

農薬評価書

アメトクトラジン

2013年1月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 吸収.....	7
(2) 分布.....	8
(3) 代謝.....	9
(4) 排泄.....	10
2. 植物体内運命試験.....	11
(1) レタス.....	11
(2) トマト.....	12
(3) ばれいしょ.....	12
3. 土壌中運命試験.....	14
(1) 土壌中運命試験.....	14
(2) 土壌吸着試験.....	16
4. 水中運命試験.....	16
(1) 加水分解試験.....	16
(2) 水中光分解試験（緩衝液）.....	16
(3) 水中光分解試験（自然水）.....	17
5. 土壌残留試験.....	17
6. 作物残留試験.....	17
(1) 作物残留試験.....	17
(2) 推定摂取量.....	18
7. 一般薬理試験.....	18

8. 急性毒性試験	19
(1) 急性毒性試験	19
(2) 急性神経毒性試験(ラット)	20
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	20
10. 亜急性毒性試験	20
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	20
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	20
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	21
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	21
(5) 90日間亜急性毒性試験(代謝物D、ラット)	22
(6) 90日間亜急性毒性試験(代謝物E、ラット)	22
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	22
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	22
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	23
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	23
12. 生殖発生毒性試験	24
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	24
(2) 発生毒性試験(ラット)	24
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	25
13. 遺伝毒性試験	25
14. その他の試験	28
(1) マウスを用いた4週間混餌投与免疫毒性試験	28
III. 食品健康影響評価	29
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	33
・別紙2: 検査値等略称	34
・別紙3: 作物残留試験成績(国内)	35
・別紙4: 作物残留試験成績(海外)	37
・別紙5: 推定摂取量	65
・参照	66

<審議の経緯>

- 2011年 6月 2日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び
基準値設定依頼（新規：ばれいしょ、トマト等）
- 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 12 号）
- 2011年 10月 11日 関係書類の接受（参照 1～56）
- 2011年 10月 13日 第 403 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 2月 22日 第 15 回農薬専門調査会評価第三部会
- 2012年 6月 14日 インポートトレランス設定の要請（ホップ、たまねぎ等）
- 2012年 6月 18日 関係書類の接受（参照 57）
- 2012年 8月 23日 追加資料受理（参照 58、59）
- 2012年 9月 12日 第 20 回農薬専門調査会評価第三部会
- 2012年 10月 26日 第 87 回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 11月 12日 第 453 回食品安全委員会（報告）
- 2012年 11月 13日 から 12月 12日 まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 12月 12日 第 89 回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 12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
- 2013年 1月 7日 第 459 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）	代田眞理子	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
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

長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

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)

・ 幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
赤池昭紀
上路雅子

三枝順三
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
吉田 緑

・ 評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
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)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友惠

藤本成明
細川正清
本間正充

・ 評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
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)
長野嘉介 (座長代理)
川口博明

代田眞理子
玉井郁巳
根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<第20回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

高木篤也

<第87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

ピリミジラミン系殺菌剤である「アメトクトラジン」(CAS No. 865318-97-4)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(トマト、ばれいしょ等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス等)、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、アメトクトラジン投与による影響はイヌにおける体重(増加抑制)のみに認められた。発がん性、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。

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273 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2.7 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：アメトクトラジン

英名：ametoctradin (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：5-エチル-6-オクチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-アミン

英名：5-ethyl-6-octyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine

CAS (No. 865318-97-4)

和名：[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-アミン, 5-エチル-6-オクチル

英名：[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine, 5-ethyl-6-octyl

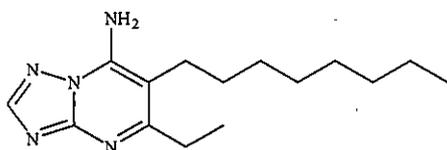
4. 分子式

C₁₅H₂₅N₅

5. 分子量

275.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

アメトクトラジンは、2004年にBASF社（ドイツ）によって開発されたピリミジラミン系殺菌剤である。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 III に作用し、呼吸阻害作用により抗菌活性を示すものと考えられている。今回、農薬取締法に基づく登録申請（新規：ばれいしょ、トマト等）及びインポートトレランス設定（ホップ、たまねぎ等）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、アメトクトラジンの 2 及び 7 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[amc- ^{14}C]アメトクトラジン」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アメトクトラジンに換算した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に [amc- ^{14}C]アメトクトラジンを 20、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中の放射能は投与量にかかわらず 1 時間後に最大になり、以後速やかに減少した。血中放射能濃度についても雌雄ともに血漿と同様の経時的推移が認められた。

血液/血漿濃度比は約 0.3（投与後 1 時間）～7.9（投与後 96 時間）の範囲にあり、測定時間を通して経時的に増加したことから、放射能の一部が血球成分と結合したことが示唆されたが、投与後 168 時間の血球中残留放射能は約 0.1% TAR と僅かであった。（参照 1、2、59）

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[amc- ^{14}C]アメトクトラジン								
	20		100		500		1,000		
投与量 (mg/kg 体重)									
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
T_{\max} (時間)	1	1	1	1	1	1	1	1	
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.83	0.73	2.43	2.86	6.45	7.88	12.5	13.1	
$T_{1/2}$ (時間)	第 1 相	2.13	2.51	2.42	1.74	2.91	1.18	2.54	1.91
	第 2 相	7.71	—	7.51	9.21	8.71	8.58	10.2	11.0
	終末相	20.7	20.7	31.3	29.1	31.2	29.9	29.1	28.5
AUC ($\text{h} \cdot \mu\text{g/g}$)	6.5	5.1	23.0	22.0	66.9	79.9	136	126	

—：該当なし

② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (4) ②] で得られた投与後 72 時間における尿、胆汁、ケージ洗浄液及びカーカス¹⁾における残存放射能の合計から推定した経口投与後 72 時間

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）。

の吸収率は低用量群で 36.4~41.7%、高用量群で 15.9~23.3%と算出された。(参照 1、2、59)

