

## 食品衛生分科会 審議事項

・ピラジフルミド（新規の国内登録申請）	・・・・・・・・ 2～81
・フェンキノトリオン（新規の国内登録申請）	・・・・・・・・ 82～144
・フロメトキン（新規の国内登録申請）	・・・・・・・・ 145～215
・プロファム試験法	・・・・・・・・ 216～224
・西洋なし、日本なし、マルメロ及びりんご	・・・・・・・・ 225～231



厚生労働省発生食 0725 第 3 号  
平成 29 年 7 月 25 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



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

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬ジフェノコナゾール  
農薬ピラジフルミド  
農薬フルチアニル  
農薬ホルペット  
農薬メピコートクロリド

平成 29 年 8 月 9 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 村田 勝敬 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 穂山 浩

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 29 年 7 月 25 日付け厚生労働省発生食 0725 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 項の規定に基づくピラジフルミドに係る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。

# ピラジフルミド

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：ピラジフルミド [ Pyraziflumid (ISO) ]

(2) 用途：殺菌剤

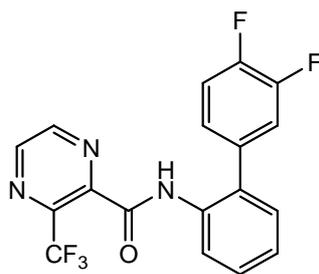
ピラジンビフェニル型カルボキサミド系殺菌剤である。病原糸状菌のミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅱ（コハク酸脱水素酵素複合体）活性を阻害することにより孢子発芽、菌糸伸長及び孢子形成を抑制して殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

*N*-[3',4'-Difluoro-(1,1'-biphenyl)-2-yl]-3-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide (IUPAC)

2-Pyrazinecarboxamide, *N*-(3',4'-difluoro[1,1'-biphenyl]-2-yl)-3-(trifluoromethyl)- (CAS : No. 942515-63-1)

(4) 構造式及び物性



分子式  $C_{18}H_{10}F_5N_3O$

分子量 379.28

水溶解度 2.32 mg/L (20°C、pH 6.79)

分配係数  $\log_{10}P_{ow} = 3.51$  (25°C、pH 6.18)

## 2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

### (1) 国内での使用方法

#### ① 20.0%ピラジフルミドフロアブル

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	ピラジフルミドを含む農薬の総使用回数
あずき いんげんまめ 豆類（未成熟）	菌核病 灰色かび病	2000～ 4000倍	100～300 L/10 a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内
トマト ミニトマト	灰色かび病 葉かび病 うどんこ病						
なす	灰色かび病 すすかび病	2000倍					
	菌核病 うどんこ病						
きゅうり	灰色かび病 菌核病 うどんこ病 褐斑病	2000～ 4000倍					
にがうり	うどんこ病	2000倍					
すいか	菌核病 うどんこ病	2000～ 4000倍					
メロン	つる枯病 うどんこ病						
はくさい	黒斑病 白斑病						
キャベツ	菌核病 株腐病						
ブロッコリー	菌核病						
レタス 非結球レタス	菌核病 灰色かび病 すそ枯病						
たまねぎ	灰色かび病 灰色腐敗病						
ねぎ	黒斑病 葉枯病						
	さび病						
いちご	うどんこ病 灰色かび病						
ピーマン	うどんこ病						

② 15.0%ピラジフルミドフロアブル

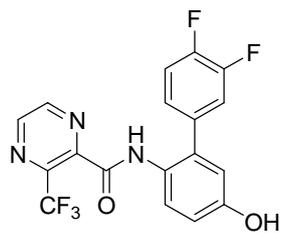
作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ピラジフルミドを含む農薬の総使用回数	
りんご	黒星病 斑点落葉病 輪紋病 すす点病 すす斑病 うどんこ病 褐斑病	2000～ 3000倍	200～700 L/10 a	収穫前日 まで	2回以内	散布	2回以内	
	黒点病 赤星病	2000倍						
おうとう	灰星病	2000～ 3000倍						
なし	黒星病 輪紋病 うどんこ病 赤星病							
	黒斑病							2000倍
もも ネクタリン	灰星病 黒星病	2000～ 3000倍						
小粒核果類 (すももを 除く)	黒星病							
すもも	灰星病 黒星病							
ぶどう	黒とう病 さび病	2000倍						収穫7日前 まで
	灰色かび病 褐斑病							
かき	うどんこ病	2000～ 3000倍	収穫前日 まで					
かんきつ	灰色かび病 そうか病		収穫7日前 まで					

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ピラジフルミド
- ・N-(3',4'-ジフルオロ-5-ヒドロキシビフェニル-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピラジジン-2-カルボキサミド (以下、代謝物B という) (抱合体を含む)



代謝物B

## ② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・0.1 mol/L塩酸（4:1）混液で抽出し、塩酸を加え50℃で約16時間加熱して代謝物Bの抱合体を代謝物Bに加水分解する。ピラジフルミド及び代謝物Bを酢酸エチル又は酢酸エチル及びトルエンに転溶し、シリカゲルカラム、C<sub>18</sub>カラム、C<sub>18</sub>カラム及びNH<sub>2</sub>カラム、C<sub>18</sub>カラム及びSAXカラム又はグラファイトカーボン・SAX・PSA積層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。

なお、代謝物Bの分析値については、換算係数0.96を用いて親化合物に換算する。

定量限界：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 及び ARfD 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、食品安全委員会にて意見を求めたピラジフルミドに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

### （1）ADI

無毒性量：2.15 mg/kg 体重/day

（動物種） 雄ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 慢性毒性/発がん性併合試験

（期間） 2年間

安全係数：100

ADI：0.021 mg/kg 体重/day

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び甲状腺ろ胞細胞癌、雌で肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序はいずれも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。

（参考）ピラジフルミドの遺伝毒性試験においては、*in vitro*試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験をはじめ*in vivo*試験では陰性の結果が得られたので、ピラジフルミドは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

(2) ARfD 設定の必要なし

ピラジフルミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）の設定は必要ないと判断した。

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、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ピラジフルミドとする。

作物残留試験において代謝物B（抱合体を含む）の分析が行われているが、ピラジフルミド（親化合物）と比較して残留濃度が著しく低かったことから、代謝物Bは規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質としてピラジフルミド（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

1 日当たり摂取する農薬等の量の 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。

	EDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般（1 歳以上）	21.3
幼小児（1～6 歳）	38.8
妊婦	20.7
高齢者（65 歳以上）	22.6

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

EDI試算値：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

ピラジフルミド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) 【ピラジフルミド/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
あずき (乾燥子実)	3	20.0%フロアブル	2000倍 174, 177, 176 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A : 0.07/<0.01 圃場B : 0.03/<0.01 圃場C : 0.04/<0.01
いんげんまめ (乾燥子実)	3	20.0%フロアブル	2000倍 167, 177, 175 L/10 a	3	1, 3, 7 1, 3, 7, 14, 28	圃場A : *0.04/<0.01 (*3回, 7日) 圃場B : *0.08/<0.01 (*3回, 7日) 圃場C : *0.10/<0.01 (*3回, 7日)
はくさい (茎葉)	6	20.0%フロアブル	2000倍 250~267 L/10 a	3	1, 3, 7, 21	圃場A : 0.59/0.02 (3回, 3日) 圃場B : 0.28/*0.10 (*3回, 7日) 圃場C : 0.62/*0.03 (*3回, 3日) 圃場D : 0.84/<0.01 圃場E : 0.22/<0.01 圃場F : *0.10/<0.01 (*3回, 3日)
キャベツ (葉球)	6	20.0%フロアブル	2000倍 244~267 L/10 a	3	1, 3, 7, 21	圃場A : *0.53/<0.01 (*3回, 3日) 圃場B : 1.55/<0.01 圃場C : 0.15/<0.01 圃場D : 0.88/<0.01 圃場E : 0.80/<0.01 圃場F : 0.07/<0.01
ブロッコリー (花蕾)	3	20.0%フロアブル	2000倍 208~250 L/10 a	3	1, 3, 7, 21, 28 1, 3, 7, 14, 28	圃場A : 0.93/<0.01 圃場B : *0.34/<0.01 (*3回, 3日) 圃場C : *1.63/<0.01 (*3回, 7日)
結球レタス (茎葉)	6	20.0%フロアブル	2000倍 236~261 L/10 a	3	1, 3, 7, 21	圃場A : 6.28/<0.01 圃場B : 0.76/<0.01 圃場C : 3.06/<0.01 圃場D : 0.92/<0.01 圃場E : 2.02/<0.01 圃場F : 2.17/<0.01
サラダ菜 (茎葉)	2	20.0%フロアブル	2000倍 187.5, 200 L/10 a	3	1, 3, 7, 21	圃場A : *9.14/0.03 (*3回, 3日) 圃場B : 10.8/0.05
リーフレタス (茎葉)	2	20.0%フロアブル	2000倍 200 L/10 a	3	1, 3, 7, 21	圃場A : 5.61/*0.01 (*3回, 3日) 圃場B : 14.2/0.04
たまねぎ (鱗茎)	6	20.0%フロアブル	2000倍 188~198 L/10 a	3	1, 3, 7, 21	圃場A : *0.03/<0.01 (*3回, 3日) 圃場B : 0.12/<0.01 圃場C : 0.03/<0.01 圃場D : <0.01/<0.01 圃場E : 0.02/<0.01 圃場F : *0.02/<0.01 (*3回, 3日)
ねぎ (茎葉)	6	20.0%フロアブル	2000倍 158~180 L/10 a	3	1, 3, 7, 21	圃場A : *0.64/<0.01 (*3回, 3日) 圃場B : 0.62/<0.01 圃場C : 1.50/*0.01 (*3回, 21日) 圃場D : *1.18/<0.01 (*3回, 3日) 圃場E : 0.66/<0.01 圃場F : 2.90/*0.01 (3回, 7日)
ミニトマト (果実)	6	20.0%フロアブル	2000倍 250~278 L/10 a	3	1, 3, 7, 21	圃場A : 0.91/<0.01 圃場B : 0.55/<0.01 圃場C : 0.58/<0.01 圃場D : *0.94/<0.01 (*3回, 3日) 圃場E : *0.51/<0.01 (*3回, 7日) 圃場F : 0.55/<0.01
ピーマン (果実)	3	20.0%フロアブル	2000倍 259, 280, 265 L/10 a	3	1, 3, 7, 21	圃場A : 0.98/<0.01 圃場B : 1.04/<0.01 圃場C : *2.24/<0.01 (*3回, 3日)
なす (果実)	6	20.0%フロアブル	2000倍 258~300 L/10 a	3	1, 3, 7, 21 1	圃場A : 0.27/<0.01 圃場B : 0.16/<0.01 圃場C : 0.38/<0.01 圃場D : 0.44/<0.01 圃場E : 0.28/<0.01 圃場F : 0.30/<0.01
きゅうり (果実)	6	20.0%フロアブル	2000倍 250~296 L/10 a	3	1, 3, 7, 21 1	圃場A : 0.25/<0.01 圃場B : 0.32/<0.01 圃場C : 0.16/<0.01 圃場D : 0.36/<0.01 圃場E : 0.24/<0.01 圃場F : 0.34/<0.01

ピラジフルミド作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1) 【ピラジフルミド/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数		
すいか (果肉)	6	20.0%フロアブル	2000倍 250~280 L/10 a	3	1, 3, 7, 21	圃場A : <0.01/<0.01 圃場B : *0.01/<0.01 (*3回, 21日) 圃場C : <0.01/<0.01 圃場D : <0.01/<0.01 圃場E : <0.01/<0.01 圃場F : <0.01/<0.01
すいか (果実)	6	20.0%フロアブル	2000倍 250~280 L/10 a	3	1, 3, 7, 21	圃場A : *0.14/<0.01 (*3回, 3日) 圃場B : 0.34/<0.01 圃場C : 0.30/<0.01 圃場D : *0.24/<0.01 (*3回, 7日) 圃場E : *0.40/<0.01 (*3回, 3日) 圃場F : 0.08/<0.01
メロン (果肉)	3	20.0%フロアブル	2000倍 229, 243, 220 L/10 a	3	1, 3, 7, 21	圃場A : <0.01/<0.01 圃場B : <0.01/<0.01 圃場C : <0.01/<0.01
メロン (果実)	3	20.0%フロアブル	2000倍 229, 243, 220 L/10 a	3	1, 3, 7, 21	圃場A : *0.28/<0.01 (*3回, 7日) 圃場B : *0.60/<0.01 (*3回, 7日) 圃場C : 0.18/<0.01
にがうり (果実)	2	20.0%フロアブル	2000倍 257, 256 L/10 a	3	1, 3, 7, 21	圃場A : 0.34/<0.01 圃場B : *0.22/<0.01 (*3回, 3日)
さやえんどう (さや)	2	20.0%フロアブル	2000倍 200, 198 L/10 a	3	1, 3, 7, 21	圃場A : 2.57/<0.01 圃場B : 0.98/<0.01
さやいんげん (さや)	3	20.0%フロアブル	2000倍 163, 167, 169 L/10 a	3	1, 3, 7, 21	圃場A : 1.01/<0.01 圃場B : 1.14/<0.01 圃場C : 1.66/<0.01
えだまめ (さや)	3	20.0%フロアブル	2000倍 160, 150, 163 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A : 0.56/<0.01 圃場B : 4.82/<0.01 圃場C : *0.52/<0.01 (*3回, 3日)
温州みかん (果肉)	6	15.0%フロアブル	2000倍 575~700 L/10 a	2	7, 14, 28	圃場A : *0.02/<0.01 (*2回, 14日) 圃場B : 0.02/<0.01 圃場C : 0.02/<0.01 圃場D : 0.04/<0.01 圃場E : *0.02/<0.01 (*2回, 14日) 圃場F : *0.02/<0.01 (*2回, 14日)
温州みかん (果皮)	6	15.0%フロアブル	2000倍 575~700 L/10 a	2	7, 14, 28	圃場A : *4.88/<0.01 (*2回, 28日) 圃場B : 1.98/<0.01 圃場C : *3.41/<0.01 (*2回, 28日) 圃場D : *2.34/<0.01 (*2回, 28日) 圃場E : 2.32/<0.01 圃場F : *2.80/<0.01 (*2回, 14日)
なつみかん (果実全体)	3	15.0%フロアブル	2000倍 585, 593, 591 L/10 a	2	7, 14, 28	圃場A : 0.66/<0.01 圃場B : *0.38/<0.01 (*2回, 14日) 圃場C : 0.46/<0.01
かぼす (果実全体)	1	15.0%フロアブル	2000倍 640 L/10 a	2	7, 14, 28	圃場A : 0.56/<0.01
すだち (果実全体)	1	15.0%フロアブル	2000倍 500 L/10 a	2	7, 14, 28	圃場A : 0.20/<0.01
りんご (果実全体) 注2)	6	15.0%フロアブル	2000倍 417~500 L/10 a	2	1, 3, 7, 21	圃場A : *0.25/<0.01 (*2回, 21日) 圃場B : *0.29/<0.01 (*2回, 7日) 圃場C : *0.36/<0.01 (*2回, 7日) 圃場D : *0.46/<0.01 (*2回, 7日) 圃場E : 0.23/<0.01 圃場F : 0.28/<0.01
りんご (果実全体) 注3)						
日本なし (果実全体) 注2)	6	15.0%フロアブル	2000倍 400~501 L/10 a	2	1, 3, 7, 21	圃場A : 0.35/<0.01 圃場B : *0.39/<0.01 (*2回, 7日) 圃場C : *0.27/<0.01 (*2回, 3日) 圃場D : 0.46/<0.01 圃場E : 0.36/<0.01 圃場F : *0.43/<0.01 (*2回, 3日)
日本なし (果実全体) 注3)						
もも (果肉)	3	15.0%フロアブル	2000倍 317, 333, 350 L/10 a	2	1, 3, 7, 21, 28	圃場A : <0.01/<0.01 圃場B : *0.02/<0.01 (*2回, 21日) 圃場C : 0.03/<0.01
もも (果実)	3	15.0%フロアブル	2000倍 317, 333, 350 L/10 a	2	1, 3, 7, 21, 28	圃場A : 0.29/<0.01 圃場B : 0.32/<0.01 圃場C : 1.00/<0.01

ピラジフルミド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) 【ピラジフルミド/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ネクタリン (果実)	2	15.0%フロアブル	2000倍 375, 380 L/10 a	2	1, 3, 7, 21	圃場A : *0.38/<0.01 (*2回, 3日)
						圃場B : *0.92/<0.01 (*2回, 3日)
すもも (果実)	2	15.0%フロアブル	2000倍 400, 350~370 L/10 a	2	1, 3, 7, 21	圃場A : *0.05/<0.01 (*2回, 3日)
						圃場B : 0.26/<0.01
うめ (果肉)	3	15.0%フロアブル	2000倍 333, 300, 350 L/10 a	2	1, 3, 7, 21	圃場A : 0.58/<0.01
						圃場B : *0.80/<0.01 (*2回, 21日)
						圃場C : 1.38/<0.01
おうとう (果実)	2	15.0%フロアブル	2000倍 488, 450 L/10 a	2	1, 3, 7, 21	圃場A : *0.60/<0.01 (*2回, 7日)
						圃場B : 1.15/<0.01
いちご (果実)	3	20.0%フロアブル	2000倍 169, 169, 166 L/10 a	3	1, 3, 7, 21	圃場A : 1.36/<0.01
						圃場B : 0.78/<0.01
						圃場C : 0.40/<0.01
ぶどう (果実)	5	15.0%フロアブル	2000倍 317~347 L/10 a	2	7, 14, 28	圃場A : *0.48/<0.01 (*2回, 14日)
						圃場B : *0.92/<0.01 (*2回, 28日)
					7, 14, 28, 42, 49	圃場C : *0.41/<0.01 (*2回, 28日)
						圃場D : *0.57/<0.01 (*2回, 28日)
						圃場E : *0.98/<0.01 (*2回, 28日)
かき (果実)	6	15.0%フロアブル	2000倍 400~500 L/10 a	2	1, 3, 7, 21	圃場A : 0.20/<0.01
						圃場B : *0.24/<0.01 (*2回, 7日)
						圃場C : 0.30/<0.01
						圃場D : 0.14/<0.01
						圃場E : *0.29/<0.01 (*2回, 7日)
						圃場F : *0.27/<0.01 (*2回, 3日)

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

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) 果実（非可食部を除く）と非可食部（花おち、しん、果梗の基部）の残留濃度をそれぞれ測定し、その重量比から次の式を用いて果実全体の残留濃度を算出した。

濃度(mg/kg) = (果実(非可食部を除く)残留濃度 × 果実(非可食部を除く)比率) + (非可食部残留濃度 × 非可食部比率)

注3) 果実全体（果梗を除去した果実）の残留濃度を測定した。

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	
小豆類	0.3		申			0.04, 0.08, 0.10(いんげんまめ)
はくさい	2		申			0.10-0.84\$(n=6)
キャベツ	3		申			0.07-1.55\$(n=6)
ブロッコリー	3		申			0.34, 0.93, 1.63(\$)
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	20		申			9.14, 10.8(サラダ菜) 5.61, 14.2\$(リーフレタス)
たまねぎ	0.3		申			<0.01-0.12\$(n=6)
ねぎ(リーキを含む。)	5		申			0.62-2.90\$(n=6)
トマト	2		申			0.51-0.94\$(n=6)(ミニトマト)
ピーマン	5		申			0.98, 1.04, 2.24(\$)
なす	0.7		申			0.16-0.44\$(n=6)
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7		申			0.16-0.36\$(n=6)
すいか	0.02		申			<0.01-0.01(n=6)
メロン類果実	0.05		申			<0.01, <0.01, <0.01
その他のうり科野菜	1		申			0.22, 0.34\$(にがうり)
未成熟えんどう	5		申			0.98, 2.57(さやえんどう)
未成熟いんげん	5		申			1.01, 1.14, 1.66\$(さやいんげん)
えだまめ	10		申			0.52, 0.56, 4.82(\$)
その他の野菜	10		申			(えだまめ参照)
みかん	0.1		申			0.02-0.04\$(n=6)
なつみかんの果実全体	2		申			0.38, 0.46, 0.66(\$)
レモン	2		申			(なつみかんの果実全体参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	2		申			(なつみかんの果実全体参照)
グレープフルーツ	2		申			(なつみかんの果実全体参照)
ライム	2		申			(なつみかんの果実全体参照)
その他のかんきつ類果実	2		申			(なつみかんの果実全体参照)
りんご	1		申			0.23-0.46\$(n=6)
日本なし	1		申			0.27-0.46\$(n=6)
西洋なし	1		申			(日本なし参照)
もも	0.2		申			<0.01, 0.02, 0.03(\$)
ネクタリン	2		申			0.38, 0.92
あんず(アプリコットを含む。)	3		申			(うめ参照)
すもも(プルーンを含む。)	0.7		申			0.05, 0.26(\$)
うめ	3		申			0.58, 0.80, 1.38(\$)
おうとう(チェリーを含む。)	3		申			0.60, 1.15(\$)
いちご	3		申			0.40, 0.78, 1.36(\$)
ぶどう	2		申			0.41-0.98(n=5)
かき	0.5		申			0.14-0.30(n=6)
その他のスパイス	10		申			1.98-4.88\$(n=6)(みかん(果皮))

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で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。

ピラジフルミド推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	一般 (1歳以上) EDI	幼児 (1~6歳) TMDI	幼児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
小豆類	0.3	0.073	0.7	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	1.2	0.3
はくさい	2	0.442	35.4	7.8	10.2	2.3	33.2	7.3	43.2	9.5
キャベツ	3	0.663	72.3	16.0	34.8	7.7	57.0	12.6	71.4	15.8
ブロッコリー	3	0.967	15.6	5.0	9.9	3.2	16.5	5.3	17.1	5.5
レタス (サラダ菜及びびししゃを含む。)	20	9.94	192.0	95.4	88.0	43.7	228.0	113.3	184.0	91.4
たまねぎ	0.3	0.038	9.4	1.2	6.8	0.9	10.6	1.3	8.3	1.1
ねぎ (リーキを含む。)	5	1.25	47.0	11.8	18.5	4.6	34.0	8.5	53.5	13.4
トマト	2	0.673	64.2	21.6	38.0	12.8	64.0	21.5	73.2	24.6
ピーマン	5	1.42	24.0	6.8	11.0	3.1	38.0	10.8	24.5	7.0
なす	0.7	0.305	8.4	3.7	1.5	0.6	7.0	3.1	12.0	5.2
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.7	0.278	14.5	5.8	6.7	2.7	9.9	3.9	17.9	7.1
すいか	0.02	0.01	0.2	0.1	0.1	0.1	0.3	0.1	0.2	0.1
メロン類果実	0.05	0.01	0.2	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
その他のうり科野菜	1	0.28	2.7	0.8	1.2	0.3	0.6	0.2	3.4	1.0
未成熟えんどう	5	1.775	8.0	2.8	2.5	0.9	1.0	0.4	12.0	4.3
未成熟いんげん	5	1.27	12.0	3.0	5.5	1.4	0.5	0.1	16.0	4.1
えだまめ	10	1.967	17.0	3.3	10.0	2.0	6.0	1.2	27.0	5.3
その他の野菜	10	1.967	134.0	26.4	63.0	12.4	101.0	19.9	141.0	27.7
みかん	0.1	0.023	1.8	0.4	1.6	0.4	0.1	0.0	2.6	0.6
なつみかんの果実全体	2	0.5	2.6	0.7	1.4	0.4	9.6	2.4	4.2	1.1
レモン	2	0.5	1.0	0.3	0.2	0.1	0.4	0.1	1.2	0.3
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	2	0.5	14.0	3.5	29.2	7.3	25.0	6.3	8.4	2.1
グレープフルーツ	2	0.5	8.4	2.1	4.6	1.2	17.8	4.5	7.0	1.8
ライム	2	0.5	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
その他のかんきつ類果実	2	0.5	11.8	3.0	5.4	1.4	5.0	1.3	19.0	4.8
りんご	1	0.312	24.2	7.6	30.9	9.6	18.8	5.9	32.4	10.1
日本なし	1	0.377	6.4	2.4	3.4	1.3	9.1	3.4	7.8	2.9
西洋なし	1	0.377	0.6	0.2	0.2	0.1	0.1	0.0	0.5	0.2
もも	0.2	0.02	0.7	0.1	0.7	0.1	1.1	0.1	0.9	0.1
ネクタリン	2	0.65	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
あんず (アブリコットを含む。)	3	0.92	0.6	0.2	0.3	0.1	0.3	0.1	1.2	0.4
すもも (プルーンを含む。)	0.7	0.155	0.8	0.2	0.5	0.1	0.4	0.1	0.8	0.2
うめ	3	0.92	4.2	1.3	0.9	0.3	1.8	0.6	5.4	1.7
おうとう (チェリーを含む。)	3	0.875	1.2	0.4	2.1	0.6	0.3	0.1	0.9	0.3
いちご	3	0.847	16.2	4.6	23.4	6.6	15.6	4.4	17.7	5.0
ぶどう	2	0.672	17.4	5.8	16.4	5.5	40.4	13.6	18.0	6.0
かき	0.5	0.24	5.0	2.4	0.9	0.4	2.0	0.9	9.1	4.4
その他のスパイス	10	2.96	1.0	0.3	1.0	0.3	1.0	0.3	2.0	0.6
計			775.7	247.0	431.6	134.4	757.2	253.7	845.6	265.9
ADI比 (%)			67.0	21.3	124.6	38.8	61.6	20.7	71.8	22.6

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

EDI試算法: 作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

平成28年	3月31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：あずき、はくさい等）
平成28年	10月11日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成29年	3月28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29年	7月25日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成29年	8月2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]

○ 穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
井之上 浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸 謙介	麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	元 一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
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	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申(案)

ピラジフルミド

食品名	残留基準値 ppm	
小豆類 <sup>注1)</sup>	0.3	注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア
はくさい	2	豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及
キャベツ	3	びレンズを含む。
ブロッコリー	3	
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	20	
たまねぎ	0.3	
ねぎ(リーキを含む。)	5	
トマト	2	
ピーマン	5	
なす	0.7	
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7	
すいか	0.02	
メロン類果実	0.05	
その他のうり科野菜 <sup>注2)</sup>	1	注2)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろりり、すいか、メロン類
未成熟えんどう	5	果実及びまくわうり以外のものをいう。
未成熟いんげん	5	
えだまめ	10	
その他の野菜 <sup>注3)</sup>	10	注3)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、
みかん	0.1	てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野
なつみかんの果実全体	2	菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科
レモン	2	野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	2	未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きの
グレープフルーツ	2	こ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
ライム	2	
その他のかんきつ類果実 <sup>注4)</sup>	2	注4)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ
りんご	1	類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかん
日本なし	1	の外皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレ
西洋なし	1	ンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外
もも	0.2	のものを用いる。
ネクタリン	2	
あんず(アブリコットを含む。)	3	
すもも(ブルーベリーを含む。)	0.7	
うめ	3	
おうとう(チェリーを含む。)	3	
いちご	3	注5)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西
ぶどう	2	洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パ
かき	0.5	プリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、
その他のスパイス <sup>注5)</sup>	10	ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。



府 食 第 189 号  
平成 29 年 3 月 28 日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成 28 年 10 月 11 日付け厚生労働省発生食 1011 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ラジフルミドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

### 記

ピラジフルミドの一日摂取許容量を 0.021 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

# 農薬評価書

# ピラジフルミド

2017年3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.....	8
(1) ラット.....	8
(2) 肝ミクロソームによる代謝 ( <i>in vitro</i> ).....	13
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) 水稻.....	15
(2) レタス.....	15
(3) ミニトマト.....	16
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	17
(2) 土壌吸脱着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験.....	19
(2) 水中光分解試験 (緩衝液).....	19
(3) 水中光分解試験 (自然水).....	19
5. 土壌残留試験.....	20
6. 作物残留試験.....	20
(1) 作物残留試験.....	20
(2) 推定摂取量.....	20
7. 一般薬理試験.....	21
8. 急性毒性試験.....	21
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	22

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(イヌ)	24
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	25
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	26
(3) 78週間発がん性試験(マウス)	28
12. 生殖発生毒性試験	29
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	29
(2) 発生毒性試験(ラット)	30
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	31
13. 遺伝毒性試験	31
14. その他の試験	32
(1) 肝臓における発がんメカニズム試験(ラット)	32
(2) 甲状腺における発がんメカニズム試験(ラット)	33
Ⅲ. 食品健康影響評価	35
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	39
・別紙2: 検査値等略称	40
・別紙3: 作物残留試験成績	42
・別紙4: 推定摂取量	57
・参照	59

## ＜審議の経緯＞

- 2016年 3月 31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：あずき、はくさい等）
- 2016年 10月 11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（厚生労働省発生食 1011 第5号）
- 2016年 10月 18日 関係書類の接受（参照 1～92）
- 2016年 10月 25日 第 627 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年 12月 14日 第 60 回農薬専門調査会評価第三部会
- 2017年 1月 25日 第 144 回農薬専門調査会幹事会
- 2017年 2月 14日 第 638 回食品安全委員会（報告）
- 2017年 2月 15日 から 3月 16 日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2017年 3月 22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
- 2017年 3月 28日 第 644 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＞

（2017年1月6日まで）

佐藤 洋（委員長）  
山添 康（委員長代理）  
熊谷 進  
吉田 緑  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

（2017年1月7日から）

佐藤 洋（委員長）  
山添 康（委員長代理）  
吉田 緑  
山本茂貴  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

## ＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2016年4月1日から）

### ・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田真理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充
小野 敦	中島美紀	與語靖洋

### ・評価第一部会

浅野 哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明（座長代理）	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍

### ・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野 敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田真理子	吉田 充

**<第 60 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>**

玉井郁巳	山手丈至
------	------

**<第 144 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

赤池昭紀	永田 清	松本清司
上路雅子		

## 要 約

ピラジンビフェニル型カルボキサミド系殺菌剤「ピラジフルミド」(CAS No.942515-63-1) について、各種資料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、レタス等)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、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、ピラジフルミド投与による影響は主に肝臓(肝細胞単細胞壊死等)、甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び甲状腺ろ胞細胞癌、雌で肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序はいずれも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ラジフルミド(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の2.15 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0.021 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、ピラジフルミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

## 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：ピラジフルミド

英名：pyraziflumid

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：N-(3,4'-ジフルオロビフェニル-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキサミド

英名：N-(3,4'-difluorobiphenyl-2-yl)-3-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide

#### CAS (No.942515-63-1)

和名：N-(3,4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-2-ピラジンカルボキサミド

英名：N-(3,4'-difluoro[1,1'-biphenyl]-2-yl)-3-(trifluoromethyl)-2-pyrazinecarboxamide

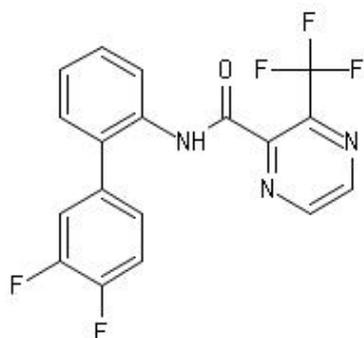
### 4. 分子式

C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O

### 5. 分子量

379.28

### 6. 構造式



## 7. 開発の経緯

ピラジフルミドは、日本農薬株式会社によって開発されたピラジンビフェニル型カルボキサミド系殺菌剤である。作用機序は、病原糸状菌のミトコンドリア電子伝達系複合体 II（コハク酸脱水素酵素複合体）活性を阻害することにより胞子発芽、菌糸伸長及び胞子形成を抑制して殺菌効果を示すと考えられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：あずき、はくさい等）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、ピラジフルミドのピラジン環の 5 位及び 6 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[pyr- $^{14}\text{C}$ ]ピラジフルミド」という。）、アニリン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[ani- $^{14}\text{C}$ ]ピラジフルミド」という。）及びジフルオロフェニル環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[dif- $^{14}\text{C}$ ]ピラジフルミド」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からピラジフルミドの濃度（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

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) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[pyr- $^{14}\text{C}$ ]ピラジフルミド、[ani- $^{14}\text{C}$ ]ピラジフルミド又は[dif- $^{14}\text{C}$ ]ピラジフルミドを 1 mg/kg 体重（以下 [1. (1)]において「低用量」という。）若しくは 100 mg/kg 体重（以下 [1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

いずれの投与群でも、血漿より血液中で  $T_{1/2}$  の延長が認められた。また、[dif- $^{14}\text{C}$ ]ピラジフルミド投与群で、雄より雌で  $T_{\text{max}}$  の延長及び AUC の増加が認められた。（参照 2~5）

表 1 薬物動態学的パラメータ

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	1				100			
		血液		血漿		血液		血漿	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
[pyr- $^{14}\text{C}$ ]ピラジフルミド	$T_{1/2}$ ( $T_{\text{max}}-72\text{hr}$ ) (day)	1.53	1.88	0.99	1.37	1.81	1.86	0.83	0.92
	$T_{1/2}$ (72-168hr) (day)	4.41	4.66 <sup>a</sup>	1.98	1.98 <sup>a</sup>	5.09	4.00	1.96	1.55
	$T_{\text{max}}$ (hr)	9	9	9	9	12	24	24	24
	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	0.069	0.069	0.097	0.092	4.0	4.7	6.7	7.2
	AUC (hr · $\mu\text{g/g}$ )	4.05	4.51 <sup>a</sup>	4.19	4.86 <sup>a</sup>	300	378	332	376
[ani- $^{14}\text{C}$ ]ピラジフルミド	$T_{1/2}$ ( $T_{\text{max}}-72\text{hr}$ ) (day)	1.25	1.51	0.97	1.14	1.16	1.21	0.82	0.90
	$T_{1/2}$ (72-168hr) (day)	3.32	2.87	1.73	1.54	2.99	3.14	1.83	1.73
	$T_{\text{max}}$ (hr)	6	6	6	6	12	9	12	9
	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	0.067	0.060	0.094	0.081	4.1	4.7	5.9	6.6
	AUC (hr · $\mu\text{g/g}$ )	3.18	3.38	3.55	3.61	221	237	253	266
[dif- $^{14}\text{C}$ ]ピラジフルミド	$T_{1/2}$ ( $T_{\text{max}}-72\text{hr}$ ) (day)	1.15	1.30	0.91	1.07	1.26	1.13	0.75	0.72
	$T_{1/2}$ (72-168hr) (day)	3.49	3.76	1.48	2.00	4.58	3.16	NA	2.06
	$T_{\text{max}}$ (hr)	3	6	3	6	9	24	12	24
	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	0.078	0.089	0.107	0.116	2.8	3.9	3.9	5.5

	AUC (hr · µg/g)	3.34	4.41	3.60	4.61	155	241	150	256
--	-----------------	------	------	------	------	-----	-----	-----	-----

a : 3 匹のデータ

NA : データポイント数不足のため算出できず

## b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた低用量単回経口投与後 72 時間における尿、胆汁、組織及びケージ洗浄液中の放射能から、ピラジフルミドの吸収率は少なくとも 90.6%と算出された。(参照 2、6)

## ② 分布

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[pyr-<sup>14</sup>C]ピラジフルミドを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は Wistar Hannover ラット (一群雄 4 匹) に、[ani-<sup>14</sup>C]ピラジフルミド若しくは [dif-<sup>14</sup>C]ピラジフルミドを低用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要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。

いずれの投与群においても、白色脂肪、消化管、肝臓及び副腎で放射能濃度が高かった。残留放射能の分布パターンに性別、用量及び標識体の違いによる差は認められなかった。

各臓器及び組織中からの消失は速やかで、投与 168 時間後の残留放射能は、いずれの投与群においても 0.3% TAR 未満であった。(参照 2~5)

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 <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>	投与 168 時間後
[pyr- <sup>14</sup> C] ピラジフルミド	1	雄	小腸(2.62)、白色脂肪(2.38)、肝臓(1.70)、胃(1.61)、副腎(1.41)、大腸(0.734)、甲状腺(0.461)、腎臓(0.412)、膵臓(0.408)、唾液腺(0.317)、肺(0.278)、心臓(0.265)、胸腺(0.253)、脳(0.250)、骨髄(0.223)、前立腺(0.218)、筋肉(0.193)、精巣(0.176)、膀胱(0.175)、下垂体(0.165)、脾臓(0.139)、血漿(0.114)	肝臓(0.043)、白色脂肪(0.020)、小腸(0.018)、骨(0.018)、大腸(0.016)、腎臓(0.015)、副腎(0.012)、骨髄(0.011)、膵臓(0.011)、血液(0.011)、甲状腺(0.010)、胸腺(0.010)、胃(0.010)、脾臓(0.009)、膀胱(0.009)、唾液腺(0.008)、肺(0.008)、心臓(0.007)、精巣(0.006)、筋肉(0.006)、前立腺(0.005)、脳(0.004)、下垂体(0.004)、眼球(0.003)、血漿(0.003)
		雌	白色脂肪(3.71)、小腸(3.35)、肝臓(1.95)、副腎(1.41)、胃(1.30)、卵巣(0.890)、大腸(0.737)、膵臓(0.562)、腎臓(0.488)、甲状腺(0.443)、心臓(0.385)、肺(0.370)、膀胱(0.355)、唾液腺(0.336)、脳(0.291)、骨髄(0.252)、胸腺(0.247)、下垂体(0.212)、子宮(0.194)、筋肉(0.183)、脾臓(0.167)、	肝臓(0.044)、腎臓(0.018)、骨髄(0.014)、骨(0.014)、血液(0.014)、膵臓(0.013)、副腎(0.012)、肺(0.011)、胸腺(0.011)、脾臓(0.011)、胃(0.011)、小腸(0.011)、大腸(0.011)、白色脂肪(0.011)、卵巣(0.010)、下垂体(0.009)、甲状腺(0.008)、心臓(0.008)、膀胱(0.008)、唾液腺(0.007)、子宮(0.007)、

			血漿(0.103)	筋肉(0.006)、血漿(0.005)
	100	雄	白色脂肪(133)、小腸(98.8)、大腸(63.8)、肝臓(35.1)、副腎(30.3)、甲状腺(22.7)、胃(20.1)、膵臓(15.1)、腎臓(10.6)、肺(8.4)、心臓(8.0)、骨髄(8.0)、脳(7.4)、唾液腺(7.3)、下垂体(6.1)、前立腺(5.8)、精巣(5.6)、胸腺(5.3)、膀胱(5.2)、筋肉(4.6)、血漿(4.6)	肝臓(2.7)、大腸(0.7)、白色脂肪(0.6)、腎臓(0.6)、小腸(0.6)、下垂体(0.6)、副腎(0.5)、膵臓(0.5)、唾液腺(0.4)、肺(0.4)、胸腺(0.4)、脾臓(0.4)、胃(0.4)、膀胱(0.4)、骨(0.4)、骨髄(0.4)、血液(0.4)、甲状腺(0.3)、心臓(0.3)、筋肉(0.3)、脳(0.2)、眼球(0.2)、精巣(0.2)、前立腺(0.2)、血漿(<0.1)
		雌	白色脂肪(111)、小腸(94.9)、大腸(81.0)、肝臓(26.4)、副腎(21.8)、胃(15.6)、卵巣(13.5)、膵臓(10.0)、甲状腺(9.2)、腎臓(7.7)、骨髄(6.5)、肺(5.8)、心臓(5.6)、唾液腺(5.6)、脳(5.1)、下垂体(4.7)、胸腺(4.1)、血漿(3.6)	肝臓(2.9)、腎臓(0.8)、大腸(0.7)、白色脂肪(0.6)、膵臓(0.6)、小腸(0.6)、副腎(0.6)、肺(0.5)、胸腺(0.5)、脾臓(0.5)、骨髄(0.5)、血液(0.5)、唾液腺(0.4)、心臓(0.4)、胃(0.4)、膀胱(0.4)、卵巣(0.4)、下垂体(0.3)、子宮(0.3)、筋肉(0.3)、骨(0.3)、脳(0.2)、眼球(0.2)、甲状腺(0.2)、血漿(<0.1)
[ani- <sup>14</sup> C] ピラジフルミド	1	雄	白色脂肪(2.50)、小腸(2.06)、肝臓(1.57)、胃(1.24)、副腎(0.870)、甲状腺(0.429)、腎臓(0.406)、膵臓(0.320)、心臓(0.264)、前立腺(0.249)、唾液腺(0.241)、大腸(0.227)、肺(0.219)、骨髄(0.210)、脳(0.181)、膀胱(0.158)、筋肉(0.150)、下垂体(0.136)、精巣(0.124)、胸腺(0.123)、血漿(0.115)	肝臓(0.027)、白色脂肪(0.012)、小腸(0.009)、大腸(0.007)、血液(0.007)、腎臓(0.006)、甲状腺(0.003)、肺(0.003)、骨(0.003)、脾臓(0.002)、膵臓(0.002)、胃(0.002)、心臓(0.001)、血漿(0.001)
[dif- <sup>14</sup> C] ピラジフルミド	1	雄		肝臓(0.021)、血液(0.008)、小腸(0.007)、大腸(0.006)、腎臓(0.005)、白色脂肪(0.005)、肺(0.003)、甲状腺(0.002)、血漿(0.002)

a: 低用量投与群では投与3時間後、高用量投与群では投与9時間後  
胃、小腸及び大腸は内容物を含まず  
/: 測定せず

### ③ 代謝

分布試験 [1. (1)②] 及び胆汁排泄試験 [1. (1)④b] において採取された尿、糞、胆汁、肝臓及び血漿中の代謝物同定・定量試験が実施された。

排泄物及び組織中の主要代謝物は表3に示されている。

未変化のピラジフルミドは、糞中では低用量投与群で5.75%TAR~13.8%TAR、高用量投与群で41.1%TAR~53.8%TAR認められたが、尿及び胆汁中には検出されなかった。

主な代謝物は、尿中でB及びBのグルクロン酸抱合体、糞中でB及びC、胆汁中でBのグルクロン酸抱合体及びCのグルクロン酸抱合体、血漿でB及びK、肝臓でB及びFであった。(参照2~6)

