一過性）	・内臓変異（肝臓の分葉異常）増加 ^a ・骨格変異（14肋骨）増加 ^a
100 mg/kg 体重/日以上	・背部脱毛増加 ・飲水量増加	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

^a 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

以上、ラットを用いた発生毒性試験①及び②の総合評価として、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で背部脱毛増加等が、胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも30 mg/kg 体重/日であると考えられた。300 mg/kg 体重/日までの用量では催奇形性は認められなかった。

（4）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、25、75 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、75 mg/kg 体重/日以上投与群で長期の食欲不振及び摂餌量減少が認められ、125 mg/kg 体重/日投与群で投与初期における顕著な体重減少の結果、2 例が切迫と殺された。胎児ではいずれの投与群でも毒性所見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 25 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 125 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 36）

1 3. 遺伝毒性試験

エタボキサム（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒト末梢リンパ球細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核

試験が実施された。

結果は表 37 に示されている。復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験及び小核試験の結果は陰性であった。ヒト末梢リンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下で軽度の染色体異常誘発性が示された。しかしながら、この染色体異常誘発性は、その後の細胞毒性試験の結果から過度の細胞毒性による非特異的な反応と考えられ、陰性と判断される。*in vivo* 小核試験も陰性であり、エタボキサム（原体）には生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 37～39、41）

（ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験における細胞毒性に関しては [14. (4)] を参照）

表 37 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	50~5,000 µg/l ^a ヴ-ト (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y TK ⁺)	2.3~300 µg/mL (+/-S9) (3 時間処理) 0.25~10 µg/mL (-S9) (24 時間処理) 10~300 µg/mL (+S9) (3 時間処理)	陰性
	染色体異常試験 ヒト末梢リンパ球細胞	1 回目 : 125~1,000 µg/mL (+/-S9) (処理 3 時間、回復 16 時間) 2 回目 : 20~100 µg/mL (-S9) (処理 19 時間) 20~80 µg/mL (+S9) (処理 3 時間、回復 16 時間)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 SD ラット(骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 G について、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢リンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

試験結果は表 38 に示されているとおり、いずれも陰性であった。（参照 42、43）

表 38 遺伝毒性試験概要 (代謝物 G)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
染色体異常試験	ヒト末梢リンパ球細胞	1 回目 : 488~1,952 µg/mL (+/-S9) (処理 3 時間、回復 17 時間) 2 回目 : 976~1,952 µg/mL (-S9) (処理 20 時間) 976~1,952 µg/mL (+S9) (処理 3 時間、回復 17 時間)	陰性

+/-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) 雄ラットの生殖ホルモン濃度と生殖腺病理検査

SD ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)]、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] 及び 2 世代繁殖試験 [12. (1)] において、雄の生殖器官に顕著な病理学的変化がみられたため、本試験は、検体の生殖ホルモンに及ぼす影響及びその器質的変化の発現機序を検討する目的で実施された。

SD ラット (一群雄 10 匹) に、エタボキサム原体を 0、650 及び 2,000 ppm (平均検体摂取量 : 0、34.8 及び 114 mg/kg 体重/日) の濃度で 13 週間混餌投与し、投与開始前、投与 7、14、28 及び 91 日に血漿中テストステロン、LH 及び FSH 濃度が測定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

650 ppm 以上投与群で頭部の褐色着色が、2,000 ppm 投与群で体表面被毛の黄色着色が認められたが、これはエタボキサム又は代謝物の尿中への排泄を反映したもので、毒性学的意義はないと考えられた。

2,000 ppm 投与群において、投与 7 及び 14 日にテストステロン血中濃度の減少が認められ、投与 28 日においても有意ではないが減少傾向が観察された。さらに、投与 91 日には LH 及び FSH 濃度の軽度な上昇がみられた。650 ppm 投与群では、顕著なホルモン変動は観察されなかったが、投与 91 日のテストステロン血中濃度に減少傾向がみられた。

エタボキサムはラットのテストステロンの血中濃度を減少させる作用を有すると考えられ、その結果ネガティブフィードバックとして下垂体前葉での LH 及び FSH 産生量が増加したものと考えられた。(参照 44)

表 39 各投与群で認められた毒性所見

投与群	雄
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 ・血中テストステロン濃度減少 ・血中 LH 及び FSH 濃度軽度上昇 ・精巣上体小型化 ・精巣小型化、軟化 ・精巣上体比重量減少 ・精巣絶対及び比重量減少 ・精巣上体：炎症、管腔内細胞残屑、精子数減少、精子消失、上皮空胞化、管腔内多核巨細胞 ・精巣：両側性多核巨細胞形成、両側性間細胞過形成
650 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・精巣上体絶対重量減少 ・精巣：両側性生殖細胞消失/変性

(2) ヒトエストロゲン受容体 α 及びヒトアンドロゲン受容体に対する影響検討試験 (*in vitro*)

エタボキサムのヒトエストロゲン受容体 α (hER α) 及びヒトアンドロゲン受容体 (hAR) に対する影響を検討するために、これら 2 種の核内受容体に対応するヒト遺伝子を用い、ヒト由来培養細胞 HeLa 細胞において転写活性を指標としたレポーター遺伝子アッセイが実施された。エタボキサムの濃度は 100 pM、1nM、10 nM、100 nM 及び 1 μ M と設定された。

hER α 及び hAR のレポーター遺伝子アッセイにおいて、各受容体に対する陽性対照 (hER α のアゴニスト：17 β -エストラジオール、hER α のアンタゴニスト：4-ヒドロキシタモキシフェン、hAR のアゴニスト：ジヒドロテストステロン、hAR のアンタゴニスト：ヒドロキシフルタミド) はそれぞれアゴニスト活性及びアンタゴニスト活性を示したが、エタボキサム (1 μ M 以下) は両受容体に対してアゴニスト活性及びアンタゴニスト活性のいずれも示さなかった。(参照 47)

(3) テストステロン合成に対する影響検討試験 (*in vitro*)

ヒト副腎由来 NCI-H295R 細胞を用いて、エタボキサムのテストステロン合成に対する影響について検討された。

24 時間培養後の細胞に、エタボキサムを 100 pM、1nM、10 nM、100 nM、1 μ M、10 μ M 及び 100 μ M の濃度で添加し、24 時間後の培地中のテストステロン濃度が測定された結果、いずれの濃度においても対照群と比較して有意差は認められず、テストステロン合成の影響はないと判定された。(参照 48)

以上より、90日間亜急性毒性試験 [10. (1)] 及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] においてラットで観察された精巣毒性の発現については、本検体の薬効として菌の分裂装置に作用することが示唆されることから、同様に精子細胞の分裂に影響を及ぼした可能性も一因として挙げられるが、機序は不明である。テストステロン血中濃度減少については、本剤投与に関連していると考えられるが、減少に至る経路については不明である。また、ラットにみられた精巣間細胞の増殖性病変（間細胞過形成及び間細胞腺腫）は、検体の混餌投与に関連して生じたテストステロンの血中濃度減少に対し、ネガティブフィードバック機構が持続的に働いた結果、LHの血中濃度が増加し、間細胞へ慢性的な刺激がもたらされた結果である可能性が考えられた。

(4) サイトカラシンBを用いた細胞毒性試験

ヒト末梢リンパ球細胞を用いた染色体異常試験において、低濃度から分裂中期細胞の増加が認められ、分裂指数の減少を指標として本剤の細胞毒性を評価することができなかったため、本試験では、ヒト末梢リンパ球細胞を代謝活性化系非存在下で、検体（10～1,000 µg/mL）処理後3時間培養した後に、サイトカラシンB（6 µg/mL）を添加して16時間培養し、細胞毒性について検討された。

その結果、20 µg/mL以上の濃度で分裂中期細胞が増加したが、用量依存性は認められなかった。40 µg/mL以上の濃度では二核細胞が減少し、強い細胞増殖抑制が認められた。いずれの濃度においても倍数体は誘発されなかった。以上より、本試験条件下で本剤は40 µg/mL以上の濃度で強い細胞毒性を示すと結論された。

細胞毒性がみられない低濃度で認められた分裂指数の増加については、エタボキサムは病原菌の微小管に作用することで薬効を示すことが示唆されており、哺乳動物細胞の分裂装置にも同様に作用するポテンシャルを有しているものと考えられた。（参照 40）

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「エタボキサム」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したエタボキサムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたエタボキサムの投与後 48 時間における体内吸収率は、低用量群で 71~72%、高用量群で 48~61%と算出された。臓器及び組織には速やかに分布して排泄され、体内への残留傾向は認められなかった。排泄は速やかで、投与後 48 時間で 90% TAR が尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は糞中 (66~92% TAR) であった。糞中放射能の主要成分はエタボキサムであり、主要代謝物は D、E 及び F であった。尿中の主要代謝物は C 及び D、胆汁中の主要代謝物は B 及び D であった。

^{14}C で標識したエタボキサムを用いた植物体内運命試験の結果、収穫時の可食部 (果実及び塊茎) における主要残留物はエタボキサム及び極性画分であり、10% TRR を超える代謝物は G [ぶどう (果実) で最大 18.4% TRR] であった。

エタボキサム及び代謝物 G を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、エタボキサムの最大残留値はぶどう (果実) の 4.22 mg/kg、代謝物 G の最大残留値はぶどう (果実) の 0.04 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、エタボキサム投与による影響は、主に精巣 (精細管萎縮等: ラット)、肝臓 (肝細胞肥大等) 及び血液 (貧血: イヌ) に認められた。神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

発生毒性試験において、ラットで母動物に顕著な毒性が認められる用量で、胎児に内臓奇形、内臓変異及び骨格変異の発生頻度増加が認められたが、無毒性量が得られている。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

亜急性毒性試験、慢性毒性/発がん性併合試験及び繁殖試験において、雄ラットで顕著な精巣毒性が認められ、繁殖試験ではさらに交尾率、授精率及び妊孕率低下、精子の運動性低下等が、発がん性試験では精巣間細胞腺腫の発生頻度増加が認められた。メカニズム試験の結果では精巣毒性の発現機序は明らかにならなかったが、テストステロン血中濃度減少は本剤投与に関連した変化と考えられた。また、精巣の間細胞腺腫は、検体投与によりテストステロンの血中濃度が減少し、それに対するネガティブフィードバック機構が働いた結果、間細胞に慢性的な刺激がもたらされて起きた可能性が高いと考えられた。したがって、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

代謝物 G は植物固有の代謝物で、最大 18.4% TRR 検出されたが、急性経口毒性試験の結果はエタボキサムと同等であり、90 日間亜急性毒性試験では検体投与による影響は認められず、エタボキサムより毒性は弱いと考えられた。また、遺伝毒性試験の結果もすべて陰性であった。

各種試験結果より、農産物中の暴露評価対象物質をエタボキサム (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 40 に示されている。

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験で無毒性量が設定できず、最小毒性量が 15 mg/kg 体重/日であったが、より低い用量で、また、より長期で実施された 1 年間慢性毒性試験において無毒性量 5 mg/kg 体重/日が得られていることから、イヌにおける無毒性量は 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。

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イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 5mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を一日許容摂取量 (ADI) と設定した。