(2) 分布

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) に[amc-¹⁴C]アメトクトラジンを 50 mg/kg 体重 (以下[1.]において「低用量」という。) 又は 500 mg/kg 体重 (以下[1.]において「高用量」という。) で単回経口投与し、投与後 1、2.5、8 及び 20 時間に臓器及び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。

低用量投与群では雌雄とも消化管、肝臓及び腎臓で残留放射能濃度が高かったが、経時的に減少した。高用量投与群においては雌雄で、消化管、肝臓及び腎臓でのほかに甲状腺で残留放射能濃度が高かった。雄の甲状腺や雌の肺及び雌雄のカーカスでは投与約 20 時間後に最高値を示した。これらの高値は個体の変動によるもので蓄積性を示すものではないと考えられた。

尿及び糞中排泄試験[1. (4)①]の投与 168 時間後に行われた組織残留放射能測定では低用量投与群では肝臓、皮膚、カーカス、腸及び腸内容物で、高用量単回投与群では脾臓、肝臓、皮膚、カーカス及び腸で、反復投与群で血球、皮膚、カーカス及び腸で放射能が検出されたが、いずれも 0.32%TAR 未満であった。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、2、59)

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) 投与法	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 20 時間後 ^b
50 単回 経口	雄	消化管内容物 (1,380)、胃 (175)、腸 (78.9)、肝臓 (33.4)、腎臓 (15.2)、脂肪組織 (6.01)、甲状腺 (5.65)、副腎 (3.02)、脾臓 (2.87)、血漿 (2.86)	消化管内容物 (239)、腸 (15.2)、カーカス (2.54)、肝臓 (2.03)、甲状腺 (0.86)、腎臓 (0.82)、骨髄 (0.66)、胃 (0.54)、皮膚 (0.52)、脾臓 (0.36)、血漿 (0.16)
	雌	消化管内容物 (1,230)、胃 (118)、腸 (100)、肝臓 (30.8)、腎臓 (22.5)、脾臓 (9.10)、子宮 (6.41)、血漿 (4.48)、甲状腺 (4.24)	消化管内容物 (45.0)、腸 (9.58)、骨髄 (1.53)、子宮 (1.10)、脾臓 (0.95)、肝臓 (0.61)、カーカス (0.51)、卵巣 (0.51)、皮膚 (0.43)、胃 (0.37)、血漿 (0.10)
500 単回 経口	雄	消化管内容物 (25,600)、胃 (1,200)、腸 (123)、甲状腺 (41.9)、肝臓 (31.3)、腎臓 (22.4)、副腎 (7.77)、心臓 (5.75)、脾臓 (5.38)、	消化管内容物 (1,890)、甲状腺 (84.5)、腸 (55.1)、カーカス (29.6)、骨髄 (3.86)、副腎 (3.79)、肝臓 (3.78)、脾臓 (2.03)、脾臓 (1.93)、

投与量 (mg/kg 体重) 投与法	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 20 時間後 ^b
		骨髓 (5.26)、血漿 (3.83)	腎臓 (1.86)、胃 (1.60)、血漿 (0.45)
	雌 ^c	消化管内容物 (34,000)、胃 (2,280)、腸 (331)、甲状腺 (34.8)、肝臓 (24.9)、腎臓 (20.6)、骨髓 (18.8)、副腎 (9.80)、血漿 (4.09)	消化管内容物 (998)、肺 (41.0)、腸 (29.2)、甲状腺 (20.5)、胃 (17.0)、カーカス (14.2)、骨髓 (7.19)、肝臓 (3.19)、副腎 (2.45)、脾臓 (2.08)、腎臓 (1.99)、血漿 (0.7)

a: 投与 1 時間後

b: C_{max} の 1/8 になる時間、500 mg/kg 体重投与群雄では投与 22 時間後

c: 1 匹に異常な高値が認められたため除外 (動物番号 102) し、N=2 とした。

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (4) ①] で採取された尿及び糞胆汁中排泄試験 [1. (4) ②] で採取さ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。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 3 に示されている。

尿中に未変化のアメトクトラジンは認められなかった。投与したアメトクトラジンの大部分が、未変化体として糞中に排泄された。糞中に排泄された未変化のアメトクトラジンの割合は高用量投与群でより高かった。投与量群、投与回数及び雌雄の違いにかかわらず、全ての試料中において、側鎖の炭化水素が一部酸化及び炭素 2 原子の単位で分解した G が主要な代謝物であった。

尿中及び低用量投与群の糞中では他に G から更に炭素 2 原子の単位で分解した B が多くみられ、尿中には α -酸化分解により得られる F も認められた。胆汁中では G の他に、G にタウリンが抱合した K が両投与群及び雌雄で認められ、抱合体生成は雄でより多かった。また、微量ではあるがグルクロン酸抱合体 J も認められた。

アメトクトラジンのラットにおける主要代謝経路は、①オクチル側鎖の末端メチル基の酸化によるカルボン酸の生成、②カルボン酸側鎖の分解 (炭素原子 2 個単位又は炭素原子 1 個単位の消失)、③酸化された側鎖カルボン酸のタウリン又はグルクロン酸との抱合であると考えられた。(参照 1、3、59)

表 3 尿、糞及び胆汁における主要代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料 採取時間	アメトクト ラジン	代謝物
単回経口	50	雄	尿 (12-72h) ^a	ND	G(4.81)、B(0.48)、F(0.16)
			糞 (0-72h)	43.4	G(19.9)、B(4.59)

		雌	胆汁 (0-72h)	0.88	G(13.1)、K(3.81)、I(3.16)、 B(2.70)、H(0.81)、F+J(1.38)
			尿 (12-120h) ^a	ND	G(7.71)、B(1.31)
			糞 (0-96h)	69.3	G(11.4)、B(2.09)
			胆汁 (0-72h)	0.22	G(8.00)、K(0.93)、B(0.85)、 H(0.67)、F+J(0.19)
	500	雄	尿 (0-72h)	ND	G(1.55)、B(0.28)、F(0.05)
			糞 (0-48h)	78.5	G(18.1)
			胆汁 (0-42h)	0.23	G(4.84)、I(1.75)、K(1.64)、 B(0.99)、F+J(0.98)
		雌	尿 (0-72h)	ND	G(2.44)、B(0.32)、F(0.08)
			糞 (0-48h)	92.2	G(4.43)
胆汁 (0-48h)			ND	G(1.89)、H(0.21)、B(0.15)、 K(0.07)、F+J(0.06)	
反復経口	500	雄	尿 (12-48h)	ND	G(1.08)、B(0.32)、F(0.12)
			糞 (0-48h)	87.5	G(2.90)
		雌	尿 (12-48h)	ND	G(2.84)、B(0.34)、F(0.06)
			糞 (0-48h)	75.7	G(5.16)