表 3 排泄物及び組織中の主要代謝物 (%<sup>a</sup>)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	試料採取 時間 <sup>b</sup>	ピラジフルミド	代謝物
[pyr- <sup>14</sup> C] ピラジフルミド	1	雄	尿	96	—	B-Gln (2.47)、B(1.80)、H(0.86)、I(0.17)、E-Gln (0.09)、高極性代謝物 (0.65)、未同定代謝物 (2.83)
			糞	96	12.1	B(42.4)、C(7.39)、F(2.57)、E(2.38)、J(1.92)、高極性代謝物 (2.16)、未同定代謝物 (4.42)
			血漿	3	81.4	B(4.12)、F(0.47)、I(0.22)、高極性代謝物 (2.37)、未同定代謝物 (0.78)
			肝臓	3	80.2	F(3.81)、B(2.85)、C(0.33)、高極性代謝物 (3.78)、未同定代謝物 (2.79)
		雌	尿	96	—	B(4.00)、B-Gln (2.59)、H(0.96)、C(0.63)、C-Gln (0.49)、I(0.33)、E-Gln (0.05)、高極性代謝物 (1.22)、未同定代謝物 (5.03)
			糞	96	7.84	B(43.2)、C(7.94)、E(2.52)、J(2.43)、F(1.56)、高極性代謝物 (2.20)、未同定代謝物 (2.90)
			血漿	3	81.9	B(4.08)、高極性代謝物 (3.24)、未同定代謝物 (0.46)
			肝臓	3	87.3	F(3.69)、B(2.60)、高極性代謝物 (1.15)、未同定代謝物 (0.51)
	100 <sup>a</sup>	雄	尿	96	—	B-Gln (1.81)、B(1.43)、H(0.68)、E-Gln (0.56)、I(0.15)、高極性代謝物 (0.32)、未同定代謝物 (1.01)
			糞	96	53.8	B(19.3)、C(3.43)、E(2.20)、J(1.06)、F(0.78)、高極性代謝物 (1.59)、未同定代謝物 (2.59)
			血漿	9	73.9	B(10.1)、高極性代謝物 (2.34)、未同定代謝物 (0.82)
			肝臓	9	60.4	B(6.98)、F(3.16)、高極性代謝物 (4.19)、未同定代謝物 (12.5)
		雌	尿	96	—	B-Gln (3.22)、B(2.97)、C-Gln (0.98)、H(0.61)、E-Gln (0.59)、C(0.47)、I(0.21)、高極性代謝物 (0.70)、未同定代謝物 (0.82)
			糞	96	41.1	B(26.3)、C(4.10)、E(1.88)、J(1.88)、F(0.52)、高極性代謝物 (1.99)、未同定代謝物 (1.64)
			血漿	9	67.2	B(14.1)、高極性代謝物 (2.47)
			肝臓	9	67.6	B(10.2)、F(3.92)、高極性代謝物 (3.81)
1	雄	尿	72	—	B-Gln (2.45)、H(1.08)、C-Gln (0.64)、B(0.37)、I(0.12)、F-Gln (0.11)、F(0.07)、C(0.06)、高極性代謝物 (0.74)、未同定代謝物 (1.15)	
		糞	72	8.16	B(0.12)	
		胆汁	72	—	B-Gln (47.8)、C-Gln (9.98)、B(6.01)、F(3.07)、E-Gln(1.00)、I(0.77)、H(0.62)、高極性代謝物の (7.22)、未同定代謝物 (6.16)	
[ani- <sup>14</sup> C] ピラジフルミド	1	雄	尿	96	—	B-Gln (5.01)、K(1.37)、B(1.21)、E-Gln (0.56)、高極性代謝物 (0.78)、未同定代謝物 (3.59)
			糞	96	13.8	B(36.7)、C(6.91)、F(3.78)、J(3.11)、E(2.78)、高極性代謝物 (3.53)、未同定代謝物の (5.70)

			血漿	3	59.7	K(12.8)、B(5.50)、F(0.73)、高極性代謝物 (6.26)、未同定代謝物 (6.25)
			肝臓	3	73.6	B(4.46)、F(2.69)、C(1.28)、K(1.01)、J(0.49)、高極性代謝物 (5.42)、未同定代謝物 (3.86)
	1	雄	尿	72	—	B-Gln (1.71)、K(1.30)、B(0.35)、C-Gln (0.19)、F-Gln (0.08)、E-Gln (0.07)、高極性代謝物(0.38)、未同定代謝物(2.82)
			糞	72	5.92	B(0.12)
			胆汁	72	—	B-Gln(46.9)、C-Gln(8.70)、B(4.46)、F(3.70)、E-Gln(1.00)、K(0.56)、C(0.18)、高極性代謝物 (7.15)、未同定代謝物(12.3)
[dif- <sup>14</sup> C] ピラジフルミド	1	雄	尿	96	—	B-Gln (3.49)、B(2.16)、K(1.33)、E-Gln (0.18)、高極性代謝物 (1.31)、未同定代謝物 (3.85)
			糞	96	5.75	B(37.5)、C(8.75)、F(3.98)、E(3.61)、J(3.39)、高極性代謝物 (2.19)、未同定代謝物 (6.78)

a : 尿、糞及び胆汁については%TAR、血漿及び肝臓については%TRR

b : 尿、糞及び胆汁は投与後 72 又は 96 時間、血漿及び肝臓は投与 3 又は 9 時間後に採取した。

— : 検出限界未満

B-Gln、C-Gln、E-Gln 及び F-Gln は、それぞれ代謝物 B、C、E 及び F のグルクロン酸抱合体  
高極性代謝物及び未同定代謝物は、いずれも複数の代謝物の合計値

ピラジフルミドのラット体内における主な代謝経路は、アニリン環 3 位又は 4 位の水酸化による代謝物 C 又は B の生成と、それに続く代謝物 E の生成及びグルクロン酸抱合体の生成であり、ほかにピラジフルミドのピラジン環 5 位の水酸化による代謝物 F の生成、代謝物 B のアニリン環 6 位の水酸化による代謝物 J の生成、ピラジン環の開裂等、多様な代謝を受けるものと考えられた。

#### ④ 排泄

##### a. 尿、糞及び呼気中排泄

分布試験 [1. (1)②] において採取された尿、糞及び呼気を用いて排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 4 に示されている。

いずれの投与群においても投与後 168 時間で 96.7%TAR 以上が尿、糞及び呼気中に排泄され、主に糞中に排泄された。(参照 2～5)

表 4 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料採取 時間	尿	糞	呼気	ケージ 洗浄液 <sup>a</sup>	合計
[pyr- <sup>14</sup> C] ピラジフルミド	1	雄	72	8.28	77.1	4.53	/	89.9
			168	9.42	87.3	/	0.03	101 <sup>b</sup>
		雌	72	14.2	71.2	5.32	/	90.7
			168	16.2	80.8	/	0.05	102 <sup>b</sup>
	100	雄	72	5.62	88.0	2.54	/	96.2
			168	6.21	92.8	/	0.01	102 <sup>b</sup>
		雌	72	9.75	82.3	2.71	/	94.8
			168	11.1	88.5	/	0.05	102 <sup>b</sup>
[ani- <sup>14</sup> C] ピラジフルミド	1	雄	72	11.9	80.3	/	/	92.2
			168	13.2	88.1	/	0.08	101
[dif- <sup>14</sup> C] ピラジフルミド	1	雄	72	11.7	71.8	/	/	83.5
			168	12.9	83.7	/	0.05	96.7

a : 投与後 168 時間採取

b : 投与後 72 時間の呼気排泄率を合算した値

/ : 試料採取せず

## b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット (各雄 4 匹) に、[pyr-<sup>14</sup>C]ピラジフルミド又は[ani-<sup>14</sup>C]ピラジフルミドを低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。

投与後 72 時間に 83.2%TAR~85.3%TAR が胆汁中へ排泄された。本試験並びに尿、糞及び呼気中排泄試験 [1. (1)④a.] の結果から、ピラジフルミドは主に胆汁を介して糞中へ排泄されると考えられた。(参照 2、6)

表 5 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)	胆汁	尿	糞	消化管 内容物 <sup>a</sup>	消化管・ 肝臓 <sup>a</sup>	ケージ 洗浄液 <sup>a</sup>	合計
[pyr- <sup>14</sup> C] ピラジフルミド	1	83.2	6.80	8.51	0.09	0.46	0.12	99.2
[ani- <sup>14</sup> C] ピラジフルミド	1	85.3	7.00	6.25	0.05	0.39	0.20	99.2

a : 投与 72 時間後に採取

## (2) 肝ミクロソームによる代謝 (in vitro)

各動物種の肝ミクロソーム [Wistar ラット (雌雄各 1 ロット)、ICR マウス

(雌雄各 1 ロット)、NZW ウサギ (雌 1 ロット)、ビーグル犬 (雌雄各 2 ロット)、ヤギ (品種不明、雌 1 ロット) 及びヒト (男性及び女性の混合 4 ロット) ] に、[pyr-<sup>14</sup>C]ピラジフルミド又は[ani-<sup>14</sup>C]ピラジフルミドを添加し、37°Cで 60 分間インキュベートして、*in vitro*における同一条件下での代謝物同定・生成量の比較が実施された。

各試料中の代謝物は表 6 に示されている。

ヒトを含めたいずれの動物種の肝ミクロソームにおいても、ピラジフルミドの代謝物に質的な差は認められず、[1. (1)③] のラットにおける代謝と同様の経路で代謝されると考えられた。(参照 2、7)

表 6 各試料中の代謝物 (%TAR)

標識体	性別	ラット	マウス	ウサギ	イヌ <sup>a</sup>	ヤギ	ヒト <sup>b</sup>
[pyr- <sup>14</sup> C] ピラジフル ミド	雄	ピラジフル ミド(80.3) B(9.47) F(1.04) C(0.64) 原点(6.18)	ピラジフル ミド(-) B(45.4) I(3.71) 原点(27.3)	/	ピラジフル ミド(22.8) B(43.1) F(3.91) 原点(22.8)	/	ピラジフル ミド(11.1) B(38.6) E(6.82) I(2.75) 原点(23.9)
	雌	ピラジフル ミド(91.2) B(6.65) F(0.73) 原点(0.79)	ピラジフル ミド(1.47) B(36.6) I(1.74) F(1.16) E(1.05) 原点(39.1)	ピラジフル ミド(44.3) B(47.1) 原点(6.11)	ピラジフル ミド(9.20) B(32.5) F(5.66) E(4.58) 原点(36.0)	ピラジフル ミド(-) B(47.7) I(3.40) E(1.90) 原点(23.5)	
[ani- <sup>14</sup> C] ピラジフル ミド	雄	ピラジフル ミド(82.5) B(8.59) F(0.97) C(0.57) 原点(4.62)	ピラジフル ミド(-) B(36.8) E(0.66) 原点(37.6)	/	ピラジフル ミド(20.0) B(44.8) F(4.91) 原点(19.4)	/	ピラジフル ミド(10.2) B(38.0) E(9.45) 原点(28.0)
	雌	ピラジフル ミド(90.9) B(6.51) F(0.71) 原点(0.65)	ピラジフル ミド(1.25) B(40.8) F(1.35) E(1.22) 原点(35.6)	ピラジフル ミド(43.0) B(47.4) 原点(7.31)	ピラジフル ミド(5.94) B(29.6) F(6.94) E(6.09) 原点(32.2)	ピラジフル ミド(1.52) B(48.0) E(1.03) 原点(24.3)	

a : 雌雄各 2 ロットの平均値

b : 4 ロットの平均値

原点 : TLC の原点で検出された放射能

- : 検出限界未満

/ : 実施せず

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稻

ポットで土耕栽培した水稻（品種：あきたこまち）の出穂期（播種約 16 週間後）～乳熟期に、フロアブル剤に調製した[pyr-<sup>14</sup>C]ピラジフルミド又は[ani-<sup>14</sup>C]ピラジフルミドを 100 g ai/ha の用量で 7 日間隔で 3 回、植物全体に散布処理した後、温室内で栽培し、最終処理直後（乳熟期）に穂及び茎葉部を、28 日後（収穫期）に穂、茎葉部及び根を採取して、植物体内運命試験が実施された。収穫期に採取した穂及び茎葉部は 2 週間乾燥させた後、もみをもみ殻と玄米に分けた。

水稻試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 7 に示されている。

各試料中の放射能分布に標識体による違いは認められず、最終処理 28 日後における残留放射能の大部分は、もみ殻及び稲わらに存在し、可食部である玄米中では 0.1 mg/kg 未満であった。根では 0.01～0.02 mg/kg の残留放射能が検出された。

いずれの試料においても、残留放射能の主な成分は未変化のピラジフルミドであり、代謝物 B のグルコース抱合体が稲わら中に最大 11.7%TRR 認められたほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 2、8）

表 7 水稻試料中の残留放射能分布及び代謝物

標識体	試料採取日	試料	残留放射能 (mg/kg)			ピラジフルミド (mg/kg)	代謝物
			表面洗浄液	抽出画分	抽出残渣		
[pyr- <sup>14</sup> C] ピラジフルミド	最終処理直後	穂	1.53	0.41	0.03	1.90(96.5)	B(1.7)、B-Glc(0.3)
		茎葉部	2.02	0.31	0.03	2.26(95.6)	B-Glc(1.7)、B(1.3)
	最終処理 28 日後	玄米	NA	0.03	—	0.03(95.8)	B(2.5)、I(1.7)
		もみ殻	1.29	0.48	0.07	1.70(91.3)	B(1.9)、B-Glc(1.4)、I(0.1)
		稲わら	2.53	1.50	0.06	3.74(91.7)	B(2.8)、B-Glc(2.4)、I(0.1)
[ani- <sup>14</sup> C] ピラジフルミド	最終処理直後	穂	1.40	0.48	0.03	1.81(95.3)	B(2.9)、B-Glc(0.4)
		茎葉部	1.64	0.40	0.03	1.94(93.2)	B-Glc(3.2)、B(2.1)
	最終処理 28 日後	玄米	NA	0.07	—	0.07(97.4)	B(2.6)
		もみ殻	0.55	0.77	0.10	1.13(79.6)	B-Glc(7.4)、B(3.9)
		稲わら	1.61	1.34	0.13	2.38(77.0)	B-Glc(11.7)、B(5.5)

NA：試料採取せず

—：検出限界未満

B-Glc：代謝物 B のグルコース抱合体

( )内：%TRR

### (2) レタス

ポットに定植したレタス（品種：ファルコン）の結球開始期に、フロアブル剤に調製した[pyr-<sup>14</sup>C]ピラジフルミド又は[ani-<sup>14</sup>C]ピラジフルミドを 300 g ai/ha の用量で 7 日間隔で 3 回、植物全体に散布処理した後、温室内で栽培し、最終処

理直後及び7日後に結球及び外葉を、最終処理14日後に結球、外葉、茎及び根を採取して、植物体内運命試験が実施された。

レタス試料中の残留放射能分布及び代謝物は表8に示されている。

各試料中の放射能分布に標識体による違いは認められず、いずれの試料においても残留放射能の大部分は外葉の表面洗浄液で認められた。残留放射能の主な成分は、結球及び外葉ともに未変化のピラジフルミドであった。最終処理14日後の茎及び根でそれぞれ2.90~4.05 mg/kg及び23.0~26.3 mg/kgの残留放射能が検出された。(参照2、9)

表8 レタス試料中の残留放射能分布及び代謝物

標識体	試料採取日	試料	残留放射能 (mg/kg)			ピラジフルミド (mg/kg)
			表面洗浄液	抽出画分	抽出残渣	
[pyr- <sup>14</sup> C]ピラジフルミド	最終処理直後	結球	2.04	0.19	<0.01	2.24(99.9)
		外葉	31.2	2.17	0.04	33.3(99.7)
	最終処理7日後	結球	0.48	0.09	<0.01	0.57(99.5)
		外葉	29.8	2.14	0.08	31.9(99.6)
	最終処理14日後	結球	0.62	0.08	<0.01	0.70(99.7)
		外葉	26.7	2.22	0.08	28.9(99.6)
[ani- <sup>14</sup> C]ピラジフルミド	最終処理直後	結球	2.42	0.20	<0.01	2.64(99.9)
		外葉	39.0	2.55	0.04	41.4(99.6)
	最終処理7日後	結球	1.13	0.10	<0.01	1.23(99.8)
		外葉	33.1	2.03	0.05	35.0(99.4)
	最終処理14日後	結球	0.58	0.14	<0.01	0.71(99.7)
		外葉	40.6	2.45	0.09	42.9(99.4)

( )内 : %TRR

### (3) ミニトマト

ポットに定植したミニトマト(品種:レジナ)の開花期(播種11~14週後)に、フロアブル剤に調製した[pyr-<sup>14</sup>C]ピラジフルミド又は[ani-<sup>14</sup>C]ピラジフルミドを300 g ai/haの用量で7日間隔で3回、未成熟果実を含む植物全体に散布処理し、最終処理直後、1日後及び7日後に成熟果実及び葉を、14日後に成熟果実、葉、茎、根及び新展開葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ミニトマト試料中の残留放射能分布及び代謝物は表9に示されている。

各試料中の放射能分布に標識体による違いは認められず、いずれの試料においても残留放射能の大部分は果実及び葉の表面洗浄液で認められ、処理後日数が経過しても、その割合が減少しなかったことから、処理されたピラジフルミドの植物体内への浸透移行性は低いと考えられた。残留放射能の主な成分は、果実及び葉ともに未変化のピラジフルミドであり、ほかに代謝物B及びそのグルコース抱

合体が最大でそれぞれ 0.3%TRR 及び 0.4%TRR 認められた。また、最終処理 14 日後の茎で 1.07~6.05 mg/kg、根及び新展開葉で最大 0.09 mg/kg の残留放射能が検出された。(参照 2、10)

表 9 ミニトマト試料中の残留放射能分布及び代謝物

標識体	試料採取日	試料	残留放射能 (mg/kg)			ピラジフルミド (mg/kg)	代謝物
			表面洗浄液	抽出画分	抽出残渣		
[pyr- <sup>14</sup> C]ピラジフルミド	最終処理直後	果実	1.34	0.04	—	1.39(100)	—
		葉	20.1	0.86	0.02	20.9(99.3)	B(0.1)、B-Glc(<0.1)
	最終処理 1 日後	果実	0.96	0.02	—	0.98(100)	—
		葉	19.3	0.89	0.02	20.1(99.3)	B(0.1)、B-Glc(<0.1)
	最終処理 7 日後	果実	1.02	0.05	0.01	1.07(98.8)	—
		葉	15.8	0.87	0.04	16.6(99.2)	B(<0.1)、B-Glc(<0.1)
最終処理 14 日後	果実	0.92	0.07	<0.01	0.99(99.0)	—	
	葉	9.41	1.82	0.04	10.9(96.9)	B-Glc(0.1)、B(<0.1)	
[ani- <sup>14</sup> C]ピラジフルミド	最終処理直後	果実	1.30	0.20	<0.01	1.50(99.8)	—
		葉	19.4	2.67	0.04	21.9(99.1)	B(0.1)、B-Glc(0.1)
	最終処理 1 日後	果実	1.96	0.07	—	2.03(100)	—
		葉	28.5	0.84	0.02	29.2(99.4)	B(0.2)、B-Glc(<0.1)
	最終処理 7 日後	果実	0.87	0.15	—	1.02(100)	—
		葉	20.1	2.13	0.05	21.9(98.4)	B(0.2)、B-Glc(0.1)
最終処理 14 日後	果実	0.75	0.16	—	0.91(100)	—	
	葉	11.8	2.46	0.04	13.7(96.4)	B-Glc(0.4)、B(0.3)	

— : 検出限界未満

B-Glc : 代謝物 B のグルコース抱合体

( )内 : %TRR

ピラジフルミドは植物体内において、そのほとんどが未変化体のまま植物体に残存するが、一部はアニリン環 4 位の水酸化による代謝物 B 及びそのグルコース抱合体を生成すると考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

壤土 (高知) に、[pyr-<sup>14</sup>C]ピラジフルミド又は[ani-<sup>14</sup>C]ピラジフルミドを 0.525 mg/kg 乾土 (525 g ai/ha 相当) となるように添加し、土壌水分を最大容水量の

40%～60%に調整し、25±2℃の暗条件下で最長 180 日間インキュベートして好気的土壌中運命試験が実施された。また、滅菌処理区が設けられた。

各試料中の放射能分布は表 10 に示されている。

ピラジフルミドの分解は緩やかで、処理 180 日後において 90%TAR 以上が未変化のピラジフルミドであった。分解物として F、G 及び H が検出されたが、いずれも 0.2%TAR 以下であった。滅菌処理区においてもピラジフルミドは僅かに分解し、分解物 B、D、G 及び H が最大 0.1%TAR 認められた。

ピラジフルミドの推定半減期は、2,340～2,500 日と算出された。(参照 2、11)

表 10 各試料中の放射能分布 (%TAR)

標識体	試料	処理後日数 (日)						
		0	14	30	60	120	180	180 <sup>a</sup>
[pyr- <sup>14</sup> C] ピラジフルミド	抽出液	99.5	95.2	93.9	93.2	92.4	93.4	96.1
	抽出残渣	0.1	2.4	2.7	3.9	5.2	4.8	1.6
	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	/	0.3	<0.1	0.1	0.2	0.3	/
[ani- <sup>14</sup> C] ピラジフルミド	抽出液	99.6	95.8	95.1	94.1	93.0	93.3	97.1
	抽出残渣	0.1	2.4	2.7	3.9	4.9	4.9	1.6
	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	/	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.2	/

<sup>a</sup> : 滅菌処理区

/ : 試料採取せず

## (2) 土壌吸脱着試験

1 種類の国内土壌 [火山灰土・壤土 (埼玉)] 並びに 5 種類の海外土壌 [砂土、壤質砂土、2 種類の砂質壤土及び埴土 (いずれもドイツ)] を用いた [pyr-<sup>14</sup>C] ピラジフルミドの土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における Freundlich の吸着係数及び脱着係数は表 11 に示されている。(参照 2、12)

表 11 Freundlich の吸着係数及び脱着係数

土壌	K <sub>ads</sub>	K <sub>ads<sub>oc</sub></sub>	K <sub>des</sub>	K <sub>des<sub>oc</sub></sub>
火山灰土・壤土	8.08	268	10.7	353
砂土	6.13	929	8.96	1,360
壤質砂土	12.3	709	15.8	907
砂質壤土①	5.01	748	7.32	1,090
砂質壤土②	5.30	558	6.93	730
埴土	9.95	599	12.3	741

K<sub>ads</sub> : Freundlich の吸着係数、K<sub>ads<sub>oc</sub></sub> : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

K<sub>des</sub> : Freundlich の脱着係数、K<sub>des<sub>oc</sub></sub> : 有機炭素含有率により補正した脱着係数

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[pyr-<sup>14</sup>C]ピラジフルミドを 0.25 mg/L の濃度となるように添加し、25°C の暗条件下で最長 30 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 pH 条件下においてもピラジフルミドの分解はほとんど認められず、推定半減期は算出されなかった。(参照 2、13)

### (2) 水中光分解試験 (緩衝液)

pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に、[pyr-<sup>14</sup>C]ピラジフルミド又は[ani-<sup>14</sup>C]ピラジフルミドを 0.5 mg/L となるように添加し、25°C で最長 30 日間、キセノン光 (光強度: 60.1 W/m<sup>2</sup>、波長: 290 nm 以下をフィルターでカット) を照射して水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。

標識体の違いにかかわらず、光照射区ではピラジフルミドは緩やかに分解し、30 日後には 88.8% TAR まで減少した。分解物として I が最大 1.2% TAR 認められた。また、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が最大 1.0% TAR 検出されたほかに、多数の未同定分解物が検出されたが、いずれも 3.7% TAR 以下であった。暗所対照区では、ピラジフルミドの分解は認められなかった。

本試験条件下におけるピラジフルミドの推定半減期は 138~143 日、東京 (北緯 35 度) の春季自然太陽光換算では 1,070~1,100 日とそれぞれ算出された。(参照 2、14)

### (3) 水中光分解試験 (自然水)

滅菌自然水 (河川水、大阪、pH 不明) に、[pyr-<sup>14</sup>C]ピラジフルミド又は[ani-<sup>14</sup>C]ピラジフルミドを 0.5 mg/L の濃度となるように添加し、25°C で最長 30 日間、キセノン光 (光強度: 55.2 W/m<sup>2</sup>、波長: 290 nm 以下をフィルターでカット) を照射して水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。

標識体の違いにかかわらず、光照射区ではピラジフルミドは緩やかに分解し、30 日後には 72.4% TAR~82.4% TAR まで減少した。分解物として I が最大 4.1% TAR 認められた。また、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が最大 3.6% TAR 検出されたほかに、多数の未同定分解物が検出されたが、いずれも 5.5% TAR 以下であった。暗所対照区では、ピラジフルミドの分解は認められなかった。

本試験条件下におけるピラジフルミドの推定半減期は 61.9~88.6 日、東京 (北緯 35 度) の春季自然太陽光換算では 439~629 日とそれぞれ算出された。(参照 2、15)

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（茨城）、火山灰土・埴壤土（熊本）及び沖積土・壤土（高知）を用いて、ピラジフルミドを分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場）が実施された。

結果は表 12 に示されている。（参照 2、16）

表 12 土壌残留試験成績

試験	濃度 <sup>a</sup> (処理回数)	土壌	推定半減期 (日)
ほ場試験 (畑地状態)	525 g ai/ha (2回)	火山灰土・壤土	81
		火山灰土・埴壤土	46
		沖積土・壤土	64

<sup>a</sup> : 15%フロアブル剤を使用

## 6. 作物残留試験

### (1) 作物残留試験

野菜、果実等を用いて、ピラジフルミド及び代謝物 B（グルコース抱合体を含む）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。

ピラジフルミドの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したリーフレタス（茎葉）の 14.2 mg/kg であった。代謝物 B（グルコース抱合体を含む）の最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫したはくさい（茎葉）の 0.10 mg/kg であった。（参照 2、17～65）

### (2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ピラジフルミド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 13 に示されている（別紙 4 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ラジフルミド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・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 13 食品中から摂取されるピラジフルミドの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1~6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	340	179	346	370

## 7. 一般薬理試験

ラットを用いたピラジフルミドの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 2、67～70)

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	一般症状 (Irwin 変法)	SD ラット	雌雄 各 3	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
呼吸器系	呼吸数	SD ラット	雌 6	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
循環器系	血圧、心拍数	SD ラット	雌 6	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
消化器系	小腸輸送能	SD ラット	雌 6	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

溶媒として 0.1%Tween 80 を含む 0.5%CMC-Na 水溶液が用いられた。

—：最小作用量は設定されなかった。

## 8. 急性毒性試験

ラットを用いたピラジフルミド (原体) の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 2、71～73)

表 15 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 <sup>a、b</sup>	Wistar Hannover ラット 雌 6 匹	/		投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
経皮 <sup>c</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar Hannover ラット 雌雄各 3 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>2.1	>2.1	

a：溶媒として 0.1%Tween80 を含む 0.5%CMC-Na 水溶液が用いられた。

b：毒性等級法で評価

c：溶媒として 0.2%Tween80 を含む 0.5%CMC-Na 水溶液が用いられた。

/：試験を実施せず

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種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、眼粘膜及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

CBA/J 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、結果は陰性であった。（参照 2、74～76）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500、2,000（雌のみ）及び 5,000/2,000（雄のみ）ppm<sup>1</sup>：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm	5,000/2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.1	36.2	/	435/151 <sup>a</sup>
	雌	8.6	41.9	172	/

/：試験を実施せず

<sup>a</sup>：各投与期間の平均値

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量<sup>2</sup>増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：7.1 mg/kg 体重/日、雌：8.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、77）

（肝臓及び甲状腺への影響については [14. (1) 及び (2)] を参照）

<sup>1</sup> 雄の最高用量群は 5,000 ppm の用量で開始したが、一般状態が著しく悪化したため、投与 9 週から 2,000 ppm に変更された。

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

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
5,000/2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 削瘦(投与 6 週以降)、立毛(投与 2 週以降)、円背位(投与 6 週以降)及び尾の褐色の汚れ(投与 8 週以降)</li> <li>・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少<sup>a</sup>(投与 1 週以降)</li> <li>・ Hb 減少</li> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 尿 pH 低下</li> <li>・ 甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中間帯及び門脈周囲性肝細胞肥大</li> <li>・ 肝細胞及びクッパー細胞リポフスチン沈着<sup>d</sup></li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成</li> <li>・ 腎皮質尿細管上皮細胞リポフスチン沈着<sup>d</sup></li> </ul>	
2,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 2 週以降)及び摂餌量減少<sup>a</sup>(投与 1 週以降)</li> <li>・ Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少</li> <li>・ GGT、Ure、T.Chol 及び K 増加</li> <li>・ Glu、Ca 及び Alb 減少</li> <li>・ 尿量減少</li> <li>・ 尿比重増加</li> <li>・ 門脈周囲性肝細胞脂肪化</li> <li>・ 肝細胞及びクッパー細胞リポフスチン沈着<sup>d</sup></li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成<sup>c</sup></li> <li>・ 腎皮質尿細管上皮細胞リポフスチン沈着<sup>d</sup></li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht 減少</li> <li>・ TG 減少</li> <li>・ 尿量減少</li> <li>・ 尿比重増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺コロイド変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TG<sup>b</sup> 及び A/G 比減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺コロイド変性</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

／：試験を実施せず

a：統計学的解析を行っていないが、検体投与による影響と判断した。

b：500 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

c：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

d：Schmorl 反応によってリポフスチンであることを確認した。

## (2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000、10,000/5,000（雄のみ）及び10,000（雌のみ）ppm<sup>3</sup>：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		200 ppm	1,000 ppm	10,000/5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.99	29.1	167	/
	雌	6.16	30.9	/	320

/：試験を実施せず

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、10,000/5,000 ppm 投与群の雄及び10,000 ppm 投与群の雌で肝細胞単細胞壊死等が認められたので、無毒性量は雌雄とも1,000 ppm（雄：29.1 mg/kg 体重/日、雌：30.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照2、78）

表19 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
10,000 ppm	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>ALP、TP 及び Glob 増加</li> <li>A/G 比減少</li> <li>肝細胞単細胞壊死<sup>a</sup></li> <li>クッパー細胞ヘモジデリン及びリポフスチン沈着<sup>a、c</sup></li> </ul>
10,000/5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重減少<sup>a</sup>(投与2～3週)/体重増加抑制(投与4～7週)及び摂餌量減少<sup>a</sup>(投与2～7週)</li> <li>ALP、ALT、AST、GGT 及び T.Bil 増加<sup>a</sup></li> <li>尿 Bil 増加<sup>b</sup></li> <li>肝細胞単細胞壊死<sup>a</sup></li> <li>クッパー細胞ヘモジデリン及びリポフスチン沈着<sup>a、c</sup></li> <li>肝細胞変性<sup>a</sup> 及び肉芽腫<sup>a</sup></li> </ul>	/
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

/：試験を実施せず

<sup>a</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

<sup>b</sup>：統計学的解析を行っていないが、検体投与による影響と判断した。

<sup>c</sup>：鉄染色によってヘモジデリン、Schmorl 反応によってリポフスチンであることを確認した。

<sup>3</sup> 雄の最高用量群は10,000 ppmの用量で開始したが、肝毒性を示唆する血液生化学的検査値の顕著な変動を伴う体重及び摂餌量減少が認められたため、投与3週から5,000 ppmに変更された。

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000/2,000 ppm<sup>4</sup>：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 20 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000/2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.38	28.3	50.8
	雌	5.53	27.6	47.6

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、5,000/2,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞単細胞壊死等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：28.3 mg/kg 体重/日、雌：27.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、79）

表 21 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
5,000/2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 2 例(投与 8 及び 10 日)及び切迫と殺 1 例(投与 301 日)</li> <li>[・自発運動低下、呼吸数減少、横臥位 (いずれも投与 2 週)]</li> <li>[・体重減少(投与 2 週又は 44 週)及び摂餌量減少(投与 2 週又は 38~43 週)]</li> <li>[・ALP、AST、ALT、GGT 及び T.Bil 増加]</li> <li>[・肝細胞変性及び出血]</li> <li>[・肝細胞単細胞壊死、肝細胞再生像及び卵円形細胞過形成]</li> <li>[・クッパー細胞を含む類洞内マクロファージ及び肝細胞へのヘモジデリン、リポフスチン沈着<sup>a)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺 2 例(投与 110 日及び 143 日)</li> <li>[・自発運動低下(投与 1~6 週、13~16 週、20~21 週)、呼吸数減少(投与 21 週)、横臥位(投与 21 週)、眼/眼瞼及び口腔粘膜の黄色化(投与 1~3 週、13~16 週、20~21 週)]</li> <li>[・体重減少(投与 16 又は 24 週)及び摂餌量減少(投与 13~16 週又は 14~21 週)]</li> <li>[・ALP、AST、ALT、GGT 及び T.Bil 増加]</li> <li>[・肝細胞単細胞壊死、肝細胞再生像、卵円形細胞過形成、再生肝細胞周囲の線維化<sup>b)</sup>及び肝細胞変性]</li> <li>[・毛細胆管内胆汁貯留<sup>c)</sup></li> <li>・ALP 及び ALT 増加<sup>d)</sup></li> </ul>

<sup>4</sup> 最高用量群は 5,000 ppm の用量で開始したが、一般状態の悪化並びに体重及び摂餌量減少が認められたため、雄は投与 9 日、雌は投与 4 日で投与を中止し、雄は投与 22 日、雌は投与 29 又は 76 日から用量を 2,000 ppm に変更された。

1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
--------------	--------	--------

- a : 鉄染色によってヘモジデリン、Schmorl 反応によってリポフスチンであることを確認した。  
b : Masson's trichrome 染色によって膠原線維であることを確認した。  
c : Hall 法染色によって胆汁であることを確認した。  
d : 計画と殺例で認められた毒性所見  
[ ] : 死亡又は切迫と殺例で認められた毒性所見

## (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Wistar Hannover ラット(発がん性試験群: 一群雌雄各 50 匹、慢性毒性試験群: 一群雌雄各 20 匹)を用いた混餌(原体: 0、50、100、300 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 22 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 22 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.15	4.34	13.3	45.7
	雌	2.88	5.72	18.1	66.3

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に、甲状腺ろ胞細胞腺腫及びろ胞細胞癌並びに肝細胞腺腫の発生頻度はそれぞれ表 24 及び表 25 に示されている。

腫瘍性病変として、1,000 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及びろ胞細胞癌、同投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度がそれぞれ増加した。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化等が、雌で腎皮質尿細管上皮細胞色素沈着、肝細胞色素沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄: 2.15 mg/kg 体重/日、雌: 2.88 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2、80)

(肝臓及び甲状腺の発がんメカニズム試験は [14. (1) 及び (2)] を参照)

表 23-1 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
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb、Ht、MCV<sup>a</sup> 及び MCH 減少</li> <li>• TG 及び A/G 比減少</li> <li>• GGT、T.Chol 及び Ure 増加</li> <li>• 変異肝細胞巣増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb、Ht<sup>a</sup>、MCV 及び MCH 減少</li> <li>• GGT、TP、T.Chol 及び Ure 増加</li> <li>• 肝絶対重量増加</li> <li>• 小葉中心性肝細胞脂肪化</li> <li>• 変異肝細胞巣増加<sup>a</sup></li> <li>• 肝血管拡張</li> <li>• 多核肝細胞増加</li> </ul>

300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制<sup>b</sup>及び摂餌量減少(投与 1 週)</li> <li>・TP 増加</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞単細胞壊死</li> <li>・肝細胞色素沈着</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>d</sup></li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・A/G 比減少</li> <li>・体重増加抑制<sup>c</sup>及び摂餌量減少(投与 1~104 週)</li> <li>・肝及び甲状腺比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肝細胞単細胞壊死<sup>d</sup></li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Glu 減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>e</sup>及び脂肪化</li> <li>・腎皮質尿細管上皮細胞色素沈着<sup>e</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Glu 減少</li> <li>・肝細胞色素沈着<sup>e</sup></li> <li>・腎皮質尿細管上皮細胞色素沈着<sup>e</sup></li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

a : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

b : 300 ppm 投与群 : 投与 1~10 週、1,000 ppm 投与群 : 投与 1 週以降

c : 300 ppm 投与群 : 投与 28 週以降、1,000 ppm 投与群 : 投与 11 週以降

d : 300 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

e : 100 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

表 23-2 1 年間慢性毒性試験群 (ラット) で認められた毒性所見  
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1~7 週)</li> <li>・Hb、Ht、MCV<sup>a</sup>及びMCH 減少</li> <li>・TG 及び A/G 比減少</li> <li>・GGT、T.Chol 及び Ure 増加</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb、Ht<sup>a</sup>、MCV 及び MCH 減少</li> <li>・GGT、TP、T.Chol 及び Ure 増加</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞脂肪化</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP 増加</li> <li>・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞単細胞壊死</li> <li>・肝細胞色素沈着<sup>d</sup></li> <li>・腎皮質尿細管上皮細胞色素沈着</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>d</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制<sup>b</sup></li> <li>・A/G 比減少</li> <li>・肝及び甲状腺比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肝細胞単細胞壊死<sup>d</sup></li> <li>・肝細胞色素沈着<sup>d</sup></li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Glu 減少</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>e</sup>及び脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Glu 減少</li> <li>・腎皮質尿細管上皮細胞色素沈着<sup>e</sup></li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

a : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

b : 300 ppm 投与群 : 投与 36 週以降、1,000 ppm 投与群 : 投与 10 週以降

c : 100 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

d : 300 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

表 24 甲状腺ろ胞細胞腺腫及びろ胞細胞癌の発生頻度

性別		雄					雌				
投与群(ppm)		0	50	100	300	1,000	0	50	100	300	1,000
検査動物数		50	50	50	50	49	50	50	50	49	50
所見	甲状腺ろ胞細胞腺腫	2 (4)	5 (10)	7 (14)	6 (12)	17** (35)	0 (0)	2 (4)	3 (6)	7* (14)	4 (8)
	甲状腺ろ胞細胞癌	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度の背景データ：雄 0%～10.9%、雌 0%～7.1%

甲状腺ろ胞細胞癌の発生頻度の背景データ：雄 0%～3.6%

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01（ログランク検定）

( )内は発生頻度 (%)

表 25 肝細胞腺腫の発生頻度

性別		雄					雌				
投与群(ppm)		0	50	100	300	1,000	0	50	100	300	1,000
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
所見	肝細胞腺腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	6* (12)

肝細胞腺腫の発生頻度の背景データ：雌雄とも 0%～2.0%

\*：p<0.05（ログランク検定）

( )内は発生頻度 (%)

### (3) 78 週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 51 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 8,000 ppm、平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 78 週間発がん性試験が実施された。

表 26 78 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21	227	905
	雌	25	251	1,030

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に、肺胞上皮過形成、細気管支肺胞腺腫及び細気管支肺胞腺癌の発生頻度は表 28 に示されている。

8,000 ppm 投与群の雄で細気管支肺胞腺腫及び細気管支肺胞腺癌の合計発生頻度が増加したが、その発生頻度（37%）は試験実施施設における背景データ（25.5%～50.0%）の範囲内であり、細気管支肺胞腺癌及び前癌病変とされる肺胞上皮過形成の発生頻度の増加も認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大及び肝細胞

脂肪化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：21 mg/kg 体重/日、雌：25 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、81）

表 27 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
8,000 ppm	・肝絶対重量増加	・体重増加抑制 <sup>a</sup> （投与 1 週） ・肝絶対重量増加
2,000 ppm 以上	・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・肝比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 <sup>a</sup> 及び脂肪化 <sup>a</sup>	・肝比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 <sup>b</sup> ・門脈周囲性肝細胞脂肪化 <sup>a</sup>
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：2,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

<sup>b</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

表 28 肺胞上皮過形成、細気管支肺胞腺腫及び細気管支肺胞腺癌の発生頻度

性別		雄				雌			
投与群(ppm)		0	200	2,000	8,000	0	200	2,000	8,000
検査動物数		51	29	34	51	51	37	36	51
所見	肺胞上皮過形成	2 (4)	5 (17)	2 (6)	4 (8)	3 (6)	0 (0)	2 (6)	1 (2)
	細気管支肺胞腺腫	8 (16)	12 (41)	10 (29)	17 (33)	10 (20)	11 (30)	7 (19)	4 (8)
	細気管支肺胞腺癌	1 (2)	1 (3)	3 (9)	2 (4)	1 (2)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
	細気管支肺胞腺腫+ 細気管支肺胞腺癌	9 (18)	13 (45)	11 (32)	19* (37)	11 (22)	11 (30)	7 (19)	4 (8)

細気管支肺胞腺腫の発生頻度の背景データ：雄 17.6%～48.0%、雌 3.9%～16.0%

細気管支肺胞腺癌の発生頻度の背景データ：雄 3.9%～12.0%、雌 1.9%～10.0%

細気管支肺胞腺腫+細気管支肺胞腺癌の発生頻度の背景データ：雄 25.5%～50.0%、雌 5.9%～24.0%

\*：p<0.05（ログランク検定、0及び8,000 ppm 投与群間で実施）

( )内は発生頻度 (%)

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、50、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 29 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.8	5.6	16.6	56.9
		雌	3.5	7.0	20.8	69.9
	F <sub>1</sub> 世代	雄	3.6	7.1	21.2	71.8
		雌	4.3	8.7	25.8	88.2

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、親動物及び児動物ともに 300 ppm 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、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 100 ppm (P 雄 : 5.6 mg/kg 体重/日、P 雌 : 7.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 7.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 8.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、82)

表 30 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>甲状腺絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量減少(投与 4 週)</li> <li>甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞脂肪化</li> <li>肝細胞単細胞壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>甲状腺絶対<sup>a</sup>及び比重量増加</li> </ul>
	300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
	100 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	1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>肝絶対重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制<sup>a</sup></li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
	300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝比重量増加</li> </ul>
	100 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

<sup>a</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

小葉中心性肝細胞肥大及び肝重量増加について、血液生化学的検査は実施されていないため、他のラットを用いた試験で認められる用量を考慮して検体投与の影響とした。

## (2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体 : 0、20、100 及

び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1%Tween 80 含有 0.5%CMC-Na 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 500 mg/kg 体重/日投与群で脱毛が、100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（妊娠 6～9 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 6～9 日以降）が認められ、胎児では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、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、83）

### （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、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1%Tween 80 含有 0.5%CMC-Na 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で流産（2 例、妊娠 21 及び 24 日）が認められた。また、体重増加抑制（妊娠 6～18 日以降、統計学的有意差なし）、摂餌量減少（妊娠 12～15 日及び 18～21 日、統計学的有意差なし）が認められた。胎児では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、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、84）