ADI	0.05mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 40 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0, 200, 650, 2000 ppm	雄: 16.3 雌: 17.9	雄: 49.7 雌: 58.0	雄: 精巣上体の管内 異常精子形成細胞存 在等 雌: 肝比重量及び補 正重量増加
		雄: 0, 16.3, 49.7, 154 雌: 0, 17.9, 58.0, 164			
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0, 250, 600, 1,500 ppm	雄: 43 雌: 122	雄: 106 雌: -	雄: 体重増加抑制及 び摂餌量減少 雌: 毒性所見なし (神経毒性は認められ ない)
		雄: 0, 18, 43, 106 雌: 0, 21, 50, 122			
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 100, 300, 650ppm	雄: 5.5 雌: 21.0	雄: 16.4 雌: 45.5	雄: 精巣上体絶対重 量減少 雌: 体重増加抑制等 (精巣間細胞腺腫発生 頻度増加)
		雄: 0, 5.5, 16.4, 35.8 雌: 0, 7.0, 21.0, 45.5			
	2 世代 繁殖試験	0, 65, 200, 650ppm	親動物、児動物 及び繁殖能	親動物、児動物 及び繁殖能	親動物及び児動物: 体重増加抑制等 繁殖能: 雄の交尾率、 授精率、妊孕率低下 等
P雄: 0, 52, 162, 526 P雌: 0, 57, 176, 561 F ₁ 雄: 0, 58, 177, 60.4 F ₁ 雌: 0, 62, 185, 60.7		P雄: 16.2 P雌: 17.6 F ₁ 雄: 17.7 F ₁ 雌: 18.5	P雄: 52.6 P雌: 56.1 F ₁ 雄: 60.4 F ₁ 雌: 60.7		
発生毒性 試験①	0, 100, 300, 1,000	母動物: 100 胎児: -	母動物: 300 胎児: 100	母動物: 体重増加抑 制等 胎児: 低体重等	
発生毒性 試験②	0, 10, 30, 100, 300	母動物: 30 胎児: 100	母動物: 100 胎児: 300	母動物: 背部脱毛増 加等 胎児: 変異発生頻度 増加	
発生毒性 試験 ①及び②の 総合評価		母動物: 30 胎児: 30	母動物: 100 胎児: 100	母動物: 背部脱毛増 加等 胎児: 低体重等	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0, 200, 450, 1,000, 2,500ppm 雄:0, 33, 74, 163, 405 雌:0, 41, 93, 195, 483	雄: 33 雌: 93	雄: 74 雌: 195	雌雄: 小葉中心性肝 細胞肥大等
	18か月間 発がん性 試験	0, 100, 300, 900ppm 雄:0, 118, 350, 117 雌:0, 138, 438, 135	雄: 35.0 雌: 43.8	雄: 117 雌: 135	雌雄: 体重増加抑制 等 (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生毒性 試験	0, 25, 75, 125	母動物: 25 胎児: 125	母動物: 75 胎児: -	母動物: 摂餌量減少 等 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0, 15, 40, 100	雄: - 雌: -	雌雄: 15	雌雄: 体重増加抑制 等
	1年間 慢性毒性 試験	0, 5, 10, 30	雌雄: 5	雌雄: 10	雌雄: 肝細胞肥大

¹⁾ 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。
- : 無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	LGC-32794 TzB22	2-アミノ-N-[シアノ(2-チエニル)メチル]-4-エチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
C	LGC-32800 U17	2-アミノ-N-[シアノ(2-チエニル)チル]-4-エチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド-1-オキシド
D	LGC-32801 U13, B15, FE14	2-[[[4-エチル-2-(エチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-イル](ヒドロキシ)メチル]イミノ]-2-(チエニル)アセトアミド
E	LGC-32802 FE17	{[シアノ(2-チエニル)メチル]アミノ}[4-エチル-2-(エチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-イル]メチルヒドロゲンサルフェート
F	LGC-32803 FE15	{[シアノ(2-チエニル)メチル]アミノ}[2-(エチルアミノ)-4-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチルヒドロゲンサルフェート 又は {[シアノ(2-チエニル)メチル]アミノ}[4-エチル-2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル]メチルヒドロゲンサルフェート
G	LGC-35523	{[シアノ(2-チエニル)メチル]アミノ}(オキソ)酢酸
H	LGC-32525	N-[2-アミノ-2-オキソ-1-(2-チエニル)エチル]-4-エチル-2-(エチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
I	LGC-32533	4-エチル-2-(エチルアミノ)-N-(2-チエニルカルボニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
J	LGC-32787	4-エチル-2-(エチルアミノ)-N-[(1Z)-2-ヒドロキシ-1-(2-チエニル)エチリデン]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
K	LGC-32788	4-エチル-2-(エチルアミノ)-N-[2-オキソ-1-(2-チエニル)エチル]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
L	LGC-32523	4-エチル-2-(エチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
M	LGC-35525	N-[シアノ(2-チエニル)メチル]プロパンアミド
N	LGC-32790	4-エチル-2-(エチルアミノ)-N-[2-イミノ-1-(2-チエニル)エチル]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
O	LGC-32791	[[[4-エチル-2-(エチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-イル](ヒドロキシ)メチル]アミノ-(2-チエニル)アセトニトリル
P	LGC-32789 エタボキサム異性体	N-[シアノ(2-チエニル)メチル]-4-エチル-2-(エチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-カルボキシミド酸
Q		2-チオフェンカルボキサミド
R		2-チオフェンカルボン酸
Y		プロピオン酸

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
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 [=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
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
FSH	卵胞刺激ホルモン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glu	グルコース (血糖)
hAR	ヒトアンドロゲン受容体
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
hERα	ヒトエストロゲン受容体α
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCHC	平均赤血球血色素濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										
					エタボキサム				代謝物 G						
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関				
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
ばいしょ [露地] (塊茎) 2003年度	1	散布： 375-500	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/			
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01						
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01						
	1			7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/			
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01						
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01						
はくさい [露地] (茎葉) 2006年度	1	土壌 混和： 188	混和1 散布3	7	0.19	0.18	0.59	0.59	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
				14	0.06	0.06	0.07	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
				21	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	1	散布： 250-375		7	0.72	0.70	0.76	0.74	0.02	0.02	<0.01	<0.01			
				14	0.06	0.06	0.09	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
				21	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
トマト [施設] (果実) 2007年度	1	散布： 375	4	1	0.35	0.34	0.33	0.30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
				3	0.28	0.28	0.26	0.26	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
				7	0.37	0.37	0.21	0.20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
				14	0.24	0.23	0.12	0.12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
				21	0.12	0.12	0.22	0.21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
				1	1	3	7	14	21	0.40	0.40	0.41	0.39	<0.01	<0.01
	1		3	0.41	0.40	0.42	0.42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			7	0.36	0.35	0.41	0.39	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			14	0.31	0.31	0.29	0.28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			21	0.22	0.22	0.21	0.20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			トマト [施設] (果実) 2003年度	1	散布： 560-875	4	1	0.84	0.78	0.74	0.74	<0.01	<0.01	/	/
							3	0.68	0.66	0.61	0.59	0.01	0.01		
7	0.78	0.77					0.52	0.52	<0.01	<0.01					
1	1	0.73		0.70			1.14	1.13	<0.01	<0.01	/	/			
	3	0.82		0.82			1.12	1.11	<0.01	<0.01					
	7	0.94		0.92			0.85	0.82	<0.01	<0.01					
きゅうり [施設] (果実) 2003年度	1	散布： 250-500	4	1	0.13	0.12	0.17	0.17	<0.01	<0.01	/	/			
				3	0.07	0.07	0.11	0.10	<0.01	<0.01					
				7	0.02	0.02	0.06	0.05	<0.01	<0.01					
	1			1	0.16	0.16	0.10	0.10	<0.01	<0.01	/	/			
				3	0.11	0.11	0.08	0.08	<0.01	<0.01					
				7	0.03	0.02	0.03	0.03	<0.01	<0.01					
ぶどう [施設・無網] (果実) 2007年度	1	散布： 625	4	7	2.80	2.75	1.62	1.56	0.03	0.03	0.01	0.01			
				14	1.92	1.87	1.45	1.44	0.03	0.03	0.01	0.01			
				21	2.46	2.42	1.39	1.38	0.04	0.04	0.02	0.02			
				28	2.65	2.64	1.77	1.74	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
				40	2.06	2.02	0.85	0.80	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
				1	7	0.98	0.96	1.01	1.00	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	1		14	0.80	0.78	0.63	0.62	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			21	0.55	0.54	0.68	0.66	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			28	0.69	0.68	1.41	1.40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			40	0.46	0.46	0.65	0.64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					エタボキサム				代謝物 G			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう [施設・無袋] (果実) 2006年度	1	散布： 250-625	4	7	0.96	0.96	0.98	0.90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.96	0.95	1.64	1.56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.80	0.80	1.77	1.64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	7			3.14	3.14	4.22	4.16	0.02	0.02	<0.01	<0.01	
	14			1.46	1.43	1.37	1.32	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	21			1.58	1.58	1.74	1.72	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

注) ・試験にはフロアブル剤が使用された。

・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。

<別紙4：推定摂取量>

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:53.3 kg)		小児(1~6歳) (体重:15.8 kg)		妊婦 (体重:55.6 kg)		高齢者(65歳以上) (体重:54.2 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
はくさい	0.74	29.4	21.76	10.3	7.62	21.9	16.21	31.7	23.46
トマト	1.13	24.3	27.46	16.9	19.10	24.5	27.69	18.9	21.36
きゅうり	0.17	16.3	2.77	8.2	1.39	10.1	1.72	16.6	2.82
ブドウ	4.16	5.8	24.13	4.4	18.30	1.6	6.66	3.8	15.81
合計			76.1		46.4		52.3		63.5

注)・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均値のうち、エタボキサムの最大値を用いた(参照 別紙3)。

- ・「ff」：平成10~12年の国民栄養調査(参照50~52)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値から求めたエタボキサムの推定摂取量(μg/人/日)
- ・ばれいしょのデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。

<参照>

- 1 農薬抄録 エタボキサム (殺菌剤) (平成 21 年 9 月 1 日改訂) : 住商アグロインターナショナル株式会社、一部公表予定
- 2 ラットにおける代謝試験 (吸収・分布・排泄・代謝) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003 年、未公表
- 3 ラットにおける代謝試験 (組織内分布) (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, LLC (米国)、2009 年、未公表
- 4 ぶどうにおける代謝試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003 年、未公表
- 5 ばれいしょにおける代謝試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2002 年、未公表
- 6 トマトにおける代謝試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2004 年、未公表
- 7 好氣的土壌代謝試験 (分解経路) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2002 年、未公表
- 8 三種類の土壌中における好氣的分解速度 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003 年、未公表
- 9 実験室条件下での水/底質系における分解試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003 年、未公表
- 10 エタボキサムの土壌吸着試験 (GLP 対応) : (財) 化学物質評価研究機構、2008 年、未公表
- 11 加水分解運命試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2002 年、未公表
- 12 水中光分解運命試験 (緩衝液) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003 年、未公表
- 13 水中光分解運命試験 (滅菌自然水) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2008 年、未公表
- 14 加工処理条件下における加水分解試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2002 年、未公表
- 15 土壌残留試験成績 : 住商アグロインターナショナル株式会社、2004 年、未公表
- 16 作物残留試験成績 : 住商アグロインターナショナル株式会社、2004~2008 年、未公表
- 17 生体の機能に及ぼす影響試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003 年、未公表
- 18 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001 年、未公表
- 19 ラットを用いた急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001 年、未公表
- 20 ラットを用いた急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、

- 2001年、未公表
- 21 代謝物 LGC-35523 (G) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003年、未公表
 - 22 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001年、未公表
 - 23 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001年、未公表
 - 24 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001年、未公表
 - 25 ラットにおける飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1997年、未公表
 - 26 マウスにおける飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2002年、未公表
 - 27 イヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001年、未公表
 - 28 ラットにおける 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, LLC (米国)、2009年、未公表
 - 29 代謝物 LGC-35523 (G) のラットにおける飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2006年、未公表
 - 30 イヌにおける 52 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001年、未公表
 - 31 ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性および 2 年間発がん性併合試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2002年、未公表
 - 32 マウスにおける用いた飼料混入投与による 78 週間発がん性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2002年、未公表
 - 33 ラットにおける 2 世代繁殖試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2002年、未公表
 - 34 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1997年、未公表
 - 35 ラットにおける催奇形性試験 (追加試験) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1997年、未公表
 - 36 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1997年、未公表
 - 37 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001年、未公表
 - 38 哺乳類培養細胞を用いる突然変異試験 (マウスリンホーマ TK 試験) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001年、未公表
 - 39 ヒト末梢リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life