ND：検出されず、a：0-12時間の尿試料は他の試験に使用された。

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[¹⁴C]アメトクトラジンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は非標識体を高用量で 14 日間反復経口投与後に[¹⁴C]アメトクトラジンを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 時間における尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

単回経口投与したアメトクトラジンは投与後 48 時間に両用量投与群とも 91%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。高用量投与群で、糞中排泄量はより増加する傾向が認められた。呼気への排泄は 2%TAR 未満であった。

反復投与でも排泄パターンに違いは見られなかった。(参照 1、2、59)

表 4 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法 投与量 (mg/kg 体重)	単回経口投与				反復経口投与	
	50		500		500	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	19.4	21.8	6.51	8.51	4.76	6.03
糞	73.4	84.1	102	100	98.3	84.6
ケージ洗浄液	0.09	0.35	0.16	0.10	0.14	0.36
総回収率	93.2	106	109	110	104	91.5

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[amc-¹⁴C]アメトクトラジン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 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

胆汁中排泄率は、両用量投与群とも、雄で雌より多い傾向が見られた。また、高用量投与群で、胆汁中排泄率の低下が認められた。主要排泄経路は低用量投与群雌を除き、糞中であつた。(参照 1、2、59)

表 5 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	50		500	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	22.5	12.4	10.8	3.22
尿	11.8	26.4	8.93	7.85
糞	32.7	21.9	48.4	36.3
消化器内容物	21.5	27.6	28.5	40.0
ケージ洗浄液	1.39	1.66	0.61	0.94
カーカス	0.68	1.26	2.92	3.90
総回収率	91.6	93.9	102	94.4

2. 植物体内運命試験

(1) レタス

レタス (品種 : Matilda) に、[amc-¹⁴C]アメトクトラジンを 240 g ai/ha の用量で苗移植 21、31 及び 39 日後にそれぞれ 1 回、計 3 回散布処理し、最終処理 7 日後に収穫して、植物体内運命試験が実施された。

レタス葉中の残留放射能は表 6 に示されている。

レタスの葉の残留放射能の大部分は (98.9%TRR) メタノール抽出液中に認められ、抽出物からは未変化のアメトクトラジンのみが検出された。水抽出液及び抽出残渣の残留放射能は 1%TRR 未満であった。(参照 1、4、59)

表 6 レタス葉中における残留放射能

	メタノール抽出液	水抽出液	抽出液合計	抽出残渣	総計
残留放射能濃度 (mg/kg)	8.39	0.038	8.43	0.056	8.49
残留放射能に対する割合 (%TRR)	98.9	0.4	99.3	0.7	100

(2) トマト

トマト (品種: Goldene Königin) に、[amc-¹⁴C]アメトクトラジンを 300 g ai/ha の用量で苗移植 47、54 及び 61 日後にそれぞれ 1 回、計 3 回茎葉散布処理し、最終処理 1 日後に完熟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 7 に示されている。

トマトの葉及び果実の放射能の大部分 (約 99%TRR) はメタノール抽出液中に認められ、抽出物からは未変化のアメトクトラジンのみが検出された。水抽出液及び抽出残渣の残留放射能は 1%TRR 未満であった。(参照 1、5、59)

表 7 トマトの葉及び果実における残留放射能濃度

試料		メタノール抽出液	水抽出液	抽出液合計	抽出残渣	総計
葉	mg/kg	9.04	0.069	9.10	0.055	9.16
	%TRR	98.6	0.8	99.4	0.6	100
果実	mg/kg	0.357	0.001	0.358	0.002	0.360
	%TRR	99.1	0.2	99.3	0.7	100

(3) ばれいしょ

ばれいしょ (品種: Quarta) に、[amc-¹⁴C]アメトクトラジンを 480 g ai/ha の用量で収穫前 35 日、21 日及び 7 日にそれぞれ 1 回、計 3 回散布処理し、2 回目の処理直後に未成熟作物を、最終処理 7 日後に成熟作物を収穫して、植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょ葉部及び塊茎部における残留放射能濃度は表 8 に、主要残留代謝物は表 9 に示されている。

塊茎では、残留放射能濃度は 0.041 mg/kg 以下であり、塊茎への移行は僅かであった。メタノール及び水による残留放射能の抽出率は、部位にかかわらず、いずれの成長時期においても極めて高かった。結合性残留放射能量は葉では 1.0%TRR 以下であり、塊茎では 11.3%TRR であったものの、濃度は 0.005 mg/kg

と微量であった。

ばれいしよの葉及び未成熟塊茎における主要残留化合物は未変化のアメトクトラジンであった。葉ではほかに多数の代謝物が検出されたが、いずれも 2%TRR 以下であった。未成熟塊茎ではアメトクトラジンのほかに D (13.1%TRR) 及び 2 種類の未同定物質 (いずれも 7.5%TRR 以下) も検出された。成熟塊茎ではアメトクトラジンは 3.6%TRR と少なく、主要代謝物は側鎖の炭素鎖が短くなった D (39.5%TRR) 及び E (27.3%TRR) であった。さらに、¹⁴C-糖化合物 (フルクトース及び又はスクロース) からなる 1 種類のマイナーなピーク (8.9%TRR 未満) も検出された。

アメトクトラジンのばれいしよにおける主要代謝経路は①オクチル側鎖の末端部の酸化によるカルボン酸の生成、②その後の抱合反応による L 及び M の生成又はカルボキシル側鎖の段階的分解 (脂肪酸のβ酸化又はα酸化様の反応による炭素 2 原子又は炭素 1 原子の単位での消失) による B、D、E 及び N の生成である。このほか葉では、③E のエチル側鎖の水酸化及びその後の分子内エステル化により、O が生成した。