## 1 3. 遺伝毒性試験

ピラジフルミド（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/TU）を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラット肝細胞を用いたコメット試験が実施された。

結果は表 31 に示されている。

染色体異常試験において、代謝活性化系存在下及び非存在下並びに処理時間にかかわらず、染色体の数的異常が認められたが、構造異常は認められず、また、*in vivo* で実施された小核試験を含むその他の試験の結果はいずれも陰性であったことから、ピラジフルミドは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、85～88）

表 31 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)	19.5～313 µg/プレート (-S9) 78.1～1,250 µg/プレート (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺 由来細胞(CHL/IU)	20～160 µg/mL (-S9、6 時間処理 後 17 時間で標本作製) 23～180 µg/mL (+S9、6 時間処理 後 17 時間で標本作製) 7.5～30 µg/mL (-S9、23 時間処理) 4.5～18 µg/mL (-S9、45 時間処理)	数的異常： 陽性 構造異常： 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 及び 2,000 mg/kg 体重/ 回 (24 時間間隔で 2 回強制経口投 与、最終投与 24 時間後に採取)	陰性
	コメット試験	Wistar Hannover ラット (肝細胞)(一群雌 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/ 回 (21 時間間隔で 2 回強制経口投 与、最終投与 3 時間後に採取)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

原体混在物 1 の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 32 に示されている。

復帰突然変異試験において、代謝活性化系存在下で陽性であった。*In vivo* の小核試験においては陰性であった。（参照 2、89～90）

表 32 遺伝毒性試験概要（原体混在物 1）

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>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	9.77～313 µg/プレート (-/+S9)	陽性 <sup>a</sup>
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	400、800 及び 1,600 mg/kg 体重/ 回 (24 時間間隔で 2 回強制経口投 与、最終投与 24 時間後に採取)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

<sup>a</sup>：+S9 における TA100 株で認められた。

#### 14. その他の試験

##### (1) 肝臓における発がんメカニズム試験（ラット）

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)] において、肝臓で重量増加、肝細胞肥大及び肝細胞腺

腫が認められたため、Wistar Hannover ラット（一群雌 8 匹）を用いた 1、2 又は 4 週間混餌（原体：0、1,000 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 33 参照）投与による発がんメカニズム試験が実施された。

表 33 肝臓における発がんメカニズム試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm			2,000 ppm		
投与期間（週）		1	2	4	1	2	4
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	70.3	76.9	71.9	142	144	140

各投与群で認められた肝薬物代謝酵素活性は表 34 に示されている。

肝重量は 1 週間投与では 2,000 ppm 投与群で、2 及び 4 週間投与では 1,000 ppm 以上投与群で増加を示し、小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化が認められた。

BrdU 標識指数については、いずれの投与群及び投与期間でも検体投与による影響は認められなかった。1 週間投与群を対照として測定した P450 量、EROD 及び PROD 活性は、両投与群で増加し、その程度は EROD 活性に比べて PROD 活性で顕著であった。

本試験において、主として PROD (CYP2B) の誘導が認められたことから、肝肥大及び肝細胞腺腫の発生に核内受容体 CAR の活性化が関与していることが考えられたが、CAR 活性化を介して引き起こされる細胞増殖の亢進は不明であった。（参照 2、91）

表 34 肝薬物代謝酵素活性

投与群	0 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
P-450 量 (nmol/mg 蛋白)	0.363	0.835** [2.3]	0.822** [2.3]
EROD 活性 (pmol/min/mg 蛋白)	42.4	764*** [18.0]	1,470*** [34.7]
PROD 活性 (pmol/min/mg 蛋白)	1.55	396*** [255]	285*** [184]

[ ]内の数値は対照群の値に対する比を示す。

\*\* : p<0.01、\*\*\* : p<0.001 (Dunnett 検定)

## (2) 甲状腺における発がんメカニズム試験（ラット）

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)] において、甲状腺で重量増加、ろ胞上皮細胞肥大及び過形成、コロイド変性並びにろ胞細胞腺腫及び癌が認められたため、Wistar Hannover ラット（一群雄 10 匹）を用いた 15 週間混餌（原体：0、300、1,000、及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は 16.9、55.1 及び 113 mg/kg 体重/日）投与による発がんメカニズム試験が実施された。

各投与群で認められた血中 TSH、T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> 濃度は表 35 に、肝薬物代謝酵素活性は表 36 に示されている。

2,000 ppm 投与群では甲状腺のろ胞上皮細胞肥大及びコロイド変性が、1,000 ppm 以上投与群では肝重量及び血中 TSH の増加が認められた。300 ppm 以上投与群では、肝細胞肥大及び脂肪化、甲状腺重量の増加並びに肝 P450 量及び T<sub>4</sub>-UDP-GT 活性の増加が認められた。血中 T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub>、肝 T<sub>3</sub>-UDP-GT 活性には検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、血中 TSH 及び肝 T<sub>4</sub>-UDP-GT 活性の増加が認められたことから、肝臓での甲状腺ホルモンの代謝及び排泄亢進により、TSH の分泌が増加し、TSH の刺激により甲状腺の重量増加、ろ胞上皮細胞肥大及びコロイド変性が引き起こされ、その刺激が持続することによって甲状腺にろ胞上皮細胞の過形成及び腫瘍が誘発されると考えられた。(参照 2、92)

表 35 血中 TSH、T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> 濃度

投与群		0 ppm	300 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
TSH 濃度 (ng/mL)	投与前	7.8	5.9	5.5	6.8
	2 週後	8.2 [1.1]	7.6 [1.3]	9.2 [1.7]	14.9* [2.2]
	4 週後	7.1 [0.91]	7.7 [1.3]	8.5 [1.5]	11.8** [1.7]
	8 週後	7.0 [0.90]	5.7 [0.97]	7.6 [1.4]	9.7 [1.4]
	13 週後	5.8 [0.74]	6.7 [1.1]	6.1 [1.1]	9.2** [1.4]
T <sub>3</sub> 濃度 (ng/mL)	投与前	124	110	120	171
	2 週後	246 [2.0]	263 [2.4]	194 [1.6]	198 [1.2]
	4 週後	303 [2.4]	339 [3.1]	317 [2.6]	261 [1.5]
	8 週後	259 [2.1]	292 [2.7]	278 [2.3]	262 [1.5]
	13 週後	378 [3.0]	386 [3.5]	377 [3.1]	376 [2.2]
T <sub>4</sub> 濃度 (µg/dL)	投与前	3.4	3.6	3.5	3.6
	2 週後	3.5 [1.0]	3.5 [0.97]	3.7 [1.1]	3.5 [0.97]
	4 週後	3.6 [1.1]	3.9 [1.1]	4.2* [1.2]	3.7 [1.0]
	8 週後	4.2 [1.2]	4.3 [1.2]	4.4 [1.3]	4.0 [1.1]
	13 週後	3.2 [0.94]	3.5 [0.97]	3.6 [1.0]	3.5 [0.97]

[ ]内の数値は投与前の値に対する比を示す。

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Dunnett 検定)

表 36 肝薬物代謝酵素活性

投与群	0 ppm	300 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
P-450 量 (nmol/mg 蛋白)	0.827	1.38*** [1.7]	1.54*** [1.9]	1.60*** [1.9]
T <sub>3</sub> -UDP-GT 活性 (pmol/min/mg 蛋白)	3.65	2.67 [0.73]	2.46 [0.67]	2.75 [0.75]
T <sub>4</sub> -UDP-GT 活性 (pmol/min/mg 蛋白)	32.9	52.0*** [1.6]	69.1*** [2.1]	85.5*** [2.6]

[ ]内の数値は対照群の値に対する比を示す。

\*\*\* : p<0.001 (Dunnett 検定)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ピラジフルミド」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したピラジフルミドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後 72 時間のピラジフルミドの吸収率は少なくとも 90.6%と算出された。投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄された。主な成分として、尿中では代謝物 B 及び B のグルクロン酸抱合体、糞中では未変化のピラジフルミド並びに代謝物 B 及び C、胆汁中では代謝物 B のグルクロン酸抱合体及び C のグルクロン酸抱合体が認められた。

<sup>14</sup>C で標識したピラジフルミドの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な成分は未変化のピラジフルミドであり、10%TRR を超えて認められた代謝物は、稲わらにおける B のグルコース抱合体であった。

ピラジフルミド及び代謝物 B (グルコース抱合体を含む) を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ピラジフルミドの最大残留値は、リーフレタス (茎葉) の 14.2 mg/kg、代謝物 B (グルコース抱合体を含む) の最大残留値は、はくさい (茎葉) の 0.10 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ピラジフルミド投与による影響は主に肝臓 (肝細胞単細胞壊死等)、甲状腺 (ろ胞上皮細胞肥大等) に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び甲状腺ろ胞細胞癌、雌で肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序はいずれも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。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B のグルコース抱合体が認められたが、代謝物 B はラットにおいても認められることから、農産物中の暴露評価対象物質をピラジフルミド (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 37 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.15 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 0.021 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、ピラジフルミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

ADI (ADI 設定根拠資料) (動物種)	0.021 mg/kg 体重/日 慢性毒性/発がん性併合試験 ラット
------------------------------	--

(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.15 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

表 37 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 <sup>1)</sup>
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	雄：0、100、500、 5,000/2,000 ppm 雌：0、100、500、 2,000 ppm ----- 雄：0、7.1、36.2、 435/151 雌：0、8.6、41.9、 172	雄：7.1 雌：8.6	雄：36.2 雌：41.9	雌雄：肝絶対及び 比重量増加等
	2 年間慢性毒性/ 発がん性併合 試験	0、50、100、300、 1,000 ppm ----- 雄：0、2.15、4.34、 13.3、45.7 雌：0、2.88、5.72、 18.1、66.3	雄：2.15 雌：2.88	雄：4.34 雌：5.72	雄：小葉中心性肝 細胞肥大及び脂 肪化等 雌：腎皮質尿管 上皮細胞色素沈 着等  (雄：甲状腺ろ胞細 胞腺腫及びろ胞 細胞癌の発生頻 度増加 雌：肝細胞腺腫の 発生頻度の増加)
	2 世代繁殖試験	0、50、100、300、 1,000 ppm ----- P 雄：0、2.8、5.6、 16.6、56.9 P 雌：0、3.5、7.0、 20.8、69.9 F <sub>1</sub> 雄：0、3.6、7.1、 21.2、71.8 F <sub>1</sub> 雌：0、4.3、8.7、 25.8、88.2	親動物及び児動 物 P 雄：5.6 P 雌：7.0 F <sub>1</sub> 雄：7.1 F <sub>1</sub> 雌：8.7	親動物及び児動 物 P 雄：16.6 P 雌：20.8 F <sub>1</sub> 雄：21.2 F <sub>1</sub> 雌：25.8	親動物及び児動 物 P 雌雄及び F <sub>1</sub> 雌 雄：小葉中心性肝 細胞肥大等  (繁殖能に対する 影響は認められ ない)
	発生毒性試験	0、20、100、500	母動物：20 胎児：500	母動物：100 胎児：-	母動物：体重増加 抑制及び摂餌量 減少 胎児：毒性所見な し  (催奇形性は認め られない)
マウス	78 週間 発がん性試験	0、200、2,000、8,000 ppm ----- 雄：0、21、227、905 雌：0、25、251、1,030	雄：21 雌：25	雄：227 雌：251	雌雄：び慢性肝細 胞肥大及び肝細 胞脂肪化等  (発がん性は認め

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 <sup>1)</sup>
					られない)
ウサギ	発生毒性試験	0、10、30、100	母動物：30 胎児：100	母動物：100 胎児：－	母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少等 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	雄：0、200、1,000、10,000/5,000 ppm 雌：0、200、1,000、10,000 ppm	雄：29.1 雌：30.9	雄：167 雌：320	雌雄：肝細胞単細胞壊死等
	1年間慢性毒性試験	雄：0、5.99、29.1、167 雌：0、6.16、30.9、320	雄：28.3 雌：27.6	雄：50.8 雌：47.6	雌雄：肝細胞単細胞壊死等
ADI			NOAEL：2.15 SF：100 ADI：0.021		
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：最小毒性量は設定できなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	NNF-0721-4'-OH (BC-01)	<i>N</i> -(3',4'-difluoro-5-hydroxybiphenyl-2-yl)- 3-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide
C	NNF-0721-3'-OH (BC-03)	<i>N</i> -(3',4'-difluoro-6-hydroxybiphenyl-2-yl)- 3-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide
D	NNF-0721-6'-OH (BC-04)	<i>N</i> -(3',4'-difluoro-3-hydroxybiphenyl-2-yl)- 3-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide
E	NNF-0721-3',4'-OH (BC-05)	<i>N</i> -(3',4'-difluoro-5,6-dihydroxybiphenyl-2-yl)- 3-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide
F	NNF-0721-5-OH (BC-06)	<i>N</i> -(3',4'-difluorobiphenyl-2-yl)-5-hydroxy- 3-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide
G	NNF-0721-6-OH (BC-07)	<i>N</i> -(3',4'-difluorobiphenyl-2-yl)-6-hydroxy- 3-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide
H	NNF-0721-acid (BC-09)	3-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxylic acid
I	NNF-0721-amide (BC-10)	3-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide
J	NNF-0721-4',6'-OH (BC-11)	<i>N</i> -(3',4'-difluoro-3,5-dihydroxybiphenyl-2-yl)- 3-(trifluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide
K	NNF-0721-oxamic acid (BC-12)	2-[(3',4'-difluorobiphenyl-2-yl)amino]-2-oxoacetic acid
原体混在物 1	—	—

<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	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
Ca	カルシウム
CAR	恒常性アンドロスタン受容体の同義語 ( <u>constitutively active receptor</u> )
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC-Na	カルボキシメチルセルロースナトリウム
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
EROD	エトキシレゾルフィン <b>O</b> -デエチラーゼ
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP) ]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
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) ]
K	カリウム
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
P450	チトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゾルフィン <b>O</b> -デペンチラーゼ
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>3</sub> -UDP-GT	androsterone を基質とするウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ (T <sub>3</sub> のグルクロン酸抱合を反映)
T <sub>4</sub>	サイロキシン
T <sub>4</sub> -UDP-GT	4-nitrophenol を基質とするウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ (T <sub>4</sub> のグルクロン酸抱合を反映)
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
TLC	薄層クロマトグラフ
TP	総蛋白質
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
Ure	尿素
TSH	甲状腺刺激ホルモン

<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 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 <sup>a</sup> (mg/kg)	
					ピラジフル ミド	代謝物 B <sup>b</sup>
あずき (露地) (乾燥子実) 2013年	1	174	3	1	0.07	<0.01
				3	0.06	<0.01
				7	0.01	<0.01
あずき (露地) (乾燥子実) 2014年	1	177	3	1	0.03	<0.01
				3	0.02	<0.01
				7	0.02	<0.01
あずき (露地) (乾燥子実) 2013年	1	176	3	1	0.04	<0.01
				3	0.02	<0.01
				7	0.01	<0.01
いんげんまめ (露地) (乾燥種子) 2013年	1	167	3	1	0.02	<0.01
				3	0.02	<0.01
				7	0.04	<0.01
いんげんまめ (露地) (乾燥種子) 2013年	1	177	3	1	0.04	<0.01
				3	0.04	<0.01
				7	0.08	<0.01
いんげんまめ (露地) (乾燥種子) 2014年	1	175	3	1	0.02	<0.01
				3	0.03	<0.01
				7	0.10	<0.01
				14	0.10	<0.01
				28	0.04	<0.01
はくさい (露地) (茎葉) 2013年	1	250	3	1	0.40	<0.01
				3	0.59	0.02
				7	0.28	0.02
				21	0.06	<0.01
はくさい (露地) (茎葉) 2013年	1	250~ 267	3	1	0.28	0.06
				3	0.18	0.04
				7	0.24	0.10
				21	0.08	0.08
はくさい (露地) (茎葉) 2013年	1	267	3	1	0.62	0.02
				3	0.58	0.03
				7	0.29	0.02
				21	0.03	0.01
はくさい (露地) (茎葉) 2013年	1	260	3	1	0.84	<0.01
				3	0.67	<0.01
				7	0.19	<0.01
				21	0.04	<0.01
はくさい (露地) (茎葉) 2014年	1	257	3	1	0.22	<0.01
				3	0.19	<0.01
				7	0.17	<0.01
				21	0.02	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 <sup>a</sup> (mg/kg)	
					ピラジフル ミド	代謝物 B <sup>b</sup>
はくさい (露地) (茎葉) 2014年	1	260	3	1 3 7 21	0.08 0.10 0.03 0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
キャベツ (露地) (葉球) 2013年	1	250	3	1 3 7 21	0.34 0.53 0.12 0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
キャベツ (露地) (葉球) 2013年	1	247~ 267	3	1 3 7 21	1.55 1.46 1.46 0.03	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
キャベツ (露地) (葉球) 2013年	1	248~ 256	3	1 3 7 21	0.15 0.06 0.02 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
キャベツ (露地) (葉球) 2013年	1	250	3	1 3 7 21	0.88 0.72 0.70 0.13	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
キャベツ (露地) (葉球) 2014年	1	244~ 259	3	1 3 7 21	0.80 0.38 0.08 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
キャベツ (露地) (葉球) 2014年	1	250~ 262	3	1 3 7 21	0.07 0.06 0.02 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
ブロッコリー (露地) (花蕾) 2013年	1	208~ 242	3	1 3 7 21 28	0.93 0.32 0.18 0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
ブロッコリー (露地) (花蕾) 2014年	1	220~ 229	3	1 3 7 14 28	1.41 1.60 1.63 0.12 <0.01	<0.01 <0.01 0.01 <0.01 <0.01
ブロッコリー (露地) (花蕾) 2013年	1	250	3	1 3 7 21 28	0.18 0.34 0.19 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
レタス (施設) (茎葉) 2013年	1	240~ 250	3	1 3 7 21	6.28 5.24 3.76 0.40	<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 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 <sup>a</sup> (mg/kg)	
					ピラジフル ミド	代謝物 B <sup>b</sup>
レタス (施設) (茎葉) 2013年	1	250~ 261	3	1 3 7 21	0.76 0.70 0.62 0.02	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
レタス (施設) (茎葉) 2013年	1	249~ 251	3	1 3 7 21	3.06 2.02 2.06 0.14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
レタス (施設) (茎葉) 2013年	1	240	3	1 3 7 21	0.92 0.92 0.53 0.04	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
レタス (施設) (茎葉) 2014年	1	236~ 238	3	1 3 7 21	2.02 1.98 1.73 0.09	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
レタス (施設) (茎葉) 2014年	1	250	3	1 3 7 21	2.17 1.72 0.52 0.02	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
サラダ菜 (施設) (茎葉) 2013年	1	187.5	3	1 3 7 21	6.42 9.14 2.55 0.14	0.03 0.02 0.01 0.02
サラダ菜 (施設) (茎葉) 2013年	1	200	3	1 3 7 21	10.8 9.30 2.91 0.10	0.05 0.04 0.03 0.01
リーフレタス (施設) (茎葉) 2013年	1	200	3	1 3 7 21	5.61 4.46 2.32 <0.01	<0.01 0.01 <0.01 <0.01
リーフレタス (施設) (茎葉) 2013年	1	200	3	1 3 7 21	14.2 10.8 5.58 0.05	0.04 0.03 0.02 <0.01
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2013年	1	198	3	1 3 7 21	0.02 0.03 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2013年		190	3	1 3 7 21	0.12 0.02 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
たまねぎ (露地)	1	191	3	1 3	0.03 <0.01	<0.01 <0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 <sup>a</sup> (mg/kg)	
					ピラジフル ミド	代謝物 B <sup>b</sup>
(鱗茎) 2013年				7 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2013年	1	188	3	1 3 7 21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2014年	1	191	3	1 3 7 21	0.02 0.01 0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2014年	1	190	3	1 3 7 21	0.01 0.02 0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
ねぎ (露地) (茎葉) 2013年	1	180	3	1 3 7 21	0.47 0.64 0.48 0.11	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
ねぎ (露地) (茎葉) 2013年	1	180	3	1 3 7 21	0.62 0.44 0.30 0.14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
ねぎ (露地) (茎葉) 2013年	1	170	3	1 3 7 21	1.50 1.17 <sup>c</sup> 0.37 0.22	<0.01 <0.01 <0.01 0.01
ねぎ (露地) (茎葉) 2013年	1	158	3	1 3 7 21	0.80 1.18 0.72 0.38	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
ねぎ (露地) (茎葉) 2014年	1	180	3	1 3 7 21	0.66 0.59 0.42 0.02	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
ねぎ (露地) (茎葉) 2014年	1	171	3	1 3 7 21	2.90 2.07 0.49 0.06	<0.01 <0.01 0.01 <0.01
ミニトマト (施設) (果実) 2013年	1	259	3	1 3 7 21	0.91 0.83 0.82 0.47	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
ミニトマト (施設) (果実) 2013年	1	278	3	1 3 7 21	0.55 0.53 0.34 0.24	<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 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 <sup>a</sup> (mg/kg)	
					ピラジフル ミド	代謝物 B <sup>b</sup>
ミニトマト (施設) (果実) 2013年	1	263	3	1 3 7 21	0.58 0.37 0.40 0.37	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
ミニトマト (施設) (果実) 2014年	1	259	3	1 3 7 21	0.92 0.94 0.72 0.32	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
ミニトマト (施設) (果実) 2014年	1	250	3	1 3 7 21	0.50 0.48 0.51 0.24	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
ミニトマト (施設) (果実) 2014年	1	264	3	1 3 7 21	0.55 0.47 0.47 0.51	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
ピーマン (施設) (果実) 2013年	1	259	3	1 3 7 21	0.98 0.66 0.54 0.08	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
ピーマン (施設) (果実) 2013年	1	280	3	1 3 7 21	1.04 0.84 0.50 0.16	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
ピーマン (施設) (果実) 2014年	1	265	3	1 3 7 21	2.20 2.24 1.12 0.72	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
なす (施設) (果実) 2013年	1	285	3	1 3 7 21	0.27 0.18 0.02 0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
なす (施設) (果実) 2013年	1	296	3	1 3 7 21	0.16 0.12 0.03 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
なす (施設) (果実) 2013年	1	300	3	1 3 7 21	0.38 0.11 0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
なす (施設) (果実) 2013年	1	258	3	1 3 7 21	0.44 0.30 0.14 0.02	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
なす (施設)	1	260	3	1	0.28	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 <sup>a</sup> (mg/kg)	
					ピラジフル ミド	代謝物 B <sup>b</sup>
(果実) 2014年						
なす (施設) (果実) 2014年	1	280	3	1	0.30	<0.01
きゅうり (施設) (果実) 2013年	1	296	3	1 3 7 21	0.25 0.14 0.06 0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
きゅうり (施設) (果実) 2013年	1	267~ 281	3	1 3 7 21	0.32 0.16 0.06 0.02	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
きゅうり (施設) (果実) 2013年	1	290	3	1 3 7 21	0.16 0.10 0.04 0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
きゅうり (施設) (果実) 2013年	1	277	3	1 3 7 21	0.36 0.16 0.06 0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
きゅうり (施設) (果実) 2014年	1	250	3	1	0.24	<0.01
きゅうり (施設) (果実) 2014年	1	275	3	1	0.34	<0.01
すいか (施設) [果肉(果皮を除去したもの)] 2013年	1	250	3	1 3 7 21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
すいか (施設) [果肉(果皮を除去したもの)] 2013年	1	261~ 276	3	1 3 7 21	<0.01 <0.01 <0.01 0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
すいか (施設) [果肉(果皮を除去したもの)] 2013年	1	278	3	1 3 7 21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
すいか (施設) [果肉(果皮を除去したもの)] 2013年	1	256~ 267	3	1 3 7 21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<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 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 <sup>a</sup> (mg/kg)	
					ピラジフル ミド	代謝物 B <sup>b</sup>
すいか (施設) [果肉(果皮を除去したもの)] 2014年	1	280	3	1 3 7 21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
すいか (施設) [果肉(果皮を除去したもの)] 2014年	1	260	3	1 3 7 21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
すいか (施設) [果実(果皮を含む)] 2013年	1	250	3	1 3 7 21	0.08 0.14 0.09 0.05	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
すいか (施設) [果実(果皮を含む)] 2013年	1	261~ 276	3	1 3 7 21	0.34 0.25 0.22 0.08	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
すいか (施設) [果実(果皮を含む)] 2013年	1	278	3	1 3 7 21	0.30 0.25 0.16 0.15	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
すいか (施設) [果実(果皮を含む)] 2013年	1	256~ 267	3	1 3 7 21	0.23 0.17 0.24 0.10	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
すいか (施設) [果実(果皮を含む)] 2014年	1	280	3	1 3 7 21	0.39 0.40 0.33 0.12	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
すいか (施設) [果実(果皮を含む)] 2014年	1	260	3	1 3 7 21	0.08 0.08 0.08 0.04	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
メロン (施設) [果肉(果皮を除去したもの)] 2013年	1	228~ 229	3	1 3 7 21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
メロン (施設) [果肉(果皮を除去したもの)] 2013年	1	243	3	1 3 7 21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
メロン (施設) [果肉(果皮を除去したもの)] 2013年	1	219~ 220	3	1 3 7 21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
メロン (施設)	1	228~ 229	3	1 3	0.18 0.26	<0.01 <0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 <sup>a</sup> (mg/kg)	
					ピラジフル ミド	代謝物 B <sup>b</sup>
[果実(果皮を含む)] 2013年				7 21	0.28 0.14	<0.01 <0.01
メロン (施設) [果実(果皮を含む)] 2013年	1	243	3	1 3 7 21	0.28 0.40 0.60 0.20	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
メロン (施設) [果実(果皮を含む)] 2013年	1	219~ 220	3	1 3 7 21	0.18 0.16 0.16 0.15	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
にがうり (施設) (果実) 2013年	1	257	3	1 3 7 21	0.34 0.18 0.18 0.03	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
にがうり (施設) (果実) 2013年	1	256	3	1 3 7 18	0.16 0.22 0.08 0.02	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
さやえんどう (施設) (さや) 2013年	1	200	3	1 3 7 21	2.57 2.12 1.31 0.12	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
さやえんどう (施設) (さや) 2013年	1	198	3	1 3 7 21	0.98 0.85 0.63 0.15	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
さやいんげん (施設) (さや) 2013年	1	163	3	1 3 7 21	1.01 0.70 0.64 0.14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
さやいんげん (施設) (さや) 2013年	1	167	3	1 3 7 21	1.14 0.88 0.50 0.05	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
さやいんげん (施設) (さや) 2014年	1	169	3	1 3 7 21	1.66 1.44 0.73 0.14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
えだまめ (露地) (さや) 2013年	1	160	3	1 3 7 14	0.56 0.50 0.53 0.42	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
えだまめ (露地) (さや) 2013年	1	150	3	1 3 7 14	4.82 3.26 1.79 0.94	<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 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 <sup>a</sup> (mg/kg)	
					ピラジフル ミド	代謝物 B <sup>b</sup>
えだまめ (露地) (さや) 2013年	1	163	3	1	0.50	<0.01
				3	0.52	<0.01
				7	0.22	<0.01
				14	0.16	<0.01
温州みかん (施設・無袋) (果肉) 2012年	1	525	2	7	<0.01	<0.01
				14	0.02	<0.01
				28	<0.01	<0.01
温州みかん (施設・無袋) (果肉) 2012年	1	525	2	7	0.02	<0.01
				14	0.01	<0.01
				28	0.02	<0.01
温州みかん (施設・無袋) (果肉) 2013年	1	469	2	7	0.02	<0.01
				14	0.02	<0.01
				28	0.02	<0.01
温州みかん (施設・無袋) (果肉) 2013年	1	431	2	7	0.04	<0.01
				14	0.03	<0.01
				28	0.03	<0.01
温州みかん (施設・無袋) (果肉) 2013年	1	450	2	7	0.01	<0.01
				14	0.02	<0.01
				28	<0.01	<0.01
温州みかん (施設・無袋) (果肉) 2013年	1	455	2	7	0.01	<0.01
				14	0.02	<0.01
				28	0.01	<0.01
温州みかん (施設・無袋) (果皮) 2012年	1	525	2	7	4.54	<0.01
				14	4.30	<0.01
				28	4.88	<0.01
温州みかん (施設・無袋) (果皮) 2012年	1	525	2	7	1.98	<0.01
				14	1.98	<0.01
				28	1.82	<0.01
温州みかん (施設・無袋) (果皮) 2013年	1	469	2	7	3.25	<0.01
				14	2.78	<0.01
				28	3.41	<0.01
温州みかん (施設・無袋) (果皮) 2013年	1	431	2	7	2.02	<0.01
				14	1.93	<0.01
				28	2.34	<0.01
温州みかん (施設・無袋)	1	450	2	7	2.32	<0.01
				14	2.00	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 <sup>a</sup> (mg/kg)	
					ピラジフル ミド	代謝物 B <sup>b</sup>
(果皮) 2013年				28	2.22	<0.01
温州みかん (施設・無袋) (果皮) 2013年	1	455	2	7 14 28	2.66 2.80 1.57	<0.01 <0.01 <0.01
なつみかん (露地) (果実全体) 2013年	1	445	2	7 14 28	0.36 0.38 0.36	<0.01 <0.01 <0.01
なつみかん (露地) (果実全体) 2014年	1	439	2	7 14 28	0.66 0.61 0.52	<0.01 <0.01 <0.01
なつみかん (露地) (果実全体) 2014年	1	443	2	7 14 28	0.46 0.42 0.36	<0.01 <0.01 <0.01
かぼす (露地・無袋) (果実全体) 2013年	1	480	2	7 14 28	0.56 0.22 0.18	<0.01 <0.01 <0.01
すだち (露地・無袋) (果実全体) 2013年	1	375	2	7 14 28	0.20 0.15 0.09	<0.01 <0.01 <0.01
りんご (露地・無袋) [果実(花おち、しん及び果梗の 基部を除去したもの)] 2012年	1	375	2	1 3 7 21	0.20 0.16 0.18 0.26	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
りんご (露地・無袋) (花おち、しん及び果梗の基部) 2012年	1	375	2	1 3 7 21	0.20 0.19 0.19 0.14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
りんご (露地・無袋) (果実全体) <sup>d</sup> 2012年	1	375	2	1 3 7 21	0.20 0.16 0.18 0.25	— — — —
りんご (露地・無袋) [果実(花おち、しん及び果梗の 基部を除去したもの)] 2012年	1	375	2	1 3 7 21	0.28 0.24 0.30 0.06	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
りんご (露地・無袋)	1	375	2	1 3	0.40 0.46	<0.01 <0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 <sup>a</sup> (mg/kg)	
					ピラジフル ミド	代謝物 B <sup>b</sup>
(花おち、しん及び果梗の基部) 2012年				7 21	0.26 0.12	<0.01 <0.01
りんご (露地・無袋) (果実全体) <sup>d</sup> 2012年	1	375	2	1 3 7 21	0.29 0.26 0.29 0.07	— — — —
りんご (露地・無袋) [果実(果梗を除去したもの)] 2013年	1	338	2	1 3 7 21	0.34 0.33 0.36 0.21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
りんご (露地・無袋) [果実(果梗を除去したもの)] 2013年	1	313	2	1 3 7 21	0.42 0.43 0.46 0.38	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
りんご (露地・無袋) [果実(果梗を除去したもの)] 2013年	1	322	2	1 3 7 21	0.23 0.20 0.22 0.11	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
りんご (露地・無袋) [果実(果梗を除去したもの)] 2013年	1	375	2	1 3 7 21	0.28 0.12 0.12 0.06	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
日本なし (露地・無袋) [果実(花おち、しん及び果梗の 基部を除去したもの)] 2012年	1	375	2	1 3 7 21	0.34 0.30 0.24 0.12	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
日本なし (露地・無袋) (花おち、しん及び果梗の基部) 2012年	1	375	2	1 3 7 21	0.39 0.34 0.28 0.20	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
日本なし (露地・無袋) (果実全体) <sup>d</sup> 2012年	1	375	2	1 3 7 21	0.35 0.30 0.24 0.13	— — — —
日本なし (露地・無袋) [果実(花おち、しん及び果梗の 基部を除去したもの)] 2012年	1	375~ 376	2	1 3 7 21	0.30 0.36 0.38 0.20	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
日本なし (露地・無袋) (花おち、しん及び果梗の基部) 2012年	1	375~ 376	2	1 3 7 21	0.58 0.26 0.48 0.30	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
日本なし (露地・無袋)	1	375~ 376	2	1 3	0.34 0.35	— —

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 <sup>a</sup> (mg/kg)	
					ピラジフル ミド	代謝物 B <sup>b</sup>
(果実全体) <sup>d</sup> 2012年				7 21	0.39 0.21	— —
日本なし (露地・無袋) [果実(果梗を除去したもの)] 2013年	1	360	2	1 3 7 21	0.24 0.27 0.16 0.13	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
日本なし (露地・無袋) [果実(果梗を除去したもの)] 2013年	1	350	2	1 3 7 21	0.46 0.36 0.38 0.25	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
日本なし (露地・無袋) [果実(果梗を除去したもの)] 2013年	1	300	2	1 3 7 21	0.36 0.34 0.35 0.26	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
日本なし (露地・無袋) [果実(果梗を除去したもの)] 2013年	1	323	2	1 3 7 21	0.32 0.43 0.38 0.26	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
もも (露地・無袋) (果肉) 2013年	1	238	2	1 3 7 21 28	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
もも (露地・無袋) (果肉) 2013年	1	250	2	1 3 7 21 28	<0.01 <0.01 <0.01 0.02 0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
もも (露地・無袋) (果肉) 2013年	1	263	2	1 3 7 21 28	0.03 0.02 0.02 0.02 0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
もも (露地・無袋) [果実(果皮を含む)] 2013年	1	238	2	1 3 7 21 28	0.29 0.26 0.24 0.14 0.14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
もも (露地・無袋) [果実(果皮を含む)] 2013年	1	250	2	1 3 7 21 28	0.32 0.24 0.16 0.19 0.12	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
もも (露地・無袋) [果実(果皮を含む)] 2013年	1	263	2	1 3 7 21 28	1.00 0.55 0.33 0.26 0.03	<0.01 <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 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 <sup>a</sup> (mg/kg)	
					ピラジフル ミド	代謝物 B <sup>b</sup>
ネクタリン (露地・無袋) (果実) 2013年	1	281	2	1 3 7 21	0.20 0.38 0.24 0.20	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
ネクタリン (露地・無袋) (果実) 2013年	1	285	2	1 3 7 21	0.88 0.92 0.69 0.66	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
すもも (露地・無袋) (果実) 2013年	1	300	2	1 3 7 21	0.04 0.05 0.02 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
すもも (露地・無袋) (果実) 2013年	1	263~ 278	2	1 3 7 21	0.26 0.16 0.10 0.10	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
うめ (露地・無袋) (果実) 2013年	1	250	2	1 3 7 21	0.58 0.54 0.41 0.30	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
うめ (露地・無袋) (果実) 2013年	1	225	2	1 3 7 21	0.74 0.68 0.68 0.80	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
うめ (露地・無袋) (果実) 2013年	1	263	2	1 3 7 21	1.38 0.74 0.61 0.44	<0.01 <0.01 <0.01 0.03
おうとう (施設・無袋) (果実) 2013年	1	366	2	1 3 7 21	0.47 0.42 0.60 0.52	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
おうとう (施設・無袋) (果実) 2013年	1	338	2	1 3 7 21	1.15 1.11 0.75 0.30	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
いちご (施設) (果実) 2014年	1	169	3	1 3 7 21	1.36 1.06 0.69 0.44	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
いちご (施設) (果実) 2014年	1	169	3	1 3 7 21	0.78 0.72 0.69 0.20	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
いちご (施設)	1	166	3	1 3	0.40 0.24	<0.01 <0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 <sup>a</sup> (mg/kg)	
					ピラジフル ミド	代謝物 B <sup>b</sup>
(果実) 2014年				7 21	0.26 0.05	<0.01 <0.01
ぶどう (施設・無袋) (果実) 2013年	1	260	2	7 14 28	0.32 0.48 0.40	<0.01 <0.01 <0.01
ぶどう (施設・無袋) (果実) 2013年	1	250	2	7 14 28	0.64 0.54 0.92	<0.01 <0.01 <0.01
ぶどう (施設・無袋) (果実) 2013年	1	240	2	7 14 28	0.28 0.32 0.41	<0.01 <0.01 <0.01
ぶどう (施設・無袋) (果実) 2014年	1	250	2	7 14 28 42 49	0.52 0.35 0.57 0.40 0.43	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
ぶどう (施設・無袋) (果実) 2014年	1	238	2	7 14 28 42 49	0.92 0.78 0.98 0.50 0.40	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
かき (露地・無袋) (果実) 2012年	1	375	2	1 3 7 21	0.20 0.13 0.13 0.12	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
かき (露地・無袋) (果実) 2012年	1	375	2	1 3 7 21	0.22 0.18 0.24 0.16	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
かき (露地・無袋) (果実) 2013年	1	315	2	1 3 7 21	0.30 0.26 0.20 0.21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
かき (露地・無袋) (果実) 2013年	1	300	2	1 3 7 21	0.14 0.08 0.06 0.08	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
かき (露地・無袋) (果実) 2013年	1	316	2	1 3 7 21	0.14 0.27 0.29 0.18	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
かき (露地・無袋) (果実)	1	300	2	1 3 7	0.26 0.27 0.18	<0.01 <0.01 <0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 <sup>a</sup> (mg/kg)	
					ピラジフル ミド	代謝物 B <sup>b</sup>
2013 年				21	0.24	<0.01

— : 計算されず

ピラジフルミドは全てフロアブル剤を使用した。

a : 残留値は、同一試料を 2~4 回分析した値の平均値として示している。

b : グルコース抱合体を含む。ピラジフルミドに換算した値 (換算係数 0.96)。

c : 相対標準偏差の許容基準を上回ったことによる参考値

d : 計算値

<別紙4：推定摂取量>

作物名等	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児（1～6歳） (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者（65歳以上） (体重：56.1 kg)	
		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)
小豆類	0.10	2.4	0.17	0.8	0.06	0.8	0.06	3.9	0.27
はくさい	0.84	17.7	14.9	5.1	4.28	16.6	13.9	21.6	18.1
キャベツ	1.55	24.1	37.4	11.6	18.0	19.0	29.5	23.8	36.9
ブロッコリー	1.63	5.2	8.48	3.3	5.38	5.5	8.97	5.7	9.29
レタス	14.2	9.6	136	4.4	62.5	11.4	162	9.2	131
たまねぎ	0.12	31.2	3.74	22.6	2.71	35.3	4.24	27.8	3.34
ねぎ	2.90	9.4	27.3	3.7	10.7	6.8	19.7	10.7	31.0
トマト	0.94	32.1	30.2	19.0	17.9	32.0	30.1	36.6	34.4
ピーマン	2.24	4.8	10.8	2.2	4.93	7.6	17.0	4.9	11.0
なす	0.44	12.0	5.28	2.1	0.92	10.0	4.40	17.1	7.52
きゅうり	0.36	20.7	7.45	9.6	3.46	14.2	5.11	25.6	9.22
すいか	0.01	7.6	0.08	5.5	0.06	14.4	0.14	11.3	0.11
その他のうり科 野菜	0.34	2.7	0.92	1.2	0.41	0.6	0.20	3.4	1.16
未成熟えんどう	2.57	1.6	4.11	0.5	1.29	0.2	0.51	2.4	6.17
未成熟いんげん	1.66	2.4	3.98	1.1	1.83	0.1	0.17	3.2	5.31
えだまめ	4.82	1.7	8.19	1.0	4.82	0.6	2.89	2.7	13.0
みかん	0.04	17.8	0.71	16.4	0.66	0.6	0.02	26.2	1.05
なつみかんの果実 全体	0.66	1.3	0.86	0.7	0.46	4.8	3.17	2.1	1.39
その他のかんきつ 類果実	0.56	5.9	3.30	2.7	1.51	2.5	1.40	9.5	5.32
りんご	0.46	24.2	11.1	30.9	14.2	18.8	8.65	32.4	14.9
日本なし	0.46	6.4	2.94	3.4	1.56	9.1	4.19	7.8	3.59
もも	0.03	3.4	0.10	3.7	0.11	5.3	0.16	4.4	0.13
ネクタリン	0.92	0.1	0.09	0.1	0.09	0.1	0.09	0.1	0.09
すもも	0.26	1.1	0.29	0.7	0.18	0.6	0.16	1.1	0.29
うめ	1.38	1.4	1.93	0.3	0.41	0.6	0.83	1.8	2.48
おうとう	1.15	0.4	0.46	0.7	0.81	0.1	0.12	0.3	0.35
いちご	1.36	5.4	7.34	7.8	10.6	5.2	7.07	5.9	8.02
ぶどう	0.98	8.7	8.53	8.2	8.04	20.2	19.8	9.0	8.82
かき	0.30	9.9	2.97	1.7	0.51	3.9	1.17	18.2	5.46
その他のスパイス	4.88	0.1	0.49	0.1	0.49	0.1	0.49	0.2	0.98
合計			340		179		346		370

- ・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うち、ピラジフルミドの最大の平均残留値を用いた（参照 別紙3）。
- ・「ff」：平成17年～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照93）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたピラジフルミドの推定摂取量
- ・小豆類については、あずき及びいんげんまめのうち、残留値の高いいんげんまめの値を用いた。
- ・レタスについては、レタス、サラダ菜及びリーフレタスのうち、残留値の高いリーフレタスの値を用いた。

- トマトについては、ミニトマトの値を用いた。
- メロン類果実については、メロンの全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算には用いなかった。
- その他のうり科野菜については、にがうりの値を用いた。
- その他のかんきつ類果実については、かぼす及びすだちのうち、残留値の高いかぼすの値を用いた。
- その他のスパイスについては、みかんの皮の値を用いた。