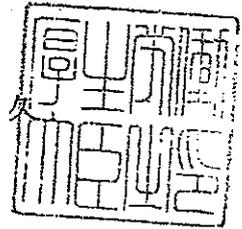
- Sciences Ltd. (英国)、2001年、未公表
- 40 ヒト末梢リンパ球におけるサイトカラシン B を用いる毒性研究 [メカニズム試験] (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003年、未公表
 - 41 ラットの骨髄細胞を用いた小核試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001年、未公表
 - 42 代謝物 LGC-35523 (G) の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003年、未公表
 - 43 代謝物 LGC-35523 (G) のヒト末梢リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003年、未公表
 - 44 雄ラットの生殖ホルモン濃度と生殖腺病理検査 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2002年、未公表
 - 45 食品健康影響評価について (平成 21 年 11 月 20 日付け厚生労働省発食安 1120 第 9 号)
 - 46 エタボキサムの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について : 住友化学株式会社、2011年、未公表
 - 47 エタボキサムのヒトエストロゲンレセプター α 、ヒトアンドロゲンレセプターに対するインビトロ影響評価 : 住友化学株式会社、2010年、未公表
 - 48 エタボキサムのテストステロン合成に対する影響評価 : 住友化学株式会社、2010年、未公表
 - 49 農薬抄録 エタボキサム (殺菌剤) (平成 23 年 12 月 12 日改訂) : 住友化学株式会社、一部公表予定
 - 50 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
 - 51 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
 - 52 国民栄養の現状—平成 12 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2002年



厚生労働省発食安0417第10号
平成25年4月17日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲 久



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

ピリオフェノン

平成25年5月7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25年4月17日付け厚生労働省発食安0417第10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項の規定に基づくピリオフェノンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ピリオフェノン

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、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：ピリオフェノン [Pyriofenone (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

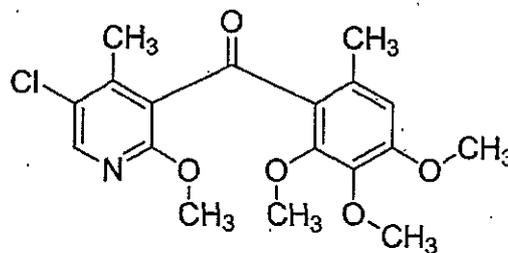
ベンゾイルピリジン系の殺菌剤である。病原菌の吸器、分生子の形成阻害及び二次付着器、菌糸の形態異常を低濃度で誘起することにより殺菌効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名

(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridyl) (4, 5, 6-trimethoxy-*o*-tolyl)
methanone (IUPAC)

(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (2, 3, 4-trimethoxy-6-methylphenyl)
methanone (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 C₁₈H₂₀ClNO₅

分子量 365.80

水溶解度 1.56 mg/L (20°C)

分配係数 log₁₀Pow=3.2 (20°C)

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。

国内での使用方法

26.8%ピリオフェノンフロアブル

作物名	適用 病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	ピリオフェノン を含む農薬の 総使用回数
小麦	うどんこ病	3000～ 4000 倍	60～150 L/10a	収穫3日 前まで	3回以内	散布	3回以内
きゅうり			100～300 L/10a	収穫前日 まで			
いちご							
なす		3000 倍					

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・ピリオフェノン

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液で抽出し、ジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体（HLB）カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

定量限界 ピリオフェノン：0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたピリオフェノンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：9.13 mg/kg 体重/day

（動物種） ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 発がん性試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.091 mg/kg 体重/day

マウスを用いた発がん性試験において、発生率は背景データの範囲内であったものの雄で肝細胞腫瘍の発生頻度増加が認められた。遺伝毒性試験及びメカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、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。

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてぶどうに基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ピリオフェノンとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてピリオフェノン（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ピリオフェノンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	2.8
幼小児（1～6歳）	6.4
妊婦	2.7
高齢者（65歳以上）	2.1

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。

ピリオフェノン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ^{注)} 【ピリオフェノン】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
小麦 (玄麦)	2	26.8%フロアブル	3000倍 散布 140, 150L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A : 0.13 圃場B : 0.36
いちご (果実)	2	26.8%フロアブル	3000倍 散布 150, 198L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A : 0.70 圃場B : 0.96
なす (果実)	2	26.8%フロアブル	3000倍 散布 278, 257L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A : 0.20 圃場B : 0.38
きゅうり (果実)	2	26.8%フロアブル	3000倍 散布 278, 281L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A : 0.12 圃場B : 0.32

注) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に使い、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。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	1		申			0.13,0.36(\$)
なす	1		申			0.20,0.38(\$)
きゅうり(ガーキンを含む。)	1		申			0.12,0.32(\$)
いちご	2		申			0.70,0.96

「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。
 (\$)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。

(別紙3)

ピリオフェノン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	1	116.8	82.3	123.4	83.4
なす	1	4.0	0.9	3.3	5.7
きゅうり (ガーキンを含む。)	1	16.3	8.2	10.1	16.6
いちご	2	0.6	0.8	0.2	0.2
計		137.7	92.2	137.0	105.9
ADI比 (%)		2.8	6.4	2.7	2.1

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

(参考)

これまでの経緯

- 平成23年10月 7日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼(新規：小麦、なす、きゅうり及びいちご)
- 平成23年11月15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24年11月26日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成25年 4月17日 薬事・食品衛生審議会への諮問
- 平成25年 4月24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・食品担当部長
- 延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
- 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教授
- 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・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 明治薬科大学薬学教育研究センター薬学教育部門教授
- 宮井 俊一 一般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分子病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

ピリオフェン

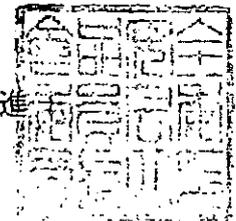
食品名	残留基準値 ppm
小麦	1
なす	1
きゅうり(ガーキンを含む。)	1
いちご	2



府食第1024号
平成24年11月26日

厚生労働大臣
三井 辨雄 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成23年11月15日付け厚生労働省発食安1115第5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ピリオフェノンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添1のとおりです。

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

記

ピリオフェノンの一日摂取許容量を0.091 mg/kg体重/日と設定する。

農薬評価書

ピリオフェノン

2012年11月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験（ラット）.....	8
(1) 吸収.....	8
(2) 分布.....	9
(3) 代謝.....	10
(4) 排泄.....	12
2. 植物体内運命試験.....	14
(1) 小麦.....	14
(2) ぶどう.....	15
(3) トマト.....	16
(4) きゅうり.....	16
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	17
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	17
(3) 土壌吸脱着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験.....	18
5. 土壌残留試験.....	19
6. 作物等残留試験.....	19
(1) 作物残留試験.....	19

(2) 後作物残留試験	19
(3) 推定摂取量	19
7. 一般薬理試験	20
8. 急性毒性試験	20
(1) 急性毒性試験	20
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	21
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	21
10. 亜急性毒性試験	22
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	22
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	23
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	23
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	24
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	24
(1) 1年間慢性毒性試験 (ラット)	24
(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	25
(3) 2年間発がん性試験 (ラット)	26
(4) 78週間発がん性試験 (マウス)	27
12. 生殖発生毒性試験	28
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	28
(2) 発生毒性試験 (ラット)	30
(3) 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	31
(1) 肝薬物代謝酵素誘導試験①ラット	31
(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験②マウス	32
(3) 28日間免疫毒性試験 (ラット)	32
(4) 28日間免疫毒性試験 (マウス)	32
III. 食品健康影響評価	33
・別紙1: 代謝物/分解物略称	37
・別紙2: 検査値等略称	38
・別紙3: 作物残留試験成績	40
・別紙4: 後作物残留試験成績	41
・別紙5: 推定摂取量	42
・参照	43

<審議の経緯>

- 2011年 10月 7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（新規：小麦、なす、きゅうり及びいちご）
- 2011年 11月 15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 1115 第5号）
- 2011年 11月 18日 関係書類の接受（参照 1～44）
- 2011年 11月 24日 第408回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 2月 20日 第15回農薬専門調査会評価第四部会
- 2012年 9月 27日 第86回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 10月 15日 第449回食品安全委員会（報告）
- 2012年 10月 16日 から11月14日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 11月 19日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 11月 26日 第455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>

- | (2012年6月30日まで) | (2012年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 小泉直子（委員長） | 熊谷 進（委員長） |
| 熊谷 進（委員長代理*） | 佐藤 洋（委員長代理） |
| 長尾 拓 | 山添 康（委員長代理） |
| 野村一正 | 三森国敏（委員長代理） |
| 畑江敬子 | 石井克枝 |
| 廣瀬雅雄 | 上安平冽子 |
| 村田容常 | 村田容常 |

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

- | | | |
|-----------|-------|--------|
| 納屋聖人（座長） | 佐々木有 | 平塚 明 |
| 林 真（座長代理） | 代田真理子 | 福井義浩 |
| 相磯成敏 | 高木篤也 | 藤本成明 |
| 赤池昭紀 | 玉井郁巳 | 細川正清 |
| 浅野 哲** | 田村廣人 | 堀本政夫 |
| 石井康雄 | 津田修治 | 本間正充 |
| 泉 啓介 | 津田洋幸 | 増村健一** |
| 上路雅子 | 長尾哲二 | 松本清司 |
| 臼井健二 | 永田 清 | 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*1
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

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)	三枝順三
西川秋佳 (座長代理)	永田 清
赤池昭紀	長野嘉介
上路雅子	本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩
相磯成敏	堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子
松本清司 (座長代理)	腰岡政二
泉 啓介	根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)	小野 敦
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有
浅野 哲	田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)	代田眞理子
長野嘉介 (座長代理)	玉井郁巳
川口博明	根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<第86回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

¹ 第15回農薬専門調査会評価第四部会に参考人として出席

要 約

殺菌剤「ピリオフェノン」(CAS No.688046-61-9)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)、植物体内運命(小麦、きゅうり等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス、ウサギ及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、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ピリオフェノン投与による影響は、主として肝臓(肝細胞肥大、肝細胞壊死等)及び腎臓(慢性腎症の増加等)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性、神経毒性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、発生率は背景データの範囲内であったものの、雄で肝細胞腫瘍の発生頻度増加が認められた。遺伝毒性試験及びメカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、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。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用い2年間発がん性試験の無毒性量である9.13 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0.091 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピリオフェノン

英名：pyriofenone

3. 化学名

IUPAC

和名：(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチル-3-ピリジル)

(4, 5, 6-トリメトキシ- σ -トリル)メタノン

英名：(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridyl)

(4, 5, 6-trimethoxy- σ -tolyl)methanone

CAS (No. 688046-61-9)

和名：(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチル-3-ピリジニル)(2, 3, 4-トリメトキシ-

6-メチルフェニル)メタノン

英名：(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl)(2, 3, 4-trimethoxy-

6-methylphenyl)methanone

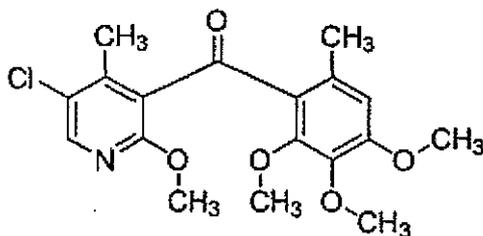
4. 分子式

$C_{18}H_{20}ClNO_5$

5. 分子量

365.8

6. 構造式



7. 開発の経緯

ピリオフェノン[®]は、石原産業(株)によって開発されたベンゾイルピリジン系化合物に属する殺菌剤である。作用機構は病原菌の吸器及び分生子の形成阻害並びに二次付着器及び菌糸の形態異常を誘起することにより殺菌効果を示すものと考えられている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：小麦、きゅうり等）がなされている。海外での登録はなされていない。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、ピリオフェノンのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]ピリオフェノン」という。）、ピリオフェノンのピリジル環の 2、6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]ピリオフェノン」という。）及びピリオフェノンのカルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[car- ^{14}C]ピリオフェノン」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ピリオフェノンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験（ラット）