これらの代謝物は他の植物で検出されなかった。(参照 1、6、59)

表 8 ばれいしよにおける残留放射能濃度

試料部位	葉				塊茎			
	2 回目処理直後		3 回目処理 7 日後		2 回目処理直後		3 回目処理 7 日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
メタノール抽出液	21.8	98.3	44.1	98.2	0.022	88.3	0.034	81.0
水抽出液	0.140	0.6	0.396	0.9	0.001	4.1	0.003	7.7
抽出残渣	0.227	1.0	0.387	0.9	0.002	7.6	0.005	11.3
総計	22.1	99.9	44.7	100	0.025	100	0.041	100

表 9 ばれいしよにおける主要残留代謝物

試料部位	葉				塊茎				
	2 回目処理直後		3 回目処理 7 日後		2 回目処理直後		3 回目処理 7 日後		
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
抽出液 ^a	アメトクトラジン	21.0	95.1	38.0	84.9	0.017	67.3	0.001	3.6
	D	0.113	0.5	0.334	0.7	0.003	13.1	0.016	39.5
	B	0.056	0.3	0.230	0.5	ND	ND	ND	ND
	E					ND	ND	0.011	27.3
	L/M	ND	ND	0.161	0.4	ND	ND	ND	ND
	N ^{b)}	0.416	1.9	0.805	1.8	ND	ND	ND	ND
	O	ND	ND	0.093	0.2	ND	ND	ND	ND

	未同定	0.500	2.3	1.39	3.1	0.004	16.1	0.007	16.6
	抽出残渣	0.227	1.0	0.387	0.9	0.002	7.6	0.005	11.3
	合計	22.3	101	41.4	92.5	0.026	104	0.041	98.3

ND：検出されず、a：葉はメタノール抽出液+水抽出液、塊茎はメタノール抽出液のみ、b：処理液中にも存在

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験

① 好氣的土壌運命試験

砂壤土（ドイツ）に[$\text{amc-}^{14}\text{C}$]アメトクトラジンを 1.92 mg/kg 乾土となるように処理し、土壌水分を最大容水量の 40%に調整し、好氣的条件下、20°Cの暗所でインキュベートし、処理 0、1、2、3、6、10、15、30、62、90、119、181、269 及び 360 日後に試料を採取して土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における分解物分布は表 10 に示されている。

アメトクトラジンは好氣的土壌中において経時的に減少し、抽出性放射能は 360 日後の試験終了時点には 17.5%TAR に低下した。アメトクトラジンは処理直後から急速に減少し処理 1 日後には約半量となった。推定半減期は 1.2~1.4 日と算出された。

アメトクトラジンの主要分解経路は α -オクチル側鎖の酸化的開裂によるカルボン酸 B、C、D 及び E の生成であった。これらの代謝物は更に CO_2 へ分解されるか、又は結合残留中に取り込まれた。（参照 1、7、59）

表 10 好氣的土壌における分解物分布 (%TAR)

処理後日数 (日)	0	1	3	6	10	30	90	181	360	
溶媒抽出物	アメトクトラジン	96.1	56.2	20.9	13.2	7.8	3.9	1.7	1.1	0.8
	B	1.1	21.9	30.9	17.5	ND	ND	ND	ND	ND
	C	ND	6.8	13.0	12.7	11.4	ND	ND	ND	ND
	D	0.1	5.7	17.9	34.2	57.0	48.8	25.0	11.9	1.8
	E	ND	ND	ND	1.5	6.2	21.5	22.5	22.3	13.4
	未同定	0.5	4.4	3.0	3.5	1.7	ND	2.2	1.5	1.4
$^{14}\text{CO}_2$	NA	0.0	0.2	0.4	0.7	3.3	14.2	29.4	42.1	
土壌残渣	2.3	7.0	11.2	13.0	14.3	21.0	28.4	29.1	28.5	
合計	100	102	97.1	95.9	99.1	98.5	93.9	95.4	88.2	

NA：未分析、ND：検出せず

② 好氣的土壌運命試験

砂壤土並びに壤質砂土①及び②（いずれもドイツ）に[$\text{amc-}^{14}\text{C}$]アメトクトラジンを 1.07 mg/kg 乾土となるように処理し、土壌水分を最大容水量の 40%に調整し、好氣的条件下、20°Cの暗所でインキュベートし、処理 0、1、2、3、6、10、

15、30、62、93 及び 120 日後に試料を採取して土壌中運命試験が実施された。なお、分解挙動に対する温度の影響を検討するために、壤質砂土①については 10°Cでも試験が実施された。

好氣的土壌における分解物分布は表 11 に示されている。

20°Cの好氣的条件下でアメトクトラジンは急速に減少した。10°Cでの減衰は 20°C下に比べて遅かったが、処理後 120 日に親化合物は 4.2%TARまで減少した。分解物の生成パターンは同様であり、同じ分解プロセスが遅い速度で起きていることが示唆された。推定半減期は 20°Cで 1.5~3.2 日、10°Cで 6.3 日と算出された。

アメトクトラジンの主要分解経路は *n*-オクチル側鎖の酸化的解裂であり、カルボン酸 B、C、D 及び E が生成した。この他、試験①では同定されていない 2 種類の分解物 (P 及び Q) を同定した。生成した分解物はさらに分解し、無機化されて CO₂が生成するか、又は結合残留成分中に組み込まれた。(参照 1、8、59)

表 11 好氣的土壌における分解物分布 (%TAR)