<参照>

1. 食品健康影響評価について（平成 28 年 10 月 11 日付け厚生労働省発食 1011 第 5 号）
2. 試験成績の概要及び考察、ピラジフルミド：日本農薬株式会社、2016 年、一部公表
3. Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [pyrazinyl-5(6)-<sup>14</sup>C]NNF-0721 Following a Single Oral Administration to Male and Female Rats. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center, 2014 年、未公表
4. Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [aniline-U-<sup>14</sup>C]NNF-0721 Following a Single Oral Administration to Male and Female Rats. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center, 2014 年、未公表
5. Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [difluorophenyl-U-<sup>14</sup>C]NNF-0721 Following a Single Oral Administration to Male and Female Rats. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center, 2015 年、未公表
6. Biliary Excretion Study of NNF-0721 Following a Single Oral Administration to Rats. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center, 2014 年、未公表
7. *In Vitro* Metabolism Study of NNF-0721. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center, 2015 年、未公表
8. Metabolism Study of NNF-0721 in Paddy Rice. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center, 2015 年、未公表
9. Metabolic Fate in Lettuce. (GLP 準拠): The Institute of Environmental Toxicology, 2013 年、未公表
10. Metabolism Study of NNF-0721 in Cherry Tomato. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center, 2014 年、未公表
11. Aerobic soil metabolism of NNF-0721. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center, 2015 年、未公表
12. Adsorption/desorption of NNF-0721 on soil. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center, 2014 年、未公表
13. NNF-0721 の加水分解動態試験 (GLP 準拠): 日本農薬株式会社総合研究所、2015 年、未公表
14. Photodegradation of NNF-0721 in buffer solution. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center, 2015 年、未公表
15. NNF-0721 の自然水中光分解動態試験 (GLP 準拠): 日本農薬株式会社総合研究所、2014 年、未公表

16. 土壌残留分析結果報告書(畑地ほ場): 一般社団法人日本植物防疫協会、2013年、未公表
17. NNF-0721 フロアブル 20 あずき作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
18. NNF-0721 フロアブル 20 処理におけるいんげんまめ中の NNF-0721 及び NNF-0721-4'-OH (抱合体を含む) の残留分析試験: 日本エコテック株式会社、2014年、未公表
19. NNF-0721 フロアブル 20 いんげんまめ作物残留分析試験: 日本エコテック株式会社、2015年、未公表
20. NNF-0721 フロアブル 20 はくさい作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
21. NNF-0721 フロアブル 20 はくさい作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
22. NNF-0721 フロアブル 20 キャベツ作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
23. NNF-0721 フロアブル 20 キャベツ作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
24. NNF-0721 フロアブル 20 ブロッコリー作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
25. NNF-0721 フロアブル 20 結球レタス作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
26. NNF-0721 フロアブル 20 結球レタス作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
27. NNF-0721 フロアブル 20 処理におけるサラダ菜中の NNF-0721 及び NNF-0721-4'-OH (抱合体を含む) の残留分析試験: 日本エコテック株式会社、2014年、未公表
28. NNF-0721 フロアブル 20 処理におけるリーフレタス中の NNF-0721 及び NNF-0721-4'-OH (抱合体を含む) の残留分析試験: 日本エコテック株式会社、2014年、未公表
29. NNF-0721 フロアブル 20 たまねぎ作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
30. NNF-0721 フロアブル 20 たまねぎ作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
31. NNF-0721 フロアブル 20 ねぎ作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
32. NNF-0721 フロアブル 20 ねぎ作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
33. NNF-0721 フロアブル 20 ミニトマト作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日

- 本植物防疫協会、2014年、未公表
34. NNF-0721 フロアブル 20 ミニトマト作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
  35. NNF-0721 フロアブル 20 ピーマン作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
  36. NNF-0721 フロアブル 20 なす作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
  37. NNF-0721 フロアブル 20 なす作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
  38. NNF-0721 フロアブル 20 きゅうり作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
  39. NNF-0721 フロアブル 20 きゅうり作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
  40. NNF-0721 フロアブル 20 すいか作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
  41. NNF-0721 フロアブル 20 すいか作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
  42. NNF-0721 フロアブル 20 メロン作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
  43. NNF-0721 フロアブル 20 処理におけるにがうり中の NNF-0721 及び NNF-0721-4'-OH (抱合体を含む) の残留分析試験: 日本エコテック株式会社、2014年、未公表
  44. NNF-0721 フロアブル 20 処理におけるさやえんどう中の NNF-0721 及び NNF-0721-4'-OH (抱合体を含む) の残留分析試験: 日本エコテック株式会社、2014年、未公表
  45. NNF-0721 フロアブル 20 さやいんげん作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
  46. NNF-0721 フロアブル 20 えだまめ作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
  47. NNF-0721 フロアブル 15 温州みかん作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2013年、未公表
  48. NNF-0721 フロアブル 15 温州みかん作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
  49. NNF-0721 フロアブル 15 なつみかん作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
  50. NNF-0721 フロアブル 15 処理におけるかぼす中の NNF-0721 及び NNF-0721-4'-OH (抱合体を含む) の残留分析試験: 日本エコテック株式会社、2014年、未公表

51. NNF-0721 フロアブル 15 処理におけるすだち中の NNF-0721 及び NNF-0721-4'-OH (抱合体を含む) の残留分析試験: 日本エコテック株式会社、2014 年、未公表
52. NNF-0721 フロアブル 15 りんご作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2013 年、未公表
53. NNF-0721 フロアブル 15 りんご作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014 年、未公表
54. NNF-0721 フロアブル 15 日本なし作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2013 年、未公表
55. NNF-0721 フロアブル 15 日本なし作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014 年、未公表
56. NNF-0721 フロアブル 15 もも作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014 年、未公表
57. NNF-0721 フロアブル 15 処理におけるネクタリン中の NNF-0721 及び NNF-0721-4'-OH (抱合体を含む) の残留分析試験: 日本エコテック株式会社、2014 年、未公表
58. NNF-0721 フロアブル 15 処理におけるすもも中の NNF-0721 及び NNF-0721-4'-OH (抱合体を含む) の残留分析試験: 日本エコテック株式会社、2014 年、未公表
59. NNF-0721 フロアブル 15 うめ作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014 年、未公表
60. NNF-0721 フロアブル 15 処理におけるおうとう中の NNF-0721 及び NNF-0721-4'-OH (抱合体を含む) の残留分析試験: 日本エコテック株式会社、2014 年、公表
61. NNF-0721 フロアブル 20 いちご作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014 年、未公表
62. NNF-0721 フロアブル 15 ぶどう作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014 年、未公表
63. NNF-0721 フロアブル 15 ぶどう作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
64. NNF-0721 フロアブル 15 かき作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2013 年、未公表
65. NNF-0721 フロアブル 15 かき作物残留試験 (GLP 準拠): 一般社団法人日本植物防疫協会、2014 年、未公表
66. Bioconcentration in Bluegill Sunfish. (GLP 準拠): Envigo CRS Ltd. Huntindon Research Centre、2015 年、未公表
67. Effects of NNF-0721 Technical Grade on General Activity and Behavior in Rats in Accordance with the Modified Irwin's Multidimensional Observation

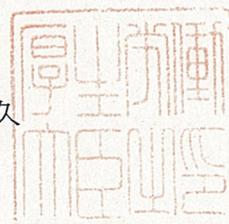
- Method. (GLP 準拠): Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.、2014 年、未公表
68. Effects of NNF-0721 Technical Grade on the Blood Pressure and Heart Rate in Rats. (GLP 準拠): Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.、2014 年、未公表
69. Effects of NNF-0721 Technical Grade on the Respiration Rate in Rats. (GLP 準拠): Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.、2014 年、未公表
70. Effects of NNF-0721 Technical Grade on the Small Intestinal Transport in Rats. (GLP 準拠): Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.、2014 年、未公表
71. Acute oral toxicity of NNF-0721 technical in rats. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center、2014 年、未公表
72. Acute dermal toxicity study of NNF-0721 technical in rats. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center、2014 年、未公表
73. NNF-0721 technical: 4-Hour Acute Inhalation Toxicity Study in the Rat. (GLP 準拠): Harlan Laboratories Ltd.、2013 年、未公表
74. Eye irritation study of NNF-0721 technical in rabbits. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center、2013 年、未公表
75. Skin irritation study of NNF-0721 technical in rabbits. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center、2013 年、未公表
76. Eye sensitization study of NNF-0721 technical by local lymph node assay: BrdU-EIISA in mice. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center、2013 年、未公表
77. NNF-0721: Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks. (GLP 準拠): Huntingdon Life Sciences Ltd., Eye Research Centre、2010 年、未公表
78. NNF-0721: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Dogs. (GLP 準拠): The Institute of Environmental Toxicology、2013 年、未公表
79. NNF-0721: Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study in Dogs. (GLP 準拠): The Institute of Environmental Toxicology、2015 年、未公表
80. NNF-0721: Combined Toxicity and Carcinogenicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 104 Weeks. (GLP 準拠): Huntingdon Life Sciences Ltd., Eye Research Centre、2015 年、未公表
81. NNF-0721: Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 78 Weeks. (GLP 準拠): Huntingdon Life Sciences Ltd.、2015 年、未公表
82. NNF-0721: Two-generation reproduction toxicity study in rats. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center、2014 年、未公表

83. NNF-0721: Teratogenicity Study in Rats. (GLP 準拠): The Institute of Environmental Toxicology、2014 年、未公表
84. NNF-0721: Teratogenicity Study in Rabbits. (GLP 準拠): The Institute of Environmental Toxicology、2014 年、未公表
85. NNF-0721 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 準拠): 株式会社ボゾリサーチセンター東京研究所、2012 年、未公表
86. *In vitro* chromosome aberration test of NNF-0721 in cultured Chinese hamster cells. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center、2014 年、未公表
87. NNF-0721: Micronucleus test in the bone marrow of mice. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center、2014 年、未公表
88. NNF-0721 Technical Grade: Alkaline Comet Assay in Rats. (GLP 準拠): Public Institute Incorporated Foundation Biosafety Research Center、2015 年、未公表
89. DFBA の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 準拠): 株式会社ボゾリサーチセンター東京研究所、2012 年、未公表
90. NNF-0721-amine: Micronucleus test in the bone marrow of mice. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center、2015 年、未公表
91. NNF-0721: Effect on hepatocellular proliferation and liver enzyme activity in rats by dietary administration. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center、2015 年、未公表
92. NNF-0721: Effect on thyroid hormone and liver enzyme activity in rats by dietary administration. (GLP 準拠): Nihon Nohyaku Co. Ltd. Research Center、2015 年、未公表
93. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)

厚生労働省発生食 0616 第 1 号  
平成 29 年 6 月 16 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



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

農薬DCIP  
農薬トリホリン  
農薬ピリベンカルブ  
農薬フェンキノトリオン  
農薬メタアルデヒド

平成 29 年 8 月 2 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 村田 勝敬 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 穂山 浩

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 29 年 6 月 16 日付け厚生労働省発生食 0616 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくフェンキノトリオンに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# フェンキノトリオン

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：フェンキノトリオン [ Fenquinotrione (ISO) ]

(2) 用途：除草剤

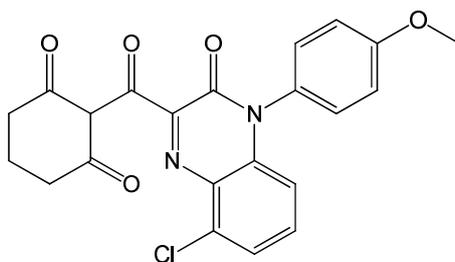
トリケトン系除草剤である。プラストキノン生合成経路に関与する 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼの阻害により、殺草作用を示すと考えられている。

(3) 化学名及び CAS 番号

2-[8-Chloro-4-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carbonyl]cyclohexane-1,3-dione (IUPAC)

1,3-Cyclohexanedione, 2-[[8-chloro-3,4-dihydro-4-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-2-quinoxaliny]carbonyl]- (CAS : No. 1342891-70-6)

(4) 構造式及び物性



分子式	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
分子量	424.83
水溶解度	17.3 mg/L (20°C、純水) 73.0 mg/L (20°C、pH 5) 3835 mg/L (20°C、pH 7) 8796 mg/L (20°C、pH 9)
分配係数	log <sub>10</sub> Pow = 2.91 (25°C、pH 1.0) log <sub>10</sub> Pow = 1.59 (25°C、pH 4.0) log <sub>10</sub> Pow = -0.33 (25°C、pH 7.0)

## 2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

国内での使用方法

### 3. 0%フェンキノトリオン粒剤

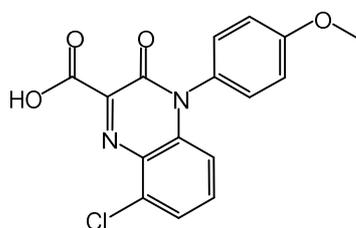
作物名	適用雑草名	使用時期	使用量	本剤の使用回数	使用方法	フェンキノトリオンを含む農薬の総使用回数
移植水稻	水田一年生雑草 (イネ科雑草を除く) 及び マツバイ ホタルイ ハラモタカ ミスガヤツリ ウリカワ ヒルムシロ	移植後 20～30日 まで	1 kg/10 a	1回	湛水散布	1回

## 3. 作物残留試験

### (1) 分析の概要

#### ① 分析対象の化合物

- ・フェンキノトリオン
- ・8-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-2-カルボン酸 (以下、代謝物Cという)



代謝物C

#### ② 分析法の概要

試料を 1.0 mol/L ホウ酸緩衝液 (pH 9.8) ・水 (1 : 4) 混液で膨潤させた後、アセトンで抽出し、スチレンジビニルベンゼン共重合体カラム及び SCX カラムを用いて精製後、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。

なお、代謝物 C の分析値については、換算係数 1.28 を用いてフェンキノトリオンに換算する。

定量限界 : 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 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフェンキノトリオンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：0.166 mg/kg 体重/day  
(動物種) 雄ラット  
(投与方法) 混餌  
(試験の種類) 繁殖試験  
(期間) 2世代

安全係数：100

ADI：0.0016 mg/kg 体重/day

ラットを用いた2年間発がん性試験において、角膜扁平上皮癌が認められたが、持続的な炎症によるものと考えられ、また、遺伝毒性試験は全て陰性であったことから、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に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) ARfD 設定の必要なし

フェンキノトリオンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する最小毒性量は、ラットを用いた急性毒性試験の2,000 mg/kg 体重であり、カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

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、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

フェンキノトリオンとする。

作物残留試験において、代謝物Cの分析が行われているが、いずれも定量限界未満であったことから、代謝物Cは残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてフェンキノトリオン（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

1日当たり摂取する農薬等の量の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。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	1.9
幼小児 (1～6歳)	3.2
妊婦	1.1
高齢者 (65歳以上)	2.0

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

## フェンキノトリオ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) 【フェンキノトリオン/代謝物C】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稲 (玄米)	6	3.0%粒剤	1 kg/10 a 湛水全面処理	2	45, 60, 75	圃場A : <0.01/<0.01 (2回, 45日) (#) 注2)
						圃場B : <0.01/<0.01 (2回, 45日) (#)
						圃場C : <0.01/<0.01 (2回, 45日) (#)
						圃場D : <0.01/<0.01 (2回, 45日) (#)
						圃場E : <0.01/<0.01 (2回, 45日) (#)
					45, 59, 74	圃場F : <0.01/<0.01 (2回, 45日) (#)

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

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。



フェンキノトリオン推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) 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。)	0.01	1.6	0.9	1.1	1.8
計		1.6	0.9	1.1	1.8
ADI比 (%)		1.9	3.2	1.1	2.0

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

平成27年12月10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：移植水稻)
平成28年3月22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29年3月7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29年6月16日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成29年6月22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]

○ 穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
井之上 浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸 謙介	麻布大学獣医生理学教授
魏 民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	元 一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
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	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申(案)

フェンキトロン

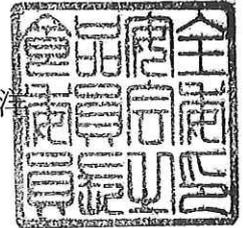
食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.01



府食第132号  
平成29年3月7日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成28年3月22日付け厚生労働省発生食0322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フェンキノトリオ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

フェンキノトリオンの一日摂取許容量を0.0016 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

# 農薬評価書

# フェンキノ トリオン

2017年3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 .....	8
1. 動物体内運命試験 .....	8
(1) 吸収（ラット） .....	8
(2) 分布（ラット） .....	9
(3) 代謝（ラット） .....	10
(4) 排泄（ラット） .....	12
2. 植物体内運命試験 .....	13
(1) 水稻 .....	13
3. 土壌中運命試験 .....	14
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験 .....	14
(2) 土壌吸脱着試験 .....	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 .....	17
5. 土壌残留試験 .....	18
6. 作物残留試験 .....	18
7. 一般薬理試験（ラット、マウス） .....	18
8. 急性毒性試験 .....	19
(1) 急性毒性試験（ラット） .....	19
(2) 急性毒性試験（ラット）（代謝物 C 及び D 並びに原体混在物 2、3、4、5 及び 6） .....	19
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) 28日間亜急性毒性試験（ラット）	20
(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	22
(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	22
(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	23
(5) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	24
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験（ラット）	25
(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	26
(3) 2年間発がん性試験（ラット）	27
(4) 18か月間発がん性試験（マウス）	28
1 2. 生殖発生毒性試験	29
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	29
(2) 発生毒性試験（ラット）	30
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	31
1 3. 遺伝毒性試験	31
1 4. その他の試験	34
(1) 28日間亜急性毒性試験（イヌ）	34
Ⅲ. 食品健康影響評価	36
・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	41
・別紙2：検査値等略称	42
・別紙3：作物残留試験成績	44
・参照	47

### ＜審議の経緯＞

2015年	12月	10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：移植水稻）
2016年	3月	22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（厚生労働省発生食0322第5号）
2016年	3月	23日	関係書類の接受（参照1～49）
2016年	3月	29日	第600回食品安全委員会（要請事項説明）
2016年	4月	27日	第52回農薬専門調査会評価第二部会
2016年	10月	21日	追加資料受理（参照50）
2016年	11月	9日	第58回農薬専門調査会評価第二部会
2016年	11月	30日	第142回農薬専門調査会幹事会
2016年	12月	13日	第632回食品安全委員会（報告）
2016年	12月	14日	から2017年1月12日まで 国民からの意見・情報の募集
2017年	2月	16日	第145回農薬専門調査会幹事会
2017年	3月	1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
2017年	3月	7日	第641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＞

（2017年1月6日まで）

佐藤 洋（委員長）  
山添 康（委員長代理）  
熊谷 進  
吉田 緑  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

（2017年1月7日から）

佐藤 洋（委員長）  
山添 康（委員長代理）  
吉田 緑  
山本茂貴  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

### ＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2016年3月31日まで）

#### ・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*

#### ・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫

相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋
		* : 2015年6月30日まで
		** : 2015年9月30日まで

(2016年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人 (座長代理)	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充
小野 敦	中島美紀	與語靖洋
・評価第一部会		
浅野 哲 (座長)	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明 (座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫 (座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦 (座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人 (座長代理)	中島裕司	本間正充
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏

杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

**<第 52 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>**

永田 清	松本清司
------	------

**<第 58 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>**

永田 清	松本清司
------	------

**<第 142 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

赤池昭紀	永田 清	松本清司
上路雅子		

**<第 145 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

赤池昭紀	永田 清	松本清司
上路雅子		

## 要 約

トリケトン系の除草剤「フェンキノトリオン」(CAS No. 1342891-70-6)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)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フェンキノトリオン投与による影響は、主に眼(角膜炎等:ラット)、肝臓(小葉中心性肝細胞肥大等)及び胆嚢(結石:マウス)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間発がん性試験において、角膜扁平上皮癌が認められたが、持続的な炎症によるものと考えられ、また、遺伝毒性試験は全て陰性であったことから、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に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フェンキノトリオン(親化合物のみ)と設定した。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の0.166 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0.0016 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フェンキノトリオンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する最小毒性量は、ラットの急性毒性試験で得られた2,000 mg/kg 体重であり、カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上であったことから、ARfDは設定する必要がないと判断した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：フェンキノトリオン

英名：fenquinoatrione (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：2-[8-クロロ-3,4-ジヒドロ-4-(4-メトキシフェニル)-3-オキソキノキサリン-2-イルカルボニル]シクロヘキサン-1,3-ジオン

英名：2-[8-chloro-3,4-dihydro-4-(4-methoxyphenyl)-3-oxoquinoxalin-2-ylcarbonyl]cyclohexane-1,3-dione

#### CAS (No. 1342891-70-6)

和名：2-[[8-クロロ-3,4-ジヒドロ-4-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-2-キノキサリニル]カルボニル]-1,3-シクロヘキサンジオン

英名：2-[[8-chloro-3,4-dihydro-4-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-2-quinoxalinyllcarbonyl]-1,3-cyclohexanedione

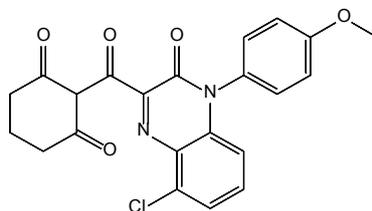
### 4. 分子式

$C_{22}H_{17}ClN_2O_5$

### 5. 分子量

424.83

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

フェンキノトリオンは、クマイイ化学工業株式会社により開発されたトリケトン系除草剤で、プラストキノン生合成経路に関与する 4-HPPDase の阻害により除草効果を示すと考えられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：移植水稻）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、フェンキノトリオンのクロロフェニル環の炭素を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの（以下「[cph-<sup>14</sup>C]フェンキノトリオン」という。）シクロヘキサンジオン環の2位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[cyc-<sup>14</sup>C]フェンキノトリオン」という。）及びメトキシフェニル環の4位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[mph-<sup>14</sup>C]フェンキノトリオン」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比放射能（質量放射能）からフェンキノトリオンの濃度（mg/kg 又はµg/g）に換算した値として示した。

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（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各9匹）に[cph-<sup>14</sup>C]フェンキノトリオン、[cyc-<sup>14</sup>C]フェンキノトリオン又は[mph-<sup>14</sup>C]フェンキノトリオンを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。）で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

#### ① 血中濃度推移

薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

血漿中濃度は概して全血中濃度より高く、赤血球への取り込みは示唆されなかった。雄における血漿及び全血のC<sub>max</sub>及びAUCは、雌に比べ高い値を示した。（参照2、3）

表1 薬物動態学的パラメータ

試料		血漿				全血			
		5		200		5		200	
投与量 (mg/kg 体重)									
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
[cph- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	T <sub>max</sub> (hr)	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5
	C <sub>max</sub> (µg/g)	2.45	1.42	151	96.7	1.70	0.998	74.7	74.7
	T <sub>1/2</sub> (α相)(hr)	1.63	1.96	0.74	0.60	1.23	1.90	0.74	0.60
	AUC <sub>0-∞</sub> (hr・µg/g)	4.84	3.53	490	279	3.24	2.58	358	205
[cyc- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	T <sub>max</sub> (hr)	<0.5	<0.5	1	<0.5	<0.5	<0.5	1	<0.5
	C <sub>max</sub> (µg/g)	2.15	1.93	116	87.9	1.49	1.36	88.5	66.0
	T <sub>1/2</sub> (α相) (hr)	0.58	1.66	1.04	1.82	0.60	1.65	1.07	1.83
	AUC <sub>0-∞</sub> (hr・µg/g)	3.95	3.66	329	217	2.95	2.79	248	168
[mph- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	T <sub>max</sub> (hr)	<0.5	<0.5	1	1	<0.5	<0.5	1	1
	C <sub>max</sub> (µg/g)	3.41	2.11	153	96.9	2.37	1.52	107	70.5
	T <sub>1/2</sub> (α相) (hr)	0.55	0.62	1.01	1.22	0.55	0.62	1.03	1.27
	AUC <sub>0-∞</sub> (hr・µg/g)	3.99	2.89	413	289	2.82	2.13	290	211

## ② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (4)②] から得られた尿、ケージ洗浄液、胆汁及びカーカス<sup>1</sup>の放射能の合計から、低用量のフェンキノトリオン投与後 72 時間における吸収率は少なくとも雄で 70.5%、雌で 70.4%と算出された。(参照 2、3)

## (2) 分布 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 6 匹) に [cph-<sup>14</sup>C] フェンキノトリオン又は [cyc-<sup>14</sup>C] フェンキノトリオンを低用量若しくは高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要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。

組織分布に標識体の違い及び雌雄差は認められず、主に肝臓及び腎臓に認められた。組織中の放射能濃度は経時的に減少した。(参照 2、3)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 0.5 時間後	投与 72 時間後
[cph- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	5	雄	肝臓(19.4)、腎臓(5.71)、血漿 (3.53)、前立腺(2.02)、全血(1.99)	肝臓(2.64)、腎臓(0.681)、骨髄 (0.011)、下垂体(0.011)、前立腺 (0.009)、副腎(0.007)、脾臓 (0.006)、血漿(0.006)、膵臓 (0.004)、骨(0.003)、心臓(0.003)、 肺(0.003)、全血(0.003)
		雌	肝臓(22.8)、腎臓(6.59)、血漿 (2.81)、全血(1.53)	肝臓(2.83)、腎臓(0.914)、骨髄 (0.036)、副腎(0.035)、下垂体 (0.028)、脾臓(0.007)、膵臓 (0.006)、血漿(0.005)、肺(0.004)、 心臓(0.003)、カーカス(0.003)、 全血(0.003)
	200	雄	肝臓(206)、血漿(138)、腎臓 (86.4)、全血(76.9)	肝臓(3.83)、腎臓(1.06)、下垂体 (0.707)、骨髄(0.435)、血漿 (0.229)、全血(0.183)
		雌	肝臓(236)、腎臓(139)、血漿 (114)、肺(69.0)、甲状腺(64.4)、 全血(63.6)	肝臓(4.50)、腎臓(1.60)、下垂体 (0.924)、骨髄(0.582)、血漿 (0.192)、全血(0.188)
[cyc- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	5	雄	肝臓(17.3)、腎臓(7.45)、前立腺 (6.08)、血漿(4.76)、全血(2.81)	肝臓(2.42)、腎臓(0.751)、骨髄 (0.017)、骨(0.016)、下垂体 (0.013)、副腎(0.011)、眼(0.011)、 膵臓(0.005)、脾臓(0.005)、全血 (0.005)、血漿(0.005)

<sup>1</sup> 組織及び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。)

		雌	肝臓(18.4)、腎臓(6.58)、血漿(2.72)、全血(1.51)	肝臓(2.93)、腎臓(1.19)、骨髄(0.050)、下垂体(0.035)、脾臓(0.016)、副腎(0.008)、脾臓(0.008)、血漿(0.007)、肺(0.006)、全血(0.006)
	200	雄	甲状腺(332) <sup>a</sup> 、肝臓(223)、血漿(184)、肺(97.7)、腎臓(91.2)、骨髄(91.1)、全血(89.5)	肝臓(4.39)、下垂体(1.39)、腎臓(1.31)、全血(0.423)、血漿(0.327)
		雌	肝臓(223)、血漿(179)、腎臓(155)、全血(85.9)	肝臓(4.67)、腎臓(1.77)、下垂体(0.877)、骨髄(0.399)、血漿(0.311)、副腎(0.185)、全血(0.174)

<sup>a</sup> : 3 匹の個体データは 20.1、56.0 及び 921 µg/g と 1 匹の値が顕著に高く、この動物を除いた 2 匹の平均は 38.1 µg/g であった。

### (3) 代謝 (ラット)

排泄試験 [1. (4)①及び②] で採取された尿、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、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 3 に示されている。

代謝物のプロファイルに雌雄差は認められなかった。

尿中では、未変化のフェンキノトリオンは最大で 5.1% TAR 認められた。主要代謝物は B で、ほかに代謝物 C 及び D/H が認められた。

糞中では、未変化のフェンキノトリオンが低用量群で最大 20.7% TAR、高用量群で最大 63.3% TAR 認められた。主要代謝物は B、I 及び J で、ほかに代謝物 C、D/H、E 及び F が認められた。

胆汁中では、未変化のフェンキノトリオンは最大で 1.9% TAR 認められた。主要代謝物は B で、ほかに代謝物 C 及び D/H が認められた。

フェンキノトリオンのラットにおける主要代謝経路は、メトキシフェニル環のメトキシ基の脱メチル化による代謝物 B の生成であり、シクロヘキサンジオン環の脱離による代謝物 C、D、E、F 及び K が検出された。また、シクロヘキサンジオン環のケトンの酸素とジヒドロキノキサリン部位の 3 位の炭素が環化した代謝物 H と L も検出された。

シクロヘキサンジオン環の脱酸素により生成する代謝物 I 及び J は糞にのみ検出され、尿や胆汁では検出されなかったことから、これらの代謝物は腸内細菌叢により生成されると考えられた。(参照 2、3、50)

表3 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	フェンキノ トリオン	主要代謝物
[cph- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	5	雄	尿	1.6	B(10.3)、C(0.3)
			糞	18.5	B(23.0)、I(7.4)、J(5.2)、D/H(2.6)、 F(2.2)、C(1.6)
		雌	尿	1.7	B(10.9)、C(0.3)
			糞	17.5	B(17.2)、I(7.3)、J(4.8)、F(2.6)、C(2.5)、 D/H(2.3)
	200	雄	尿	0.6	B(2.8)、C(0.2)
			糞	57.1	B(11.8)、J(3.1)、D/H(2.3)、I(1.6)、 C(0.9)、F(0.7)
		雌	尿	0.4	B(5.8)、C(0.3)
			糞	57.2	B(15.1)、J(3.2)、D/H(2.5)、C(1.3)、 F(1.1)、I(0.8)
	5	雄	尿	5.1	B(33.6)、C(1.6)
			糞	1.9	D/H(3.8)、F(1.5)、B(1.3)、I(1.3)、 C(1.1)、J(0.7)
			胆汁	1.6	B(21.4)、C(0.3)、D/H(0.3)
		雌	尿	3.8	B(40.0)、C(0.5)、D/H(0.1)
糞			1.2	D/H(4.3)、J(2.6)、B(0.8)、C(0.7)、 F(0.5)、I(0.5)	
胆汁			1.0	B(16.4)、D/H(0.3)、C(0.2)	
[cyc- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	5	雄	尿	1.4	B(9.4)
			糞	20.7	B(16.1)、I(7.4)、J(5.1)、H(<0.05)
		雌	尿	2.3	B(11.2)
			糞	17.7	B(24.3)、I(6.3)、J(3.8)、H(<0.05)
	200	雄	尿	1.6	B(3.9)
			糞	63.3	B(11.4)、J(2.7)、I(0.7)、H(0.4)
		雌	尿	0.4	B(4.8)
			糞	58.6	B(9.9)、J(3.5)、H(0.5)、E(0.2)
	5	雄	尿	3.8	B(23.6)、D/H(0.1)
			糞	2.3	D/H(2.2)、B(1.5)、I(0.4)、J(0.1)
			胆汁	1.9	B(26.0)、D/H(0.2)
		雌	尿	4.3	B(39.8)、D/H(0.1)
糞			1.7	B(2.1)、D/H(1.8)、I(0.1)、J(<0.05)	
胆汁			0.9	B(20.4)、D/H(0.3)	
[mph- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	5	雄	尿	1.2	B(8.5)、C(0.2)
			糞	16.7	B(28.0)、I(7.5)、J(2.5)、D/H(2.5)、 F(2.3)、C(1.9)
		雌	尿	1.3	B(9.4)、C(0.2)
			糞	14.7	B(24.3)、I(5.5)、C(2.9)、D/H(2.6)、 F(2.3)、J(1.7)

#### (4) 排泄 (ラット)

##### ① 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [cph-<sup>14</sup>C] フェンキノトリオン、[cyc-<sup>14</sup>C] フェンキノトリオン又は [mph-<sup>14</sup>C] フェンキノトリオンを低用量若しく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 72 時間の尿及び糞中への排泄率は表 4 に示されている。

雌雄とも排泄は速やかで、投与後 72 時間に低用量で 90.8%TAR~98.7%TAR が、高用量で 95.7%TAR~100%TAR が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。呼気への排泄は 0.3%TAR 以下であった。(参照 2、3)

表 4 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)		5		200	
性別		雄	雌	雄	雌
[cph- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	尿+ケージ洗浄液	17.0	20.3	7.2	12.2
	糞	79.5	70.5	93.8	92.1
	カーカス <sup>a</sup>	2.4	2.8	0.1	0.1
	合計	98.9	93.6	101	104
[cyc- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	尿+ケージ洗浄液	15.0	19.2	7.8	7.7
	糞	79.2	78.3	88.4	88.0
	カーカス <sup>a</sup>	2.9	2.8	0.1	0.1
	合計	97.1	101	96.4	95.8
[mph- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	尿+ケージ洗浄液	14.1	18.2	/	/
	糞	84.6	79.5		
	カーカス <sup>a</sup>	2.6	2.6		
	合計	101	100		

/ : 実施せず

<sup>a</sup> : 消化管を含む。

##### 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 4 匹) に [cph-<sup>14</sup>C] フェンキノトリオン又は [cyc-<sup>14</sup>C] フェンキノトリオンを低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 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 5 に示されている。

雌雄とも排泄は速やかで、胆汁中への放射能の排泄は、雄で 25.7%TAR~29.4%TAR、雌で 19.2%TAR~23.1%TAR であった。(参照 2、3)

表 5 投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

試料	[cph- <sup>14</sup> C] フェンキノトリオン		[cyc- <sup>14</sup> C] フェンキノトリオン	
	雄	雌	雄	雌
尿+ケージ洗浄液	45.2	48.5	38.7	47.1
糞	22.7	24.4	21.4	19.1
胆汁	25.7	19.2	29.4	23.1
カーカス	2.7	2.7	2.4	2.4
合計	96.4	95.7	92.8	91.9

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稻

稲（品種：まなむすめ、ひとめぼれ、コシヒカリ及び朝日）幼苗に、粒剤に調製した [cph-<sup>14</sup>C] フェンキノトリオン、[cyc-<sup>14</sup>C] フェンキノトリオン又は [mph-<sup>14</sup>C] フェンキノトリオンを移植時（1 回目処理）及び移植 62～70 日後（2 回目処理）にそれぞれ 300 g ai/ha の用量で田面水に処理し、2 回目処理 15 日後に青刈り茎葉、2 回目処理 60 日後に成熟試料の稲わら（もみ付き）を採取して、植物体内運命試験が実施された。

青刈り茎葉及び稲わら中の残留放射能分布及び代謝物は表 6 に示されている。

残留放射能濃度は青刈り茎葉及び稲わらで高く、それぞれ 0.048～0.119 mg/kg 及び 0.051～0.109 mg/kg であった。もみ殻では 0.011～0.027 mg/kg、玄米では 0.010～0.035 mg/kg であった。

青刈り茎葉及び稲わらの主要成分は未変化のフェンキノトリオンで最大 0.067 mg/kg（56.3%TRR）及び 0.052 mg/kg（47.7%TRR）であった。10%TRR を超える代謝物として、C が最大 0.015 mg/kg（12.6%TRR）及び 0.016 mg/kg（14.7%TRR）認められた。その他の代謝物として、D が検出された。

玄米では、抽出放射能は僅か（0.001 mg/kg 以下）であり、 $\alpha$ -アミラーゼ処理により 0.001～0.002 mg/kg（5.7%TRR～10.0%TRR）が遊離した。また、[cyc-<sup>14</sup>C] 標識体の玄米において、酸加水分解処理により 0.027 mg/kg（77.1%TRR）が遊離した。

水稻におけるフェンキノトリオンの主要代謝経路は、シクロヘキサンジオン環の脱離による代謝物 C の生成、その後のカルボキシル基の酸化的脱カルボキシル化による D の生成、その後糖類、リグニン及びヘミセルロースなどの植物構成成分との結合型残留物の生成と考えられた。（参照 2、4）

表 6 青刈り茎葉及び稲わら中の残留放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

標識体	採取時期	試料	総残留放射能	抽出性放射能				抽出残渣
				フェンキノトリオン	C	D	その他 <sup>a</sup>	
[cph- <sup>14</sup> C] フェンキノトリオン	2回目処理 15日後	青刈り 茎葉	0.119	0.067 (56.3)	0.015 (12.6)	ND	0.012 (10.1)	0.017 (14.3)
	2回目処理 60日後	稲わら	0.109	0.052 (47.7)	0.016 (14.7)	0.004 (3.7)	0.018 (16.5)	0.019 (17.4)
[cyc- <sup>14</sup> C] フェンキノトリオン	2回目処理 15日後	青刈り 茎葉	0.048	0.017 (35.4)	/	/	0.007 (14.6)	0.020 (41.7)
	2回目処理 60日後	稲わら	0.055	0.022 (40.0)	/	/	0.008 (14.5)	0.025 (45.5)
[mph- <sup>14</sup> C] フェンキノトリオン	2回目処理 15日後	青刈り 茎葉	0.092	0.029 (31.5)	0.007 (7.6)	0.007 (7.6)	0.022 (23.9)	0.021 (22.8)
	2回目処理 60日後	稲わら	0.051	0.013 (25.5)	ND	0.004 (7.8)	0.013 (25.5)	0.021 (41.2)

ND：検出されず /：該当なし

下段（）：%TRR

a：3～14の代謝物を含み、単一成分ではそれぞれ0.005 mg/kg以下。

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壤中運命試験

[cph-<sup>14</sup>C]フェンキノトリオン、[cyc-<sup>14</sup>C]フェンキノトリオン又は[mph-<sup>14</sup>C]フェンキノトリオンを、湛水条件にした埴壤土（茨城）に0.3 mg/kg 乾土となるように処理し、25±2℃、暗条件下で最長35日間インキュベートして、好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能及び分解物は表7、フェンキノトリオンの推定半減期は表8に示されている。

いずれの標識体においても処理放射能は水層から土壌層へ速やかに移行し、水層中放射能は処理当日の90.3%TAR～102%TARから処理35日後には0.4%TAR～6.0%TARに減少した。

非滅菌区の試験系全体（水層＋土壌層）における主要成分は未変化のフェンキノトリオンで、処理当日89.8%TAR～99.0%TARから処理35日後には4.4%TAR～6.3%TARに減少した。ほかに、分解物B、C及びHが認められた。

滅菌区の試験系全体においても、主要成分は未変化のフェンキノトリオンで、処理35日後で75.1%TAR～81.0%TAR認められた。ほかに、分解物B、C及びHが認められた。

抽出残渣は非滅菌及び滅菌区において、それぞれ最大で89.9%TAR（処理14日後）及び19.3%TAR（処理35日後）であった。

好氣的湛水土壤中におけるフェンキノトリオンの主要分解経路は、メトキシフェニル環のメトキシ基の脱メチル化による分解物Bの生成、シクロヘキサジオン

環の脱離による分解物 C の生成及びシクロヘキサジオン環のケトンの酸素とジヒドロキノキサリン部位の 3 位の炭素との環化による分解物 H の生成並びに分解物からの抽出残渣への取り込みと CO<sub>2</sub>への無機化と考えられた。(参照 2、5)

表 7 各試料中の残留放射能及び分解物 (%TAR)

試験区	標識体	処理後 日数 (日)	試料	抽出性						気体相		抽出 残渣
				フェン キノ トリオン	B	C	H	その 他 <sup>a</sup>	有機 揮発性 物質	CO <sub>2</sub>		
非滅菌区	[cph- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	0	水層	98.6	96.2	0.0	1.8	0.6	0.1	/	/	2.3
			土壌	2.6	—	—	—	—	—			
		14	水層	0.8	—	—	—	—	—	0.0	0.2	86.7
			土壌	13.7	4.8	1.2	0.7	4.2	3.0			
		35	水層	0.6	—	—	—	—	—	0.0	0.4	83.4
			土壌	15.6	4.9	2.4	0.8	4.1	3.6			
	[cyc- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	0	水層	99.2	99.0	0.0	/	ND	0.2	/	/	1.6
			土壌	1.8	—	—	—	—	—			
		14	水層	0.8	—	—	/	—	—	0.0	0.6	89.9
			土壌	10.2	5.3	0.3	/	3.6	1.1			
		35	水層	0.4	—	—	—	—	—	0.0	1.2	88.9
			土壌	9.9	4.4	0.8	/	2.4	2.2			
[mph- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	0	水層	90.3	89.8	0.0	0.2	0.2	0.2	/	/	1.5	
		土壌	1.7	—	—	—	—	—				
	10	水層	1.3	—	—	—	—	—	0.0	0.3	85.0	
		土壌	16.8	8.7	1.0	0.7	3.9	2.6				
	35	水層	0.7	—	—	—	—	—	0.0	0.6	81.9	
		土壌	15.8	6.3	1.7	0.9	3.3	3.8				
滅菌区	[cph- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	0	水層	97.6	95.4	0.0	1.6	0.4	0.3	/	/	1.2
			土壌	1.3	—	—	—	—	—			
		13	水層	10.0	9.6	0.4	0.0	0.0	0.0	/	/	15.2
			土壌	75.8	72.3	0.8	2.7	0.0	0.0			
		35	水層	4.5	4.1	0.0	0.3	0.0	0.1	/	/	17.8
			土壌	79.1	73.7	1.2	3.3	0.6	0.3			
	[cyc- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	0	水層	100	100	ND	/	ND	0.0	/	/	1.9
			土壌	1.6	—	—	—	—	—			
		13	水層	10.4	10.4	ND	/	ND	0.0	/	/	15.2
			土壌	74.7	74.7	ND	/	ND	0.0			
35	水層	5.1	5.1	ND	/	ND	0.0	/	/	19.3		
	土壌	75.9	75.9	ND	/	ND	0.0					

[mph- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	0	水層	102	101	0.0	0.4	0.2	0.3	/	/	1.8
		土壌	1.6	—	—	—	—	—			
	13	水層	9.5	9.3	0.1	0.1	0.0	0.0	/	/	15.3
		土壌	75.8	75.8	0.0	0.0	0.0	0.0			
	35	水層	6.0	5.6	0.1	0.2	0.0	0.2	/	/	18.8
		土壌	75.0	69.5	0.7	3.0	2.0	0.0			

ND：検出されず /：該当なし —：分析せず

a：複数の成分を含み、それぞれの生成量は2%TAR未滿

表8 フェンキノトリオンの推定半減期（日）

標識体	推定半減期(日)	
	非滅菌区	滅菌区
[cph- <sup>14</sup> C] フェンキノトリオン	2.6	120
[cyc- <sup>14</sup> C] フェンキノトリオン	2.7	115