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に [phe- ^{14}C]ピリオフェノン又は [pyr- ^{14}C]ピリオフェノンを 5 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）若しくは 200 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、又は [phe- ^{14}C]ピリオフェノンを低用量で 14 日間反復経口投与して、ラット血中濃度推移試験が実施された。

血漿中及び全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中の放射能は 12 時間後までに最大を示した。血漿中濃度-時間のプロットは二重ピークの存在を示し、腸肝循環の可能性が示唆された。（参照 1、3）

表 1 血漿中及び全血中薬物動態学的パラメータ

標識化合物	投与方法	投与量	性別	血漿				全血			
				T _{max} (hr)	C _{max} (µg/g)	T _{1/2} (hr)	AUC ₁₂₀ (hr · µg/g)	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/g)	T _{1/2} (hr)	AUC ₁₂₀ (hr · µg/g)
[phe- ^{14}C]ピリオフェノン	単回経口	5 mg/kg 体重	雄	12	0.596	25.6	25.5	12	0.371	36.2	19.0
			雌	12	0.575	16.8	16.9	12	0.340	17.7	10.8
		200 mg/kg 体重	雄	6	12.5	23.9	461	6	9.36	57.5	434
			雌	12	6.17	13.0	225	2	4.41	18.2	165
	反復経口	5 mg/kg 体重 / 日	雄	2	1.24	36.8	54.1	2	1.18	102	74.4
			雌	12	0.771	26.3	18.1	12	0.550	64.0	19.8
[pyr- ^{14}C]ピリオフェノン	単回経口	5 mg/kg 体重	雄	4	0.880	46.1	33.1	12	0.529	30.1	25.4
			雌	12	0.655	12.8	16.0	12	0.403	13.3	9.89
		200 mg/kg 体重	雄	6	15.4	29.7	616	6	9.83	53.5	528
			雌	24	7.36	20.2	333	24	5.19	22.4	232

②吸収率

胆汁排泄試験 [1. (4)②] における投与後 48 時間の胆汁、尿、肝臓及びカーカス²の放射エネルギーの合計から、ピリオフェノンの経口投与後の吸収率は低用量投与群で 76~89 %、高用量投与群で 36~53 %と算出された。(参照 1、3)

(2) 分布

Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に [phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は [pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は [phe-¹⁴C]ピリオフェノンを低用量で 14 日間反復経口投与して、経時的に組織中放射能濃度を測定して体内分布が検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

吸収されたピリオフェノンは各組織に分布し、概して雌より雄の方が残留濃度が高かった。各組織中からの消失は血球を除き速やかで、投与 48 時間後の TAR は低用量投与群で 2.86~5.57 %、高用量投与群で 4.21~5.63 %まで低下し、最終投与 120 時間後には、低用量投与群で 0.11~0.66 %、高用量投与群で 0.22~0.46 %、反復投与群で 0.82~2.13 %であった。(参照 1、3)

表 2. 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識化合物	投与方法	投与量	性別	T _{max} 付近	投与 120 時間後
[phe- ¹⁴ C]ピリオフェノン	単回経口	5 mg/kg 体重	雄 ^a	消化管及び内容物(32.3)、肝臓(2.20)、カーカス(0.708)、血漿(0.561)	肝臓(0.163)、血球(0.068)、腎臓(0.065)、全血(0.042)、血漿(0.026)
			雌 ^a	消化管及び内容物(40.5)、肝臓(1.42)、カーカス(0.779)、血漿(0.507)	肝臓(0.041)、腎臓(0.024)、消化管及び内容物(0.014)、血球(0.010)、全血(0.006)、カーカス(0.006)、血漿(0.006)
		200 mg/kg 体重	雄 ^b	消化管及び内容物(2,400)、肝臓(62.0)、腎臓(15.4)、脂肪(12.3)、甲状腺(11.7)、血漿(11.2)	肝臓(4.35)、血球(2.50)、腎臓(1.93)、全血(1.36)、脾臓(0.639)、血漿(0.585)
			雌 ^a	消化管及び内容物(1,610)、脂肪(43.4)、肝臓(31.5)、カーカス(15.7)、卵巣(11.1)、副腎(10.3)、骨髄(8.10)、腎臓(7.06)、血漿(6.54)	脂肪(2.94)、肝臓(1.70)、腎臓(1.63)、消化管及び内容物(1.33)、血球(0.810)、全血(0.431)、子宮(0.394)、卵巣(0.315)、脾臓(0.301)、カーカ

²組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

標識化合物	投与方法	投与量	性別	T _{max} 付近	投与 120 時間後
	反復経口	5 mg/kg 体重 /日	雄	/	ス(0.268)、肺(0.248)、心臓(0.245)、血漿(0.230)
			雌	/	肝臓(0.892)、血球(0.819)、腎臓(0.486)、全血(0.411)、甲状腺(0.256)、脾臓(0.250)、肺(0.147)、血漿(0.131)
[pyr- ¹⁴ C]ピリオフェノン	単回経口	5 mg/kg 体重	雄 ^a	消化管及び内容物(35.4)、肝臓(2.31)、血漿(0.725)	肝臓(0.356)、血球(0.127)、腎臓(0.118)、全血(0.084)、血漿(0.055)
			雌 ^a	消化管及び内容物(34.2)、肝臓(1.65)、血漿(0.638)	肝臓(0.046)、消化管及び内容物(0.028)、腎臓(0.023)、血球(0.016)、脂肪(0.011)、全血(0.007)、血漿(0.003)
		200 mg/kg 体重	雄 ^b	消化管及び内容物(2,710)、肝臓(54.1)、腎臓(13.9)、脂肪(13.6)、血漿(11.3)	血球(8.02)、肝臓(6.12)、全血(3.59)、腎臓(3.04)、消化管及び内容物(1.17)、血漿(0.877)
			雌 ^c	消化管及び内容物(444)、脂肪(48.7)、卵巣(16.1)、子宮(15.7)、肝臓(14.8)、カーカス(13.0)、副腎(9.93)、腎臓(6.36)、血漿(3.91)	脂肪(6.44)、消化管及び内容物(6.35)、腎臓(2.94)、肝臓(2.86)、血球(1.86)、全血(0.954)、血漿(0.464)

a : T_{max} は投与 12 時間後

b : T_{max} は投与 6 時間後

c : T_{max} は投与 24 時間後

/ : 分析せず

(3) 代謝

分布、排泄及び胆汁排泄試験 [1. (2) 及び(4)②] で得られた試料について、代謝物の同定・定量が実施された。

排泄物及び組織中の主要代謝物は、表 3 に示されている。ピリオフェノンは脂肪中にはほとんど未変化のままで分布した。糞中には未変化のピリオフェノンが多く、ついで B、C 及び D が認められた。血漿中には D がグルクロン酸抱合体の形で存在した。胆汁中には、C 及び B のグルクロン酸抱合体である J 及び I の形で認められた。

ピリオフェノンのラットにおける主要代謝経路は、ベンゼン環側鎖の3位及び4位のメトキシル基が酸化的に脱メチル化されたC及びBの生成、これらの代謝物及びこれらから生成するDが、グルクロン酸抱合体となる経路であると考えられた。(参照 1、3)

表3 排泄物及び組織中の主要代謝物 (%)

標識化合物	投与方法	投与量	性別	試料	試料採取時間	ピリオフェノン	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ピリオフェノン	単回経口	5 mg /kg 体重	雄	尿	48	0.1	D*(1.3)
				糞	48	28.5	D(12.3)、B(11.3)、C(10.1)
				血漿	12	ND	Dのグルクロン酸抱合体(25.1)
				肝臓	12	2.1	C/B(5.4)、E(2.8)
				腎臓	12	ND	—
				胆汁	48	ND	I(35.5)、J(23.1)
		雌	尿	48	0.2	D*(9.5)	
			糞	48	22.4	D(20.9)、C(13.6)、B(9.6)	
			血漿	12	ND	Dのグルクロン酸抱合体(77.5)	
			肝臓	12	7.6	E(6.3)、C/B(5.1)	
			腎臓	12	ND	—	
			胆汁	48	0.1	I(32.0)、J(23.9)	
		200 mg /kg 体重	雄	尿	48	0.2	D*(0.3)
				糞	48	62.8	C(7.7)、B(4.2)、D(3.5)
	血漿			6	2.4	Dのグルクロン酸抱合体(22.5)	
	肝臓			6	6.4	C/B(5.7)、E(3.3)	
	腎臓			6	12.0	C/B(1.3)	
	脂肪			6	84.3	C/B(5.6)	
	雌		胆汁	48	1.3	J(10.9)、I(10.1)	
			尿	48	0.2	D*(1.4)	
			糞	48	61.2	C(7.1)、B(4.1)、D(3.3)	
			血漿	12	3.9	Dのグルクロン酸抱合体(35.6)	
			肝臓	12	7.6	C/B(9.6)、E(2.9)	
			腎臓	12	38.7	—	
			脂肪	12	87.8	C/B(4.1)	
			胆汁	48	0.7	J(15.1)、I(14.8)	
	7日反復	5 mg /kg 体重/日	雄	尿	24	0.2	D*(1.9)
				糞	24	41.5	D(16.8)、C(6.4)、B(2.0)
雌			尿	24	0.4	D*(3.3)	
			糞	24	46.0	C(18.2)、B(12.5)、D(5.0)	
14日反復	5 mg /kg 体重/日	雄	尿	48	0.3	D*(2.0)	
			糞	48	27.7	D(21.3)、B+C(16.5)	
		雌	尿	48	0.5	D*(4.4)	
			糞	48	38.8	C(24.7)、B(15.0)、D(7.5)	

標識化合物	投与方法	投与量	性別	試料	試料採取時間	ピリオフェノン	代謝物
[pyr- ¹⁴ C]ピリオフェノン	単回経口	5 mg/kg 体重	雄	尿	48	0.4	D*(1.5)
				糞	48	20.6	C(3.0)、D(2.9)、B(1.6)
				血漿	12	0.8	D のγ-グルコン酸抱合体(47.9)
				肝臓	12	4.5	E(3.5)、C/B(1.9)
				腎臓	12	ND	—
				胆汁	48	0.3	I(32.3)、J(24.1)
			雌	尿	48	0.3	D*(0.1)
				糞	48	18.6	D(21.4)、C(16.2)、B(4.9)
				血漿	12	0.6	D のγ-グルコン酸抱合体(54.1)
				肝臓	12	8.9	E(10.3)、C/B(6.2)
				腎臓	12	4.6	—
				胆汁	48	1.0	I(38.6)、J(29.8)
		200 mg/kg 体重	雄	尿	48	0.3	D*(0.1)
				糞	48	58.6	C(7.6)、D(2.8)、B(1.9)
				血漿	6	3.8	D のγ-グルコン酸抱合体(29.1)
				肝臓	6	6.6	C/B(4.9)、E(3.4)
				腎臓	6	7.5	—
				脂肪	6	94.2	C/B(2.5)
			雌	胆汁	48	1.9	J(14.8)、I(12.1)
				尿	72	0.1	D*(2.4)
				糞	48	61.7	C(5.9)、D(4.6)、B(2.1)
				血漿	24	3.8	D のγ-グルコン酸抱合体(31.4)
				肝臓	24	3.2	C/B(11.4)、E(2.8)
				腎臓	24	13.4	—
脂肪	24	90.2	C/B(4.4)				
胆汁	48	0.2	J(17.8)、I(17.7)				