経過日数 (日)		0	1	3	6	10	30	93	120
砂壤土	アメトクトラジン	99.7	65.3	24.2	14.5	11.5	2.1	0.6	0.7
	B	ND	16.9	26.0	7.8	2.6	ND	ND	0.2
	C	ND	5.1	11.0	9.1	5.2	1.5	ND	0.3
	D	ND	5.8	20.5	39.0	39.4	34.9	7.5	4.3
	E	ND	ND	2.8	7.7	14.1	34.9	50.7	54.9
	P	ND	1.6	1.2	1.0	2.2	ND	0.5	ND
	Q	ND	ND	2.4	3.8	4.4	1.4	ND	ND
	未同定	ND	3.6	1.4	3.4	5.5	0.5	1.4	0.9
	¹⁴ CO ₂	NA	0.0	0.1	0.2	0.3	1.1	3.7	5.1
	抽出残渣	0.3	2.9	8.3	13.1	16.8	28.6	34.6	36.5
総残留放射能	100	101	97.8	99.5	102	105	99.0	103	
壤質砂土①	アメトクトラジン	99.7	86.5	51.8	24.6	14.6	5.4	3.1	3.4
	B	ND	11.4	37.3	52.0	53.9	9.4	0.3	ND
	C	ND	ND	2.3	3.6	2.4	ND	ND	ND
	D	ND	ND	4.0	8.5	13.4	50.9	34.8	27.6
	E	ND	ND	ND	0.9	2.9	10.7	22.2	30.3
	P	ND	0.8	1.6	1.2	ND	ND	0.6	0.6
	Q	ND	ND	ND	1.3	ND	2.4	ND	0.9
	未同定	ND	2.6	2.6	ND	1.8	1.1	1.3	1.9
	¹⁴ CO ₂	NA	0.0	0.1	0.1	0.2	0.9	3.6	4.6
	抽出残渣	0.3	1.8	5.7	10.7	14.1	23.0	29.8	29.9
総残留放射能	100	103	105	103	103	104	95.7	99.2	

壤質砂土②	抽出物	アメトクトラジン	99.7	71.0	28.0	16.4	9.5	2.3	2.2	0.9
		B	ND	17.2	36.0	28.7	16.4	1.5	ND	0.6
		C	ND	1.2	3.6	4.3	5.5	3.3	ND	0.4
		D	ND	3.4	13.2	21.0	34.4	37.0	19.0	12.8
		E	ND	ND	ND	2.6	2.6	9.9	26.8	30.1
		P	ND	1.5	2.6	3.6	4.4	3.0	1.6	1.7
		Q	ND	ND	1.2	3.2	1.9	4.0	ND	1.0
		未同定	ND	2.7	3.5	3.7	4.2	6.1	3.9	5.5
	$^{14}\text{CO}_2$	NA	0.1	0.2	0.3	0.5	1.7	5.3	6.9	
	抽出残渣	0.3	3.9	10.3	17.1	21.4	27.4	44.4	38.8	
総残留放射能	100	101	98.4	101	101	96.2	103	98.7		

NA：適用なし、ND：検出せず

(2) 土壤吸着試験

アメトクトラジンを用いて、7種類の海外土壤〔壤質砂土①、壤質砂土②、壤質砂土③及び壤土①（いずれもドイツ）、壤土②（米国）、砂壤土①（ドイツ）並びに砂壤土②（米国）〕及び1種類の国内土壤〔シルト質壤土（北海道）〕における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 14.2~80.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 1,580~6,620 であった。（参照 1、9、59）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH4 及び 5（クエン酸緩衝液）、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 $[amc-^{14}C]$ アメトクトラジンを 0.08 mg/L となるように添加し、 $49.9 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 密封条件下、暗所で 7 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

アメトクトラジンは、いずれの緩衝液においても加水分解的に安定で、7 日後に、pH4 で 97.2% TAR、pH5 で 93.6% TAR、pH7 で 98.2% TAR、pH9 で 94.3% TAR 認められた。アメトクトラジンの半減期は 1 年以上と推定された。（参照 1、10、59）

(2) 水中光分解試験（緩衝液）

pH7（リン酸緩衝液）の滅菌緩衝液に $[amc-^{14}C]$ アメトクトラジンを 0.025 mg/L となるように添加し、 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ で 15 日間キセノンランプ（光強度：29.2~30.2 W/m²、波長：290 nm 以下をカット）を照射して水中光分解試験が実施された。

アメトクトラジンはゆるやかに光分解され照射 15 日後に 69.3% TAR まで減少した。暗所対照中では、分解はほとんどみられなかった。照射 15 日後、HPLC

分析において3本の未知ピーク（それぞれ9%TAR、6%TAR及び12%TAR）が検出され、アメトクトラジンと同様の分子量（MS値）を示したものの同定には至らなかった。

アメトクトラジンのpH7緩衝液中での推定半減期は38.4日、北緯35°C（東京）、春（4月から6月）の自然太陽光下における半減期は148日と算出された。（参照1、11、59）

(3) 水中光分解試験（自然水）

滅菌自然水（ドイツ湖沼水、pH8.18）に[amc-¹⁴C]アメトクトラジンを0.025 mg/Lとなるように添加し、22±1°Cで15日間キセノンランプ（光強度：29.9～30.7 W/m²、波長：290 nm以下をカット）を照射して水中光分解試験が実施された。

アメトクトラジンは経時的に分解され、照射15日後に47.9%TARまで減少した。照射15日後で合計49.9%TARの未同定分解物が認められたが、9%TARを上回る分解物はなかった。暗所対照試料中では、分解は起こらなかった。

アメトクトラジンの自然水中での推定半減期は14.1日、北緯35°（東京）、春の自然太陽光下における半減期は54.3日と算出された。（参照1、12、59）

5. 土壌残留試験

火山灰軽埴土（茨城）及び沖積砂壤土（山梨）を用いて、アメトクトラジン及び分解物B、C、D及びE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、59）

表12 土壌残留試験成績

試験		濃度 (処理回数)	土壌	推定半減期（日）	
				アメトクトラジン	アメトクトラジン +B、C、D、E
圃場	畑地	1,130 g ai/ha ^{SC} (3回)	火山灰軽埴土	16.7	27.9
			沖積砂壤土	9.8	16.3

SC：フロアブル剤

6. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、ばれいしょ、ミニトマト、きゅうり、たまねぎ及びぶどうを用い、アメトクトラジン、代謝物D、E及び原体混在物R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。アメトクトラジンの最大残留値は、最終散布