## (2) 土壌吸脱着試験

4種類の土壌〔砂土（宮崎）及び3種の壤土（①埼玉、②栃木、③茨城）〕を用いた土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸着及び脱着係数は表9に示されている。（参照2、6）

表9 各土壌における吸着及び脱着係数

土壌	$K_{ads_F}$	$K_{ads_{Foc}}$	$K_{des_F}$	$K_{des_{Foc}}$
砂土(宮崎)	2.73	488	5.14	918
壤土①(埼玉)	5.69	188	9.19	304
壤土②(栃木)	2.20	195	4.99	442
壤土③(茨城)	15.1	311	18.5	382

$K_{ads_F}$ 及び $K_{des_F}$ ：Freundlichの吸着係数及び脱着係数

$K_{ads_{Foc}}$ 及び $K_{des_{Foc}}$ ：有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及びpH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に[cph-<sup>14</sup>C]フェンキノトリオンをそれぞれ8.11、9.08及び7.66 mg/L、又はpH 4（クエン酸緩衝液）の滅菌緩衝液に[cyc-<sup>14</sup>C]フェンキノトリオンを8.09 mg/Lとなるように添加し、25±1℃、暗条件下で最長32日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

各緩衝液における分解物及びフェンキノトリオンの推定半減期は表10に示されている。

フェンキノトリオンはpH 4～9のいずれの条件でも加水分解され、加水分解性はpH 4で最も高かった。主要分解物としてC、E及びHが認められた。

フェンキノトリオンの主な加水分解経路は、シクロヘキサンジオン環の脱離に

よる分解物 C 及び E の生成並びにシクロヘキサジオン環のケトンの酸素とジヒドロキノキサリン部位の 3 位の炭素との環化による分解物 H の生成と考えられた。(参照 2、7)

表 10 各緩衝液における分解物 (%TAR) 及びフェンキノトリオンの推定半減期

pH	標識体	採取 時期 (日)	フェンキノ トリオン	C	E	H	その他	DT <sub>50</sub> (日)	
4	[cph- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	0	96.2	2.0	/	1.1	0.3 <sup>a</sup>	40.1	
		7	83.6	10.0		5.8	0.0		
		32	55.2	30.8		11.5	0.0		
	[cyc- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	0	101	/		0.0	0.2	0.0	45.0
		7	87.8			7.3	5.8	0.0	
		32	61.9			26.2	10.6	0.0	
7	[cph- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	0	97.8		2.2	/	1.0	0.0	>1 年
		7	96.4		2.3		1.1	0.0	
		32	95.8		2.5		0.8	0.0	
9	[cph- <sup>14</sup> C] フェンキノ トリオン	0	97.5	2.3	/		1.0	0.1	>1 年
		7	96.3	2.3			1.1	0.3	
		32	95.9	2.3			1.1	0.0	

/: 該当なし

a: 分解物 B を含む。

## (2) 水中光分解試験

滅菌緩衝液 (pH 7) 及び滅菌自然水 (pH 5~7) に [cph-<sup>14</sup>C] フェンキノトリオンを 5.93~6.32 mg/L 又は [cyc-<sup>14</sup>C] フェンキノトリオンを 9.85~10.2 mg/L となるように添加した後、25±2°C で最長 13 日間キセノンランプ (光強度: 48.4 W/m<sup>2</sup>、波長: 290 nm 未満をフィルターでカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

フェンキノトリオンの推定半減期は表 11 に示されている。

緩衝液中においては、フェンキノトリオンは比較的安定で、光照射 13 日後に 91.4%TAR~92.5%TAR であり、分解物として B、C 及び D が認められた。

自然水中においては、フェンキノトリオンは光照射 13 日後に 36.9%TAR~67.0%TAR 認められ、主要分解物として D 及び CO<sub>2</sub> が最大 31.2%TAR (照射 9 日後) 及び 41.0%TAR (照射 13 日後) 認められた。ほかに、分解物 B 及び C が認められた。

暗所対照区においては、緩衝液中及び自然水中とも分解物 C が最大で 4.0%TAR (照射 6 日後) 及び 5.4%TAR (照射 9 日後) 認められた。ほかに分解物 B 及び D が認められた。(参照 2、8)

表 11 フェンキノトリオンの推定半減期（日）

供試水	標識体	光照射区	太陽光換算 <sup>a</sup>	暗所対照区
滅菌 緩衝液	[cph- <sup>14</sup> C] フェンキノトリオン	144	898	722
	[cyc- <sup>14</sup> C] フェンキノトリオン	61	377	113
自然水	[cph- <sup>14</sup> C] フェンキノトリオン	18	112	289
	[cyc- <sup>14</sup> C] フェンキノトリオン	9	53	413

<sup>a</sup> : 北緯 35°、春（4~6 月）の太陽光換算値

## 5. 土壌残留試験

沖積土・軽埴土（宮城）及び火山灰土・軽埴土（茨城）を用いて、フェンキノトリオン並びに分解物 C、D、E 及び H を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 12 に示されている。（参照 2、9）

表 12 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期（日）	
			フェンキノトリオン	フェンキノトリオン＋ 分解物の合計値 <sup>b</sup>
ほ場試験 （水田）	300 g ai/ha <sup>a</sup> （2 回）	沖積土・軽埴土	0.7	0.8
		火山灰土・軽埴土	6.1	7.7

<sup>a</sup> : 3%粒剤

<sup>b</sup> : 分解物 E はいずれも定量限界未満であったことから含まれていない。

## 6. 作物残留試験

国内において、稲を用いてフェンキノトリオン及び代謝物 C を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

フェンキノトリオン及び代謝物 C の最大残留値は、いずれも最終散布 45 日後に収穫した稲わらにおける 0.68 及び 0.02 mg/kg であった。また、可食部（玄米）においては、フェンキノトリオン及び代謝物 C は全て定量限界未満であった。なお、可食部におけるいずれの試料においてもフェンキノトリオンは定量限界未満であったため、推定摂取量は算定しなかった。（参照 2、10、11、12）

## 7. 一般薬理試験（ラット、マウス）

フェンキノトリオ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 13 に示されている。（参照 2、13）

表 13 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 (匹/群)	投与量 (mg/kg 体重) (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 法)	SD ラット	雌雄 各 5	0、500、 1,000、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 各 3		2,000	—	投与による影響 なし
呼吸 器系	呼吸状態 及び呼吸数	SD ラット	雄 5		2,000	—	投与による影響 なし
循環 器系	血圧・ 心拍数				2,000	—	投与による影響 なし

注：検体は 0.5%MC 水溶液に懸濁  
—：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 (ラット)

フェンキノトリオン (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。(参照 2、14、15、16)

表 14 急性毒性試験概要

投与 経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 <sup>a</sup>	SD ラット 雌 6 匹	/		投与量：2,000 mg/kg 体重 肛門周囲の被毛の汚れ及び軟便(投与 6 時 間後～投与 1 日後) 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	投与量：雌雄 2,000 mg/kg 体重 雌：1 例で体重減少 死亡例なし
吸入 <sup>b</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌雄：投与 1 日後に体重減少 死亡例なし
		>2	>2	

/：実施せず

a：毒性等級法。溶媒は 0.5%MC 水溶液を使用。

b：4 時間鼻部暴露

### (2) 急性毒性試験 (ラット) (代謝物 C 及び D 並びに原体混在物 2、3、4、5 及び 6)

代謝物 C 及び D 並びに原体混在物 2、3、4、5 及び 6 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 2、17～23)

表 15 急性毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	観察された症状
代謝物 C	経口 <sup>a</sup>	SD ラット 雌 6 匹	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 肛門周囲の被毛の汚れ及び軟便 死亡例なし
代謝物 D		SD ラット 雌 6 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
原体 混在物 2		SD ラット 雌 6 匹	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 肛門周囲の被毛の汚れ、軟便 死亡例なし
原体 混在物 3		SD ラット 雌 6 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
原体 混在物 4		SD ラット 雌 9 匹 <sup>b</sup>	300~2,000	投与量：300、2,000 mg/kg 体重 300 mg/kg 体重で円背位及び眼瞼 下垂 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
原体 混在物 5		SD ラット 雌 6 匹	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 腹臥位、自発運動の低下等 死亡例なし
原体 混在物 6		SD ラット 雌 6 匹	>2,000	症状及び死亡例なし

毒性等級法により実施

a：溶媒は 0.5%MC 水溶液を使用。

b：2,000 mg/kg 体重 3 匹、300 mg/kg 体重 6 匹

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対してごく軽度の刺激性が一過性に認められたが、24 時間後には全て消失した。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、中等度の皮膚感作性が認められた。（参照 2、24、25、26）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、2、10、100、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	10 ppm	100 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量	雄	0.157	0.787	8.19	162	1,640
(mg/kg 体重/日)	雌	0.168	0.852	8.52	181	1,790

血漿中チロシン濃度は表 17、各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

尿検査において、100 ppm 以上投与群の雌雄で尿中ケトン体の増加が認められたが、検体投与によって尿中に被験物質若しくはその代謝物又はチロシンの代謝物が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm (0.787 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (8.52 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 47)

表 17 血漿中チロシン濃度 (nmol/mL)

投与群	0 ppm	2 ppm	10 ppm	100 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
雄	98	234	344	1,500*	2,660**	2,750**
雌	86	297	435	1,150*	2,030**	1,900**

Dunnett 検定 \* : p<0.05 \*\* : p<0.01

表 18 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
20,000 ppm	・尿比重増加	・AST 及び ALT 増加
2,000 ppm 以上		・T.Chol 増加 ・血漿中無機リン減少 ・肝及び腎絶対及び比重量 <sup>2</sup> 増加 ・角膜炎 <sup>§§</sup>
100 ppm 以上	・TP、Alb、Glob 及び T.Chol 増加 ・血漿中無機リン減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・角膜炎 <sup>§</sup>	100 ppm 以下 毒性所見なし
10 ppm 以下	毒性所見なし	

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§§ : 2,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>2</sup>体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

## (2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1、10、100、2,000 及び 20,000 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（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	10 ppm	100 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.0625	0.631	6.38	131	1,330
	雌	0.0720	0.719	7.53	154	1,500

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

尿検査において、2,000 ppm 以上投与群の雄及び 100 ppm 以上投与群の雌で尿中ケトン体の増加、100 ppm 以上投与群の雌雄で尿 pH の低下が認められたが、検体投与によって尿中に被験物質若しくはその代謝物又はチロシンの代謝物が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.631 mg/kg 体重/日、雌：0.719 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、27）

表 20 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・TG 及び Glu 減少</li> <li>・胸腺絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Glu 減少</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁及び血管新生(眼科学的検査)</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・腎尿細管好塩基性変化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜血管新生(眼科学的検査)</li> <li>・AST、ALT 及び T.Chol 増加</li> <li>・肝及び腎絶対及び比重量増加</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP 及び Alb 増加</li> <li>・脳絶対重量減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・角膜炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁(眼科学的検査)</li> <li>・角膜炎</li> </ul>
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、400、4,000 及び 10,000 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（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	400 ppm	4,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.39	56.0	560	1,420
	雌	1.69	65.9	682	1,730

各投与群で認められた毒性所見は表 22 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 400 ppm（雄：56.0 mg/kg 体重/日、雌：65.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 48）

表 22 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
10,000 ppm		・ ALT 及び TG 増加
4,000 ppm 以上	・ TG 及び T.Bil 増加 <sup>§</sup> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ TP 及び Glob 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 <sup>§§</sup>
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§§</sup>：4,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

#### （4）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、2、10、2,000 及び 7,000/4,000 ppm<sup>3</sup>：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（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	10 ppm	2,000 ppm	7,000/4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.0576	0.291	60.2	149
	雌	0.0612	0.310	62.0	146

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

尿検査において、7,000/4,000 ppm 投与群の雌雄で尿中ケトン体の増加、同群の雌で尿 pH の低下が認められたが、検体投与によって尿中に被験物質若しくはその代謝物又はチロシンの代謝物が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で胸腺絶対及び比重量減少、雌で

<sup>3</sup> 7,000 ppm 投与群の雄では 1 例で投与 4 週に血液学的変化が認められ、雌では 1 例に投与 2 週から行動不活発、皮下及び歯肉出血並びに結膜蒼白化が認められ重篤な状態となったため、雄では投与 5 週、雌では投与 4 週から検体濃度を 4,000 ppm に下げて試験が継続された。

脾及び肝髄外造血亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.291 mg/kg 体重/日、雌：0.310 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、28）

表 24 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
7,000/4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PLT 減少及び Ret 増加(投与 4 週、1 例)</li> <li>• Glob 増加</li> <li>• T.Bil 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PLT、Ht、Hb 及び RBC 減少並びに Ret 及び WBC 増加(投与 2 週、1 例)</li> <li>• Glu 及び T.Bil 減少</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 胸腺絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALP 増加</li> <li>• 脾及び肝髄外造血亢進並びに骨髄造血亢進(1 例)<sup>§</sup></li> </ul>
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：2,000 ppm 投与群 1 例のみの所見であるが、検体投与の影響と考えられた。

#### （5）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.2	125	1,280
	雌	14.0	144	1,460

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で被毛粗剛、雌で外陰部被毛の湿潤及び汚れが認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm 未満（雄：12.2 mg/kg 体重/日未満、雌：14.0 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。また、機能検査等で認められた変化は一般状態悪化による二次的な影響と考えられた。（参照 2、29）

表 26 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼周囲部赤色物付着(投与 81 日以降)</li> <li>・探索行動亢進(投与 4 及び 13 週)、活動性亢進(投与 8 及び 13 週)及び立ち上がり回数増加(投与 13 週)</li> <li>・着地開脚幅低下(投与 2 及び 8 週)</li> <li>・角膜炎(1 例)<sup>§</sup></li> </ul>
2,000 ppm 以上	・全身被毛粗剛(投与 65 日以降)	
200 ppm 以上	・被毛粗剛(詳細な状態観察) <sup>§</sup>	・外陰部被毛の湿潤 <sup>a</sup> 及び汚れ <sup>b</sup>

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup>：200 ppm 投与群：投与 4 日以降、2,000 ppm 以上投与群：投与 3 日以降

<sup>b</sup>：200 及び 2,000 ppm 投与群：投与 7 日以降、20,000 ppm 投与群：投与 6 日以降

## 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、1、20、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27 1 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.0431	0.843	8.78	89.4
	雌	0.0536	1.06	11.0	111

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

尿検査において、200 ppm 以上投与群の雌雄で尿ケトン体の増加及び尿 pH の低下が認められたが、検体投与によって尿中に被験物質若しくはその代謝物又はチロシンの代謝物が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎、甲状腺コロイド変性等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：0.843 mg/kg 体重/日、雌：1.06 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、30）

表 28 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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・外陰部被毛の汚れ</li> <li>・AST 増加</li> <li>・Cre 減少</li> <li>・腓単細胞性腺房細胞壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・触毛脱毛</li> <li>・尿中 Bil 増加</li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制<sup>a</sup></li> <li>・前後肢握力低下</li> <li>・角膜混濁及び血管新生(眼科学的検査)</li> <li>・ALT、A/G 比、T.Chol、TP、Alb 及び TG 増加</li> <li>・尿比重増加</li> <li>・尿タンパク増加</li> <li>・脳絶対重量減少</li> <li>・肝及び腎絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・膵腺房細胞萎縮/線維化</li> <li>・腎尿細管好塩基性変化及び尿円柱</li> <li>・甲状腺コロイド変性</li> <li>・角膜炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・外陰部被毛の汚れ</li> <li>・角膜混濁及び血管新生(眼科学的検査)</li> <li>・RBC 減少</li> <li>・Cre 減少</li> <li>・T.Chol 及び TG 増加</li> <li>・尿比重増加</li> <li>・尿中ウロビリノーゲン増加</li> <li>・肝及び腎絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺コロイド変性</li> <li>・角膜炎</li> </ul>
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 200 ppm 投与群では投与 20 週以降、2,000 ppm 投与群では投与 12 週以降に統計学的有意差が認められた。

## (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、10、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 29 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.297	5.98	59.8
	雌	0.300	6.21	60.5

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

尿検査において、10 ppm 以上投与群の雄及び 200 ppm 投与群の雌で尿中ケトン体の増加、2,000 ppm 投与群の雌で尿 pH の低下が認められたが、検体投与によって尿中に被験物質若しくはその代謝物又はチロシンの代謝物が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で尿比重増加、200 ppm 以上投与群の雌で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (5.98 mg/kg 体重/日)、雌で 10 ppm (0.300 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2、31）

表 30 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
2,000 ppm	尿比重増加	
200 ppm 以上	200 ppm 以下 毒性所見なし	・ALP 及び Glob 増加 ・A/G 比減少
10 ppm		毒性所見なし

### （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、20、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 31 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.730	7.53	77.3
	雌	0.936	9.69	99.1

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

200 ppm 投与群の雄 1 例で認められた角膜扁平上皮癌について、2,000 ppm 投与群では認められなかったが、ラットではまれな腫瘍であること、200 ppm 以上投与群の雌雄において角膜炎及びその持続的な炎症による角膜上皮過形成が認められたことから、検体投与の影響であると考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：0.730 mg/kg 体重/日、雌：0.936 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、32、50）

表 32 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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚赤色物付着(投与 39 週以降)</li> <li>・触毛脱毛(投与 35 週以降)</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・小脳分子層空胞化</li> <li>・網膜萎縮</li> <li>・甲状腺コロイド変性</li> <li>・脾うっ血</li> <li>・腓限局性腺房細胞萎縮及び脂肪組織浸潤</li> <li>・横紋筋線維萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小脳分子層空胞化</li> <li>・甲状腺コロイド変性</li> <li>・胸骨骨髓肉芽腫</li> <li>・脾うっ血</li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・被毛の汚れ(投与 17 週以降)</li> <li>・体重増加抑制(投与 7 週以降)<sup>a</sup></li> <li>・脳絶対重量減少</li> <li>・肝及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・角膜炎、角膜上皮過形成</li> <li>・胸骨及び大腿骨骨髓肉芽腫</li> <li>・肝単核細胞浸潤及び小肉芽腫</li> <li>・慢性腎症</li> <li>・坐骨神経線維変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・触毛脱毛(投与 35 週以降)<sup>b</sup></li> <li>・被毛の汚れ(投与 14 週以降)<sup>c</sup></li> <li>・体重増加抑制(投与 1 週以降)</li> <li>・WBC<sup>§</sup>、Lym<sup>§</sup>及び Mon<sup>§</sup>増加</li> <li>・脳絶対重量減少</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・角膜炎、角膜上皮過形成</li> <li>・胸骨及び大腿骨骨髓造血亢進</li> <li>・肝単核細胞浸潤及び小肉芽腫<sup>§</sup></li> <li>・クッパー細胞ヘモジデリン沈着</li> <li>・坐骨神経線維変性</li> <li>・脊髓神経根神経症</li> </ul>
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 200 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a : 2,000 ppm 投与群では投与 2 週以降

b : 2,000 ppm 投与群では投与 33 週以降

c : 2,000 ppm 投与群では投与 7 週以降

#### (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、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 33 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	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.9	108	1,110
	雌	10.7	110	1,090

各投与群で認められた毒性所見は表 34 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、100 ppm 以上投与群の雌雄で胆嚢結石が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm 未満（雄：10.9 mg/kg 体重/日未満、雌：10.7 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、33）

表 34 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・クッパー細胞褐色色素沈着</li> <li>・小葉中心性肝細胞脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・胆嚢粘膜上皮過形成</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・単細胞性肝細胞壊死</li> </ul>	
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胆嚢結石</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胆嚢結石</li> </ul>

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、3、60 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 35 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	60 ppm	1,200 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.166	3.40	70.3
		雌	0.271	5.59	110
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.198	4.11	85.4
		雌	0.294	6.00	121

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、親動物では 60 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が、児動物では 60 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 世代雄で包皮分離遅延、1,200 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代雌で角膜炎等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 3 ppm（P 雄：0.166 mg/kg 体重/日、P 雌：0.271 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：0.198 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：0.294 mg/kg 体重/日）、児動物の雄で 3 ppm（P 雄：0.166 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：0.198 mg/kg 体重/日）、雌で 60 ppm（P 雌：5.59 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：6.00 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、34）

表 36 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,200 ppm	・肝絶対及び比重増加 <sup>§§§</sup>	・体重増加抑制(哺育期間) ・肝絶対及び比重増加 <sup>§§§</sup>	・体重増加抑制(投与1週以降) ・肝絶対 <sup>§</sup> 及び比重増加 <sup>§§§</sup> ・脾絶対及び比重減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 <sup>§§§</sup>	・体重増加抑制(投与1週以降) ・肝絶対 <sup>§</sup> 及び比重増加 <sup>§§§</sup>
	60 ppm 以上	・腎絶対 <sup>§§</sup> 及び比重増加 ・角膜炎	・子宮絶対及び比重減少 ・角膜炎	・角膜炎	・脳絶対及び比重減少 ・腎絶対及び比重増加 ・角膜炎
	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	1,200 ppm	・体重増加抑制 ・角膜炎	・体重増加抑制 ・膈開口遅延 ・角膜炎	・体重増加抑制 ・角膜炎	・体重増加抑制 ・角膜炎
	60 ppm 以上	・包皮分離遅延	60 ppm 以下 毒性所見なし	60 ppm 以下 毒性所見なし	60 ppm 以下 毒性所見なし
	3 ppm	毒性所見なし			

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§§：60 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§§§：血液生化学的検査は実施されておらず、他のラットを用いた試験で認められる用量を考慮して検体投与の影響と判断した。

## (2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 23～24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、1、10 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 37 に示されている。

母動物に毒性影響のみられる用量で胎児に大動脈弓離断が認められたが、偶発的な変化であり、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、母動物では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少が、胎児では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められたので、本試験における無毒性量は、母動物及び児動物ともに 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、35、50）

表 37 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	・ 体重増加抑制(妊娠 6～9 日以降)	・ 過剰肋骨 ・ 胸椎体ダンベル状骨化 ・ 仙椎前椎骨数 27
10 mg/kg 体重/日以上	・ 摂餌量減少(妊娠 12～15 日以降 <sup>a</sup> )	・ 低体重
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 1,000 mg/kg 体重/日投与群では、妊娠 6～9 日以降

### (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、1、10 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。

母動物に毒性影響のみられる用量で胎児に臍帯ヘルニアが認められたが、偶発的な変化であり、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、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で流産（1 例）が認められ、胎児では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で仙椎前椎骨数 27 及び過剰肋骨が認められたので、本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、36、50）

### 1 3. 遺伝毒性試験

フェンキノトリオン（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線維芽細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 38 に示されているとおり、全て陰性であったことから、フェンキノトリオンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、37～39）

表 38 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/プレート (+/-S9) (TA98、TA100、 TA1535、WP2 <i>uvrA</i> 株) 6.9～1,670 μg/プレート (+/-S9) (TA1537 株) ②156～5,000 μg/プレート (+/-S9) (TA98、TA100、 TA1535、WP2 <i>uvrA</i> 株) 39.1～1,250 μg/プレート (+/-S9) (TA1537 株)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU)	①525～4,200 μg/mL(+/-S9) (6 時間処理) ②263～2,100 μg/mL(-S9) (24 時間処理) ③65.6～525 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) (一群雄各 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

代謝物 C（動物、植物、土壌及び水中由来）及び D（動物、植物及び水中由来）並びに原体混在物 2、3、4、5 及び 6 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 39 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 2、40～46）

表 39 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 C	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①61.7～5,000 µg/プレート (+/-S9) ②313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 D	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①61.7～5,000 µg/プレート (-S9) 6.9～1,667 µg/プレート (+S9) ②313～5,000 µg/プレート (-S9) 39.1～1,250 µg/プレート (+S9)	陰性
原体混 在物 2	<i>in vitro</i> 復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	①61.7～5,000 µg/プレート (-S9) 20.6～5,000 µg/プレート (+S9) ②313～5,000 µg/プレート (-S9) 156～5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①61.7～5,000 µg/プレート (+/-S9) ②313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	
原体混 在物 3	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA1535 株)	①6.9～1,667 µg/プレート (-S9) 61.7～5,000 µg/プレート (+S9) ②39.1～1,250 µg/プレート (-S9) 313～5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA1537 株)	①2.3～556 µg/プレート (-S9) 61.7～5,000 µg/プレート (+S9) ②9.8～313 µg/プレート (-S9) 313～5,000 µg/プレート (+S9)	

			<i>S. typhimurium</i> (TA100 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①20.6～5,000 μg/プレート (-S9) 61.7～5,000 μg/プレート (+S9) ②156～5,000 μg/プレート (-S9) 313～5,000 μg/プレート (+S9)	
原体混 在物 4		復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①61.7～5,000 μg/プレート (+/-S9) ②313～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混 在物 5		復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5.1～1,250 μg/プレート (+/-S9) ②39.1～1,250 μg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混 在物 6		復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①20.6～5,000 μg/プレート (-S9) 61.7～5,000 μg/プレート (+S9) ②156～5,000 μg/プレート (-S9) 313～5,000 μg/プレート (+S9)	陰性
			<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535 株)	①2.3～556 μg/プレート (-S9) 61.7～5,000 μg/プレート (+S9) ②9.8～313 μg/プレート (-S9) 313～5,000 μg/プレート (+S9)	
			<i>S. typhimurium</i> (TA1537 株)	①0.76～185 μg/プレート (-S9) 61.7～5,000 μg/プレート (+S9) ②2.4～78.1 μg/プレート (-S9) 313～5,000 μg/プレート (+S9)	

注) +/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

#### 14. その他の試験

##### (1) 28日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 1 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、2、20、2,000 及び

20,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 40 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	20 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.0577	0.586	60.8	629
	雌	0.0627	0.606	62.9	566

血漿中チロシン濃度は表 41 に示されている。（参照 49）

表 41 血漿中チロシン濃度 (nmol/mL)

投与群		0 ppm	2 ppm	20 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
雄	投与前	33	43	27	35	40
	投与 2 週	35	906	1,360	1,740	1,530
	投与 4 週	34	734	1,240	1,450	1,340
雌	投与前	25	40	36	27	33
	投与 2 週	33	911	1,960	1,240	1,940
	投与 4 週	33	839	1,610	1,410	1,710

### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フェンキノトリオン」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識されたフェンキノトリオンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、低用量のフェンキノトリオン投与後 72 時間における吸収率は少なくとも雄で 70.5%、雌で 70.4%と算出された。投与放射能の排泄は速やかで、投与後 72 時間に低用量で 90.8%<sup>14</sup>C~98.7%<sup>14</sup>C が、高用量で 95.7%<sup>14</sup>C~100%<sup>14</sup>C が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。尿、糞及び胆汁中の主要成分として未変化のフェンキノトリオン及び代謝物 B が認められ、ほかに代謝物 C、D、E、F、H、I、J 等が認められた。

<sup>14</sup>C で標識されたフェンキノトリオンの水稻を用いた植物体内運命試験の結果、主要成分として未変化のフェンキノトリオンが認められたほか、青刈り茎葉及び稲わらで代謝物 C がそれぞれ最大 0.015 mg/kg (12.6%<sup>14</sup>C) 及び 0.016 mg/kg (14.7%<sup>14</sup>C) 認められた。ほかに、10%<sup>14</sup>C を超える代謝物は認められなかった。

フェンキノトリオン及び代謝物 C を分析対象化合物とした国内における作物残留試験の結果、フェンキノトリオン及び代謝物 C の最大残留値は 0.68 mg/kg (稲わら) 及び 0.02 mg/kg (稲わら) であった。可食部 (玄米) においては、いずれも定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、フェンキノトリオン投与による影響は、主に眼 (角膜炎等: ラット)、肝臓 (小葉中心性肝細胞肥大等) 及び胆嚢 (結石: マウス) に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間発がん性試験において、角膜扁平上皮癌が認められたが、持続的な炎症によるものと考えられ、また、遺伝毒性試験は全て陰性であったことから、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物体内運命試験の結果、10%<sup>14</sup>C を超える代謝物として C が認められたが、ラットにおいても検出される代謝物であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をフェンキノトリオン (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 42 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 43 にそれぞれ示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験の雌雄で無毒性量が設定できなかったが、より低用量まで実施された 90 日間亜急性毒性試験において雌雄とも無毒性量が得られている。また、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験の雌雄で無毒性量が設定できなかったが、げっ歯類であるラットを用いて、より低用量まで実施された 2 年間発がん性試験において雌雄とも無毒性量が得られている。

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うち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 0.166 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 0.0016 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI)

と設定した。

また、フェンキノトリオンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する最小毒性量は、ラットの急性毒性試験で得られた 2,000 mg/kg 体重であり、カットオフ値 (500 mg/kg 体重) 以上であったことから、ARfD は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.0016 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.166 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	設定の必要なし

表 42 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 <sup>1)</sup>
ラット	28 日間亜急性毒性試験	0、2、10、100、2,000、20,000 ppm 雄：0、0.157、0.787、8.19、162、1,640 雌：0、0.168、0.852、8.52、181、1,790	雄：0.787 雌：8.52	雄：8.19 雌：181	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	90 日間亜急性毒性試験	0、1、10、100、2,000、20,000 ppm 雄：0、0.0625、0.631、6.38、131、1,330 雌：0、0.0720、0.719、7.53、154、1,500	雄：0.631 雌：0.719	雄：6.38 雌：7.53	雌雄：角膜炎等
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、200、2,000、20,000 ppm 雄：0、12.2、125、1,280 雌：0、14.0、144、1,460	雄：－ 雌：－	雄：12.2 雌：14.0	雄：被毛粗剛 雌：外陰部被毛の湿潤及び汚れ
	1 年間慢性毒性試験	0、1、20、200、2,000 ppm 雄：0、0.0431、0.843、8.78、89.4 雌：0、0.0536、1.06、11.0、111	雄：0.843 雌：1.06	雄：8.78 雌：11.0	雌雄：角膜炎、甲状腺コロイド変性等
	2 年間発がん性試験	0、20、200、2,000 ppm 雄：0、0.730、7.53、77.3 雌：0、0.936、9.69、99.1	雄：0.730 雌：0.936	雄：7.53 雌：9.69	雌雄：角膜炎等 (雄：角膜扁平上皮癌)
	2 世代繁殖試験	0、3、60、1,200 ppm P 雄：0、0.166、3.40、70.3 P 雌：0、0.271、5.59、110 F <sub>1</sub> 雄：0、0.198、4.11、85.4 F <sub>1</sub> 雌：0、0.294、6.00、121	親動物 P 雄：0.166 P 雌：0.271 F <sub>1</sub> 雄：0.198 F <sub>1</sub> 雌：0.294  児動物 P 雄：0.166 P 雌：5.59 F <sub>1</sub> 雄：0.198 F <sub>1</sub> 雌：6.00	親動物 P 雄：3.40 P 雌：5.59 F <sub>1</sub> 雄：4.11 F <sub>1</sub> 雌：6.00  児動物 P 雄：3.40 F <sub>1</sub> 雄：110 P 雌：4.11 F <sub>1</sub> 雌：121	親動物 雌雄：角膜炎等  児動物 雄：包皮分離遅延 雌：角膜炎等  (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、1、10、1,000	母動物：1 胎児：1	母動物：10 胎児：10	母動物：摂餌量減少 胎児：低体重  (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
マウス	90日間亜急性毒性試験	0、10、400、4,000、10,000 ppm 雄：0、1.39、56.0、560、1,420 雌：0、1.69、65.9、682、1,730	雄：56.0 雌：65.9	雄：560 雌：682	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、1,000、10,000 ppm 雄：0、10.9、108、1,110 雌：0、10.7、110、1,090	雄：－ 雌：－	雄：10.9 雌：10.7	雌雄：胆嚢結石  (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、1、10、1,000	母動物：10 胎児：1	母動物：1,000 胎児：10	母動物：流産 胎児：仙椎前椎骨数27及び過剰肋骨  (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、2、10、2,000、7,000/4,000 ppm 雄：0、0.0576、0.291、60.2、149 雌：0、0.0612、0.310、62.0、146	雄：0.291 雌：0.310	雄：60.2 雌：62.0	雄：胸腺絶対及び比重量減少 雌：脾及び肝髄外造血亢進等
	1年間慢性毒性試験	0、10、200、2,000 ppm 雄：0、0.297、5.98、59.8 雌：0、0.300、6.21、60.5	雄：5.98 雌：0.300	雄：59.8 雌：6.21	雄：尿比重増加 雌：ALP増加等
ADI			NOAEL：0.166 SF：100 ADI：0.0016		
ADI設定根拠資料			ラット2世代繁殖試験		

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量又は最小毒性量が設定できなかった。

1)：備考欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 43 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	2,000	雌：－  雌：肛門周囲の被毛の汚れ及び軟便 (投与 6 時間後～投与 1 日後)
ARfD			設定の必要なし (カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上)

ARfD：急性参照用量

－：無毒性量は設定できなかった。

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	KIH-3653-M-1 (M-1)	2-[8-chloro-4-(4-hydroxyphenyl)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carbonyl]cyclohexane-1,3-dione
C	KIH-3653-M-2 (M-2)	8-chloro-4-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylic acid
D	KIH-3653-M-3 (M-3)	5-chloro-1-(4-methoxyphenyl)quinoxaline-2,3(1 <i>H</i> ,4 <i>H</i> )-dione
E	KIH-3653-M-4 (M-4)	1,3-cyclohexanedione
F	KIH-3653-M-5 (M-5)	5-chloro-1-(4-hydroxyphenyl)quinoxaline-2,3(1 <i>H</i> ,4 <i>H</i> )-dione
H	KIH-3653-M-7 (M-7)	( <i>RS</i> )-10-chloro-5a-hydroxy-6-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -chromeno[2,3- <i>b</i> ]quinoxaline-1,12-dione
I	U34/35	5-chloro-1-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-oxocyclohex-2-ene-1-carbonyl)quinoxalin-2(1 <i>H</i> )-one
J	U40	5-chloro-1-(4-methoxyphenyl)-3-(6-oxocyclohex-2-ene-1-carbonyl)quinoxalin-2(1 <i>H</i> )-one
K	脱メチル M-2	8-chloro-4-(4-hydroxyphenyl)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylic acid
L	脱メチル M-7	( <i>RS</i> )-10-chloro-5a-hydroxy-6-(4-hydroxyphenyl)-3,4,5a,6-tetrahydro-1 <i>H</i> -chromeno[2,3- <i>b</i> ]quinoxaline-1,12(2 <i>H</i> )-dione
原体混在物 2	—	—
原体混在物 3	—	—
原体混在物 4	—	—
原体混在物 5	—	—
原体混在物 6	—	—

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
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
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
DT <sub>50</sub>	推定半減期
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)
HDW	ヘモグロビン濃度分布幅
4-HPPDase	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
MPV	平均血小板容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
RDW	赤血球分布幅
Ret	網状赤血球数
T <sub>1/2</sub>	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 <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

略称	名称
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 (品種) (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型  使用量 (g ai/ha)	試験 ほ 場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) *1,*2				
					フェンキノ トリオン		C		合計値
					最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 (まなむすめ) (稚苗移植) (玄米) 平成 24 年度	300 <sup>G</sup>	1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (まなむすめ) (稚苗移植) (稲わら) 平成 24 年度		1	2	45	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.05
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (まなむすめ) (稚苗移植) (もみ米) 平成 24 年度		1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (ひとめぼれ) (稚苗移植) (玄米) 平成 24 年度	300 <sup>G</sup>	1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (ひとめぼれ) (稚苗移植) (稲わら) 平成 24 年度		1	2	45	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03
			2	60	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (ひとめぼれ) (稚苗移植) (もみ米) 平成 24 年度		1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (コシヒカリ) (稚苗移植) (玄米) 平成 24 年度	300 <sup>G</sup>	1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (コシヒカリ) (稚苗移植) (稲わら) 平成 24 年度		1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03

作物名 (品種) (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型  使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) *1,*2				
					フェンキノ トリオン		C		合計値
					最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 (コシヒカリ) (稚苗移植) (もみ米) 平成 24 年度		1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (朝日) (稚苗移植) (玄米) 平成 24 年度		1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	59	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	74	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (朝日) (稚苗移植) (稲わら) 平成 24 年度	300 <sup>G</sup>	1	2	45	0.36	0.34	<0.02	<0.02	0.36
			2	59	0.07	0.06	<0.02	<0.02	0.08
			2	74	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (朝日) (稚苗移植) (もみ米) 平成 24 年度		1	2	45	0.16	0.16	<0.02	<0.02	0.18
			2	59	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	74	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (まなむすめ) (移植) (玄米) 平成 25 年度		1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (まなむすめ) (移植) (稲わら) 平成 25 年度	300 <sup>G</sup>	1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (まなむすめ) (移植) (もみ米) 平成 25 年度		1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (朝日) (移植) (玄米) 平成 25 年度	300 <sup>G</sup>	1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03

作物名 (品種) (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型  使用量 (g ai/ha)	試験 ほ 場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) *1,*2				
					フェンキノ トリオン		C		合計値
					最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 (朝日) (移植) (稲わら) 平成 25 年度		1	2	45	0.68	0.66	0.02	0.02	0.68
			2	60	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
ホールクロッ プサイレージ 用稲 (コシヒカリ) (移植) (地上部植物 体全体) 平成 25 年度	300 <sup>G</sup>	1	2	30	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
ホールクロッ プサイレージ 用稲 (ヒノヒカリ) (移植) (地上部植物 体全体) 平成 25 年度	300 <sup>G</sup>	1	2	30	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
ホールクロッ プサイレージ 用稲 (ヒノヒカリ) (移植) (地上部植物 体全体) 平成 25 年度	300 <sup>G</sup>	1	2	30	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04
			2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	56	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03

G：粒剤

\*1：フェンキノトリオン換算値

\*2：データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。

<参照>

1. 食品健康影響評価について（平成 28 年 3 月 22 日付け厚生労働省発生食第 0322 第 5 号）
2. 試験成績の概要及び考察 フェンキノトリオン（除草剤）（2015 年）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表
3. The Absorption, Disposition, Metabolism and Excretion of [<sup>14</sup>C]KIH-3653(3 Radiolabels) in the Rat upon Administration of Single Oral High and Low Doses. (GLP 対応) : PTRL West(Analytical Phase)、Pacific Biolabs. Inc.(In-life Phase)、2015 年、未公表
4. A Metabolism Study with [<sup>14</sup>C]KIH-3653(3 Radiolabels) in Rice (*Oryza sativa L.*) (GLP 対応) : PTRL West(Analytical Phase)、Excel Research Services(Field Phase)、2013 年、未公表
5. Aerobic Aquatic Soil Metabolism of [<sup>14</sup>C]KIH-3653 (GLP 対応) : PTRL West、2014 年、未公表
6. KIH-3653 の土壌吸脱着試験 (GLP 対応) : クミアイ化学工業株式会社、2012 年、未公表
7. Hydrolysis of [<sup>14</sup>C]KIH-3653 at pH 4, 7 and 9 (GLP 対応) : PTRL West、2014 年、未公表
8. Photodegradation of [<sup>14</sup>C]KIH-3653 in Natural Water and Distilled Water (GLP 対応) : PTRL West、2014 年、未公表
9. 土壌残留分析結果報告書：一般財団法人 残留農薬研究所、2014 年、未公表
10. KUH-110 の水稲への作物残留試験最終報告書 (GLP 対応) : 公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2013 年、未公表
11. KUH-110 の水稲への作物残留試験最終報告書 (GLP 対応) : 公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2014 年、未公表
12. KUH-110 のホールクロップサイレージ用稲への作物残留試験最終報告書 (GLP 対応) : 公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2015 年、未公表
13. KIH-3653 TGAI : 生体機能への影響に関する試験 (GLP 対応) : 一般財団法人 残留農薬研究所、2013 年、未公表
14. KIH-3653 TGAI : Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2012 年、未公表
15. KIH-3653 TGAI : Acute Dermal Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2012 年、未公表
16. KIH-3653 TGAI : Acute Inhalation Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2012 年、未公表
17. KIH-3653-M-2 : Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014 年、未公表
18. KIH-3653-M-3 : Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute

- of Environmental Toxicology、2014 年、未公表
19. KIH-3653-I-2 : Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014 年、未公表
  20. KIH-3653-I-3 : Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014 年、未公表
  21. KIH-3653-I-4 : Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014 年、未公表
  22. KIH-3653-I-5 : Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014 年、未公表
  23. KIH-3653-I-7 : Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014 年、未公表
  24. KIH-3653 TGAI : Skin Sensitization Study in Guinea Pigs -Maximization test- (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2012 年、未公表
  25. KIH-3653 TGAI : Skin Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2012 年、未公表
  26. KIH-3653 TGAI : Eye Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2012 年、未公表
  27. KIH-3653 TGAI : Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015 年、未公表
  28. KIH-3653 TGAI : Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Dogs (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015 年、未公表
  29. KIH-3653 TGAI : Repeated Dose 90-Day Oral Neurotoxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014 年、未公表
  30. KIH-3653 TGAI : Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015 年、未公表
  31. KIH-3653 TGAI : Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study in Dogs (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015 年、未公表
  32. KIH-3653 TGAI : Carcinogenicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015 年、未公表
  33. KIH-3653 TGAI : Carcinogenicity Study in Mice (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015 年、未公表
  34. KIH-3653 TGAI : Reproduction Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014 年、未公表
  35. KIH-3653 TGAI : Teratogenicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2013 年、未公表
  36. KIH-3653 TGAI : Teratogenicity Study in Rabbits (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2013 年、未公表
  37. KIH-3653 TGAI : Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : The Institute

- of Environmental Toxicology、2012年、未公表
38. KIH-3653 TGAI : Chromosome Aberration Test in Cultured Mammalian Cells (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2012年、未公表
  39. KIH-3653 TGAI : Micronucleus Test in Mice (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2012年、未公表
  40. KIH-3653-M-2 : Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
  41. KIH-3653-M-3 : Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
  42. KIH-3653-I-2 : Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
  43. KIH-3653-I-3 : Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
  44. KIH-3653-I-4 : Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
  45. KIH-3653-I-5 : Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
  46. KIH-3653-I-7 : Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
  47. KIH-3653 TGAI : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015年、未公表
  48. KIH-3653 TGAI : Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Mice (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
  49. KIH-3653 TGAI : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Dogs (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015年、未公表
  50. フェンキノトリオン 食品健康影響評価に係る追加資料 : クミアイ化学工業株式会社、2016年、未公表

## フェンキノトリオンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成28年12月14日～平成29年1月12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食品安全委員会の回答