ND：検出されず

a：尿、糞及び胆汁については%TAR、血漿、肝臓、腎臓及び脂肪については%TRR

—：構造が同定された代謝物は認められなかった。

*：インキュベーション処理により不安定な抱合体と確認された。

(4) 排泄

①尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は[phe-¹⁴C]ピリオフェノンを低用量で 7 又は 14 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 120 時間における尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

排泄は速やかであり、主要排泄経路は糞中であつた。（参照 1、3）

表4 投与後120時間における尿及び糞中排泄率(%TAR)

標識化合物	投与方法		投与内容	性別	尿	糞	ケージ洗液	カーカス	総回収		
[phe- ¹⁴ C] ピリオフェノン	単回経口		5 mg/kg 体重	雄	10.7	88.6	0.52	0.15	100		
				雌	17.2	82.3	1.59	0.09	101		
					200 mg/kg 体重	雄	6.12	90.9	0.45	0.12	97.6
						雌	8.09	84.8	0.58	0.11	93.6
	反復	7日 ^a	5 mg/kg 体重/日	雄	9.61	88.9	0.53	—	99.0		
				雌	8.86	89.7	0.68	—	99.2		
		14日		雄	12.0	103	0.88	1.05	117		
				雌	13.2	98.8	1.59	0.57	114		
[pyr- ¹⁴ C] ピリオフェノン	単回経口		5 mg/kg 体重	雄	19.5	72.5	2.26	0.20	94.5		
				雌	14.4	77.5	2.17	0.03	94.1		
					200 mg/kg 体重	雄	8.28	88.7	0.50	0.13	97.6
						雌	9.07	88.8	0.98	0.11	98.9

a: 7日反復投与群は、投与24時間後まで

②胆汁排泄

Fischer ラット（一群雌雄各3匹）に胆管カニューレを挿入し、[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁排泄試験が実施された。投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表5に示されている。

胆汁中への放射能の排泄は低用量投与群で64.7~81.0 %TAR、高用量投与群で32.5~48.7 %TARであり、ピリオフェノンの主要排泄経路は胆汁であると考えられた。（参照 1、3）

表5 投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリオフェノン				[pyr- ¹⁴ C]ピリオフェノン			
	5 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
投与内容	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	73.2	64.7	32.5	41.8	74.0	81.0	41.2	48.7
尿	2.78	13.0	1.84	4.55	7.51	7.56	2.16	3.37
ケージ洗液	0.15	0.34	0.05	0.14	0.09	0.13	0.05	0.13
糞	23.1	14.6	58.9	51.1	13.7	6.27	54.0	44.8
肝臓	0.10	0.04	0.07	0.05	0.10	0.04	0.09	0.04
消化管及び内容物	0.13	0.11	1.63	0.92	0.02	0.06	0.39	0.21
カーカス	0.05	0.24	1.72	0.80	0.17	0.16	0.32	0.85
総回収	99.5	92.9	96.7	99.3	95.6	95.2	98.2	98.1

③腸肝循環

Fischer ラット（一群雄3匹）を用いて、[phe-¹⁴C]ピリオフェノンを低用量

単回経口投与した動物から採取した胆汁を、別の胆管カニューレを挿入した動物の十二指腸内に再投与し、経時的に投与後 48 時間まで排泄物が採取されて、投与後 48 時間で肝臓、消化管及びカーカスが採取され、腸管からの再吸収率が検討された。標識胆汁投与後 48 時間の胆汁排泄率は表 6 に示されている。

投与後 48 時間で、胆汁には 65.8 %TAR が排泄され、そのほとんど (65.4 %TAR) は 24 時間以内に排泄された。排泄は早く、カーカス中には放射能は検出されなかった。胆汁及び尿の値から推定された再吸収率は、76.3 %TAR であり、ラット体内において、ピリオフェノンはかなり量の腸肝循環することが示された。(参照 1, 3)

表 6 標識胆汁投与後 48 時間の胆汁排泄率

試料	投与量に対する割合(%TAR)
胆汁	65.8
尿	10.5
ケージ洗液	0.14
糞	19.8
肝臓	nd
消化管及び内容物	0.12
カーカス	nd
総回収	96.4

nd : 検出限界以下

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦

小麦 (品種 : Claire) を砂壤土 (プラスチックコンテナ) に 350 粒/m² の密度で約 2.5 cm 深さに播種し、[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを、約 3.5~4 mg/コンテナ (推奨使用量 100 g ai/ha 相当) の用量で、BBCH 成長ステージ 31 (第 1 節が認められる時期) 及び 71 の時期に茎葉処理し、初回処理 7 日後に青刈り飼料試料を、最終処理 6 日後に乾草試料を、又は最終処理 40 日後 (玄麦完熟 BBCH : 90-91) に麦わら、玄麦及びもみ殻試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 7 に示されている。

玄麦では残留放射能は僅かであった。

残留放射能の大部分は、表面洗浄液及び抽出液中に回収された。アルカリ加水分解後も含めると、抽出性放射能の大部分が、有機溶媒可溶性であり、玄麦では、水溶性の放射能の割合が、麦わら及びもみ殻と比較して僅かに高かった。

青刈り飼料及び乾草では未変化のピリオフェノンが主な成分で、10 %TRR を超えて認められる代謝物としては、[pyr-¹⁴C]ピリオフェノン処理区麦わら中の B

が認められた。

小麦におけるピリオフェノンの主要代謝経路は、脱メチル化により B、C が生成し、次いで D、E 及び B や C のグルコース抱合体である F 及び G になる経路と推定された。(参照 1、4)

表 7 小麦試料における残留放射能分布

標識化合物	試料	総残留	残留放射能(mg/kg)				同定化合物	
			表面洗淨液	抽出液	7ℓり処理	抽出残渣	ピリオフェン(mg/kg)(%TRR)	代謝物(%TRR)
[phe- ¹⁴ C]ピリオフェン	青刈	1.69	1.29	0.34	—	0.05	1.50(88.7)	C(1.5)、E(0.7)、D(0.3)、B(0.2)、F(0.2)、G(0.2)
	乾草	1.21	0.61	0.51	0.05	0.05	0.88(72.1)	C(3.2)、D(2.3)、B(2.1)、E(1.0)、F(0.7)、G(0.7)
	麦わら	1.23	0.15	0.78	0.25	0.05	0.61(49.4)	B(7.5)、C(6.0)、D(2.4)、E(1.2)、G(1.1)、F(0.6)
	玄麦	0.059	na	0.035	0.013	0.011	0.007(12.5)	C(5.0)、B(3.9)、D(1.7)、E(1.2)、F(1.1)、G(0.2)
	もみ殻	3.90	1.25	2.23	0.33	0.10	2.01(51.4)	B(6.6)、D(4.7)、C(4.3)、F(1.9)、G(1.7)、E(1.5)
[pyr- ¹⁴ C]ピリオフェン	青刈	1.86	1.51	0.29	—	0.06	1.68(90.1)	C(1.4)、E(1.1)、D(0.5)、F(0.3)、B(0.2)、G(0.2)
	乾草	0.828	0.459	0.295	0.049	0.025	0.636(76.7)	C(2.4)、B(1.9)、D(1.7)、F(0.9)、G(0.9)、E(0.8)
	麦わら	0.877	0.067	0.534	0.193	0.083	0.309(35.4)	B(11.6)、C(6.2)、D(4.2)、G(2.8)、E(1.8)、F(1.1)
	玄麦	0.042	na	0.030	0.008	0.004	0.013(29.2)	B(7.3)、C(6.0)、E(2.5)、D(1.6)、F(1.1)、G(0.9)
	もみ殻	2.05	0.58	1.22	0.19	0.06	1.12(54.5)	B(8.0)、C(5.3)、D(4.6)、F(2.5)、E(1.4)、G(1.4)

—: サンプルなし

na: 玄麦の表面洗淨液分はもみ殻に含まれるため適用せず。

(2) ぶどう

ぶどう(品種: Thompson Seedless)に、[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを 0.12 又は 0.11 mg/mL (推奨使用量約 100 g a.i./ha 相当)の用量で収穫前 57 日、43 日及び 29 日にそれぞれ 1 回、計 3 回茎葉散布処理し、最終処理 29 日後に果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ぶどう果実及び葉における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

収穫時の残留放射能の多くは未変化のピリオフェノンで、果実中には B、C、D、E、F 及び G が認められ、葉中ではこれらに加えて H が検出されたが、いずれの処理区においても、同定された代謝物で 10 %TRR を超えるものはなかった。

ぶどうにおけるピリオフェノンの主要代謝経路は、小麦と同様、脱メチル化に

続くグルコースとの抱合であると考えられた。(参照 1、5)

表8 ぶどう果実及び葉における残留放射能濃度 (mg/kg)

標識化合物 試料	[phe- ¹⁴ C]ピリオフェノン		[pyr- ¹⁴ C]ピリオフェノン	
	果実	葉	果実	葉
表面洗浄液	0.064	2.10	0.046	2.41
植物体	0.039	0.653	0.061	1.29
有機相	0.020	0.185	0.030	0.378
水相	0.015	0.192	0.025	0.431
抽出残渣	0.005	0.276	0.007	0.485
合計	0.103	2.75	0.107	3.70

(3) トマト

トマト (品種: shirley) に、[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを 5 mg/株 (推奨使用量 100 g ai/ha 相当) の用量で収穫前 31 日、19 日及び 7 日にそれぞれ 1 回、計 3 回植物全体に散布処理し、最終処理 7 日後に果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

トマト果実及び葉における残留放射能濃度は表 9 に示されている。

放射能の残留は葉に多く認められた。その多くは表面洗浄液中に回収され、内部への浸透は微量であった。代謝物として D が認められたが、ごく微量 (最大 0.3 %TRR) であった。(参照 1、6)

表9 トマト果実及び葉における残留放射能濃度 (mg/kg)

標識化合物 処理区	[phe- ¹⁴ C]ピリオフェノン		[pyr- ¹⁴ C]ピリオフェノン	
	果実	葉	果実	葉
表面洗浄液	0.157	14.0	0.179	15.4
抽出液	0.009	2.28	0.010	1.54
抽出残渣	0.004	0.37	0.004	0.192
合計	0.170	16.6	0.193	17.1

(4) きゅうり

きゅうり (品種: 相模半白) 幼植物の根部を 1 mg/kg 濃度の[car-¹⁴C]ピリオフェノンを含む水耕液で 65 時間処理し、処理直後、5 日後及び 15 日後に茎葉部及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

きゅうり幼植物における残留放射能濃度及び分布は表 10 に示されている。

処理終了時点で、放射能はきゅうり幼植物体に処理放射能の約 83 %が吸収され、主に根部に分布した。茎葉部の放射能は経時的に増加した。水耕液中には放射能が 5 及び 15 日後に、それぞれ 28 及び 20 %TAR 検出された。(参照 1、7)

表 10 きゅうり幼植物における残留放射能濃度及び分布

試料	処理直後		処理 5 日後		処理 15 日後	
	放射能濃度 (mg/kg)	放射能分布 (%TRR)	放射能濃度 (mg/kg)	放射能分布 (%TRR)	放射能濃度 (mg/kg)	放射能分布 (%TRR)
茎葉部	1.30	11.8	0.99	13.0	0.68	17.6
根部	16.9	71.3	4.44	28.4	3.37	35.0

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

砂壤土(英国)に[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを0.119~0.147 mg/kg 乾土となるように混和処理し、pF³ 2 相当の水分含量で、20±2°Cの暗所で12か月間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

ピリオフェノンは好氣的土壤において徐々に分解し、処理364日後には31.5~37.4 %TARまで減少した。揮発性物質(大部分は二酸化炭素)及び結合性残留物は徐々に増加し、処理364日後にそれぞれ15.2~26.5 %TAR及び30.2~33.3 %TARであった。