21日後に収穫したぶどう（小粒種）（果実）で認められた17.8 mg/kgであった。代謝物D、E及び原体混在物Rについては全て定量限界未満であった。（参照1、14、59）

海外において、たかな、非結球レタス、ほうれんそう等を用いてアメトクトラジン、代謝物D及びE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4に示されている。アメトクトラジン、代謝物D及びEの最大残留値はそれぞれ、最終散布1日後に収穫したほうれんそう（葉）の38.3 mg/kg（アメトクトラジン）、散布7日後に収穫したたかな（葉）の0.18 mg/kg（代謝物D）並びに散布10日後に収穫した非結球レタス（葉）及び散布7日後に収穫したほうれんそう（葉）の0.02 mg/kg（代謝物E）であった。（参照57）

（2）推定摂取量

別紙3の作物残留試験の分析値を用いてアメトクトラジン（親化合物のみ）を暴露評価対象化合物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、アメトクトラジンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された全ての作物に使用され、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。（参照54～56）

表13 食品中より摂取されるアメトクトラジンの推定摂取量

	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)
推定摂取量 (µg/人/日)	177	127	98.5	128

7. 一般薬理試験

アメトクトラジンのラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表14に示されている。（参照1、15、59）

表 14 一般薬理試験

試験項目	動物種	動物数 (匹/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 [FOB] 呼吸作用	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
	一般状態 [Irwin 法]	ICR マウス	雌雄 3	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
	自発運動 量測定	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
	電撃痙攣	ICR マウス	雄 5	0、200、600、 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、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
循環器系	血圧・心拍 数 (無麻 酔)	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし

注) 溶媒：1% CMC 水溶液
—：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

アメトクトラジ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 15 に示されている。(参照 1、16~18、59)

表 15 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 ^a	Wistar ラット 雌 6 匹	/		症状及び死亡例なし
経皮 ^a	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^b	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸数の増加、うずくまり姿勢、立毛、汚物又は被験物質による被毛の汚れ 死亡例なし
		>5.5	>5.5	

a：0.5% CMC 水溶液に懸濁 b：1% Aerosil 添加、4 時間鼻部暴露

(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: 0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重/日、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。

いずれの投与群においても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/日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、59)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施され、眼刺激性及び皮膚刺激性は認められなかった。(参照 1、20、21、59)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、皮膚感作性は陰性であると判断された。(参照 1、22、59)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,500、5,000 及び 15,000 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)		1,500	5,000	15,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	106	358	1,080
	雌	123	416	1,240

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 15,000 ppm (雄: 1,080 mg/kg 体重/日、雌: 1,240 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、23、59)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

C57BL/6NCrl マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500、2,000 及び 6,000 ppm: 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 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)		500	2,000	6,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	101	370	1,120
	雌	168	597	2,090

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量である 6,000 ppm (雄: 1,120 mg/kg 体重/日、雌: 2,090 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、25、59)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、3,000、10,000 及び 30,000 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 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		3,000	10,000	30,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	93	299	912
	雌	100	330	1,010

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 30,000 ppm (雄: 912 mg/kg 体重/日、雌: 1,010 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、24、59)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,500、5,000 及び 15,000 ppm: 平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 19 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)		1,500	5,000	15,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	89.4	300	921
	雌	105	350	1,080

15,000ppm 投与群雄の投与 85 日に前肢握力の有意な低下 (5.5 ニュートン²: 対照群の 76%) がみられたが、試験機関の背景データの範囲内 (5.3~7.9 ニュートン) であり、関連する臨床的又は組織病理学的所見が認められなかったことから偶発的なものであると考えられた。15,000ppm 投与群雌の投与 22 日に認められた立ち上がり回数の有意な増加は、その他の検査時期では対照群と同等であったことから偶発的なものであると考えられた。

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ので、無毒性量は本試

² 1 kg の質量を持つ物体に 1 m/s² の加速度を生じさせる力を 1 ニュートンという。

験の最高用量である 15,000 ppm (雄 : 921 mg/kg 体重/日、雌 : 1,080 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、26、59)

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (代謝物 D、ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物 D : 0、1,500、5,000 及び 15,000 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 (代謝物 D、ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1,500	5,000	15,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	89.5	299	943
	雌	107	349	1,090

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量である 15,000 ppm (雄 : 943 mg/kg 体重/日、雌 : 1,090 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、27、59)

(6) 90 日間亜急性毒性試験 (代謝物 E、ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物 E : 0、1,500、5,000 及び 15,000 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 (代謝物 E、ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1,500	5,000	15,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	96.9	318	1,030
	雌	115	418	1,160

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量である 15,000 ppm (雄 : 1,030 mg/kg 体重/日、雌 : 1,160 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、28、59)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、3,000、10,000 及び 30,000 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（イヌ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		3,000	10,000	30,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	84	273	848
	雌	85	305	936

3,000 ppm 投与群雄の 1 例で体温上昇及び摂餌量の低下がみられ、試験 161 日目に切迫と殺されたが、多発性動脈炎／疼痛症候群³と診断された。同疾患は遺伝的要因が強く、低用量投与群の 1 例のみに認められたことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において 30,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10,000 ppm（雄：273 mg/kg 体重/日、雌：305 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、29、59）

(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 50 匹、慢性群；一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、150、1,500 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性試験併合試験が実施された。

表 23 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)		150	1,500	15,000/20,000/22,500 ⁴
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.9	69.9	871
	雌	9.6	95.0	979

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。

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 15,000 ppm（雄：871 mg/kg 体重/日、雌：979 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、59）

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

C57BL/6JRj マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、60、600 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

³ a) T. J. Hayes *et al.*, *Tox. Pathol.* (1989), 17, 129-137. b) P. W. Snyder *et al.*, *Vet. Pathol.* (1995), 32, 337-345.