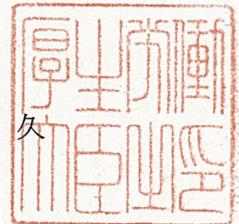
頂いた意見・情報※	食品安全委員会の回答
<p>(意見)            残留試験は、水稲しか実施されておらず、玄米の6事例で、その最大残留値はすべて、フェンキノトリオン&lt;0.01ppm、代謝物M2が&lt;0.02ppmである。このことを踏まえ、推定摂取量は算出されていない。残留基準は、代謝物M2を含め0.03ppmより低値にするよう厚労省に申し入れるべきである。</p> <p>[理由]            ラットの2年間発がん性試験で、角膜扁平上皮癌が認められ、非遺伝毒性メカニズムとされたが、他の発がん物質や放射能の影響、すでにガンを発症している患者への影響が不明であり、出来るだけ、摂取しないことが望まれる。そのため、残留基準は低値にすべきである。</p>	<p>(回答)            食品安全委員会は、ラットの2年間発がん性試験〔評価書11.(3)〕で認められた角膜扁平上皮癌の発生機序は、遺伝毒性によるものとは考え難いことから、評価に当たり閾値を設定できると考えました。</p> <p>一日摂取許容量(ADI)及び急性参照用量(ARfD)の設定に当たっては、ヒトの個体差も考慮されており、これら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ています。</p> <p>ご指摘いただいた事項については厚生労働省に情報提供いたします。</p>

※頂いたものをそのまま掲載しています。

厚生労働省発生食 0710 第 6 号  
平成 29 年 7 月 10 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



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

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品ガミスロマイシン  
農薬シアナジン  
農薬及び動物用医薬品ジノテフラン  
農薬フロメトキン  
農薬マンジプロパミド

平成 29 年 9 月 8 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 村田 勝敬 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 穂山 浩

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 29 年 7 月 10 日付け厚生労働省発生食 0710 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 項の規定に基づくフロメトキンに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# フロメトキン

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：フロメトキン [ Flometoquin (ISO) ]

(2) 用途：殺虫剤

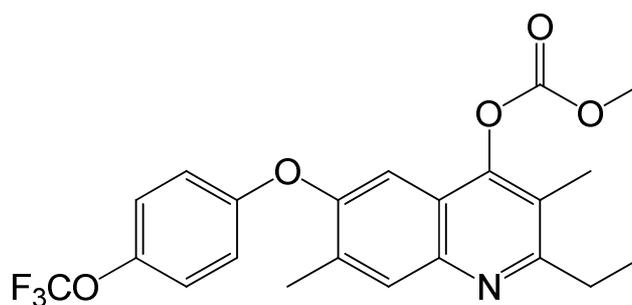
キノリン骨格を有する殺虫剤である。ミトコンドリアの電子伝達系複合体Ⅲを阻害することにより、殺虫作用を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

2-Ethyl-3,7-dimethyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]quinolin-4-yl methyl carbonate (IUPAC)

Carbonic acid, 2-ethyl-3,7-dimethyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-4-quinolinyl methyl ester (CAS : No. 875775-74-9)

(4) 構造式及び物性



分子式	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub>
分子量	435.39
水溶解度	1.203 × 10 <sup>-2</sup> mg/L (20°C)
分配係数	log <sub>10</sub> Pow = 5.41

## 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

#### 10.0%フロメトキンフロアブル

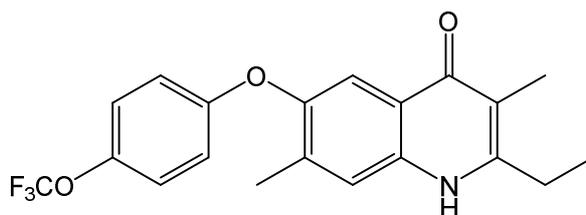
作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フロメキンを含む農薬の総使用回数
なす	タバコナシトナミ類	1000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
	アザミウマ類	1000～2000倍					
トマト	タバコナシトナミ類	1000倍					
	トマトサビダニ						
ピーマン	アザミウマ類	1000～2000倍					
すいか							
いちご							
はくさい	アオムシ	1000～2000倍		収穫7日前まで	2回以内		2回以内
	コガネ						
キャベツ	アオムシ	1000倍		収穫3日前まで			
	アザミウマ類						
だいこん	コガネ	1000～2000倍		収穫14日前まで	3回以内		3回以内
ねぎ	ネバハモグリハエ	2000倍	収穫3日前まで				
たまねぎ	アザミウマ類	1000～2000倍	収穫14日前まで	2回以内	2回以内		
ほうれんそう	チャノホガ	2000倍	摘採14日前まで				
茶	チャノキイロアザミウマ	1000～2000倍	200～700 L/10 a	収穫7日前まで	2回以内	2回以内	
	アザミウマ類	2000倍					
かんきつ	ミカンサビダニ		2000倍				

## 3. 作物残留試験

### (1) 分析の概要

#### ① 分析対象の化合物

- ・フロメトキン
- ・2-エチル-3,7-ジメチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]キノリン-4(1*H*)-オン (以下、代謝物M1という)



代謝物M1

## ② 分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、C<sub>18</sub>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。

茶浸出液については、4%ギ酸及びアセトニトリルを加えて混和した後、C<sub>18</sub>カラムを用いて精製し、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.01～0.05 ppm

## (2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

## 4. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフロメトキンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

### (1) ADI

無毒性量：0.8 mg/kg 体重/day

（動物種） ウサギ

（投与方法） 強制経口

（試験の種類） 発生毒性試験

（期間） 妊娠6～27日（22日間）

安全係数：100

ADI：0.008 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、雌ラットで卵巣腫瘍及び雄マウスで小腸腺癌の発生頻度増加が認められたが、腫瘍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。

なお、遺伝毒性試験において、試験結果が全て陰性であったことから、フロメトキンに遺伝毒性はないものと考えられた。

### (2) ARfD

無毒性量：4.45 mg/kg 体重/day

（動物種） 雌ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 繁殖試験

安全係数：100

ARfD：0.044 mg/kg 体重

## 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、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

## 6. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

フロメトキンとする。

作物残留試験において代謝物 M1 の残留が認められるが、殆どの作物でフロメトキン（親化合物）と比較して低い濃度であることから、規制対象はフロメトキンのみとする。

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、農産物中の暴露評価対象物質としてフロメトキン（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

#### ① 長期暴露評価

1 日当たり摂取する農薬等の量の 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。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1 歳以上)	48.5
幼小児 (1~6 歳)	79.4
妊婦	45.6
高齢者 (65 歳以上)	59.1

注) 各食品の平均摂取量は、平成 17 年~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

#### ② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量 (ESTI) を算出したところ、一般 (1 歳以上) 及び幼小児 (1~6 歳) のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量 (ARFD) を超えていない<sup>注)</sup>。詳細な暴露評価は別紙 4-1 及び 4-2 参照。

注) 基準値案又は作物残留試験における中央値 (STMR) を用い、平成 17~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成 22 年度の厚生労働科学研究の結果に基づき ESTI を算出した。

フロメトキ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) 【フロメトキン/代謝物M1】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
だいこん (根部)	2	10.0% フロアブル	1000倍散布 200,267 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A:0.02/<0.01 圃場B:<0.01/<0.01
だいこん (葉部)	2	10.0% フロアブル	1000倍散布 200,267 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A:1.17/0.14 圃場B:1.56/0.16
はくさい (茎葉)	2	10.0% フロアブル	1000倍散布 265,300 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A:0.54/0.01 圃場B:0.08/0.02
キャベツ (葉球)	2	10.0% フロアブル	1000倍散布 200,208 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A:0.20/0.01 圃場B:0.08/<0.01
たまねぎ (鱗茎)	2	10.0% フロアブル	1000倍散布 179 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A:<0.01/<0.01 圃場B:<0.01/<0.01
ねぎ (茎葉)	2	10.0% フロアブル	1000倍散布 175,192 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A:0.19/<0.01 圃場B:0.44/0.07
トマト (果実)	2	10.0% フロアブル	1000倍散布 200,230 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:0.30/0.02 圃場B:0.37/*0.02(*3回, 7日)
ピーマン (果実)	2	10.0% フロアブル	1000倍散布 188,240~276 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:0.94/0.03 圃場B:0.66/0.02
なす (果実)	2	10.0% フロアブル	1000倍散布 213~278,277 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:0.16/0.03 圃場B:0.32/0.01
すいか (果肉)	2	10.0% フロアブル	1000倍散布 249~272,250 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:<0.01/<0.01 圃場B:<0.01/<0.01
すいか (果皮)	2	10.0% フロアブル	1000倍散布 249~272,250 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:0.38/*0.06(*3回, 14日) 圃場B:1.09/0.05
ほうれんそう (茎葉)	2	10.0% フロアブル	2000倍散布 180,181 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A:0.84/0.08 圃場B:0.16/0.05
温州みかん (果肉)	2	10.0% フロアブル	2000倍散布 547,667 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:<0.01/<0.01 圃場B:<0.01/<0.01
温州みかん (果皮)	2	10.0% フロアブル	2000倍散布 547,667 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:1.26/0.28 圃場B:0.44/<0.05
夏みかん (果実)	2	10.0% フロアブル	2000倍散布 637,667 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:0.36/*0.02(*2回, 14日) 圃場B:0.14/<0.01
すだち (果実)	1	10.0% フロアブル	2000倍散布 500 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:0.02/0.03
かぼす (果実)	1	10.0% フロアブル	2000倍散布 560 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:0.07/0.04
いちご (果実)	2	10.0% フロアブル	1000倍散布 181,182 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:*0.67/*0.12(*3回, 3日) 圃場B:0.96/*0.08(*3回, 3日)
茶 (荒茶)	2	10.0% フロアブル	1000倍散布 342,370 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:2.46/1.62 圃場B:0.19/0.45
茶 (浸出液)	2	10.0% フロアブル	1000倍散布 342,370 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:0.01/0.08 圃場B:<0.01/0.02

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

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について( )内に記載した。

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	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.1		申			<0.01,0.02
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	5		申			1.17,1.56(\$)
はくさい	2		申			0.08,0.54(\$)
キャベツ	0.5		申			0.08,0.20
たまねぎ	0.05		申			<0.01,<0.01
ねぎ(リーキを含む。)	1		申			0.19,0.44
トマト	1		申			0.30,0.37
ピーマン	2		申			0.66,0.94
なす	1		申			0.16,0.32(\$)
すいか	0.05		申			<0.01,<0.01
ほうれんそう	2		申			0.16,0.84(\$)
みかん	0.05		申			<0.01,<0.01
なつみかんの果実全体	1		申			0.14,0.36(\$)
レモン	1		申			(なつみかんの果実全体参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	1		申			(なつみかんの果実全体参照)
グレープフルーツ	1		申			(なつみかんの果実全体参照)
ライム	1		申			(なつみかんの果実全体参照)
その他のかんきつ類果実	1		申			(なつみかんの果実全体参照)
いちご	2		申			0.67,0.96
茶	5		申			0.19,2.46(\$)(荒茶)
その他のスパイス	3		申			0.44,1.26(\$)(みかんの果皮)

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で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。

フロメトキン推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
だいこん類 (ラディッシュを含む。) の根	0.1	3.3	1.1	2.1	4.6
だいこん類 (ラディッシュを含む。) の葉	5	8.5	3.0	15.5	14.0
はくさい	2	35.4	10.2	33.2	43.2
キャベツ	0.5	12.1	5.8	9.5	11.9
たまねぎ	0.05	1.6	1.1	1.8	1.4
ねぎ (リーキを含む。)	1	9.4	3.7	6.8	10.7
トマト	1	32.1	19.0	32.0	36.6
ピーマン	2	9.6	4.4	15.2	9.8
なす	1	12.0	2.1	10.0	17.1
すいか	0.05	0.4	0.3	0.7	0.6
ほうれんそう	2	25.6	11.8	28.4	34.8
みかん	0.05	0.9	0.8	0.0	1.3
なつみかんの果実全体	1	1.3	0.7	4.8	2.1
レモン	1	0.5	0.1	0.2	0.6
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	1	7.0	14.6	12.5	4.2
グレープフルーツ	1	4.2	2.3	8.9	3.5
ライム	1	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のかんきつ類果実	1	5.9	2.7	2.5	9.5
いちご	2	10.8	15.6	10.4	11.8
茶	5	33.0	5.0	18.5	47.0
その他のスパイス	3	0.3	0.3	0.3	0.6
計		213.9	104.8	213.4	265.3
ADI比 (%)		48.5	79.4	45.6	59.1

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

## フロメトキン推定摂取量（短期）：一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARfD (%)
だいこん類 (ラディッシュを含む。) の根	だいこんの根	0.1	0.1	1.2	3
だいこん類 (ラディッシュを含む。) の葉	だいこんの葉	5	5	41.3	90
はくさい	はくさい	2	2	25.9	60
キャベツ	キャベツ	0.5	0.5	4.8	10
たまねぎ	たまねぎ	0.05	0.05	0.4	1
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	1	1	3.8	9
トマト	トマト	1	1	10.9	20
ピーマン	ピーマン	2	2	5.1	10
なす	なす	1	1	6.5	10
すいか	すいか	0.05	0.05	1.6	4
ほうれんそう	ほうれんそう	2	2	9.7	20
みかん	みかん	0.05	0.05	0.5	1
なつみかんの果実全体	なつみかん	1	1	12.4	30
レモン	レモン	1	1	2.1	5
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	1	1	9.4	20
	オレンジ果汁	1	○ 0.25	2.5	6
グレープフルーツ	グレープフルーツ	1	1	17.2	40
その他のかんきつ類果実	きんかん	1	1	2.4	5
	ぼんかん	1	1	10.5	20
	ゆず	1	1	1.6	4
	すだち	1	1	1.6	4
いちご	いちご	2	2	7.6	20
茶	緑茶類	5	○ 1.33	0.8	2

ESTI：短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁(値が100を超える場合は有効数字2桁)とし四捨五入して算出した。

○：作物残留試験における中央値 (STMR) を用いて短期摂取量を推計した。

## フロメトキン推定摂取量（短期）：幼小児（1～6歳）

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARfD (%)
だいこん類 (ラディッシュを含む。) の根	だいこんの根	0.1	0.1	2.2	5
はくさい	はくさい	2	2	31.4	70
キャベツ	キャベツ	0.5	0.5	7.8	20
たまねぎ	たまねぎ	0.05	0.05	0.9	2
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	1	1	6.5	10
トマト	トマト	1	1	27.2	60
ピーマン	ピーマン	2	2	13.1	30
なす	なす	1	1	15.6	40
すいか	すいか	0.05	0.05	4.3	10
ほうれんそう	ほうれんそう	2	2	22.5	50
みかん	みかん	0.05	0.05	1.4	3
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	1	1	26.9	60
	オレンジ果汁	1	○ 0.25	4.5	10
いちご	いちご	2	2	21.6	50
茶	緑茶類	5	○ 1.33	1.3	3

ESTI：短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：作物残留試験における中央値 (STMR) を用いて短期摂取量を推計した。

(参考)

これまでの経緯

平成26年12月11日	農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：だいこん、はくさい等）
平成27年1月8日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準値設定に係る食品健康影響評価について要請
平成29年3月7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29年7月10日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成29年7月13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]

○ 穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
井之上 浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸 謙介	麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	元 一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
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	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申(案)

フロムキン

食品名	残留基準値 ppm
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根 だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉 はくさい キャベツ	0.1 5 2 0.5
たまねぎ ねぎ(リーキを含む。)	0.05 1
トマト ピーマン なす	1 2 1
すいか	0.05
ほうれんそう	2
みかん なつみかんの果実全体 レモン オレンジ(ネーブルオレンジを含む。) グレープフルーツ ライム その他のかんきつ類果実 <sup>注1)</sup>	0.05 1 1 1 1 1 1
いちご	2
茶	5
その他のスパイス <sup>注2)</sup>	3

注1)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

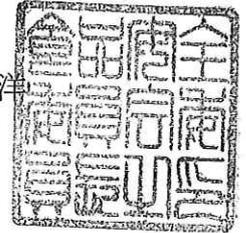
注2)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。



府食第133号  
平成29年3月7日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成27年1月8日付け厚生労働省発食安0108第12号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフロメトキ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

フロメトキンの一日摂取許容量を0.008 mg/kg 体重/日、急性参照用量を0.044 mg/kg 体重と設定する。

# 農薬評価書

# フロメトキン

2017年3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	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) 吸収	8
(2) 分布	9
(3) 代謝	10
(4) 排泄	11
2. 植物体内運命試験	12
(1) トマト	12
(2) キャベツ	13
(3) オレンジ	14
3. 土壌中運命試験	16
(1) 好氣的土壌中運命試験	16
(2) 土壌吸着試験	16
(3) 土壌吸脱着試験（分解物 M1）	17
4. 水中運命試験	17
(1) 加水分解試験	17
(2) 水中光分解試験	18
5. 土壌残留試験	19
6. 作物残留試験	20
7. 一般薬理試験	20
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) 28日間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>	24
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	24
(3) 28日間亜急性毒性試験(マウス) <参考資料>	25
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	26
(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	27
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)	28
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	28
(3) 2年間発がん性試験(ラット)	29
(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)	33
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	33
13. 遺伝毒性試験	34
14. その他の試験	35
(1) 発がんメカニズム検討試験	35
(2) 卵巣毒性メカニズム試験	36
Ⅲ. 食品健康影響評価	39
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	45
・別紙2: 検査値等略称	46
・別紙3: 作物残留試験成績	48
・別紙4: 推定摂取量	51
・参照	52

## <審議の経緯>

2014年	12月	15日	農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：だいこん、はくさい等）
2015年	1月	8日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0108第12号）
2015年	1月	13日	関係書類の接受（参照1～47）
2015年	1月	20日	第545回食品安全委員会（要請事項説明）
2015年	2月	26日	第42回農薬専門調査会評価第四部会
2016年	9月	12日	追加資料受理（参照48～54）
2016年	11月	14日	第59回農薬専門調査会評価第三部会
2016年	11月	30日	第142回農薬専門調査会幹事会
2016年	12月	13日	第632回食品安全委員会（報告）
2016年	12月	14日	から2017年1月12日まで 国民からの意見・情報の募集
2017年	2月	16日	第145回農薬専門調査会幹事会
2017年	3月	1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
2017年	3月	7日	第641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>

(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)	(2017年1月7日から)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進	吉田 緑
三森国敏（委員長代理）	吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

## <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2016年3月31日まで)

### ・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*

- 評価第一部会
 

上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
- 評価第二部会
 

吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
- 評価第三部会
 

三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
- 評価第四部会
 

西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

\* : 2015年6月30日まで

\*\* : 2015年9月30日まで

(2016年4月1日から)

- 幹事会
 

西川秋佳 (座長)	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人 (座長代理)	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充
小野 敦	中島美紀	與語靖洋
- 評価第一部会
 

浅野 哲 (座長)	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明 (座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫 (座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
- 評価第二部会



## 要 約

キノリン骨格を有する殺虫剤である「フロメトキン」(CAS No. 875775-74-9)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(トマト、キャベツ等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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、フロメトキン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(肝細胞脂肪化等)及び卵巣(萎縮、卵胞数減少等)に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雌ラットで卵巣腫瘍及び雄マウスで小腸腺癌の発生頻度増加が認められたが、腫瘍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。

繁殖試験において、小型卵胞数減少、着床数及び産児数の減少等が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフロメトキン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 0.8 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 0.008 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フロメトキン投与による小型卵胞への影響が認められており、そのメカニズムが明らかにされていないことから、本剤の単回投与による原始卵胞への影響を否定できないと判断し、卵巣毒性に対する無毒性量を総合的に検討した結果、ラットを用いた 2 世代繁殖試験における無毒性量 4.45 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.044 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：フロメトキン

英名：flometoquin

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：2-エチル-3,7-ジメチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-  
4-キノリル=メチル=カルボナート

英名：2-ethyl-3,7-dimethyl-6-[4-(trifluoromethoxy) phenoxy]-  
4-quinolyl methyl carbonate

#### CAS (No. 875775-74-9)

和名：2-エチル-3,7-ジメチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-  
4-キノリニル=メチル=カルボナート

英名：2-ethyl-3,7-dimethyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-  
4-quinolinyl methyl carbonate

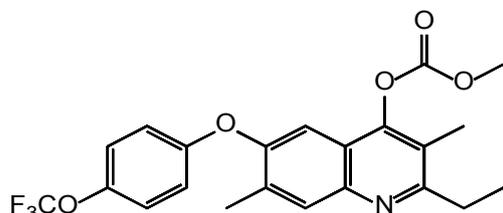
### 4. 分子式

$C_{22}H_{20}F_3NO_5$

### 5. 分子量

435.39

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

フロメトキンは、日本化薬株式会社及び明治製菓株式会社〔現 Meiji Seika ファルマ株式会社〕により開発されたキノリン骨格を有する殺虫剤である。ミトコンドリアの電子伝達系を阻害することにより殺虫作用を示すと考えられている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：だいこん、はくさい等）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、フロメトキンのキノリンのベンゼン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[qui- $^{14}\text{C}$ ]フロメトキン」という。）並びにフェノキシ基の 3 位及び 5 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[phe- $^{14}\text{C}$ ]フロメトキン」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比放射能（質量放射能）からフロメトキンの濃度（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

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

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に [qui- $^{14}\text{C}$ ]フロメトキンを 2 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 20 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

雌雄ラットの全血、血漿及び赤血球における AUC は、投与量の増加に対して非線形に増加した。（参照 3）

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

投与量	2 mg/kg 体重						20 mg/kg 体重					
	全血		血漿		赤血球		全血		血漿		赤血球	
試料	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)	8	8	8	4	12	24	24	48	24	36	48	48
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/g}$ )	0.360	0.432	0.659	0.866	0.058	0.070	6.00	5.93	11.0	9.83	0.723	2.60
T <sub>1/2</sub> (hr)	16.8	17.6	14.8	15.9	42.7	32.3	17.1	17.0	15.1	16.2	32.9	22.5
AUC <sub>0-96</sub> (hr · $\mu\text{g/g}$ )	11.3	15.1	18.5	24.8	2.29	3.27	236	337	412	524	33.7	107
AUC <sub>0-∞</sub> (hr · $\mu\text{g/g}$ )	11.6	15.5	18.8	25.2	2.91	3.74	246	358	422	547	46.2	126

##### ② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (4)②] における胆汁、尿、ケージ洗液及びカーカス<sup>1</sup>中放射能の合計から、投与後 48 時間におけるフロメトキンの体内吸収率は、低用量投与群で少なくとも 50.2%、高用量投与群で少なくとも 29.8%と算出された。（参照 2）

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

## (2) 分布

Fischer ラット（一群雌雄各 9 匹）に[ $^{14}\text{C}$ ]フロメトキンを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要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。

$T_{\max}$ 付近において、主に肝臓、副腎、血漿等に高濃度の放射能が分布した。消失は速やかであり、168 時間後には肝臓を除く全組織で、低用量投与群では 0.08  $\mu\text{g/g}$  未満、高用量投与群では 0.6  $\mu\text{g/g}$  未満となった。（参照 3）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与量	性別	$T_{\max}$ 付近 <sup>a</sup>	投与 168 時間後
2 mg/kg 体重	雄	肝臓(3.56)、腎臓(2.51)、副腎(1.93)、 心臓(1.48)、血漿(1.25)	肝臓(0.117)、骨髄(0.077)、腎臓 (0.029)、副腎(0.028)、脂肪(0.015)、 皮膚(0.013)、精巣上体(0.011)、肺 (0.011)、カーカス(0.011)、前立腺 (0.009)、胸腺(0.008)、腸間膜リンパ 節(0.008)、下垂体(0.008)、甲状腺/上 皮小体(0.008)、赤血球(0.007)、膀胱 (0.007)、血液(0.007)、骨格筋(0.004)、 眼(0.004)、脳(0.003)、脊髄(0.003)、 脾臓(0.002)、精巣(0.002)、血漿(0.002)
	雌	肝臓(3.10)、心臓(2.06)、腎臓(1.79)、 副腎(1.78)、血漿(1.25)	肝臓(0.124)、副腎(0.046)、腎臓 (0.025)、卵巣(0.018)、脂肪(0.018)、 腸間膜リンパ節(0.012)、皮膚(0.011)、 カーカス(0.010)、脊髄(0.009)、子宮 (0.009)、肺(0.009)、血液(0.008)、赤 血球(0.008)、胸腺(0.008)、甲状腺/上 皮小体(0.008)、膀胱(0.008)、脾臓 (0.006)、骨格筋(0.006)、脳(0.006)、 眼(0.004)、膵臓(0.002)、血漿(0.001)、
20 mg/kg 体重	雄	肝臓(31.9)、副腎(19.4)、血漿(13.9)	肝臓(1.61)、副腎(0.506)、腎臓(0.456)、 脂肪(0.389)、皮膚(0.334)、腸間膜リ ンパ節(0.309)、膵臓(0.233)、カーカ ス(0.233)、精巣上体(0.175)、肺 (0.151)、甲状腺/上皮小体(0.140)、脊 髄(0.134)、前立腺(0.131)、精巣 (0.120)、骨格筋(0.118)、膀胱(0.118)、 血液(0.112)、骨髄(0.101)、脾臓 (0.094)、胸腺(0.090)、赤血球(0.088)、 心臓(0.086)、眼(0.079)、脳(0.078)、 血漿(0.066)

	雌	肝臓(20.3)、副腎(14.4)、血漿(9.86)	肝臓(1.57)、副腎(0.595)、脂肪(0.457)、腸間膜リンパ節(0.351)、子宮(0.312)、卵巣(0.293)、腎臓(0.288)、皮膚(0.258)、膵臓(0.218)、膀胱(0.210)、カーカス(0.195)、肺(0.151)、脊髄(0.150)、骨格筋(0.143)、甲状腺/上皮小体(0.136)、胸腺(0.118)、血液(0.106)、赤血球(0.084)、心臓(0.080)、眼(0.074)、脳(0.073)、血漿(0.067)
--	---	----------------------------	--

a : 低用量投与群では投与 8 時間後、高用量投与群では投与 24 時間後

### (3) 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (4)①] で得られた尿及び糞並びに胆汁中排泄試験 [1. (4)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。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 3 に示されている。

尿及び糞中の代謝物プロファイルは比較的類似していた。尿中では未変化のプロメトキンは検出されず、代謝物 M1、M2、M3、M4、M8、M9 及び M10 が検出されたが、M10 (2.50%TAR~3.75%TAR) 以外の代謝物は 1%TAR 以下であった。糞中では未変化のプロメトキンは検出され、代謝物としては尿中で検出された代謝物に加えて M6 が検出された。このうち代謝物 M1、M4 及び M6 は 5%TAR を超えて認められた。胆汁中では未変化のプロメトキンは検出されず、5%TAR を超えて検出された主要代謝物は M5 のグルクロン酸抱合体 (M5-GA) であった。

プロメトキンのラットにおける推定代謝経路は、加水分解による代謝物 M1 の生成、それに続くアルコール及びカルボン酸への酸化 (代謝物 M2、M3、M4、M6、M8、M9 及び M10) 並びにグルクロン酸抱合 (代謝物 M5-GA) であると考えられた。(参照 2)

表3 尿、糞及び胆汁中代謝物 (%TAR)

投与量	試料	試料採取時間	性別	フロメトキン	同定された代謝物
2 mg/kg 体重	尿	投与後 96 時間	雄	<0.18	M10(3.16)、M2(0.93)、M8(0.66)、M4(0.43)、 M3(0.37)、M9(0.33)、M1(0.17)、M6(<0.15)
			雌	<0.21	M10(3.58)、M2(0.85)、M8(0.55)、M3(0.37)、 M9(0.34)、M6(<0.17)、M1(<0.16)、M4(<0.13)
	糞	投与後 120 時間	雄	0.56	M1(24.9)、M4(14.2)、M6(6.06)、M10(4.13)、 M8(3.00)、M2(2.49)、M3(1.57)、M9(1.19)
			雌	0.50	M1(24.0)、M4(12.2)、M6(6.23)、M10(4.69)、 M8(3.52)、M3(2.66)、M2(2.54)、M9(1.49)
	胆汁	投与後 48 時間	雄	<0.21	M5-GA(13.0)、M1(1.45)
			雌	<0.12	M5-GA(12.1)、M1(1.46)
20 mg/kg 体重	尿	投与後 120 時間	雄	<0.19	M10(2.50)、M8(0.60)、M4(0.42)、M3(0.37)、 M2(0.26)、M1(0.23)、M9(0.18)、M6(<0.16)
			雌	<0.30	M10(3.75)、M8(0.87)、M2(0.72)、M3(0.35)、 M9(0.22)、M6(<0.25)、M1(<0.24)、M4(<0.19)
	糞	投与後 120 時間	雄	1.51	M1(38.7)、M4(9.80)、M6(3.86)、M10(3.33)、 M8(3.25)、M2(2.16)、M3(1.13)、M9(1.01)
			雌	1.24	M1(27.1)、M4(9.22)、M6(5.24)、M8(4.60)、 M10(3.53)、M2(2.35)、M3(2.03)、M9(1.08)
	胆汁	投与後 48 時間	雄	<0.18	M5-GA(6.72)、M1(0.72)
			雌	<0.11	M5-GA(7.67)、M1(0.71)

注) M5-GA の数値は、抱合部位が異なる M5 のグルクロン酸抱合体の合計

#### (4) 排泄

##### ① 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に[qui-<sup>14</sup>C]フロメトキ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。

尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

いずれの投与群においても、投与放射能は主に糞中に排泄された。高用量では排泄に遅延がみられ、これは主に胆汁中排泄の飽和に起因し、そのために血中濃度の非線形的な増大がみられるものと考えられた。

なお、予備試験において、投与後 24 時間で採取した呼気中からは顕著な量 (1%TAR レベル) の放射能は検出されなかった。(参照 2)

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量		2 mg/kg 体重		20 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
投与後 24 時間	尿	4.17	3.46	0.77	0.82
	糞	36.2	15.3	17.9	2.98
投与後 48 時間	尿	6.49	5.94	3.52	3.76
	糞	74.7	66.8	64.7	38.6
投与後 168 時間	尿	7.58	7.63	5.66	7.23
	糞	89.1	88.7	91.0	88.7
	ケージ洗液	0.31	0.24	0.35	0.28
	消化管(内容物を含む。)	0.19	0.32	0.21	0.30
	カーカス	1.43	1.23	1.77	1.69

## 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 4 匹）に[qui-<sup>14</sup>C]フロメトキ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 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与群においても、吸収された放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄された。（参照 2）

表 5 投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	2 mg/kg 体重		20 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	39.3	36.4	19.7	20.5
尿	5.67	4.92	1.98	2.21
糞	40.3	37.8	54.3	58.6
ケージ洗液	0.25	0.18	0.21	0.17
消化管(内容物を含む。)	5.10	8.07	17.6	11.1
カーカス	8.71	8.68	7.87	9.14

## 2. 植物体内運命試験

### (1) トマト

トマト（品種：麗夏）の初回収穫 3 及び 1 週前に、乳剤に調製した[qui-<sup>14</sup>C]フロメトキンを 300 g ai/ha（慣行施用量）の濃度で 2 回散布処理し、最終散布 7 日後に果実を、最終散布 14 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。

トマト試料における残留放射能分布は表 6、トマト試料中の代謝物は表 7 に示されている。

果実試料では 49.7%TRR～56.6%TRR が抽出液中に、葉試料では 54.2%TRR

が表面洗浄液中に認められた。いずれの試料においても、残留放射能の主要成分は未変化のプロメトキン及び代謝物 M1 であった。ほかに代謝物 M2、M4 及びこれらの抱合体が少量検出された。抽出残渣中の放射性成分は、果実ではリグニン、ヘミセルロース及びセルロース、葉ではリグニン及びヘミセルロース等の植物体構成成分に取り込まれた可能性が示唆された。（参照 4）

表 6 トマト試料における残留放射能分布

試料	果実				葉	
	最終散布 7 日後		最終散布 14 日後		最終散布 14 日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
総残留放射能	0.490	100	0.456	100	7.25	100
表面洗浄液	0.112	22.8	0.111	24.2	3.91	54.2
抽出液 <sup>a</sup>	0.277	56.6	0.227	49.7	2.51	34.4
抽出残渣	0.101	20.6	0.119	26.1	0.829	11.3

<sup>a</sup>：抽出液中の数値は、ヘキサン/酢酸エチル溶出液及びメタノール溶出液の HPLC 分析結果の合計、水溶出液は未分析

表 7 トマト試料中の代謝物 (%TRR)

試料	果実				葉	
	最終散布 7 日後		最終散布 14 日後		最終散布 14 日後	
	表面洗浄液	抽出液 <sup>a</sup>	表面洗浄液	抽出液 <sup>a</sup>	表面洗浄液	抽出液 <sup>a</sup>
画分						
フロメトキン	19.8	20.3	18.1	15.4	46.4	2.20
代謝物 M1	1.33	28.3	2.30	20.4	3.87	8.78
代謝物 M2	ND	0.34	ND	0.93	0.72	1.31
代謝物 M4	ND	0.51	ND	0.73	ND	1.53
抱合体 <sup>b</sup>	ND	0.71	ND	1.37	ND	5.19
その他 <sup>c</sup>	1.69	5.93	3.77	9.29	3.30	14.3

ND：検出されず

<sup>a</sup>：抽出液中の数値は、ヘキサン/酢酸エチル溶出液及びメタノール溶出液の HPLC 分析結果の合計、水溶出液は未分析

<sup>b</sup>：代謝物 M2 及び M4 のグルコース抱合体の混合物及びマロニルグルコース抱合体（推定）の合計

<sup>c</sup>：HPLC 分析における未同定ピークの合計

## (2) キャベツ

キャベツ（品種：Tundra）の成熟期の 28 及び 14 日前に、乳剤に調製した [qui-<sup>14</sup>C]フロメトキン又は[phe-<sup>14</sup>C]フロメトキンを 300 g ai/ha（慣行施用量）の濃度で 2 回葉面散布し、[qui-<sup>14</sup>C]フロメトキン処理区では最終散布 7 及び 14 日後に、[phe-<sup>14</sup>C]フロメトキン処理区では最終散布 14 日後にキャベツ全体を採取して、植物体内運命試験が実施された。

キャベツ試料における残留放射能分布は表 8、キャベツ試料中の代謝物は表 9 に示されている。

最終散布 7 日後の試料では 53.0%TRR が表面洗浄液中に、最終散布 14 日後の試料では 61.3%TRR～66.6%TRR が外葉及び結球部抽出液中に認められた。いずれの試料においても、残留放射能の主要成分は未変化のプロメトキン及び代謝物 M1 であった。ほかに代謝物 M2、M3 ([qui-<sup>14</sup>C]プロメトキン処理区のみ) 及び M4 が少量検出された。(参照 5)

表 8 キャベツ試料における残留放射能分布

標識体	[qui- <sup>14</sup> C]プロメトキン				[phe- <sup>14</sup> C]プロメトキン	
	最終散布 7 日後		最終散布 14 日後		最終散布 14 日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
総残留放射能	1.92	100	1.56	100	1.06	100
表面洗浄液	1.02	53.0	0.306	19.6	0.265	24.9
外葉抽出液	0.383	20.0	0.179	11.4	0.354	33.3
結球部抽出液	0.355	18.5	0.863	55.2	0.297	28.0
抽出残渣(外葉+結球部)	0.163	8.5	0.216	13.8	0.148	13.8

表 9 キャベツ試料中の代謝物 (%TRR)

標識体	[qui- <sup>14</sup> C]プロメトキン						[phe- <sup>14</sup> C]プロメトキン		
	最終散布 7 日後			最終散布 14 日後			最終散布 14 日後		
	表面 洗浄液	外葉 抽出液	結球部 抽出液	表面 洗浄液	外葉 抽出液	結球部 抽出液	表面 洗浄液	外葉 抽出液	結球部 抽出液
プロメトキン	45.7	9.0	11.2	15.5	4.9	31.8	19.2	11.5	15.3
代謝物 M1	0.4	4.6	4.7	0.5	2.7	11.5	1.3	8.7	5.8
代謝物 M2	0.5	0.7	0.4	0.3	0.4	1.5	0.4	1.3	0.8
代謝物 M3	ND	ND	ND	ND	ND	0.8	ND	ND	ND
代謝物 M4	ND	0.4	0.3	0.2	0.3	0.9	ND	0.7	0.4
その他 <sup>a</sup>	6.5	5.1	2.0	3.1	3.2	8.5	3.9	10.7	5.8

ND：検出されず

<sup>a</sup>：HPLC 分析における未同定ピークの合計

### (3) オレンジ

オレンジ (品種：Navelina (New Hall)) の成熟期 56 及び 42 日前に、乳剤に調製した[qui-<sup>14</sup>C]プロメトキンを 700 g ai/ha (慣行施用量) の濃度で 2 回茎葉散布し、最終散布 14 日後に果実を、最終散布 42 日後に果実及び葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

オレンジ試料における残留放射能分布は表 10、オレンジ試料中の代謝物は表 11 に示されている。

果実試料では、最終散布 14 日後で 62.7%TRR が表面洗浄液中に、34.7%TRR

が果皮中に認められた。最終散布 42 日後においても 48.1%TRR が表面洗浄液中に、48.8%TRR が果皮中に認められ、果肉への移行は少なかった。いずれの試料においても、残留放射能の主要成分は未変化のプロメトキン及び代謝物 M1 であった。ほかに代謝物 M2 及び M3 が少量検出された。（参照 6）

表 10 オレンジ試料における残留放射能分布

試料	果実				葉			
	最終散布 14 日後		最終散布 42 日後		最終散布 42 日後			
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR		
総残留放射能	0.576	100	0.655	100	16.2	100		
表面洗浄液	0.361	62.7	0.315	48.1	7.28	44.8		
果汁	0.005	0.9	0.008	1.3	/			
果皮	0.200	34.7	0.320	48.8				
抽出液	0.154	26.8	0.214	32.7				
抽出残渣	0.046	7.9	0.106	16.1				
果肉	0.010	1.7	0.012	1.8				
抽出液	0.007	1.3	0.008	1.2				
抽出残渣	0.003	0.4	0.004	0.6				
葉部抽出液	/						5.61	34.5
葉部抽出残渣							3.35	20.6

/: 該当なし

表 11 オレンジ試料中の代謝物 (%TRR)

試料	果実						葉部	
	最終散布 14 日後			最終散布 42 日後			最終散布 42 日後	
	表面 洗浄液	抽出液		表面 洗浄液	抽出液		表面 洗浄液	抽出液
果皮		果肉	果皮		果肉			
プロメトキン	55.3	12.5	0.3	41.3	6.7	0.2	36.6	12.0
代謝物 M1	0.9	14.3	0.3	2.1	16.9	0.8	1.4	11.2
代謝物 M2	ND	ND	ND	ND	1.4	ND	0.5	1.6
代謝物 M3	ND	ND	ND	ND	0.5	ND	ND	1.4
その他 <sup>a</sup>	6.5	ND	0.7	4.7	7.2	0.2	6.3	8.3

ND：検出されず

<sup>a</sup>：HPLC 分析における未同定ピークの合計

植物におけるプロメトキンの主要代謝経路は、メチルカーボネート側鎖の加水分解による開裂（代謝物 M1 の生成）、それに続く酸化（代謝物 M2 の生成）であると考えられた。さらに、トマト及びキャベツでは代謝物 M4 が、キャベツ及びオレンジでは代謝物 M3 が生成したが、いずれも代謝物 M1 を経由して酸化的

代謝を受けた代謝物であると考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

壤土（埼玉、水分含有量を最大容水量の40%に調整）に[qui-<sup>14</sup>C]フロメトキンを0.35 mg/kg 乾土（350 g ai/ha に相当）の濃度で添加し、25±2°Cの暗条件下で最長168日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。また、滅菌条件下で同様の試験（インキュベート期間は最長84日間）が実施された。

好氣的土壌における放射能分布は表12に示されている。

非滅菌及び滅菌土壌のいずれにおいても、フロメトキンは速やかに分解され、主要分解物としてM1、微量分解物としてM2が検出された。非滅菌土壌ではさらに分解物M4及びM6が微量検出された。

非滅菌好氣的土壌におけるフロメトキンの推定半減期は2.3日、分解物M1の推定半減期は544日と算出された。（参照7）

表12 好氣的土壌における放射能分布（%TAR）

土壌	非滅菌土壌			滅菌土壌	
	0	28	168	14	84
処理後経過日数（日）	0	28	168	14	84
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA	0.79	4.00	NA	NA
抽出液	103	95.0	84.2	101	100
フロメトキン	99.5	10.1	3.59	29.6	3.72
分解物 M1	2.38	77.6	66.3	71.7	95.3
分解物 M2	<LOD	4.64	3.99	<LOD	1.26
分解物 M4	<LOD	2.57	3.29	<LOD	<LOD
分解物 M6	<LOD	<LOD	3.32	<LOD	<LOD
抽出残渣	0.37	6.18	13.0	2.39	4.58

NA：分析せず

<LOD：検出限界未満

#### (2) 土壌吸着試験

5種類の国内土壌〔砂壤土（青森）、壤土（福島）、シルト質壤土（栃木）、シルト質埴土（埼玉）及び砂土（徳島）〕を用いて、フロメトキンの土壌吸着試験が実施された。

フロメトキンが速やかに分解されること及びその水溶解度が低いことから、Freundlichの吸着等温線を作成しての吸着性評価は実施されなかった。各土壌における吸着平衡時の吸着係数K<sub>d</sub>は94～460、有機炭素含有率により補正した吸着係数K<sub>oc</sub>は4,750～135,000であった。（参照8）

### (3) 土壤吸脱着試験（分解物 M1）

5 種類の国内土壤 [砂壤土（青森）、壤土（福島）、シルト質壤土（栃木）、シルト質埴土（埼玉）及び砂土（徳島）] を用いて、分解物 M1 の土壤吸脱着試験が実施された。

各土壤における吸着係数及び脱着係数は表 13 に示されている。（参照 9）

表 13 分解物 M1 の吸着係数及び脱着係数

試験土壤	砂壤土	壤土	シルト質 壤土	シルト質 埴土	砂土
$K_d$	486	327	608	735	52.0
$K_{oc}$	17,100	74,300	6,970	21,100	74,200
$K_{F^{ads}}$	/	332	/	/	74.5
$K_{F^{ads}_{oc}}$		75,500			106,000
$K^{des}$	/	757	/	/	141
$K_{F^{des}}$		368			223