分解物としてB、C及びDが同定されたがいずれも微量であった。ピリオフェノンの好氣的条件下での半減期は170日と算出された。

滅菌条件下では抽出放射能の変化は試験期間を通じてみられず、処理30日後に、非抽出放射能は1.3~1.4 %TAR、[phe-¹⁴C]ピリオフェノン処理区で検出された揮発性物質は1.0 %TARと極めて微量であった。このことから、ピリオフェノンは微生物により分解されると考えられた。(参照 1、8)

(2) 好氣的土壤中運命試験②

3種類の土壤[砂壤土、埴壤土及び砂質埴壤土(いずれも英国)]に[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを0.130~0.138 mg/kg 乾土となるように処理し、pF² 相当の水分含量で、20±2 °C、暗所下で119日間インキュベートして、土壤中運命試験が実施された。なお、砂質埴壤土については10 °Cでも試験が行われた。

ピリオフェノンは20°Cの好氣的土壤において徐々に分解し、処理119日後には25.1~48.5 %TARまで減少した。揮発性物質(大部分は二酸化炭素)及び抽出残渣は徐々に増加し、処理119日後に9.1~28.7及び18.0~68.5 %TARとなった。10°Cでも、処理119日後には抽出放射能は60.5~65.6 %TARまで減少し、揮発性物質2.9~5.9、抽出残渣23.4~29.0 %TARに達した。ピリオフェノンの

³ pF 値は土壤水分張力を表す単位。pF=log₁₀(kPa 値×10.197)の計算式で求める。十分に含水している土壤では低く、pF 2.0=水柱100 cmである。

好氣的条件下での半減期は 20℃では 50～75 日、10℃では 135 日と算出された。

分解物として B、C 及び D が同定されたが、いずれも微量であった。(参照 1、9)

ピリオフェノンの主要代謝分解経路は、C、B 及び D を経て、二酸化炭素及び結合残留物を生じる経路であると考えられた。

(3) 土壤吸脱着試験

[phe-¹⁴C]ピリオフェノンを用いて、5種類の土壤〔微砂質壤土(火山灰土)(埼玉)、砂壤土、砂質埴壤土、埴土/埴壤土及び砂土(いずれも英国)〕を用いて、ピリオフェノンの土壤吸脱着試験が実施された。

各土壤におけるピリオフェノンの土壤吸着及び脱着パラメータは表 11 に示されている。(参照 1、10)

表 11 土壤吸着及び脱着試験における土壤吸着及び脱着パラメータ

供試土壤	K_{ads_F}	$K_{ads_{FOC}}$	K_{des_F}	$K_{des_{FOC}}$
微砂質壤土(火山灰土)(埼玉)	27.7	874	40.3	1,270
砂壤土(英国)	33.9	969	51.1	1,460
砂質埴壤土(英国)	26.8	623	42.6	991
埴土/埴壤土(英国)	18.2	1,140	31.2	1,950
砂土(英国)	17.0	3,400	30.5	6,100

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH4.0(酢酸緩衝液)、pH7.0(リン酸二水素ナトリウム緩衝液)及び pH9.0(ホウ酸緩衝液)の緩衝液に[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを 0.7 mg/L の濃度で添加し、50±1℃の暗所で5日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液においてもピリオフェノンの分解は認められなかったことから、ピリオフェノンは pH4～9 の範囲の 50℃の溶液において安定であると考えられた。(参照 1、11)

(2) 水中光分解試験

滅菌自然水(英国河川水、pH 6.79～6.93)及び滅菌精製水(pH 6.52～7.01)に[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを 0.7 mg/L の濃度で添加し、25℃で7日間、キセノン光(光強度: 37.7～39.3 W/m²、波長範囲: 300～400 nm)を照射して水中光分解試験が実施された。

ピリオフェノンは、自然水及び精製水中でそれぞれ 39.2～41.8 %TAR 及び

48.9～60.7 %TAR まで光分解した。自然水中及び精製水中におけるピリオフェノンの半減期は 159 時間及び 261 時間であり、東京春季太陽光の 33 日及び 54 日に相当した。

非照射の対照試料中では顕著な分解は認められなかった。

ピリオフェノンの光分解により、少なくとも 13 種の分解物が生成したが、いずれも 6.8 %TAR 以下であった。(参照 1、12)

5. 土壌残留試験

沖積埴壌土（灰色低地土）（長野）及び火山灰黒ボク土（大分）を用いて、ピリオフェノンを分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場）が実施された。推定半減期は表 12 に示されている。(参照 1、13)

表 12 土壌残留試験成績

濃度 ^a	土壌	推定半減期(日)
		ピリオフェノン
268 g ai/ha	沖積埴壌土（灰色低地土）	156
	火山灰黒ボク土	112

a：フロアブル剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

小麦、いちご、なす及びきゅうりを用いて、ピリオフェノンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。ピリオフェノンの最大残留値は、散布 1 日後に収穫したいちご（果実）で認められた 0.97 mg/kg であった。(参照 1、14)

(2) 後作物残留試験

かぶ及びほうれんそうを用いて、ピリオフェノンを分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。いずれの作物においてもピリオフェノンの残留濃度は定量限界未満であった。(参照 1、15)

(3) 推定摂取量

作物残留試験成績に基づき、ピリオフェノン（親化合物のみ）を暴露評価対象物質として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量が表 13 に示されている（別紙 5 参照）。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からピリオフェノンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理により残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。(参照 45)

~47)

表 13 食品中より摂取されるピリオフェノンの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3 kg)	小児(1~6 歳) (体重：15.8 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：54.2 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	49.1	33.0	49.0	37.6

7. 一般薬理試験

ピリオフェノンのラット、マウス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 14 に示されている。(参照 1、16)

表 14 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経 系	抗痙攣作用 (電撃痙攣)	ICR マウス	雄 8	0、200、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
	呼吸 器循 環器 系	SD ラット	雄 5	0、200、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
	心電図、 呼吸	Hartley モルモット	雄 5	0、200、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
腎機 能	尿量、電解 質、浸透圧	SD ラット	雄 5	0、200、2,000 (経口)	200	2,000	ナトリウム 排泄量低下

投与には 1%CMC-Na 懸濁液を用いた。

—：最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ピリオフェノン原体及び代謝物 B のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 15 に示されている。(参照 1、17、18)

表 15 急性毒性試験概要 (原体)

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
ピリオフェノン	経口 ^a	SD ラット 雌 6 匹	/	>2,000	体位の異常 死亡例なし
	経皮 ^a	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	紅斑、痂皮形成 死亡例なし
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		鼻部分泌物 死亡例なし
			>5.18	>5.18	
B	経口 ^b	SD ラット 雌 3 匹	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状及び死亡例なし
			/	>2,000	

a : 1 %w/v メチルセルロース水溶液投与

b : コーン油溶液投与

/ : 試験せず

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体 : 0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒 : 1 %CMC 水溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

125 mg/kg 体重以上投与群の雌で投与 8 日後に着地時開脚幅の縮小が、2,000 mg/kg 体重投与群の雌で投与 4 時間後に立毛の増加が対照群に比して有意差をもって認められた。これらの所見は雄には認められず、立毛は絶食後によく見られる所見であり、着地時開脚幅は検査時に対照群が開脚幅の拡大を示したため偶発的に有意差が生じたものと考えられ、いずれも神経毒性を示す所見ではないと考えられた。そのほか、病理組織学的検査を含め検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 1、19)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施され、眼粘膜刺激性及び皮膚刺激性は認められなかった。

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

CBA/J マウスを用いた皮膚感作性試験 (LLNA 法) が実施され、皮膚感作性は認められなかった。(参照 1、20~23)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000、2,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	1,000	2,500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.9	60.5	150	305
	雌	20.6	69.0	171	350

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雄で MCV 及び MCH 低下が認められたが、軽微な変化であること、RBC、Hb 及び Ht の変化を伴わないこと並びに雌には同様な傾向が認められないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において 2,500 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量⁴増加等が、同群の雌で盲腸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 1,000 ppm（雄：60.5 mg/kg 体重/日、雌：69.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（参照 1、24）

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動量増加 ・尿量増加 ・PLT、Lym 増加 ・BUN、Glob、T.Chol、GGT 増加 ・盲腸膨満 ・盲腸絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着 ・尿細管細胞好塩基性変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・黄褐色尿増加 ・GGT、TP 増加 ・クロール減少 ・盲腸膨満 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・TP、Alb 増加 ・カルシウム増加 ・クロール減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・Glob 増加 ・盲腸絶対及び比重量増加
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

⁴ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300、1,000、3,000 及び 7,000 ppm: 平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	1,000	3,000	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	53	176	515	1,320
	雌	61	214	695	1,500

血液学的検査において、7,000 ppm 投与群の雄で Neu の増加が、各投与群の雄で WBC 及び Mon の増加が認められたが、いずれも雄のみの変化で背景データの範囲内であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。血液生化学的検査において、いくつかの項目に有意な変動が見られたが、全て偶発的なものであり毒性学的意義はないものと考えられた。病理組織学的検査では、7,000 ppm 投与群の雌で門脈周囲性肝細胞肥大が認められた。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌で門脈周囲性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 7,000 ppm (1,320 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (695 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、25)

(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 雄; 0、500、3,000 及び 25,000 ppm、雌; 0、500、3,000 及び 15,000 ppm: 平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		500	3,000	15,000	25,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.0	90.3		776
	雌	15.3	89.8	475	

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 25,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、3,000 ppm 投与群の雌で ALP 上昇が認められたので、無毒性量は雄で 3,000 ppm (90.3 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (15.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、26)

表 20 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・TG 上昇 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大[§] ・体重増加抑制[§] 	
15,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・PLT 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大[§]
3,000 ppm	3,000 ppm 以下毒性所見なし	・ALP 上昇 ^{§§}
500 ppm		毒性所見なし

／：試験せず

§：有意差はないが投与の影響と判断した。

§§：3,000 ppm 投与群では有意差はないが投与の影響と判断した。

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、5,000 及び 15,000 ppm：検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の検体摂取量

投与量 (ppm)		1,000	5,000	15,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	62	310	927
	雌	77	378	1,150

15,000 ppm 投与群の雌で有意な体重増加抑制が認められた。FOB、肉眼的病理検査、解剖学的大脳半球幅測定、病理組織学的検査において、投与に起因する変化は認められなかった。

本試験において、15,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 15,000 ppm (927 mg/kg 体重/日)、雌で 5,000 ppm (378 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 1、27)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 22 1年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		200	1,000	5,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.51	42.9	226
	雌	10.6	53.5	275

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、5,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、1,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (42.9 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (10.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、28)

表 23 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb、RBC、MCV、MCH、MCHC 低下 ・PLT 増加 ・APTT 延長 ・BUN 増加 ・TP、Alb、Glob 増加 ・カルシウム、リン増加 ・クロール減少 ・尿量増加 ・盲腸膨満 ・肝、腎、精巣上体、盲腸絶対及び比重量増加 ・骨髓造血亢進 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・尿細管好塩基性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・立ち上がり増加 ・Ht、Hb、RBC、網赤血球数低下 ・PLT 増加 ・APTT 延長 ・TP、Alb、Glob 増加 ・A/G 比低下 ・T.Chol 増加 ・カルシウム増加 ・クロール減少 ・尿中ケトン体増加 ・盲腸膨満 ・心、肝、腎、盲腸絶対及び比重量増加 ・外陰部被毛汚れ ・尿細管上皮リポフスチン沈着増加
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・GGT 増加
200 ppm		毒性所見なし

(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：雄；0、500、3,000、25,000 ppm、雌；0、500、3,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 1年間慢性毒性試験が実施された。

表 24 1年間慢性毒性（イヌ）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		500	3,000	15,000	25,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.7	83.5	/	701
	雌	14.1	86.2		