⁴ 雄の高用量群については検体摂取量が 1,000 mg/kg 体重/日となるよう、試験 308~335 日は 20,000 ppm、試験 336 日以降は 22,500 ppm に投与量が段階的に引き上げられた。

表 24 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)		60	600	6,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.6	104	1,100
	雌	15.2	154	1,540

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。

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 6,000 ppm (雄: 1,100 mg/kg 体重/日、雌: 1,540 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、31、59)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 25 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

性別		雄			雌		
投与群 (mg/kg 体重/日)		100	300	1,000	100	300	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	94.4	283	944	95.5	285	951
	F ₁ 世代	93.6	280	939	96.8	291	965

300 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 雄の 1 例で咽喉に腫瘤が認められたため、試験 9 週目に切迫と殺された。

いずれの投与群においても、検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日 (P 雄: 944 mg/kg 体重/日、P 雌: 951 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 939 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 965 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、59)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群妊娠雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で認められた頭蓋骨骨化不全 (9.4%)、胸

骨分節変形 (53.1%) 及び三角筋粗面変形 (3.8%) が認められたが、いずれも背景データ (頭蓋骨骨化不全: 平均 4.5%、範囲 0.0~11.0%、胸骨分節変形: 平均 26.6%、範囲 7.7~52.1%、三角筋粗面変形: 平均 0.3%、範囲 0.0~6.8%) と同程度であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

いずれの投与群においても、母動物及び胎児とも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、33、59)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ヒマラヤウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、過剰 13 肋骨がみられる胎児数が増加したが (7.0%)、背景データ (平均 2.8%、範囲 0.0~10.4%) の範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

いずれの投与群においても、母動物及び胎児とも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、34、59)

1.3. 遺伝毒性試験

アメトクトラジン原体の、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卵巣由来 (CHO-K1) 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 (V79) 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* UDS 試験、ラットの骨髄細胞を用いた染色体異常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。

結果は表 26 に示されている。

全ての試験結果が陰性であり、アメトクトラジンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 1、35~40、59)

表 26 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>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) <i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535、TA100、TA1537 及び TA98 株)	20~5,000 µg/プレート (+/-S 9) (標準プレート法及びプレインキュベーション法)	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来 (CHO-K1) 細胞 (<i>Hgp_rt</i> 遺伝子)	1 回目: 31.3~1,000 µg / mL (+/-S 9) 2 回目: 25.0~300 µg / mL (+/-S 9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (V79) 細胞	1 回目: 25~100 µg / mL (+/-S 9) 2 回目: 25~200 µg / mL (-S 9) 12.5~50 µg / mL (+S 9)	陰性
<i>in vivo</i>	UDS 試験	Wistar ラット (一群雄 4 匹) (肝細胞)	0, 1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (強制単回 経口投与)	陰性
	染色体異常試験	Wistar ラット (一群雄 5 匹) (骨髄細胞)	500, 1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (強制単回 経口投与)	陰性
	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500, 1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (強制単回 経口投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

アメトクトラジンの原体混在物 S、T、主として植物及び土壌由来の代謝物 C、D 及び E について細菌を用いた復帰突然変異試験、代謝物 D 及び E についてチャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO-K1) 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びチャイニーズハムスター (V79) 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、代謝物 C 及び D についてマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 27 に示されているとおり、いずれの試験においても陰性であった。
(参照 1、41~51、59)

表 27 遺伝毒性試験概要 (原体混在物及び代謝物)

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物 S	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) <i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA100、 TA1537 及び TA98 株)	20~5,000 µg/プレート (+/-S 9) (標準プレート法及び プレインキュベーション法) 2~500 µg/プレート (+/-S 9) (プレイン キュベーション法、 TA98 のみ)	陰性

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物 T		復帰突然変異試験	<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) <i>S. typhimurium</i> (TA1535, TA100, TA1537 及び TA98 株)	20~5,000 µg/7° レート (+/-S9) (標準プレート法) 312.5~5,000 µg/7° レート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
代謝物 C		復帰突然変異試験	<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) <i>S. typhimurium</i> (TA1535, TA100, TA1537 及び TA98 株)	24~6,000 µg/7° レート (+/-S9) (標準プレート法及びプレインキュベーション法)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500, 1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (強制単回経口投与)	陰性
代謝物 D		復帰突然変異試験	<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) <i>S. typhimurium</i> (TA1535, TA100, TA1537 及び TA98 株)	20~5,000 µg/7° レート (+/-S9) (標準プレート法) 4~4,000 µg/7° レート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来 (CHO-K1) 細胞 (<i>Hgprt</i> 遺伝子)	1 回目 : 800~1,800 µg / mL (-S9)、100~1,000 µg / mL (+S9) 2 回目 : 1,400~1,600 µg / mL (-S9)、500~1,000 µg / mL (+S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター (V79) 細胞	550~2,200 µg / mL (+/-S9)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500, 1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (強制単回経口投与)	陰性
代謝物 E		復帰突然変異試験	<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) <i>S. typhimurium</i> (TA1535, TA100, TA1537 及び TA98 株)	20~5,000 µg/7° レート (+/-S9) (標準プレート法及びプレインキュベーション法)	陰性
	<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来 (CHO-K1) 細胞 (<i>Hgprt</i> 遺伝子)	1 回目 : 131.3~2,100 µg / mL (+/-S9) 2 回目 : 500~2,100 µg / mL (-S9)、 131.3~2,100 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	チャイニーズハムスター (V79) 細胞	525~2,100 µg / mL (+/-S 9)	陰性

14. その他の試験

(1) マウスを用いた4週間混餌投与免疫毒性試験

C57BL/6JRj マウス（一群雌8匹）を用いた混餌（原体：0、500、2,000及び6,000 ppm：平均検体摂取量は表28参照）投与による4週間混餌投与免疫毒性試験が実施された。陽性対照群として（一群雌8匹）シクロホスファミド強制経口（12 mg/kg 体重/日）投与群が設定された。

表28 4週間混餌投与免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	500	2,000	6,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	160	604	1,960

陽性対照群では、免疫毒性として、総リンパ球数の異常値、SRBC（ヒツジ赤血球）IgM抗体価の有意な低下並びに脾臓及び胸腺絶対及び比重量の低下（胸腺は有意差あり）が認められたが、検体投与群ではこれらの指標に影響は認められなかった。