$K_d$  : 吸着平衡時の吸着係数、 $K_{oc}$  : 有機炭素含有率により補正した吸着係数、  
 $K_{F^{ads}}$  : Freundlich の吸着係数、 $K_{F^{ads}_{oc}}$  : 有機炭素含有率により補正した吸着係数、  
 $K^{des}$  : 脱着平衡時の脱着係数、 $K_{F^{des}}$  : Freundlich の脱着係数、/ : 解析されず

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

pH 4.0（酢酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[ $^{14}C$ ]フロメトキンを 5  $\mu g/L$  の濃度で添加し、各設定温度（10、25 及び 50 $^{\circ}C$ ）の暗所条件下で、50 $^{\circ}C$ では 7 日間（50 $^{\circ}C$ ）、10 及び 25 $^{\circ}C$ 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。

各緩衝液中における分解物の経時変化は表 14、フロメトキンの推定半減期は表 15 に示されている。

フロメトキンは各緩衝液中で速やかに加水分解を受け、分解物として M1 が生成された。25 $^{\circ}C$ におけるフロメトキンの推定半減期は、pH 4.0、7.0 及び 9.0 でそれぞれ 2.5、10.8 及び 2.1 日であった。（参照 10）

表 14 各緩衝液中における分解物の経時変化 (%TAR)

pH	経過日数 (日)	10°C		25°C		50°C	
		フロメ トキン	分解物 M1	フロメ トキン	分解物 M1	フロメ トキン	分解物 M1
4.0	0	102	1.16	102	1.16	102	1.16
	1	90.5	10.0	62.2	36.7	11.5	88.1
	7	55.7	40.8	13.2	85.6	ND	100
	30	13.6	83.2	ND	97.5	NA	NA
7.0	0	100	ND	100	ND	100	ND
	1	95.4	3.73	84.9	10.6	59.0	38.1
	7	84.7	18.9	51.5	45.9	2.15	95.4
	30	49.1	48.5	13.1	85.3	NA	NA
9.0	0	98.9	ND	98.9	ND	98.9	ND
	1	84.4	11.5	71.9	26.1	2.21	98.5
	7	71.8	27.8	9.53	90.3	ND	100
	30	42.5	57.1	ND	98.8	NA	NA

ND：検出されず、NA：分析されず

表 15 各緩衝液中におけるフロメトキンの推定半減期 (日)

pH	10°C	25°C	50°C
4.0	10.2	2.5	0.3
7.0	31.8	10.8	2.1
9.0	29.0	2.1	0.09

## (2) 水中光分解試験

滅菌自然水(河川水、米国、pH 6.9)及び滅菌リン酸緩衝液(pH 7.0)に、[qui-<sup>14</sup>C]フロメトキン又は[phe-<sup>14</sup>C]フロメトキンを 5 µg/L の濃度で添加し、25±1°Cで最長 15 日間、キセノン光(光強度：47.5 W/m<sup>2</sup>、波長範囲：290 nm 未満をフィルターでカット)を照射して水中光分解試験が実施された。

各供試水中における分解物の経時変化は表 16、各供試水中におけるフロメトキン及び分解物 M1 の推定半減期は表 17 に示されている。

いずれの供試水中においても、フロメトキンは光照射により極めて急速に分解し、試験終了時には検出されなかった。主な放射性成分は分解物 M1、TFMP ([phe-<sup>14</sup>C]フロメトキン処理区のみ)、極性画分及び <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>であった。暗所対照区においてもフロメトキンは経時的に減少し、分解物 M1 が増加した。(参照 11)

表 16 各供試水中における分解物の経時変化 (%TAR)

供試水		滅菌自然水			滅菌緩衝液			
経過日数 (日)		0	2	15(10) <sup>a</sup>	0	2	15	
照射区	[qui- <sup>14</sup> C] フロメトキン	フロメトキン	96.4	34.7	ND	97.8	5.91	ND
		分解物 M1	1.11	8.01	ND	1.08	2.19	ND
		極性画分	ND	28.6	56.6	ND	56.5	70.7
		<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA	12.8	37.6	NA	13.0	29.2
	[phe- <sup>14</sup> C] フロメトキン	フロメトキン	96.2	12.4	ND	93.4	3.62	ND
		分解物 M1	4.24	ND	ND	3.74	ND	ND
		分解物 TFMP	ND	39.5	9.89	ND	38.7	ND
		極性画分	ND	14.5	57.1	ND	45.7	74.2
		<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA	6.56	26.9	NA	3.81	19.3
	暗対照区	[qui- <sup>14</sup> C] フロメトキン	フロメトキン	96.4	60.8	6.88	97.8	74.2
分解物 M1			1.11	32.3	87.6	1.08	17.3	69.8
[phe- <sup>14</sup> C] フロメトキン		フロメトキン	96.2	50.8	15.8	93.4	68.2	37.9
		分解物 M1	4.24	45.4	82.8	3.74	32.2	67.3

ND : 検出されず、NA : 分析されず

a : [phe-<sup>14</sup>C]フロメトキン処理区では、処理 10 日後に試料採取された。

表 17 各供試水中におけるフロメトキン及び分解物 M1 の推定半減期 (日)

標識体	[qui- <sup>14</sup> C]フロメトキン				[phe- <sup>14</sup> C]フロメトキン			
	実験条件		東京、春の 太陽光換算		実験条件		東京、春の 太陽光換算	
供試水	滅菌 自然水	滅菌 緩衝液	滅菌 自然水	滅菌 緩衝液	滅菌 自然水	滅菌 緩衝液	滅菌 自然水	滅菌 緩衝液
フロメトキン <sup>a</sup>	2.0	0.99	12	6.1	0.80	0.45	4.9	2.7
分解物 M1	0.30	0.11	1.83	0.67	0.09	0.08	0.55	0.49

a : 暗所対照区試料でフロメトキンの分解が認められたので、半減期の算出に際して、正味の光分解速度定数を用いて加水分解の影響による補正が行われた。

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（茨城）及び沖積土・埴壤土（埼玉）を用いて、フロメトキン並びに分解物 M1 及び TFMP を分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場試験）が実施された。結果は表 18 に示されている。（参照 12）

表 18 土壌残留試験成績

試験	濃度 <sup>a</sup>	土壌	推定半減期（日）	
			フロメトキン	フロメトキン及び分解物の含量
ほ場試験 (畑地)	300 g ai/ha ×2	火山灰土・壤土	約 2.8	約 14.0
		沖積土・埴壤土	約 3.3	約 7.0

<sup>a</sup> : 10%水和剤を使用

## 6. 作物残留試験

だいこん、はくさい等を用い、フロメトキン及び代謝物 M1 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

フロメトキンの最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫しただいこん（葉部）の 8.29 mg/kg、代謝物 M1 の最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫した茶（荒茶）の 1.64 mg/kg であった。（参照 13）

別紙 3 の作物残留試験成績に基づき、フロメトキ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 19 に示されている（別紙 4 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フロメトキンが最大の残留を示す使用条件で、今回新規申請された全ての適用作物に使用され、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。

表 19 食品中から摂取されるフロメトキンの推定摂取量

	国民平均 (体重 : 55.1 kg)	小児 (1~6 歳) (体重 : 16.5 kg)	妊婦 (体重 : 58.5 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重 : 56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	128	54.1	133	168

## 7. 一般薬理試験

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 20 に示されている。（参照 14）

表 20 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
一般状態	Irwin 法	ICR マウス	雄 3 雌 3	0、50、 100、200 (経口)	50	100	100 mg/kg 体重以上の雌雄：自発運動低下（投与 1 日後以降） 200 mg/kg 体重の雌雄：全例死亡、警戒性低下、体温下降、心拍数減少、受動性亢進、反応性低下 雄：抑制性の体姿勢、抑制性の呼吸状態、群居性の低下、よろめき歩行 雌：空中立ち直り反射低下
	FOB	Wistar ラット	雄 5 雌 5	0、5、50、 150 (経口)	5	50	50 mg/kg 体重以上の雌雄：軟便又は下痢（投与 1 時間後） 150 mg/kg 体重の雄：1 例死亡、探索行動低下、鼻周囲部赤色物付着、筋緊張低下、ハンドリングに対する反応低下、瞳孔径増加、立ち上がり回数減少 雌：2 例死亡、ハンドリングに対する反応低下、接近反応低下 (投与 5 時間後以降)
呼吸器系	呼吸状態、呼吸数	Wistar ラット	雄 5	0、5、50、 150 (経口)	50	150	150 mg/kg 体重で 2 例死亡、呼吸緩徐及び呼吸回数減少（投与 1 日後以降）

循環器系	血圧、心拍数	Wistarラット	雄 5	0、5、50、150 (経口)	5	50	50 mg/kg 体重以上で血圧低下 (投与 1 日後以降) 150 mg/kg 体重で心拍数減少 (投与 1 日後以降)
中枢神経系・骨格筋系	自発運動量、瞳孔径、握力、体温	Wistarラット	雄 5	0、5、50、150 (経口)	5	50	50 mg/kg 体重で瞳孔径減少 (投与 1 時間後) 150 mg/kg 体重で瞳孔径増加、自発運動量低下、体温低下、前肢及び後肢握力低下 (投与 1 時間後以降)
中枢神経系	ペンチレンテトラゾール (PTZ) による薬物誘発痙攣	ICRマウス	雄 5	0、50、100、200 (経口)	100	200	200 mg/kg 体重で PTZ 投与前に 1 例死亡、PTZ に誘発される間代性痙攣誘発までの潜時延長及び間代性痙攣の発現率低下
腎機能	尿量、尿中電解質、尿浸透圧	Wistarラット	雄 5	0、5、50、150 (経口)	5	50	50 mg/kg 体重以上で尿浸透圧低下 150 mg/kg 体重：尿中ナトリウム及びクロール低下
血液系	溶血及び凝固作用	Wistarラット	雄 5	0、5、50、150 (経口)	150	—	影響なし
消化器系	小腸炭末輸送能	Wistarラット	雄 8	0、5、50、150 (経口)	5	50	50 mg/kg 体重以上で炭末移行率の低下

注) 溶媒として、0.5%CMC ナトリウム水溶液が用いられた。

—：最小作用量は設定されなかった。

## 8. 急性毒性試験

フロメトキン (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 21 に示されている。(参照 15~17)

表 21 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌 3 匹	/		投与量：50、300 mg/kg 体重 50 mg/kg 体重以上で肛門周囲部被毛の湿潤及び軟便（投与 3 時間後以降） 300 mg/kg 体重で鎮静、全例死亡
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹			933
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		不穏、はいずり姿勢、自発運動低下、よろめき歩行、呼吸緩徐、呼吸異常音、体温下降 雌雄：0.30 mg/L 以上で死亡例
		0.67	0.93	

/：該当なし、a：毒性等級法により評価

代謝物/分解物 M1 並びに原体混在物 M11、M12 及び M13 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 22 に示されている。（参照 18～21）

表 22 急性経口毒性試験結果概要（代謝物/分解物/原体混在物）

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) <sup>a</sup>		観察された症状
		雄	雌	
代謝物/分解物 M1	Wistar ラット 雌 3 匹	/		症状及び死亡例なし
原体混在物 M11	Wistar ラット 雌 3 匹			>2,000
原体混在物 M12	Wistar ラット 雌 3 匹	/		はいずり姿勢、鎮静、よろめき歩行、体温下降、口周囲部被毛の汚れ、腹部被毛の汚れ、肛門周囲部被毛の湿潤及び汚れ、軟便 死亡例なし
原体混在物 M13	Wistar ラット 雌 3 匹			>2,000

/：該当なし、a：毒性等級法により評価

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの結膜に対して刺激性が認められたが、投与 48 時間後までに消失した。皮膚に対して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、

強い皮膚感作性があると判定された。(参照 22~24)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>

Fischer ラット (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、100、300 及び 600 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験 (用量設定試験) が実施された。本試験において、卵巣以外では病理組織学的検査が実施されていないため参考資料としたが、卵巣毒性は評価可能と判断した。

表 23 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	300 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.40	7.99	20.0	34.0
	雌	2.67	8.66	21.0	29.0

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。(参照 25)  
(卵巣毒性に関しては、その他の試験 [14. (2)] を参照。)

表 24 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
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動低下、呼吸緩徐、被毛汚れ及び湿潤</li> <li>・死亡 (投与 2 週時に全例死亡又は瀕死による切迫殺)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動低下、呼吸緩徐、被毛汚れ及び湿潤</li> <li>・死亡 (投与 2 週時に全例死亡又は瀕死による切迫殺)</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・Neu、Mon 及び Eos 減少</li> <li>・TP、Alb、Glob、T.Chol、TG 及びカルシウム減少</li> <li>・A/G 比及び無機リン増加</li> <li>・胸腺及び脾臓絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・尿タンパク増加</li> <li>・TP、Alb、Glob 及びカルシウム減少</li> <li>・AST、A/G 比、TG 及びカリウム増加</li> <li>・下垂体、胸腺、脾臓、卵巣及び子宮絶対及び比重量減少</li> <li>・卵胞数 (小型・中型・大型) 減少<sup>a</sup></li> </ul>
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>: 600 ppm 投与群では全例が投与期間中に死亡又は切迫殺となったため、卵胞数の計測は実施されなかった。

### (2) 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、30、60、120 及び 240 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

投与群		30 ppm	60 ppm	120 ppm	240 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.80	3.61	7.05	13.9
	雌	2.12	4.27	8.48	14.8

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、240 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、120 ppm 以上投与群の雌で小型卵胞数減少が認められたので、無毒性量は雄で 120 ppm (7.05 mg/kg 体重/日)、雌で 60 ppm (4.27 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 27)

(卵巣毒性及び下垂体好塩基性細胞肥大に関しては、その他の試験 [14. (2)] を参照。)

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	雄	雌
240 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少（投与 1 週以降）</li> <li>・ TP 及び Glob 減少</li> <li>・ A/G 比増加</li> <li>・ カルシウム減少</li> <li>・ T.Chol 減少</li> <li>・ 尿比重及び尿中 Bil 上昇</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 後肢握力低下</li> <li>・ 体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少（投与 1 週以降）</li> <li>・ TP、Glob 及び Alb 減少</li> <li>・ A/G 比増加</li> <li>・ カルシウム減少</li> <li>・ カリウム増加</li> <li>・ 尿比重、尿中 Bil 及びケトン体上昇</li> <li>・ 胸腺、卵巣並びに子宮絶対及び比重量<sup>2</sup>減少</li> <li>・ 卵巣萎縮（大型卵胞の減少又は消失、新世代黄体の消失）</li> <li>・ 子宮角部及び子宮頸部萎縮</li> <li>・ 下垂体好塩基性細胞肥大</li> </ul>
120 ppm 以上	120 ppm 以下	・ 小型卵胞数減少
60 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞

ICR マウス（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、50、125、250 及び 500 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（用量設定試験）が実施された。本試験において、卵巣以外では病理組織学的検査が

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

実施されていないため参考資料としたが、卵巣毒性は評価可能と判断した。

表 27 28 日間亜急性毒性試験(マウス) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	125 ppm	250 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.91	16.9	28.5	27.8
	雌	7.46	17.8	28.2	38.9

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。(参照 26)  
(卵巣毒性に関しては、その他の試験 [14. (2)] を参照。)

表 28 28 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・削瘦、自発運動低下、呼吸緩徐、振戦、皮膚色蒼白化及び眼球暗調化</li> <li>・死亡 (投与 1~2 週時に全例死亡)</li> <li>・体重減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・削瘦、自発運動低下、呼吸緩徐、振戦、皮膚色蒼白化及び眼球暗調化</li> <li>・死亡 (投与 1~2 週時に全例死亡)</li> <li>・体重減少</li> </ul>
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・WBC、Lym、Neu、Eos 及び Baso 減少</li> <li>・ALP 及び A/G 比増加</li> <li>・T.Chol 及び T.Bil 減少</li> <li>・脾臓絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・BUN 及び無機リン増加</li> <li>・TP、Glob 及び T.Chol 減少</li> <li>・卵巣絶対重量減少</li> <li>・卵胞数 (小型・中型・大型) 減少<sup>a</sup></li> </ul>
125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP 及び Glob 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・卵巣比重量減少</li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 500 ppm 投与群では全例が投与期間中に死亡又は切迫殺となったため、卵胞数の計測は実施されなかった。

#### (4) 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、50、125 及び 250 ppm : 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 29 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	125 ppm	250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.10	16.7	29.9
	雌	7.66	18.5	30.5

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、250 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、125 ppm 以上投与群の雌で小型卵胞数減少が認められたので、無毒性量は雄で 125 ppm (16.7 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (7.66 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参

照 28)

(卵巣毒性に関しては、その他の試験 [14. (2)] を参照。)

表 30 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
250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 1 週以降)</li> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ TP、Alb 及び Glob 減少</li> <li>・ 無機リン増加</li> <li>・ 腎尿細管好塩基性化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制 (投与 1、8~13 週) 及び摂餌量減少 (投与 1~5、7、8、10~13 週)</li> <li>・ Hb、MCHC 及び HDW 減少</li> <li>・ TP、Alb 及び Glob 減少</li> <li>・ 無機リン及び BUN 増加</li> <li>・ 卵巣並びに子宮絶対及び比重量減少</li> <li>・ 卵巣萎縮<sup>a</sup></li> <li>・ 子宮角部及び子宮頸部萎縮</li> <li>・ 腎尿細管好塩基性化</li> </ul>
125 ppm 以上	125 ppm 以下	・ 小型卵胞数減少
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>: 萎縮が認められた卵巣では、黄体 (新世代黄体を含む) の減少又は消失を伴っていたが、卵胞の発育には明らかな異常は認められなかった。

### (5) 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、1.25、2.5 及び 5 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、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 97)

表 31 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
5 mg/kg 体重/日		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制 (2 例で投与期間を通じた増加量減少) §</li> <li>・ 摂餌量減少 (1 例で投与期間を通じた平均摂餌量減少) §</li> </ul>
2.5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 嘔吐 (2 例で投与 1 週以降、4 週以上発現) §</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 嘔吐 (3 例で投与 1 週以降、4 週以上発現) §</li> </ul>
1.25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 統計学的有意差は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（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、15、30、90 及び 180 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 32 1 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	30 ppm	90 ppm	180 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.649	1.28	3.84	7.42
	雌	0.815	1.60	4.82	9.17

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、180 ppm 投与群の雄及び 90 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 90 ppm（3.84 mg/kg 体重/日）、雌で 30 ppm（1.60 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 30）

表 33 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
180 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少（投与 1 週以降の大部分）</li> <li>・ Ht 及び Hb 減少</li> <li>・ T.Chol 及び TG 減少</li> <li>・ び慢性肝細胞脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少（投与 1 週以降）</li> <li>・ Ht、Hb 及び RBC 減少</li> <li>・ MCH 及び Ret 増加</li> <li>・ TP、Alb、Glob 及びカルシウム減少</li> <li>・ 尿中 Bil 及びケトン体上昇</li> <li>・ 尿量減少</li> <li>・ 下垂体絶対及び比重量増加</li> <li>・ 卵巣絶対及び比重量減少</li> <li>・ び慢性肝細胞脂肪化</li> <li>・ 卵巣萎縮</li> <li>・ 下垂体好塩基性細胞肥大</li> </ul>
90 ppm 以上	90 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制<sup>a</sup></li> <li>・ T.Chol 及び TG 減少</li> </ul>
30 ppm		毒性所見なし

<sup>a</sup>：90 ppm 投与群では投与 16、44~52 週、180 ppm 投与群では投与 1~52 週において統計学的有意差あり。

### (2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1.25、2.5 及び 5 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 34 に示されている。

本試験において、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 31）

表 34 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
5 mg/kg 体重/日	・軟便（1 例で投与 1 週以降、32 週発現）§	・体重増加抑制（2 例で投与 1 週以降）§ ・摂餌量減少（1 例で投与 1 週以降）§
2.5 mg/kg 体重/日以上	・嘔吐 <sup>a</sup> （投与 1 週以降、8 週以上発現）§	・嘔吐 <sup>b</sup> （投与 1 週以降、8 週以上発現）§
1.25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：2.5 mg/kg 体重/日投与群では 2 例、5 mg/kg 体重/日投与群では全例に発現。

<sup>b</sup>：2.5 mg/kg 体重/日投与群では 3 例、5 mg/kg 体重/日投与群では 2 例に発現。

§：統計学的有意差はないが検体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、30、90 及び 180 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 35 2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	90 ppm	180 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.10	3.24	6.46
	雌	1.39	4.22	8.25

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 36、卵巣腫瘍の発生頻度は表 37 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、180 ppm 投与群の雌において卵巣腫瘍（顆粒膜細胞腫、セルトリ細胞腫及び混合型性索間質腫瘍）の発生頻度増加が認められた。ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (2)] 及び 1 年間慢性毒性試験 [11. (1)] においても卵巣萎縮及び下垂体好塩基性細胞肥大が認められた。この卵巣における性索間質由来の腫瘍増加の機序としては、卵巣の萎縮によりネガティブフィードバック機構が働き、性索間質が下垂体からの性腺刺激ホルモンの持続的な刺激を受けたことによる二次的影響である可能性が考えられた。

本試験において、180 ppm 投与群の雄及び 90 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 90 ppm (3.24 mg/kg 体重/日)、雌で 30 ppm (1.39 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 32）

（卵巣毒性及び下垂体好塩基性細胞肥大に関しては、その他試験 [14. (2)] を参照。）

表 36 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
180 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少（投与 1 週以降の大部分）</li> <li>・Neu、Mon 及び Eos 減少</li> <li>・び慢性肝細胞脂肪化</li> <li>・変異肝細胞巣（好塩基性細胞型）</li> <li>・眼窩外涙腺の腺上皮細胞萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少（投与 1 週以降）</li> <li>・脱毛</li> <li>・卵巣 §並びに子宮絶対及び比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞脂肪化</li> <li>・卵巣萎縮</li> <li>・卵巣顆粒膜細胞及びセルトリ細胞過形成</li> <li>・小型卵胞数減少</li> <li>・子宮角腔拡張</li> <li>・子宮角内膜過形成</li> <li>・膣粘膜上皮角化</li> <li>・下垂体好塩基細胞肥大</li> </ul>
90 ppm 以上	90 ppm 以下	・体重増加抑制 <sup>a</sup>
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 90 ppm 投与群では投与 1 週以降の大部分、180 ppm 投与群では投与 1 週以降において統計学的有意差あり。

§ : 統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

表 37 卵巣腫瘍の発生頻度

投与群	0 ppm	30 ppm	90 ppm	180 ppm
検査動物数	50	50	50	50
顆粒膜細胞腫	0	1	0	7**
セルトリ細胞腫	0	0	0	2
混合型性索間質腫瘍	0	0	0	17**
悪性顆粒膜細胞腫	0	0	0	1

\*\* :  $p \leq 0.01$  (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、30/15、90 及び 180 ppm<sup>3</sup>：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

<sup>3</sup> 投与開始後の早い時期から、90 及び 180 ppm 投与群で有意な体重増加抑制が観察され、低用量である 30 ppm 投与群でも試験後半には体重増加が抑制される可能性が考えられたため、低用量群の用量が雄で投与 45 週以降、雌で投与 44 週以降に 30 ppm から 15 ppm に引き下げられた。

表 38 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30/15 ppm	90 ppm	180 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.66	9.86	19.6
	雌	2.57	9.95	19.5

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 39、雄マウスにおける小腸腺癌の発生頻度は表 40 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、180 ppm 投与群の雄において小腸腺癌の発生頻度増加が認められた。

本試験において、90 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30/15 ppm（雄：2.66 mg/kg 体重/日、雌：2.57 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 33）

（小腸腺癌の発生機序に関しては [14. (1)] を参照。）

表 39 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
180 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 削瘦及び脱毛</li> <li>・ 皮膚蒼白化及び眼の退色</li> <li>・ 摂餌量減少（投与 1 週以降、投与 5 週を除く）</li> <li>・ 変異肝細胞巣（好塩基性細胞型）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少（投与 1 週以降）</li> </ul>
90 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（投与 2 週以降）</li> </ul>
30/15 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：90 ppm 投与群では投与 8 及び 10~40 週、180 ppm 投与群では投与 1 週以降において統計学的有意差あり。

表 40 雄マウスにおける小腸腺癌の発生頻度

投与群	0 ppm	30/15 ppm	90 ppm	180 ppm
検査動物数	52	52	52	52
十二指腸腺癌	0	0	0	3
回腸腺癌	0	0	0	2
小腸腺癌合計	0	0	0	5*

\*：p ≤ 0.05（Fisher の直接確率計算法）

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、25、50 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 41 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			25 ppm	50 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.69	3.38	6.67
		雌	2.00	3.97	7.67
	F <sub>1</sub> 世代	雄	1.94	3.93	8.14
		雌	2.20	4.45	8.84

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

100 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 世代で妊娠期間の短縮、着床数及び産児数の減少等が認められた。同投与群の P 及び F<sub>1</sub> 雌では小型卵胞数減少が認められており、着床数及び産児数の減少は小型卵胞数減少を反映した変化であると考えられた。

本試験において、親動物では 100 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雄及び 50 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 雌で体重増加抑制が認められ、児動物では 50 ppm 以上投与群の F<sub>2</sub> 児動物で胸腺絶対及び比重量減少が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 50 ppm (P 雄 : 3.38 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 3.93 mg/kg 体重/日)、雌で 25 ppm (P 雌 : 2.00 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 2.20 mg/kg 体重/日)、児動物で 25 ppm (P 雄 : 1.69 mg/kg 体重/日、P 雌 : 2.00 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 1.94 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 2.20 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、100 ppm 投与群で着床数及び産児数減少等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 50 ppm (P 雄 : 3.38 mg/kg 体重/日、P 雌 : 3.97 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 3.93 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 4.45 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34)

(卵巣毒性に関しては、その他の試験 [14. (2)] を参照。)

表 42 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>	
	雄	雌	雄	雌
親動物	100 ppm	100 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制 (投与 1 週以降)</li> <li>・摂餌量減少 (投与 1 週以降)</li> <li>・妊娠期間短縮</li> <li>・着床数減少</li> <li>・卵巣絶対及び比重量減少</li> <li>・小型卵胞数減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・妊娠期間短縮</li> <li>・着床数減少</li> <li>・卵巣絶対及び比重量減少</li> <li>・卵胞数 (小型・中型・大型) 減少</li> </ul>
	50 ppm 以上		50 ppm 以下	・体重増加抑制
	25 ppm		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・産児数減少</li> <li>・低体重</li> <li>・胸腺絶対及び比重量減少</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・産児数減少</li> <li>・低体重</li> </ul>
	50 ppm 以上	50 ppm 以下		・胸腺絶対及び比重量減少
	25 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし

## (2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、2.5、5.0 及び 7.5 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与し、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 43 に示されている。

本試験において、7.5 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡等、胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 5.0 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 43 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
7.5 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（妊娠 9～19 日に 7 例、妊娠 20 日に 3 例）</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少（妊娠 6～9 日以降）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・胎盤重量減少</li> </ul>
5.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (3) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（対照群：雌 24 匹、投与群：一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、0.8、1.2 及び 2 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与し、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 44 に示されている。

本試験において、1.2 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で死亡が認められたが、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ので、無毒性量は母動物で 0.8 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 2 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）

表 44 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
2 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少（妊娠 6～9 日 §、6～12 日）</li> <li>・摂餌量減少（妊娠 6～9 日）</li> </ul>	2 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
1.2 mg/kg 体重/日以上	・死亡 <sup>a</sup>	
0.8 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

<sup>a</sup>：1.2 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 26 日に 1 例、2 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 27 日に 3 例、妊娠 28 日に 1 例死亡。

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

### 13. 遺伝毒性試験

フロメトキン（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細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験及びコメット試験が実施された。

試験結果は表 45 に示されているとおり全て陰性であったことから、フロメトキン（原体）に遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 37～40）

表 45 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)	①61.7~5,000 µg/プレート (+/-S9)	
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <u>uvrA</u> 株)	②313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	12.5~100 µg/mL (+/-S9) (6 時間処理)	陰性
5~80 µg/mL (-S9) (24 時間処理)			陰性	
0.156~5 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)	12.5、25、50 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 24 時間後; 50 mg/kg 体重のみ 48 時間後も実施)	陰性
	コメット試験	ICR マウス (肝臓、十二指腸、回腸) (一群雄 5 匹)	25、50、100 mg/kg 体重/日 (21 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 3 時間後)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物/分解物 M1（動物、植物、土壌及び水中由来）並びに原体混在物 M11、M12 及び M13 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 46 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 41～44）

表 46 遺伝毒性試験概要（代謝物/分解物/原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物/分解物 M1	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	①61.7~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 M11	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	①61.7~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②313~5,000 µg/プレート (+/-S9) ※1 回目の TA100 株のみ ①61.7~5,000 µg/プレート (-S9) ①6.9~5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
原体混在物 M12	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	156~5,000 µg/プレート (+/-S9) ※TA100 株のみ 156~5,000 µg/プレート (-S9) 2.44~5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
原体混在物 M13	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	①2.3~556 µg/プレート (-S9) ①61.7~5,000 µg/プレート (+S9) ②9.8~313 µg/プレート (-S9) ②313~5,000 µg/プレート (+S9) ※1 回目の TA100 株のみ ①2.3~556 µg/プレート (-S9) ①20.6~5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	①61.7~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下。

#### 14. その他の試験

##### (1) 発がんメカニズム検討試験

マウスを用いた 18 か月間発がん性試験 [11. (4)] において、180 ppm 投与群の雄で小腸腺癌の発生頻度増加が認められたため、同病変に関連した初期変化の有無を確認する目的で、発がん性試験に先立って実施されたマウスにおける 28 日間亜急性毒性試験（用量設定試験） [10. (3)] で得られた雄の小腸の固定標本を用いて、病理組織学的検査並びに免疫組織学的検査による細胞増殖活性及びアポトーシス発現について検討された。また、90 日間亜急性毒性試験 [10. (4)] で病理組織学的に評価された対照群及び 250 ppm 投与群の雄の小腸についても、免疫組織学的検査による細胞増殖活性及びアポトーシス発現の検討がなされた。

28 日間亜急性毒性試験（投与用量：0、50、125、250 及び 500 ppm、混餌投与）では、500 ppm 投与群で投与開始 5~10 日後に雄全例が、投与開始 7~12 日後に雌全例が死亡又は瀕死切迫殺となった。250 ppm 投与群では全例が試験終了時まで生存した。剖検時には、いずれの投与群においても消化管に肉眼的変化

は観察されなかった。

雄マウス(28日間亜急性毒性試験)の小腸における病理組織学的所見は表47、雄マウスの小腸粘膜上皮における細胞増殖活性率(PCNA標識率)は表48に示されている。

28日間亜急性毒性試験の250ppm投与群では、全例の小腸に陰窩上皮及び絨毛上皮び慢性過形成が認められ、十二指腸、空腸及び回腸の絨毛基始部上皮において、統計学的に有意な細胞増殖活性の増加が認められた。90日間亜急性毒性試験の250ppm投与群では、空腸及び回腸における細胞増殖活性が統計学的に有意に増加した。

アポトーシス検出のためのTUNEL法による染色標本では、28及び90日亜急性毒性試験の250ppm投与群において、絨毛基始部上皮における陽性細胞率に、対照群と投与群の間で統計学的有意差は認められなかった。(参照45、46)

表47 雄マウス(28日間亜急性毒性試験)の小腸における病理組織学的所見

投与群	0 ppm	250 ppm	500 ppm
検査動物数	6	6	6
十二指腸：陰窩上皮、絨毛上皮び慢性過形成	0	6 **	4 *
空腸：陰窩上皮、絨毛上皮び慢性過形成	0	6 **	0
回腸：陰窩上皮、絨毛上皮び慢性過形成	0	6 **	0

\* : p ≤ 0.05、\*\* : p ≤ 0.01 (Fisherの直接確率計算法)

表48 雄マウスの小腸粘膜上皮におけるPCNA標識率(%)

試験	投与群	十二指腸	空腸	回腸
28日間亜急性 毒性試験	0 ppm	9.2 ± 3.1	10.1 ± 3.0	6.0 ± 1.2
	250 ppm	18.4 ± 5.6 **	22.6 ± 5.0 **	11.5 ± 3.6 *
90日間亜急性 毒性試験	0 ppm	8.1 ± 4.9	8.2 ± 3.9	8.7 ± 1.9
	250 ppm	11.0 ± 3.1	14.0 ± 2.3 **	10.9 ± 2.4 *

\* : p ≤ 0.05、\*\* : p ≤ 0.01 (Studentのt検定又はAspin-Welchの検定)

## (2) 卵巣毒性メカニズム試験

### ① マウス及びラットにおける卵巣の連続切片による卵胞数の計測

ラット28日間亜急性毒性試験[10.(1)]及びマウス28日間亜急性毒性試験[10.(3)]で固定保存されていた卵巣から新たに連続切片を作製し、ラット2世代繁殖試験[12.(1)]のF<sub>1</sub>世代の卵巣については既に作製してあった連続切片を用いて、小型、中型及び大型の各ステージ4の卵胞数が計測された。

卵胞数の計測結果及び卵巣重量は表49に示されている。

いずれの試験においても、卵巣の萎縮性変化(卵巣重量変化を含む。)が観察

4 卵胞の分類はPedersen, T. and Peters, H (1968) : Proposal for a classification of oocytes and follicles in the mouse ovary. J. Reprod. Fertil., 17, 555-557における基準を用いた。

された高用量群では、卵胞数減少が確認された。卵胞数減少は小型卵胞に限らず全発育段階において認められた。卵胞は逆行することなく発育することから、小型卵胞の傷害が考えられるが、それ以降の発育ステージの卵胞数減少が小型卵胞減少による二次的変化であるかどうかは明らかにはならず、中型及び大型卵胞への影響も否定できなかった。（参照 50～52）

表 49 卵胞数の計測結果及び卵巣重量（対照群の値に対する%）

試験		ラット 28 日間 亜急性毒性試験			ラット 2 世代繁殖 試験 (F <sub>1</sub> 世代)			マウス 28 日間 亜急性毒性試験		
		30 ppm	100 ppm	300 ppm	25 ppm	50 ppm	100 ppm	50 ppm	125 ppm	250 ppm
投与群		30 ppm	100 ppm	300 ppm	25 ppm	50 ppm	100 ppm	50 ppm	125 ppm	250 ppm
検査例数		6	6	6	24	24	24	6	6	6
卵 胞 数	小型	100	75	4**##	92	78	10**##	100	75	7**##
	中型	97	97	4**##	103	84*	23**##	88	90	24**##
	大型	101	74	6**##	108	100	38**##	100	86	40**
	総数	100	77	4**##	94	80	13**##	98	79	12**##
卵 巣 重 量	絶対重 量	108	100	37**	99	94	73**	82	80	44**
	比重量	107	100	48**	101	97	87**	78	77*	47**

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01（パラメトリック Dunnett 又はノンパラメトリック Dunnett 型多重比較法）

# : p<0.05、## : p<0.01（ノンパラメトリック Dunnett 型多重比較法）

## ② マウス及びラットにおける卵巣の小型卵胞数の計測

ラット 90 日間亜急性毒性試験[10. (2)]、ラット 2 年間発がん性試験[11. (3)]、ラット 2 世代繁殖試験[12. (1)]の P 世代、マウス 90 日間亜急性毒性試験[10. (4)]及びマウス 18 か月間発がん性試験 [11. (4)] の組織学的検査済の卵巣標本を用いて、小型卵胞数が計測された。

小型卵胞数の計測結果は表 50 に示されている。

マウス 18 か月間発がん性試験を除く 4 試験では、高用量投与群において病理組織学的に卵巣への影響が認められており、100 ppm 以上投与群において小型卵胞数減少が認められた。マウス 18 か月間発がん性試験の卵巣標本では、高用量投与群と対照群との間で小型卵胞数に差はみられなかった。（参照 53）

表 50 小型卵胞数の計測結果（対照群の値に対する%）

試験	ラット 90 日間 亜急性毒性試験				ラット 2 年間 発がん性試験			ラット 2 世代 繁殖試験(P 世代)			マウス 90 日間 亜急性毒性試験			マウス 18 か月間 発がん性試験		
	30 ppm	60 ppm	120 ppm	240 ppm	30 ppm	90 ppm	180 ppm	25 ppm	50 ppm	100 ppm	50 ppm	125 ppm	250 ppm	30/15 ppm	90 ppm	180 ppm
投与群	30 ppm	60 ppm	120 ppm	240 ppm	30 ppm	90 ppm	180 ppm	25 ppm	50 ppm	100 ppm	50 ppm	125 ppm	250 ppm	30/15 ppm	90 ppm	180 ppm
検査 例数	10	10	10	10	48	50	24	24	24	24	10	10	10	—	—	16
小型 卵胞数	104	96	50 *	2 **	122	71	0 **	98	69	13 **	106	54 *	45 **	—	—	131

\* :  $p \leq 0.05$ , \*\* :  $p \leq 0.01$  (パラメトリック Dunnett 又はノンパラメトリック Dunnett 型多重比較法)  
— : 計測されず

### ③ ラットでみられた下垂体好塩基細胞肥大の免疫組織学的検査

ラットにフロメトキンを反復経口投与した際に観察された下垂体の好塩基性細胞肥大について、肥大細胞を特定するために免疫組織学的検査が実施された。

ラット 90 日間亜急性毒性試験 [10. (2)] 及びラット 2 年間発がん性試験 [11. (3)] の高用量 (240 及び 180 ppm) 投与群の雌の最終計画殺動物のうち、下垂体に明らかな好塩基性細胞肥大が観察される各試験 3 例の下垂体の組織標本について、抗 LH 抗体を用いて免疫染色を実施した結果、肥大細胞はいずれも抗 LH 抗体に陽性を示し、性腺刺激ホルモン産生型細胞であることが確認された。  
(参照 54)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フロメトキン」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したフロメトキンを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたフロメトキンの投与後 48 時間における体内吸収率は、低用量投与群で少なくとも 50.2%、高用量投与群で少なくとも 29.8%と算出された。組織への分布及び消失は速やかで、体内残留性は認められず、主に胆汁を介して糞中に排泄された。尿中代謝物として M1、M2、M3、M4、M8、M9 及び M10 が検出された。糞中では、尿中で検出された代謝物に加えて未変化のフロメトキン及び代謝物 M6 が検出された。胆汁中の主要代謝物は M5 のグルクロン酸抱合体であった。

<sup>14</sup>C で標識したフロメトキンを用いた植物体内運命試験の結果、10%TRR を超えて認められた代謝物は M1 のみであった。

フロメトキン及び代謝物 M1 を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、フロメトキンの最大残留値はだいこん（葉部）の 8.29 mg/kg、代謝物 M1 の最大残留値は茶（荒茶）の 1.64 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フロメトキン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（肝細胞脂肪化等）及び卵巣（萎縮、卵胞数減少等）に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雌ラットで卵巣腫瘍及び雄マウスで小腸腺癌の発生頻度増加が認められたが、腫瘍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。

繁殖試験において、小型卵胞数減少、着床数及び産児数の減少等が認められた。

植物体内運命試験において、代謝物 M1 が 10%TRR を超えて検出されたが、代謝物 M1 はラットにおいても検出されたことから、農産物中の暴露評価対象物質をフロメトキン（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 51 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 52 にそれぞれ示されている。

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は、ウサギを用いた発生毒性試験の 0.8 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 0.008 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、フロメトキン投与による小型卵胞への影響が認められており、そのメカニズムが明らかにされていないことから、本剤の単回投与による原始卵胞への影響を否定できないと判断し、卵巣毒性に対する無毒性量を総合的に検討した結果、ラットを用いた 2 世代繁殖試験における無毒性量 4.45 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.044 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI

0.008 mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～27 日 (22 日間)
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.044 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.45 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 51 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 <sup>1)</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、30、60、120、240 ppm	雄：7.05 雌：4.27	雄：13.9 雌：8.48	雄：体重増加抑制 等 雌：小型卵胞数減 少
		雄：0、1.80、3.61、 7.05、13.9 雌：0、2.12、4.27、 8.48、14.8			
	1年間 慢性毒性 試験	0、15、30、90、180 ppm	雄：3.84 雌：1.60	雄：7.42 雌：4.82	雌雄：体重増加抑 制等
		雄：0、0.649、1.28、 3.84、7.42 雌：0、0.815、1.60、 4.82、9.17			
2年間 発がん性 試験	0、30、90、180 ppm	雄：3.24 雌：1.39	雄：6.46 雌：4.22	雌雄：体重増加抑 制等	
	雄：0、1.10、3.24、 6.46 雌：0、1.39、4.22、 8.25			卵巣腫瘍発生頻度 増加（雌）	
2世代 繁殖試験	0、25、50、100 ppm	親動物 P 雄：3.38 P 雌：2.00 F <sub>1</sub> 雄：3.93 F <sub>1</sub> 雌：2.20	親動物 P 雄：6.67 P 雌：3.97 F <sub>1</sub> 雄：8.14 F <sub>1</sub> 雌：4.45	親動物 雌雄：体重増加抑 制	
		児動物 P 雄：1.69 P 雌：2.00 F <sub>1</sub> 雄：1.94 F <sub>1</sub> 雌：2.20	児動物 P 雄：3.38 P 雌：3.97 F <sub>1</sub> 雄：3.93 F <sub>1</sub> 雌：4.45	児動物：胸腺絶対 及び比重量減少	
		繁殖能 P 雄：3.38 P 雌：3.97 F <sub>1</sub> 雄：3.93 F <sub>1</sub> 雌：4.45	繁殖能 P 雄：6.67 P 雌：7.67 F <sub>1</sub> 雄：8.14 F <sub>1</sub> 雌：8.84	繁殖能：着床数及 び産児数減少等	