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、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で ALP 上昇等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：13.7 mg/kg 体重/日、雌：14.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、29）

表 25 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
25,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb、RBC 低下 ・ 嘔吐（餌）[§] ・ 軟便[§] ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 ・ 尿 pH 低下 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大[§] 	/
15,000 ppm	/	
3,000 ppm 以上		・ ALP、GGT 上昇 ^{§§}
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差なし

§§：3,000 ppm 投与群では有意差はないが、投与の影響と判断した。

(3) 2年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 26 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	1,000	5,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.25	36.4	197
	雌	9.13	46.5	254

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

検体投与により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 5,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、1,000 ppm 以上投与群の雌で慢性腎症が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (36.4 mg/kg 体重/日) 雌で 200 ppm (9.13 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 1、30)

表 27 2年間発がん性試験で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡数増加 ・外陰部被毛汚れ、脱毛 ・体重増加抑制 ・腎、盲腸絶対及び比重量増加 ・盲腸膨満 ・大腸黒色内容物 ・慢性腎症の程度の増強 ・毛嚢萎縮/毛嚢周囲炎 ・腸間膜リンパ節洞拡張 ・小葉中心性肝細胞脂肪化 ・小葉中心性肝細胞壊死 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・外陰部被毛汚れ、脱毛 ・体重増加抑制 ・肝、腎、盲腸絶対及び比重量増加 ・毛嚢萎縮/毛嚢周囲炎 ・肝限局性うっ血 ・盲腸膨満 ・小葉中心性肝細胞脂肪化 ・小葉中心性肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下毒性所見なし	・慢性腎症
200 ppm		毒性所見なし

(4) 78 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体: 雄; 0、600、1,800、5,400 ppm、雌; 0、300、1,000 及び 3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 78 週間発がん性試験が実施された。

表 28 78 週間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	600	1,000	1,800	3,000	5,400
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	/	77.6	/	237	/	716
	雌	49.4	/	167	/	486	/

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 29 に、肝細胞腫瘍の発生頻度は表 30 に示されている。

腫瘍性病変としては、5,400 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫及びがんの合計が同一試験機関における同一ブリーダー由来 ICR 系 CD-1 マウスの背景データ (9.8 ~ 32.0 %) の範囲内ではあるが有意に増加した。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が、3,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄 600

ppm 未満 (77.6 mg/kg 体重/日未満)、雌 1,000 ppm (167 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、31)

表 29 78 週間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
5,400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・生殖器周囲被毛黄色化 ・腎臓顆粒化 ・腎皮質瘢痕化 	
3,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・マクロファージ内色素沈着 ・胸腺退縮/萎縮
1,800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・単細胞性肝細胞壊死 ・好塩基性尿細管 	
1,000 ppm 以下		毒性所見なし
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 	

表 30 肝細胞腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	600	1,800	5,400	0	300	1,000	3,000
投与量(ppm)								
検査数	52	52	52	52	52	52	52	52
肝細胞腺腫(良性)	3 (5.8)	7 (13.5)	6 (11.5)	9 (17.3)	1 (1.9)	0 (0)	1 (1.9)	2 (3.8)
肝細胞癌(悪性)	1 (1.9)	2 (3.8)	3 (5.8)	3 (5.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝細胞腺腫 + 肝細胞癌	4 (7.7)	9 (17.3)	9 (17.3)	12* (23.1)	1 (1.9)	0 (0)	1 (1.9)	2 (3.8)

* : Fisher の直接確率検定 : $p < 0.05$
() 内は発生頻度 (%)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、150、1,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 31 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			150	1,000	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	9.61	64.1	334
		雌	11.9	79.2	395
	F ₁ 世代	雄	11.4	76.8	393
		雌	13.0	84.4	434

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、親動物では 5,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、親動物の無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (P 雄: 64.1 mg/kg 体重/日、P 雌: 79.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 76.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 84.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。児動物では 5,000 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたので、児動物の無毒性量は 1,000 ppm (P 雄: 64.1 mg/kg 体重/日、P 雌: 79.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 76.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 84.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 1、32)

表 32 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝、腎、甲状腺及び盲腸絶対及び比重量増加 ・肝グリソン鞘褐色色素沈着 ・び慢性肝細胞肥大 ・近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb 低下 ・肝、腎、甲状腺及び盲腸絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb 低下 ・肝、腎及び盲腸絶対及び比重量増加 ・肝グリソン鞘褐色色素沈着 ・び慢性肝細胞肥大 ・近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb、RBC 低下 ・赤血球血色素濃度分布幅拡大 ・PLT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・盲腸絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	5,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	5,000 ppm 以下 毒性所見なし	・脾絶対及び比重量低下 毒性所見なし
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1% CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において母動物では 300 mg/kg 体重/日投与群で、肝絶対及び比重量増加が、胎児では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異胎児数の増加が認められたことから、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、33)

表 33 発生毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・盲腸絶対及び比重量増加	・骨格変異胎児数の増加
300 mg/kg 体重/日以上	・肝絶対及び比重量増加	300 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体: 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: 1% CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、1000 mg/kg 体重/日を投与した予備試験で認められた流早産が、少数ながら 300 mg/kg 体重/日投与群の母動物に認められたが、胎児には毒性所見が認められなかったことから、本試験の無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、34)

1.3. 遺伝毒性試験

ピリオフェノン原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽 (CHL) 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。また、主として動物、植物及び土壌由来の代謝物 B 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 34 に示されている。

全ての試験結果が陰性であり、ピリオフェノンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 1、35~40)

表 34 遺伝毒性試験概要 (原体及び代謝物 B)

検体	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
ピリオフェノン	in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535、及び TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	①、②5~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) (Thymidine kinase 遺伝子座)	①9.93~1,270 µg/mL (+/-S9) (3 時間処理) ②5~80 µg/mL (-S9) (24 時間処理)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター線維芽 (CHL) 細胞	①60~70 µg/mL (-S9) 90~120 µg/mL (+S9) ②20~40 µg/mL (-S9) 100~130 µg/mL (+S9)	陰性
	in vivo	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 2 及び 16 時間後に標本作成)	陰性
		小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 24 及び 48 時間後に標本作成)	陰性
	代謝物 B	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535、及び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	①6.9~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②39.1~5,000 mg/プレート (+/-S9)

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 肝薬物代謝酵素誘導試験①ラット

Fischer ラット (一群雄 5 匹) にピリオフェノンを 14 日間混餌 (原体: 0, 200, 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は 14.3 及び 1,300 mg/kg 体重/日) 投与して、肝薬物代謝酵素の誘導試験が行われた。

投与により 20,000 ppm で体重増加抑制、肝絶対及び比重量増加が観察され、EROD、PROD、CYP1A2 及び CYP2B1 の増加が認められた。(参照 1, 41)

(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験②マウス

78 週間発がん性試験 (マウス) [11. (4)] において、雄の最高投与群で肝細胞腫瘍の合計数が統計学的に有意に増加したため、その毒性機序を検討するため、肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖誘導に関する試験が行われた。

ICR マウス (一群雄 12 匹) にピリオフェノン を 28 日間混餌 (原体: 0、5,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は 854 及び 1,710 mg/kg 体重/日) 投与し、肝酵素の誘導と肝細胞増殖能が測定された。

投与期間中、用量相関的に肝重量の増加が認められた。

肝組織標本の免疫染色により PCNA 陽性細胞数を検討したが、肝細胞の有意な増殖は見られなかった。肝薬物代謝酵素の誘導を測定したところ、5,000 ppm 以上投与群でシトクロム P450 濃度及び CYP1A の有意な増加が認められた。(参照 1、42)

(3) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 10 匹) にピリオフェノン を 28 日間混餌 (原体: 0、2,000、6,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は 0、179、505 及び 1,690 mg/kg 体重/日) 投与し、ヒツジ赤血球に対する液性 T リンパ球依存性反応を検討する免疫毒性試験が実施された。陽性対照として、シクロホスファミドが用いられた。

本試験の最高用量である 20,000 ppm 投与群においても、T リンパ球依存性反応に影響は認められなかったことから、本試験の投与量において、ピリオフェノンに免疫毒性はないと考えられた。(参照 1、43)

(4) 28 日間免疫毒性試験 (マウス)

ICR マウス (1 群雌 10 匹、陽性対照群は雌 8 匹) にピリオフェノン を 28 日間混餌 (原体: 0、1,000、3,000 及び 7,000 ppm: 平均検体摂取量は 0、192、553 及び 1,270 mg/kg 体重/日) 投与し、抗原特異的 T 細胞依存性抗体反応を検討する免疫毒性試験が実施された。陽性対照としてシクロホスファミドが用いられた。

本試験の最高用量である 7,000 ppm 投与群においても、T 細胞依存性抗体反応に影響は認められなかったことから、本試験の投与量において、ピリオフェノンに免疫毒性はないと考えられた。(参照 1、44)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ピリオフェノン」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したピリオフェノンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたピリオフェノンの体内吸収率は低用量投与群で 76~89 %、高用量投与群で 36~53 %と算出された。血漿中における $T_{1/2}$ は 12.8~46.1 時間であり、その後血中濃度は速やかに減少し、投与後 120 時間に 91.9 %TAR 以上が尿糞中に排泄された。臓器及び組織中残留放射能濃度は、 T_{max} 付近では消化管及び内容物、肝臓及び脂肪で高かったが、速やかに減少した。胆汁中に排泄されたピリオフェノンの腸管からの再吸収率は 76.3 %であり、相当量の腸肝循環が認められた。主要排泄経路は糞中であつた。糞中放射能の主成分は未変化のピリオフェノンで主要代謝物は B、C 及び D であつた。

植物体内運命試験の結果、いずれの植物においても残留放射能の主要成分は未変化のピリオフェノンであり、麦わらで B が 10 %TRR 以上認められたほかは、代謝物は少量であつた。

ピリオフェノンを分析対象化合物として作物残留試験が実施された。ピリオフェノンの最高値は、いちご（果実）の 0.97 mg/kg であつた。

各種毒性試験結果から、ピリオフェノン投与による影響は主として肝臓（肝細胞肥大、肝細胞壊死等）及び腎臓（慢性腎症の増加等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性、神経毒性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかつた。

マウスを用いた発がん性試験において、発生率は背景データの範囲内であつたものの雄で肝細胞腫瘍の発生頻度増加が認められた。遺伝毒性試験及びメカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピリオフェノン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 35 に示されている。