本試験より、6,000 ppm（1,960 mg/kg 体重/日）までの検体濃度の飼料を雌マウスに28日間投与した試験条件下において、免疫毒性はないと考えられた。（参照1、52、59）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「アメトクトラジン」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したアメトクトラジンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたアメトクトラジンの体内吸収率は低用量群で 36.4~41.7%、高用量群で 15.9~23.3%と算出された。血漿中における T_{\max} は 1 時間であり、その後血漿中濃度は速やかに減少した。投与後 48 時間以内に 91%TAR 以上が尿糞中に排泄され、蓄積傾向はみられなかった。処理した有効成分の大部分が、未変化体として糞中に排泄された。主要排泄経路は糞中であり、主要代謝物は B 及び G であった。

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アメトクトラジンであった。ばれいしょ（成熟塊茎）における主要代謝物は D（39.5%TRR）及び E（27.3%TRR）であったが、残留放射能濃度は 0.041 mg/kg 以下であった。

国内におけるアメトクトラジン、代謝物 D 及び E 並びに原体混在物 R を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、アメトクトラジンの最大残留値はぶどう（小粒種）（果実）の 17.8 mg/kg であった。代謝物 D 及び E、原体混在物 R については全て定量限界未満であった。また、海外におけるアメトクトラジン、代謝物 D 及び E を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、最大残留値はそれぞれ、ほうれんそう（葉）の 38.3 mg/kg（アメトクトラジン）、たかな（葉）の 0.18 mg/kg（代謝物 D）並びに非結球レタス（葉）及びほうれんそう（葉）の 0.02 mg/kg（代謝物 E）であった。

各種毒性試験結果から、アメトクトラジン投与による影響は、イヌにおける体重（増加抑制）のみに認められた。発がん性、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。

植物体内運命試験において 10%TRR 以上認められた代謝物 D 及び E については、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験において検体投与の影響が認められず、遺伝毒性試験の結果は陰性であった。以上より、農産物中の暴露評価対象物質をアメトクトラジン（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 29 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イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 273 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 2.7 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	2.7 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)	273 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 29 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、1,500、5,000、 15,000 ppm	雄：1,080 雌：1,240	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見 なし
		雄：0、106、358、 1,080 雌：0、123、416、 1,240			
	90 日間 亜急性神 経毒性試 験	0、1,500、5,000、 15,000 ppm	雄：921 雌：1,080	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見 なし (神経毒性は認 められない)
		雄：0、89.4、300、 921 雌：0、105、350、 1,080			
	2 年間慢 性毒性/ 発がん性 併合試験	0、150、1,500、 15,000* ppm	雄：871 雌：979	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見 なし (発がん性は認 められない)
雄：0、6.9、69.9、 871 雌：0、9.6、95.0、 979					
2 世代 繁殖試験	0、100、300、 1,000	親動物及び児動 物 P 雄：944 P 雌：951 F ₁ 雄：939 F ₁ 雌：965	親動物及び 児動物 P 雄：— P 雌：— F ₁ 雄：— F ₁ 雌：—	親動物及び 児動物：毒性所 見なし (繁殖能に対す る影響は認め られない)	
	P 雄：0、94.4、 283、944 P 雌：0、95.5、 285、951 F ₁ 雄：0、93.6、 280、939 F ₁ 雌：0、96.8、 291、965				
発生毒性 試験	0、100、300、 1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：— 胎児：—	母動物：毒性所 見なし 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、500、2,000、 6,000 ppm	雄：1,120 雌：2,090	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見 なし
		雄：0、101、370、 1,120 雌：0、168、597、 2,090			

	18 か月 間発がん 性試験	0、60、600、6,000 ppm 雄：0、10.6、104、 1,100 雌：0、15.2、154、 1,540	雄：1,100 雌：1,540	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見 なし (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、300、 1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：— 胎児：—	母動物：毒性所見 なし 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、3,000、 10,000、30,000 ppm 雄：0、93、299、 912 雌：0、100、330、 1,010	雄：912 雌：1,010	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見 なし
	1 年間 慢性毒性 試験	0、3,000、 10,000、30,000 ppm 雄：0、84、273、 848 雌：0、85、305、 936	雄：273 雌：305	雄：848 雌：936	雌雄：体重増加 抑制

—：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。

*：雄の高用量群については検体摂取量が 1,000 mg/kg 体重/日となるよう、試験 308~335 日は 20,000 ppm、試験 336 日以降は 22,500 ppm に投与量が段階的に引き上げられた。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略号	化学名
B	M650F01 Reg.No.5178872	4-(7-amino-5-ethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)butanoic acid
C	M650F02 Reg.No.5178871	3-(7-amino-5-ethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)propanoic acid
D	M650F03 Reg.No.5178870	(7-amino-5-ethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)acetic acid
E	M650F04 Reg.No.5211623	7-amino-5-ethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxylic acid
F	M650F05	5-(7-amino-5-ethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)pentanoic acid
G	M650F06	6-(7-amino-5-ethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)hexanoic acid
H	M650F09	8-(7-amino-5-ethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)octanoic acid
I	M650F10	2-{{8-(7-amino-5-ethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl) octanoyl}amino}ethanesulfonic acid
J	M650F11	Glucuronide of 6-(7-amino-5-ethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)hexanoic acid
K	M650F12	2-{{6-(7-amino-5-ethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)hexanoyl}amino}ethanesulfonic acid
L	M650F13	Glucoside of 8-(7-amino-5-ethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)octan-1-ol (又は異性体)
M	M650F14	8-(7-(β-aspartylamino)-5-ethyl[1,2,4] triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)octanoic acid (又は異性体)
N	M650F18	7-(7-amino-5-ethyl[1,2,4] triazolo[1,5-a] pyrimidin-6-yl)heptanoic acid (又は異性体)
O	M650F28	8-amino-5-methyl-5 <i>H</i> ,7 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>] pyrimidin-7-one
P	M650F31	Methyl 3-(7-amino-5-ethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)propionate
Q	M650F33	7-amino-5-ethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carbaldehyde
原体混在物 R		
原体混在物 S		
原体混在物 T		