マウスを用いた 78 週間発がん性試験において、無毒性量が得られず最小毒性量は 77.6 mg/kg 体重/日であつたが、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ラット 2 年間発がん性試験において、無毒性量 9.13 mg/kg 体重/日 が得られている。90 日間亜急性毒性試験における無毒性量はラットで 60.5 mg/kg 体重/日、マウスで 695 mg/kg 体重/日となっており、ラットよりマウスの方が高く、より長期の試験において、マウスの無毒性量がラットを下回ることはないと考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間発がん性試験の無毒性量である 9.13 mg/kg 体重/日であつたので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.091 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.091mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	9.13 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 35 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,000、 2,500、5,000 ppm	雄：60.5 雌：69.0	雄：150 雌：171	雄：肝絶対及び 比重量増加等 雌：盲腸絶対及 び比重量増加等
		雄：0、17.9、60.5、 150、305 雌：0、20.6、69.0、 171、350			
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、1,000、5,000、 15,000 ppm	雄：927 雌：378	雄：— 雌：1,150	雄：毒性所見な し 雌：体重増加抑 制等 (神経毒性は認め られない)
		雄：0、62、310、 927 雌：0、77、378、 1,150			
	1年間 慢性毒性 試験	0、200、1,000、 5,000 ppm	雄：42.9 雌：10.6	雄：226 雌：53.5	雄：小葉中心性 肝細胞肥大等 雌：体重増加抑 制
		雄：8.51、42.9、 226 雌：10.6、53.5、 275			
2年間 発がん性 試験	0、200、1,000、 5,000 ppm	雄：36.4 雌：9.13	雄：197 雌：46.5	雄：小葉中心性 肝細胞肥大等 雌：慢性腎症 (発がん性は認め られない)	
	雄：0、7.25、36.4、 197 雌：0、9.13、46.5、 254				
2世代 繁殖試験	0、150、1,000、 5,000 ppm	親動物 P雄：64.1 P雌：79.2 F ₁ 雄：76.8 F ₁ 雌：84.4	親動物 P雄：334 P雌：395 F ₁ 雄：393 F ₁ 雌：434	親動物 雌雄：肝絶対及 び比重量増加 児動物：体重増 加抑制等 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)	
	P雄：0、9.61、64.1、 334 P雌：0、11.9、79.2、 395 F ₁ 雄：0、11.4、 76.8、393 F ₁ 雌：0、13.0、 84.4、434	児動物 P雄：64.1 P雌：79.2 F ₁ 雄：76.8 F ₁ 雌：84.4	児動物 P雄：334 P雌：395 F ₁ 雄：393 F ₁ 雌：434		
発生毒性 試験	0、30、100、300、 1,000	母動物：30 胎児：300	母動物：100 胎児：1,000	母動物：肝絶対 及び比重量増加 胎児：骨格変異 発生頻度増加 (催奇形性は認め られない)	

マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,000、 3,000、7,000 ppm 雄：53、176、515、 1,320 雌：61、214、695、 1,500	雄：1,320 雌：695	雄：— 雌：1,500	雄：毒性所見なし 雌：門脈周囲性 肝細胞肥大
	78週間 発がん性 試験	雄：0、600、1,800、 5,400 雌：0、300、1,000、 3,000 ppm 雄：0、77.6、237、 716 雌：0、49.4、167、 486	雄：— 雌：167	雄：77.6 雌：486	雄：小葉中心性 肝細胞肥大 雌：体重増加抑 制等 (雄で肝細胞腺 腫及びびがんの合 計が増加)
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、100、300	母動物：100 胎児：300	母動物：300 胎児：—	母動物：流産(少 数) 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認め られない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雄：0、500、3,000、 25,000 雌：0、500、3,000、 15,000 ppm 雄：0、15.0、90.3、 776 雌：0、15.3、89.8、 475	雄：90.3 雌：15.3	雄：776 雌：89.8	雄：小葉中心性 肝細胞肥大等 雌：ALP上昇
	1年間 慢性毒性 試験	雄：0、500、3,000、 25,000 雌：0、500、3,000、 15,000 ppm 雄：0、13.7、83.5、 701 雌：0、14.1、86.2、 448	雄：13.7 雌：14.1	雄：83.5 雌：86.2	雌雄：ALP上昇 等

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

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略号	化学名
B	4HDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (4-hydroxy-2,3-dimethoxy-6-methylphenyl)methanone
C	3HDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (3-hydroxy-2,4-dimethoxy-6-methylphenyl)methanone
D	2MDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (3,4-dihydroxy-2-methoxy-6-methylphenyl)methanone
E	4MDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (2,3-dihydroxy-4-methoxy-6-methylphenyl)methanone
F	3GDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (3-β-D-glucopyranosyloxy-2,4-dimethoxy-6-methylphenyl) methanone
G	4GDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (4-β-D-glucopyranosyloxy-2,3-dimethoxy-6-methylphenyl) methanone
H	4MGDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (4-(6-O-malonyl-β-D-glucopyranosyloxy)-2,3-dimethoxy-6- methylphenyl)methanone
I	4HDPM-G	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (4-β-D-glucopyranosyloxy-2,3-dimethoxy-6-methylphenyl) methanone
J	3HDPM-G	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (3-β-D-glucopyranosyloxy-2,4-dimethoxy-6-methylphenyl) methanone
K	3HDHP	(5-chloro-2-hydroxy-4-methyl-3-pyridinyl) (3-hydroxy-2,4-dimethoxy-6-methylphenyl)methanone
L	2HDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (2-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methylphenyl)methanone

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物血中濃度-時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CMC-Na	カルボキシメチルセルロースナトリウム
CYP	シトクロム P450 アイソザイム
ECOD	エトキシマリン O-デエチラーゼ
Eos	好酸球数
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
PCNA	増殖性細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール

TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ピリオフェノン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (露地) (玄麦) H21年度	1	125 ^{SC}	3	3	0.11	0.11	0.13	0.13
			3	7	0.10	0.10	0.12	0.12
			3	14	0.06	0.06	0.08	0.08
	1	134 ^{SC}	3	3	0.36	0.36	0.36	0.36
			3	7	0.22	0.22	0.21	0.21
			3	14	0.13	0.13	0.15	0.14
なす (施設) (果実) H21年度	1	248 ^{SC}	3	1	0.20	0.20		
			3	3	0.14	0.14		
			3	7	0.05	0.05		
	1	230 ^{SC}	3	1	0.39	0.38		
			3	3	0.36	0.36		
			3	7	0.15	0.15		
きゅうり (施設) (果実) H21年度	1	248 ^{SC}	3	1	0.12	0.12		
			3	3	0.07	0.07		
			3	7	0.02	0.02		
	1	251 ^{SC}	3	1	0.32	0.32		
			3	3	0.21	0.20		
			3	7	0.09	0.09		
いちご (施設) (果実) H21年度	1	134 ^{SC}	3	1	0.60	0.60	0.71	0.70
			3	3	0.66	0.66	0.56	0.56
			3	7	0.40	0.40	0.45	0.45
	1	177 ^{SC}	3	1	0.97	0.96	0.87	0.86
			3	3	0.73	0.72	0.78	0.77
			3	7	0.40	0.40	0.42	0.42

注) ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数、SC：フロアブル剤
 ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 4：後作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ピリオフェノン 社内分析機関	
					最高値	平均値
かぶ (露地) (茎葉) H21年度	1	402 ^{SC}	3	91	<0.01	<0.01
かぶ (露地) (根) H21年度	1		3	91	<0.01	<0.01
ほうれんそう (露地) (茎葉) H21年度	1	402 ^{SC}	3	61	<0.01	<0.01

注) ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数、SC：フロアブル剤
 ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙5：推定摂取量>

作物名等	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3kg)		小児（1～6歳） (体重：15.8kg)		妊婦 (体重：55.6kg)		高齢者（65歳以上） (体重：54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
小麦	0.36	116.8	42.05	82.3	29.63	123.4	44.42	83.4	30.02
なす	0.38	4	1.52	0.9	0.34	3.3	1.25	5.7	2.17
きゅうり	0.32	16.3	5.22	8.2	2.62	10.1	3.23	16.6	5.31
いちご	0.96	0.3	0.29	0.4	0.38	0.1	0.10	0.1	0.10
合計			49.1		33.0		49.0		37.6

- ・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうち、ピリオフェノンの最大値を用いた（参照 別紙3）。
- ・「ff」：平成10年～12年の国民栄養調査（参照 45～47）の結果に基づく農産物摂取量
- ・「摂取量」：残留値及び農産物残留量から求めたピリオフェノンの推定摂取量

<参照>

1. 農薬抄録ピリオフェノン（殺菌剤）（平成 23 年 8 月 1 日改訂）：石原産業株式会社、未公表
2. 食品健康影響評価について（平成 23 年 11 月 15 日厚生労働省発食安 1115 第 5 号）
3. ラットにおける代謝試験(薬物動態・排泄バランス・組織分布・胆汁排泄・腸肝再循環・代謝物同定)：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2010 年、未公表
4. 小麦における代謝：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2009 年、未公表
5. ぶどうにおける代謝：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2009 年、未公表
6. トマトにおける代謝：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2009 年、未公表
7. きゅうり幼植物における吸収移行性：石原産業株式会社、2011 年、未公表
8. ピリオフェノンの好気条件下の土壌における代謝：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2009 年、未公表
9. ピリオフェノンの好気条件下の土壌における代謝：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2008 年、未公表
10. 土壌吸脱着性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2008 年、未公表
11. 加水分解運命試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2009 年、未公表
12. ピリオフェノンの水中光分解運命試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2010 年、未公表
13. 土壌残留性試験 圃場試験 (畑地状態)：石原産業株式会社
14. 作物残留：石原産業株式会社
15. 後作物残留試験：石原産業株式会社
16. 生体の機能に及ぼす影響に関する試験：日精バイリス 滋賀研究所 (GLP 対応)、2008 年、未公表
17. ラットにおける急性経口毒性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2008 年、未公表
18. 代謝物 4HDPM のラットにおける急性経口毒性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2010 年、未公表
19. ラットにおける急性神経毒性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2010 年、未公表
20. ウサギを用いた皮膚刺激性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、

- 2008年、未公表
21. ウサギにおける眼刺激性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2008年、未公表
 22. モルモットにおける皮膚感作性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2009年、未公表
 23. マウスにおける皮膚感作性試験・局所リンパ節試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2009年、未公表
 24. ラットにおける混飼投与による90日間反復投与経口毒性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2010年、未公表
 25. マウスにおける混餌投与による90日間反復投与経口毒性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2009年、未公表
 26. イヌにおける90日間反復経口投与毒性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2010年、未公表
 27. ラットにおける混餌投与による90日間反復投与神経毒性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2010年、未公表
 28. ラットにおける1年間反復経口投与毒性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2010年、未公表
 29. イヌにおける1年間反復投与経口毒性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2010年、未公表
 30. ラットにおける2年間発がん性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2010年、未公表
 31. マウスにおける発がん性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2010年、未公表
 32. ラットにおける二世代繁殖毒性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2009年、未公表
 33. ラットにおける催奇形性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2010年、未公表
 34. ウサギにおける催奇形性試験：(財) 残留農薬研究所 (GLP 対応)、2009年、未公表
 35. 細菌を用いる復帰突然変異試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2007年、未公表
 36. ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2008年、未公表
 37. チャイニーズハムスター肺腺維芽細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)、2008年、未公表
 38. ラット肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験：三菱化学メディエンス㈱、2010年、未公表

39. マウスを用いた小核試験 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応) 、2008年、未公表
40. 代謝物 4HDPM のラットにおける急性経口毒性試験 : (財) 残留農薬研究所 (GLP 対応) 、2010年、未公表
41. ラットにおける肝臓毒性メカニズム試験 : 石原産業(株)、(財)残留農薬研究所、2011年、未公表
42. ICR 系雄マウスを用いた 28 日間混餌投与時の薬物代謝酵素誘導および肝細胞増殖に関する影響評価試験 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応) 、2010年、未公表
43. ラットにおける飼料混入による 28 日間反復経口投与免疫毒性試験 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応) 、2010年、未公表
44. マウスにおける混餌投与による 28 日間免疫毒性試験 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応) 、2010年、未公表
45. 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
46. 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
47. 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

ピリオフェノンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
 についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成24年10月16日～平成24年11月14日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要※	専門調査会の回答
<p>【意見1】 整理された資料に基づき以下の意見を述べさせていただきます。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ADI値は妥当と思われます。 2. 当該物質は極めて分解しにくい難分解性化合物です。 3. このような物質が発癌性試験において肝細胞腫瘍を発現するという事実は憂慮すべきと思います。 4. すなわち、当該農薬が散布された場合、一般大衆は無差別な曝露を受けます。ヒトの感受性はラットの100万倍も高いと指摘する多くの科学者がおられます。国民の健康を守らなければならない行政側としては、企業側と使用方法など工夫すべく協議をして欲しいと感じました。 	<p>【回答1】</p> <p>1. ～4. について 御意見ありがとうございます。農薬専門調査会では、今回設定したADIに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。 いただいた御意見はリスク管理にも関係するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省及び農林水産省に伝えます。</p>

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。