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 <sup>1)</sup>
	発生毒性 試験	0、2.5、5.0、7.5	母動物：5.0 胎児：5.0	母動物：7.5 胎児：7.5	母動物：死亡等 胎児：低体重等  (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、50、125、250 ppm	雄：16.7 雌：7.66	雄：29.9 雌：18.5	雄：体重増加抑制等 雌：小型卵胞数減少
		雄：0、7.10、16.7、 29.9 雌：0、7.66、18.5、 30.5			
	18か月間 発がん性 試験	0、30/15 <sup>2)</sup> 、90、180 ppm	雄：2.66 雌：2.57	雄：9.86 雌：9.95	雌雄：体重増加抑制  小腸腺癌発生頻度 増加(雄)
		雄：0、2.66、9.86、 19.6 雌：0、2.57、9.95、 19.5			
ウサギ	発生毒性 試験	0、0.8、1.2、2	母動物：0.8 胎児：2	母動物：1.2 胎児：-	母動物：死亡 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、1.25、2.5、5	雌雄：1.25	雌雄：2.5	雌雄：嘔吐
	1年間 慢性毒性 試験	0、1.25、2.5、5	雌雄：1.25	雌雄：2.5	雌雄：嘔吐
ADI				NOAEL：0.8 SF：100 ADI：0.008	
ADI設定根拠資料				ウサギ発生毒性試験	

－：最小毒性量は設定できなかった。

<sup>1)</sup>：備考欄には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

<sup>2)</sup>：低用量群の用量が雄で投与45週以降、雌で投与44週以降に30ppmから15ppmに引き下げられた。

表 52 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験 (Irwin)	0、5、50、100、200	雌雄：50  雌雄：自発運動量低下（投与 1 日後以降）
	一般薬理試験 (FOB)	0、5、50、150	雌雄：5  雌雄：軟便又は下痢便（投与 1 時間後）
	一般薬理試験 (呼吸器系)	0、5、50、150	雄：50  雄：呼吸緩徐及び呼吸回数減少（投与 1 日後以降）
	一般薬理試験 (循環器系)	雄：0、5、50、150	雄：5  雄：血圧低下（投与 1 日後以降）
	一般薬理試験 (自律神経系)	雄：0、5、50、150	雄：5  雄：瞳孔径への影響（投与 1 時間後）
	急性毒性試験	雌：50、300	雌：－  雌：肛門周囲部被毛の湿潤及び軟便（投与 3 時間後以降）
	28 日間亜急性 毒性試験	雄：0、2.40、7.99、20.0、 29.0 雌：0、2.67、8.66、21.0、 29.0	雌：8.66  雌：卵胞数（小型・中型・大型）減少
	90 日間亜急性 毒性試験	雄：0、1.80、3.61、7.05、 13.9 雌：0、2.12、4.27、8.48、 14.8	雌：4.27  雌：小型卵胞数減少
	2 年間発がん性 試験	雄：0、1.10、3.24、6.46 雌：0、1.39、4.22、8.25	雌：4.22  雌：小型卵胞数減少
	2 世代繁殖試験	P 雄：0、1.69、3.38、6.67 P 雌：0、2.00、3.97、7.67 F <sub>1</sub> 雄：0、1.94、3.93、8.14 F <sub>1</sub> 雌：0、2.20、4.45、8.84	P 雌：3.97 F <sub>1</sub> 雌：4.45  P 雌：小型卵胞数減少 F <sub>1</sub> 雌：卵胞数（小型・中型・大型）減少
発生毒性試験	0、2.5、5.0、7.5	母動物：5.0  母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少（妊娠 6~9 日以降）	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	0、50、100、200	雌雄：50  自発運動低下 (投与 1 日後以降)
	28 日間亜急性 毒性試験	雄：0、6.91、16.9、28.5、 27.8 雌：0、7.46、17.8、28.2、 38.9	雌：17.8  雌：卵胞数 (小型・中型・大型) 減 少
	90 日間亜急性 毒性試験	雄：0、7.10、16.7、29.9 雌：0、7.66、18.5、30.5	雌：7.66  雌：小型卵胞数減少
ARfD			NOAEL：4.45 SF：100 ARfD：0.044
ARfD 設定根拠資料			ラット 2 世代繁殖試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量は設定されなかった。

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
M1	ANM138-M1	2-ethyl-3,7-dimethyl-6-[4-(trifluoromethoxy)-phenoxy]quinolin-4(1H)-one
M2	ANM138-M2	2-(1-hydroxyethyl)-3,7-dimethyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]quinolin-4(1H)-one
M3	ANM138-M3	2-ethyl-7-hydroxymethyl-3-methyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]quinolin-4(1H)-one
M4	ANM138-M4	2-ethyl-3-hydroxymethyl-7-methyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]quinolin-4(1H)-one
M5	ANM138-M5	2-ethyl-1-hydroxy-3,7-dimethyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]quinolin-4(1H)-one
M5-GA	(M5 のグルクロン酸抱合体)	—
M6	ANM138-M6	2-ethyl-7-methyl-4-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid
M8	ANM138-M8	2-ethyl-3,7-bis(hydroxymethyl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]quinolin-4(1H)-one
M9	ANM138-M9	2-(1-hydroxyethyl)-7-hydroxymethyl-3-methyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]quinolin-4(1H)-one
M10	ANM138-M10	2-ethyl-7-hydroxymethyl-4-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid
TFMP	—	4-trifluoromethoxyphenol
M11	原体混在物	—
M12	原体混在物	—
M13	原体混在物	—

<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	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
Baso	好塩基球数
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Eos	好酸球数
FOB	機能観察総合検査
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HDW	ヘモグロビン濃度分布幅
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
Mon	単球数
MCHC	平均赤血球血色素濃度
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
PTZ	ペンチレンテトラゾール
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T. Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TAR	総投与 (処理) 放射能
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 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フロメトキン		代謝物 M1			含量 (換算値 <sup>a</sup> )
					最高値	平均値	最高値	平均値 (換算値 <sup>a</sup> )	平均値	
だいこん (露地) (根部) 2011年度	2	200, 267	2	3	0.05	0.05	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.07
				7	0.02	0.02	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.04
				14	0.02	0.02	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.04
				3	0.01	0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.03
				7	0.01	0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.03
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
だいこん (露地) (葉部) 2011年度	2	200, 267	2	3	7.55	7.44	0.74	0.73	(0.84)	8.28
				7	3.23	3.22	0.34	0.34	(0.39)	3.61
				14	1.19	1.17	0.14	0.14	(0.16)	1.33
				3	8.29	8.23	0.72	0.71	(0.82)	9.05
				7	3.03	3.02	0.30	0.30	(0.35)	3.37
				14	1.57	1.56	0.16	0.16	(0.18)	1.74
はくさい (露地) (茎葉) 2011年度	2	265, 300	2	3	1.14	1.13	0.02	0.02	(0.02)	1.15
				7	0.55	0.54	0.01	0.01	(0.02)	0.56
				14	0.27	0.26	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.28
				3	0.45	0.44	0.03	0.03	(0.03)	0.47
				7	0.08	0.08	0.02	0.02	(0.02)	0.10
				14	0.06	0.06	0.02	0.02	(0.02)	0.08
キャベツ (露地) (葉球) 2010年度	2	208, 200	2	3	0.20	0.20	0.01	0.01	(0.02)	0.22
				7	0.01	0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.03
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				3	0.08	0.08	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.10
				7	0.03	0.03	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.05
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2012年度	2	179	3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
ねぎ (露地) (茎葉) 2011年度	2	192, 175	2	3	0.19	0.19	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.21
				7	0.09	0.09	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.11
				14	0.02	0.02	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.04
				3	0.45	0.44	0.07	0.07	(0.08)	0.52
				7	0.15	0.15	0.02	0.02	(0.02)	0.17
				14	0.04	0.04	0.02	0.02	(0.02)	0.06
トマト (施設) (果実) 2010年度	2	200, 230	3	1	0.31	0.30	0.02	0.02	(0.02)	0.32
				3	0.23	0.22	0.03	0.02	(0.02)	0.24
				7	0.17	0.16	0.02	0.02	(0.02)	0.18
				14	0.10	0.10	0.03	0.02	(0.02)	0.12
				1	0.37	0.37	0.01	0.01	(0.02)	0.39
				3	0.35	0.34	0.01	0.01	(0.02)	0.36
				7	0.25	0.24	0.02	0.02	(0.02)	0.26
				14	0.27	0.26	0.02	0.02	(0.02)	0.28

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フロメトキン		代謝物 M1			含量 (換算値 <sup>a</sup> )
					最高値	平均値	最高値	平均値 (換算値 <sup>a</sup> )	平均値	
ピーマン (施設) (果実) 2011 年度	2	240-276, 188	3	1	0.95	0.94	0.03	0.03	(0.03)	0.97
				3	0.54	0.54	0.03	0.03	(0.03)	0.57
				7	0.18	0.18	0.02	0.02	(0.02)	0.20
				14	0.02	0.02	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.04
				1	0.66	0.66	0.02	0.02	(0.02)	0.68
				3	0.46	0.46	0.02	0.02	(0.02)	0.48
				7	0.51	0.50	0.02	0.02	(0.02)	0.52
				14	0.08	0.08	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.10
なす (施設) (果実) 2010-2011 年度	2	213-278, 277	3	1	0.17	0.16	0.03	0.03	(0.03)	0.19
				3	0.13	0.13	0.02	0.02	(0.02)	0.15
				7	0.01	0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.03
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				1	0.33	0.32	0.01	0.01	(0.02)	0.34
				3	0.24	0.24	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.26
				7	0.06	0.06	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.08
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
すいか (施設) (果肉) 2011 年度	2	250, 249-272	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
すいか (施設) (果皮) 2011 年度	2	250, 249-272	3	1	0.38	0.38	0.04	0.04	(0.05)	0.43
				3	0.38	0.38	0.05	0.05	(0.06)	0.44
				7	0.14	0.14	0.05	0.05	(0.06)	0.20
				14	0.16	0.16	0.06	0.06	(0.07)	0.23
				1	1.09	1.09	0.05	0.05	(0.06)	1.15
				3	0.53	0.52	0.04	0.04	(0.05)	0.57
				7	0.50	0.48	0.05	0.04	(0.05)	0.53
				14	0.23	0.20	0.06	0.05	(0.06)	0.26
ほうれんそう (施設) (茎葉) 2012 年度	2	90	2	7	2.94	2.93	0.16	0.16	(0.18)	3.11
				14	0.84	0.84	0.08	0.08	(0.09)	0.93
				7	0.76	0.74	0.14	0.14	(0.16)	0.90
				14	0.16	0.16	0.05	0.05	(0.06)	0.22
温州みかん (施設) (果肉) 2010 年度	2	333, 273	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					フロメトキン		代謝物 M1			含量 (換算値 <sup>a</sup> )
					最高値	平均値	最高値	平均値	(換算値 <sup>a</sup> )	平均値
夏みかん (露地) (果実) 2010 年度	2	318, 333	2	7	0.36	0.36	0.01	0.01	(0.02)	0.38
				14	0.31	0.31	0.02	0.02	(0.02)	0.33
				21	0.18	0.18	0.02	0.02	(0.02)	0.20
				7	0.14	0.14	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.16
				14	0.05	0.05	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.07
				21	0.03	0.03	<0.01	<0.01	(<0.02)	0.05
すだち (露地) (果実) 2012 年度	1	250	2	7	0.03	0.02	0.03	0.03	(0.03)	0.05
				14	0.01	0.01	0.02	0.02	(0.02)	0.03
				21	<0.01	<0.01	0.02	0.02	(0.02)	0.02
かぼす (露地) (果実) 2012 年度	1	280	2	7	0.07	0.07	0.04	0.04	(0.05)	0.12
				14	0.02	0.02	0.04	0.04	(0.05)	0.07
				21	0.02	0.02	0.03	0.03	(0.03)	0.05
いちご (施設) (果実) 2010 年度	2	182, 181	3	1	0.56	0.56	0.09	0.09	(0.10)	0.66
				3	0.68	0.67	0.12	0.12	(0.14)	0.81
				7	0.34	0.34	0.09	0.09	(0.10)	0.44
				14	0.15	0.15	0.04	0.04	(0.05)	0.20
				1	0.97	0.96	0.07	0.07	(0.08)	1.04
				3	0.97	0.96	0.08	0.08	(0.09)	1.05
				7	0.61	0.60	0.05	0.05	(0.06)	0.66
				14	0.31	0.30	0.03	0.03	(0.03)	0.33
茶 (露地) (荒茶) 2012 年度	2	370, 342	2	14	2.48	2.46	1.64	1.62	(1.86)	4.32
				21	0.09	0.08	0.09	0.08	(0.09)	0.17
				14	0.20	0.19	0.45	0.45	(0.52)	0.71
茶 (露地) (浸出液) 2012 年度	2	370, 342	2	14	0.01	0.01	0.08	0.08	(0.09)	0.10
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.02)	<0.03
				14	<0.01	<0.01	0.02	0.02	(0.02)	0.03
温州みかん (施設) (果皮) 2010 年度	2	333, 273	2	7	1.27	1.26	0.28	0.28	(0.32)	1.6
				14	0.70	0.69	0.25	0.24	(0.28)	1.0
				21	0.65	0.63	0.23	0.23	(0.26)	0.9
				7	0.44	0.44	<0.05	<0.05	(<0.06)	0.5
				14	0.27	0.27	<0.05	<0.05	(<0.06)	0.3
21	0.23	0.23	<0.05	<0.05	(<0.06)	0.3				

a : 代謝物 M1 をフロメトキンに換算した値。

注) ・使用方法は散布とし、水和剤が用いられた。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児（1~6歳） (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者（65歳以上） (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)
だいこん類 (根)	0.05	33.0	1.65	11.4	0.57	20.6	1.03	45.7	2.29
だいこん類 (葉)	8.23	1.7	14.0	0.6	4.94	3.1	25.5	2.8	23.0
はくさい	1.13	17.7	20.0	5.1	5.76	16.6	18.8	21.6	24.4
キャベツ	0.2	24.1	4.82	11.6	2.32	19.0	3.80	23.8	4.76
ねぎ	0.44	9.4	4.14	3.7	1.63	6.8	2.99	10.7	4.71
トマト	0.37	32.1	11.9	19.0	7.03	32.0	11.8	36.6	13.5
ピーマン	0.94	4.8	4.51	2.2	2.07	7.6	7.14	4.9	4.61
なす	0.32	12.0	3.84	2.1	0.67	10.01	3.20	17.1	5.47
その他のうり 科野菜	1.09	2.7	2.94	1.2	1.31	0.6	0.65	3.4	3.71
ほうれんそう	2.93	12.8	37.5	5.9	17.3	14.2	41.6	17.4	51.0
なつみかんの 果実全体	0.36	1.3	0.47	0.7	0.25	4.8	1.73	2.1	0.76
その他のかん きつ類果実	0.07	5.9	0.41	2.7	0.19	2.5	0.18	9.5	0.67
いちご	0.96	5.4	5.18	7.8	7.49	5.2	4.99	5.9	5.66
茶	2.46	6.6	16.3	1.0	2.46	3.7	9.10	9.4	23.1
その他のスパ イス	1.26	0.1	0.13	0.1	0.13	0.1	0.13	0.2	0.25
合計			128		54.1		133		168

注)・残留値は、申請されている使用時期・使用回数によるフロメトキンの平均残留値のうちの最大値を用いた（別紙3参照）。

- ・「ff」：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照55）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）。
- ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたフロメトキンの推定摂取量（ $\mu$ g/人/日）。
- ・たまねぎ、すいか及びみかんについては、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。
- ・その他のうり科野菜については、すいかの皮の値を用いた。
- ・その他のかんきつ類果実については、かぼす及びすだちのうち残留値の高いかぼすの値を用いた。
- ・その他のスパイスについては、温州みかん（果皮）の値を用いた。

<参照>

- 1 農薬抄録 フロメトキン（殺虫剤）（平成 26 年 8 月 18 日改訂）：日本化薬株式会社 & Meiji Seika ファルマ株式会社、一部公表
- 2 <sup>14</sup>C-標識フロメトキンを用いたラットにおける代謝試験（吸収・排泄・バランス・代謝物同定）（GLP 対応）：一般財団法人 残留農薬研究所、2013 年、未公表
- 3 <sup>14</sup>C-標識フロメトキンを用いたラットにおける代謝試験—薬物動態及び組織分布（GLP 対応）：Ricerca Biosciences, LLC（米国）、2013 年、未公表
- 4 <sup>14</sup>C-標識フロメトキンを用いたトマトにおける代謝試験（GLP 対応）：一般財団法人 残留農薬研究所、2013 年、未公表
- 5 <sup>14</sup>C-標識フロメトキンを用いたキャベツにおける代謝試験（GLP 対応）：Charles River（英国）、2013 年、未公表
- 6 <sup>14</sup>C-標識フロメトキンを用いたオレンジにおける代謝試験（GLP 対応）：Charles River（英国）、2013 年、未公表
- 7 <sup>14</sup>C-標識フロメトキンを用いた好氣的土壤中動態試験（GLP 対応）：一般財団法人 残留農薬研究所、2013 年、未公表
- 8 <sup>14</sup>C-標識フロメトキンの土壌吸着性試験（GLP 対応）：一般財団法人 残留農薬研究所、2012 年、未公表
- 9 <sup>14</sup>C-標識 M1 の土壌吸着性試験（GLP 対応）：一般財団法人 残留農薬研究所、2013 年、未公表
- 10 <sup>14</sup>C-標識フロメトキンを用いた加水分解動態試験（GLP 対応）：Smithers Viscient（米国）、2013 年、未公表
- 11 <sup>14</sup>C-標識フロメトキンを用いた水中光分解動態試験（GLP 対応）：Smithers Viscient（米国）、2013 年、未公表
- 12 土壌残留試験：一般財団法人 残留農薬研究所、2013 年、未公表
- 13 作物残留試験：一般財団法人 残留農薬研究所、2013 年、未公表
- 14 フロメトキン原体の生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：一般財団法人 残留農薬研究所、2012 年、未公表
- 15 フロメトキン原体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、2009 年、未公表
- 16 フロメトキン原体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、2011 年、未公表
- 17 フロメトキン原体の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
- 18 M1 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：一般財団法人 残留農薬研究所、2012 年、未公表
- 19 ANM138-C1 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：一般財団法人 残留農薬研究所、2012 年、未公表

- 20 ANM138-C5 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 一般財団法人 残留農薬研究所、2012 年、未公表
- 21 ANM138-C9 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 一般財団法人 残留農薬研究所、2012 年、未公表
- 22 フロメトキン原体の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
- 23 フロメトキン原体の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
- 24 フロメトキン原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2011 年、未公表
- 25 ANM-138 原体のラットにおける 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、2009 年、未公表
- 26 ANM-138 原体のマウスにおける 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、2009 年、未公表
- 27 フロメトキン原体のラットにおける 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、2010 年、未公表
- 28 フロメトキン原体のマウスにおける 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、2010 年、未公表
- 29 フロメトキン原体のイヌにおける 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、2010 年、未公表
- 30 フロメトキン原体のラットにおける 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、2012 年、未公表
- 31 フロメトキン原体のイヌにおける 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 一般財団法人 残留農薬研究所、2012 年、未公表
- 32 フロメトキン原体のラットにおける発がん性試験 (GLP 対応) : 一般財団法人 残留農薬研究所、2013 年、未公表
- 33 フロメトキン原体のマウスにおける発がん性試験 (GLP 対応) : 一般財団法人 残留農薬研究所、2013 年、未公表
- 34 フロメトキン原体のラットにおける繁殖毒性試験 (GLP 対応) : 一般財団法人 残留農薬研究所、2012 年、未公表
- 35 フロメトキン原体の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、2010 年、未公表
- 36 フロメトキン原体の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、2011 年、未公表
- 37 フロメトキン原体の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、2009 年、未公表
- 38 フロメトキン原体のチャイニーズハムスター培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2009 年、未公表

- 39 フロメトキン原体のマウスを用いる小核試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 40 フロメトキンのマウスにおけるコメットアッセイ : 一般財団法人 残留農薬研究所、2013 年、未公表
- 41 M1 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 一般財団法人 残留農薬研究所、2012 年、未公表
- 42 ANM138-C1 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 一般財団法人 残留農薬研究所、2012 年、未公表
- 43 ANM138-C5 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (安衛法 GLP 対応) : 財団法人 化学物質評価研究機構、2008 年、未公表
- 44 ANM138-C9 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 一般財団法人 残留農薬研究所、2012 年、未公表
- 45 マウスにおける小腸の細胞増殖活性の検索 (28 日間反復経口投与毒性試験) : 一般財団法人 残留農薬研究所、2013 年、未公表
- 46 マウスにおける小腸の細胞増殖活性の検索 (90 日間反復経口投与毒性試験) : 一般財団法人 残留農薬研究所、2013 年、未公表
- 47 食品健康影響評価について (平成 27 年 1 月 8 日付け厚生労働省発食安 0108 第 12 号)
- 48 フロメトキン食品健康影響評価に係る追加資料要求事項に対する回答書 : Meiji Seika ファルマ株式会社、2016 年、未公表
- 49 農薬抄録 フロメトキン (殺虫剤) (平成 28 年 6 月 9 日改訂) : 日本化薬株式会社 & Meiji Seika ファルマ株式会社、一部公表
- 50 フロメトキンのラットにおける卵巣毒性メカニズム試験—28 日間反復投与毒性試験における卵胞の発達段階の検索 : 一般財団法人 残留農薬研究所、2016 年、未公表
- 51 フロメトキンのマウスにおける卵巣毒性メカニズム試験—28 日間反復投与毒性試験における卵胞の発達段階の検索 : 一般財団法人 残留農薬研究所、2016 年、未公表
- 52 フロメトキンのラットにおける卵巣毒性メカニズム試験—繁殖毒性試験 F<sub>1</sub> 世代に対する卵胞の発達段階の検索 : 一般財団法人 残留農薬研究所、2016 年、未公表
- 53 フロメトキンのラット及びマウスにおける卵巣毒性メカニズム試験—反復投与毒性試験における小型卵胞数の計測 : 一般財団法人 残留農薬研究所、2016 年、未公表
- 54 フロメトキンのラットでみられた下垂体好塩基細胞肥大の免疫組織学的検査 : 一般財団法人 残留農薬研究所、2016 年、未公表
- 55 平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)

**フロメトキンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成28年12月14日～平成29年1月12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食品安全委員会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会の回答
<p>(意見) 文字数制限のため2分割する</p> <p><b>【意見1】</b> ARfD0.044mg/kg体重に反対である。 [理由] 設定の根拠となったラットの繁殖試験で無毒性量が4.45mg/kg体重となっているが、この試験では、母体の無毒性量は3.97mg/kg体重である。母体に繁殖毒性が認められる量をARfDにすべきでない。</p> <p><b>【意見2】</b> 残留試験で下記の食品が高い残留値を</p>	<p>(回答)</p> <p><b>【意見1について】</b> 食品安全委員会は、フロメトキンの急性参照用量 (ARfD) の設定に当たり、本剤投与による卵胞への影響について、単回投与により生ずる可能性があるかと判断しました。また、ラット及びマウスの28日間亜急性毒性試験[評価書10.(1)及び10.(3)]並びにラットの2世代繁殖試験 [評価書12.(1)]におけるF<sub>1</sub>世代の親動物については、卵巣の連続切片による卵胞数が計測されました。食品安全委員会は、これら3つの結果の中で最も小さい無毒性量である2世代繁殖試験の無毒性量4.45 mg/kg体重を卵巣毒性に対する無毒性量とすることが適切であると判断しました。さらに、この値は、卵巣毒性以外でのARfDに係る毒性所見の無毒性量に比べて低かったことから、同委員会は、本数値を根拠として、安全係数100で除した0.044 mg/kg体重を急性参照用量 (ARfD) と設定しました。</p> <p><b>【意見2について】</b> 食品安全委員会は、雌のラットで認め</p>

示している、

摂取推定量では、それぞれ、残留量を仮定して推算されており、特に、ほうれんそうの TMDI への寄与率が高い。残留基準はこの数値より低値にするよう厚労省に、また、農薬製剤の使用方法を改めるよう農水省に申し入れられたい。

(1)だいこんの葉 8.23ppm

(2)ほうれんそう 2.93ppm

(3)茶 2.46ppm

[理由]

1、ダイコンの葉 8.23ppm の場合を試算すると、ESTI/ARfD 比は 50%

ほうれんそうの場合 2.93ppm で同比は 18%と高い。

2、ラットの発がん性試験で、雌で卵巣腫瘍及び雄で小腸腺癌の発生頻度増加が認められたものの、非遺伝毒性メカニズムとされた。しかし、放射線や他の発がん物質の影響、すでに発症しているがん患者への影響が不明である。

また、ラットの繁殖試験で、小型卵胞数減少、着床数及び産児数の減少等が認められている。このような化学物質の摂取はできるだけ避けるべきであり、そのため、残留基準は低値にすべきである。  
以上

られた卵巣腫瘍及び雄のマウスで認められた小腸腺癌の発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えました。また、ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、小型卵胞数減少、着床数及び産児数の減少等が認められていますが、無毒性量は設定できています。

一日摂取許容量 (ADI) 及び急性参照用量 (ARfD) の設定に当たっては、ヒトの個体差も考慮されており、これら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ています。

ご指摘いただいた事項については厚生労働省及び農林水産省に情報提供いたします。

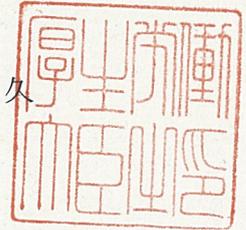
※頂いたものをそのまま掲載しています。



厚生労働省発生食 0725 第 4 号  
平成 29 年 7 月 25 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



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

次に掲げる規格基準の設定について

プロファム試験法

平成 29 年 9 月 8 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 村田 勝敬 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 穂山 浩

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 29 年 7 月 25 日付け厚生労働省発生食 0725 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 項の規定に基づくプロフェム試験法に係る規格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。

# プロファム試験法

プロファムは、食品安全委員会による食品健康影響評価において「ラット以外の実験動物で実施された適切な試験が報告されていないこと、発生毒性に関して適切に評価できる試験が実施されていないこと等により、一日摂取許容量（ADI）を設定するための試験成績が不十分であったことから、プロファムの ADI を設定しない。」と評価された。

この評価結果をふまえ、平成 22 年 6 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において、「食品に含有されるものであってはならない」とする規格を継続し、改正しないこととされた。

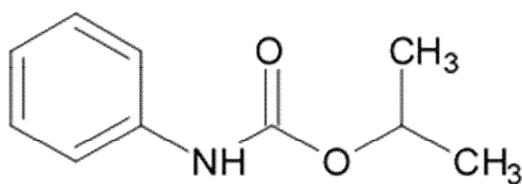
当該成分の試験法については、厚生省告示第370号において示されているが、この試験法は畜水産物について、その試験法の性能が評価されたものではなかった。

そのため、開発が進められてきたところ、今般、その開発が終了したため、同試験法について審議するものである。

## 1. 概要

### (1) 分析対象の化合物

プロファム



### (2) 分析対象食品

農産物及び畜水産物

### (3) 試験法の概要

プロファムを試料からアセトンで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶した後、穀類、豆類、種実類及び畜水産物（はちみつを除く。）については、アセトニトリル/ヘキサン分配で脱脂する。オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラム及びエチレンジアミン-*N*-プロピルシリル化シリカゲルミニカラムで精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計で定量及び確認する方法である。

### (4) 検出限界 0.01 mg/kg

## 2. 真度及び精度の評価

以下の食品を対象として添加回収試験（添加濃度 0.01 ppm）を行い、真度及び併行精

度の確認を実施した。

農産物：玄米、大豆、ばれいしょ、ほうれんそう、キャベツ、りんご、オレンジ、茶（煎茶）

畜水産物：牛の筋肉、牛の脂肪、牛の肝臓、牛乳、鶏卵、はちみつ、うなぎ、しじみ

表 検討結果の真度及び併行精度（試行数5で実施）

	対象食品	検討結果	目標値
真度	農産物	85～96%	70～120%
	畜水産物	83～96%	
併行精度	農産物	2～5%	25%未満
	畜水産物	1～5%	

### 3. 答申案

別紙のとおり。

(参考) これまでの経緯

平成17年11月29日 残留農薬基準告示  
平成19年 6月 5日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価について要請  
平成21年 1月 8日 食品安全委員会から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22年 6月22日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
平成29年 5月15日 残留農薬等公示分析法検討会で検討  
平成29年 7月25日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成29年 8月 2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]

○ 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長  
石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長  
井之上 浩一 立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授  
折戸 謙介 麻布大学獣医学部生理学教授  
魏 民 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授  
佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授  
佐藤 清 元 一般財団法人残留農薬研究所理事  
佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授  
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授  
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長  
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部長  
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問  
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 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申（案）

## プロファム試験法

### 1. 装置

液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計を用いる。

### 2. 試薬・試液

次に示すもの以外は、第2 添加物の部C 試薬・試液等の項に示すものを用いる。

なお、「(特級)」と記載したものは、日本工業規格試薬の特級の規格に適合するものであることを示す。

アセトニトリル 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

アセトン 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

エチレンジアミン-N-プロピルシリル化シリカゲルミニカラム (500mg) 内径8～9mmのポリエチレン製のカラム管に、エチレンジアミン-N-プロピルシリル化シリカゲル500mgを充填したもの又はこれと同等の分離特性を有するものを用いる。

オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラム (1,000mg) 内径12～13mmのポリエチレン製のカラム管に、オクタデシルシリル化シリカゲル1,000mgを充填したもの又はこれと同等の分離特性を有するものを用いる。

ギ酸アンモニウム ギ酸アンモニウム (特級)

ジエチレングリコール 純度98%以上の試薬を用いる。

n-ヘキサン 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

水 蒸留水、精製水、純水等の化学分析に適したものを用いる。当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含む場合には、n-ヘキサン等の溶媒で洗浄したものを用いる。

メタノール 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

### 3. 標準品

プロファム標準品 本品はプロファム98%以上を含む。

### 4. 試験溶液の調製

#### a 抽出法

##### ① 穀類、豆類及び種実類の場合

試料10.0gに水20mLを加え、30分間放置する。これにアセトン100mLを加え、ホモジナイズした後、吸引ろ過する。ろ紙上の残留物にアセトン50mLを加えてホモジナイズし、上記と同様にろ過する。得られたろ液を合わせ、アセトンで正確に200mLとする。この溶液から正確に20mLを採り、40℃以下で約3mLまで濃縮する。これに10w/v%塩化ナトリウム溶液100mLを加え、n-ヘキサン100mL及び50mLで2回振とう抽出する。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、無水硫酸ナトリウムをろ別した後、2vol%ジエチレングリコール・アセトン溶液0.2mLを加え、40℃

以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物に n-ヘキサン30mLを加え、n-ヘキサン飽和アセトニトリル30mLずつで2回振とう抽出する。抽出液を合わせ、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物にアセトン4mLを加えて溶かし、水16mLを加える。

② 果実及び野菜の場合

試料20.0gにアセトン100mLを加え、ホモジナイズした後、吸引ろ過する。ろ紙上の残留物にアセトン50mLを加えてホモジナイズし、上記と同様にろ過する。得られたろ液を合わせ、アセトンで正確に200mLとする。この溶液から正確に10mLを分取し、40℃以下で約2mLまで濃縮する。これに10w/v%塩化ナトリウム溶液100mLを加え、n-ヘキサン100mL及び50mLで2回振とう抽出する。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、無水硫酸ナトリウムをろ別した後、2vol%ジエチレングリコール・アセトン溶液0.2mLを加え、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物にアセトン4mLを加えて溶かし、水16mLを加える。

③ 茶及びホップの場合

試料5.00gに水20mLを加え、30分間放置する。これにアセトン100mLを加え、ホモジナイズした後、吸引ろ過する。ろ紙上の残留物にアセトン50mLを加えてホモジナイズし、上記と同様にろ過する。得られたろ液を合わせ、アセトンで正確に200mLとする。この溶液から正確に40mLを分取し、40℃以下で約6mLまで濃縮する。これに10w/v%塩化ナトリウム溶液100mLを加え、n-ヘキサン100mL及び50mLで2回振とう抽出する。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、無水硫酸ナトリウムをろ別した後、2vol%ジエチレングリコール・アセトン溶液0.2mLを加え、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物にアセトン4mLを加えて溶かし、水16mLを加える。

④ 筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、乳、卵及び魚介類の場合

試料10.0gにアセトン100mLを加え、ホモジナイズした後、吸引ろ過する。ろ紙上の残留物にアセトン50mLを加えてホモジナイズし、上記と同様にろ過する。得られたろ液を合わせ、アセトンで正確に200mLとする。この溶液から正確に20mLを分取し、40℃以下で約3mLまで濃縮する。これに10w/v%塩化ナトリウム溶液100mLを加え、n-ヘキサン100mL及び50mLで2回振とう抽出する。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、無水硫酸ナトリウムをろ別した後、2vol%ジエチレングリコール・アセトン溶液0.2mLを加え、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物にn-ヘキサン30mLを加え、n-ヘキサン飽和アセトニトリル30mLずつで2回振とう抽出する。抽出液を合わせ、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物にアセトン4mLを加えて溶かし、水16mLを加える。

⑤ はちみつの場合

試料10.0gに水20mLを加えて溶かす。これにアセトン100mLを加え、ホモジナイズした後、吸引ろ過する。ろ紙上の残留物にアセトン50mLを加えてホモジナイズし、上記と同様にろ過する。得られたろ液を合わせ、アセトンで正確に200mLとする。この溶液から正確に20mLを分取し、40℃以下で約3mLまで濃縮する。これに10w/v%塩化ナトリウム溶液100mLを加え、n-ヘキサン100mL

及び50mLで2回振とう抽出する。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、無水硫酸ナトリウムをろ別した後、2 vol% ジエチレングリコール・アセトン溶液0.2mLを加え、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物にアセトン4 mLを加えて溶かし、水16mLを加える。

#### b 精製法

オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラム (1,000mg) にアセトニトリル10mL並びにアセトン及び水の混液 (1 : 4) 10mLを順次注入し、各流出液は捨てる。エチレンジアミン-N-プロピルシリル化シリカゲルミニカラム (500mg) にアセトニトリル及び水の混液 (7 : 3) 10mLを注入し、流出液は捨てる。オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラムに a 抽出で得られた溶液を注入した後、更にアセトニトリル及び水の混液 (1 : 4) 10mLを注入し、流出液は捨てる。次いで、このカラムの下部にエチレンジアミン-N-プロピルシリル化シリカゲルミニカラムを接続し、アセトニトリル及び水の混液 (7 : 3) 10mLを注入し、溶出液を採り、アセトニトリル及び水の混液 (7 : 3) を加えて正確に10mLとしたものを試験溶液とする。

### 5. 操作法

#### a 検量線の作成

プロファム標準品のアセトニトリル及び水の混液 (7 : 3) の溶液を数点調製し、それぞれ液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計に注入し、ピーク高法又はピーク面積法で検量線を作成する。なお、本法に従って試験溶液を調製した場合、試料中 0.01mg/kg に相当する試験溶液中濃度は、0.001mg/L である。

#### b 定量試験

試験溶液を液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計に注入し、a 検量線の作成によりプロファムの含量を求める。

#### c 確認試験

液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計により確認する。

#### d 測定条件

(例)

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル 内径2.1mm、長さ150mm、粒子径 3  $\mu$ m

カラム温度：40℃に保持する。

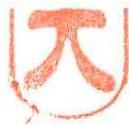
移動相：2 mmol/Lギ酸アンモニウム溶液及びメタノールの混液 (1 : 1) から (1 : 9) までの濃度勾配を10分間で行う。

イオン化モード：エレクトロスプレーイオン化法 ポジティブイオンモード

主なイオン (m/z)：プリカーサーイオン180、プロダクトイオン138、120

注入量：5  $\mu$ L

保持時間の目安：8分



府食第 612 号  
平成 29 年 9 月 5 日

厚生労働大臣  
加藤 勝信 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



食品安全基本法第 11 条第 1 項第 1 号の食品健康影響評価を行う  
ことが明らかに必要でないときについて (回答)

平成 29 年 8 月 30 日付け厚生労働省発生食 0830 第 12 号により貴省から  
当委員会に対し照会された事項について、下記のとおり回答いたします。

#### 記

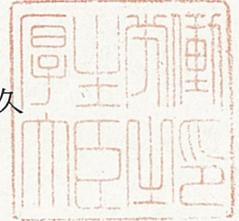
以下の事項については、食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、厚生労働大臣が当委員会に意見を求めるに当たって、同法第 11 条第 1 項第 1 号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときに該当すると認められる。

食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) 第 11 条第 1 項の規定に基づき定められた、食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) 第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の 5 の (17) に示す「プロファム試験法」を改定すること。

厚生労働省発生食 0616 第 2 号  
平成 29 年 6 月 16 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



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

食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の 5（2）、6（2）及び 7（2）表中「西洋なし、日本なし、マルメロ及びりんご」に掲げる部位を変更することについて

平成 29 年 8 月 2 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 村田 勝敬 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 穂山 浩

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

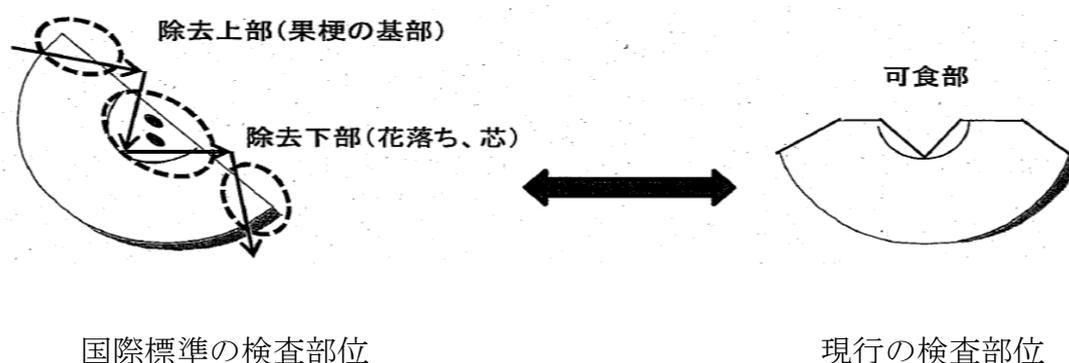
平成 29 年 6 月 16 日付け厚生労働省発生食 0616 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づく食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の 5（2）、6（2）及び 7（2）表中「西洋なし，日本なし，マルメロ及びりんご」に掲げる部位を変更することについて、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# 西洋なし、日本なし、マルメロ及びびりんごの 分析部位の変更について

## 1. 現状

りんごなどの仁果類の分析部位は、我が国においては、食品、添加物等の規格基準第1食品Aの部食品一般の成分規格の5(2)、6(2)及び7(2)検体の表中「西洋なし、日本なし、マルメロ及びびりんご」において、『花おち、しん及び果梗(かこう)の基部を除去したもの』とされており、国際標準や諸外国の『果梗を除去したもの』と一致していない。

そのため、国際的な整合を推進する観点から、当該食品の分析部位を国際標準に合わせて変更することを検討した。



## 2. 検討結果

6種の農薬(ボスカリド、フルベンジアミド、フルフェノクスロン、イミダクロプリド、ピラクrostロビン及びシメコナゾール)について、りんご及びなしの「果実全体(果梗のみ除去、(A))」、「花おち、しん及び果梗の基部を除去したもの(可食部、(B))」及び「花おち、しん及び果梗の基部(非可食部、(C))」で分析部位の違いによる残留濃度の差異を検討したところ、非可食部(C)には可食部(B)より比較的高濃度で農薬が残留する傾向がみられたが、(A)、(B)及び(B)+(C)の3つの残留濃度間には統計的な有意差は認められなかった(Kruskal-Wallis検定、有意水準5%)と報告されている(矢島ら、2014)<sup>1</sup>。

現行規定の分析部位を国際標準の分析部位に変更した場合でも両者の残留濃度の間には大きな差異はないと考えられる。

<sup>1</sup> 国産仁果類における分析部位の取り扱いが農薬残留濃度に与える影響 日本農薬学会誌 39(1), 1-9(2014)  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjpestics/39/1/39\\_W13-31/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjpestics/39/1/39_W13-31/_pdf)

表 りんご、日本なし及び西洋なしの可食部、非可食部における各農薬の残留濃度

	残留濃度 (mg/kg)				C/B	A/B	A/D	Kruskal-Wallis 検定
	果実実測値 (A)	可食部実測値 (B)	非可食部実測値 (C)	全果実計測値 (D)				
	国際標準	現行	現行で除くこととしている箇所	B+C				
ボスカリド	0.36±0.04 (0.32-0.42)	0.29±0.04 (0.26-0.37)	0.69±0.38 (0.39-1.49)	0.35±0.06 (0.29-0.44)	2.38	1.24	1.03	NS
フルベンジアミド	0.23±0.05 (0.14-0.28)	0.20±0.05 (0.12-0.28)	0.36±0.24 (0.18-0.87)	0.22±0.05 (0.13-0.29)	1.80	1.15	1.05	NS
フルフェノクスロン	0.16±0.07 (0.08-0.26)	0.15±0.06 (0.06-0.23)	0.29±0.19 (0.15-0.66)	0.17±0.07 (0.08-0.27)	1.93	1.07	0.94	NS
イミダクロプリド	0.16±0.11 (0.05-0.34)	0.14±0.10 (0.04-0.28)	0.22±0.11 (0.08-0.39)	0.15±0.10 (0.06-0.31)	1.57	1.14	1.07	NS
ピラクロストロビン	0.16±0.04 (0.12-0.23)	0.14±0.03 (0.10-0.20)	0.29±0.10 (0.20-0.47)	0.17±0.03 (0.13-0.23)	2.07	1.14	0.94	NS
シメコナゾール	0.13±0.06 (0.05-0.20)	0.11±0.06 (0.03-0.19)	0.25±0.09 (0.11-0.38)	0.14±0.06 (0.06-0.20)	2.27	1.18	0.93	NS

試行数は6で実施（6圃場で30個体から得た3組の縮分試料は、1組を果実全体(A)分析用とし、非可食部(C)の試料量が少ないため、残り2組を合わせて部位別分析用とした）

### 3. 今後の取扱い

食品、添加物等の規格基準第1食品Aの部食品一般の成分規格の5(2)、6(2)及び7(2)の表中「西洋なし、日本なし、マルメロ及びりんご」の検体を、現行の「花おち、しん及び果梗の基部を除去したもの」から「果梗を除去したもの」に変更する。

なお、現在設定されている残留基準値の変更は行わない。

本変更は、国際的な整合性からも妥当であり、試料調製が容易になることで、農薬の食品中残留濃度の分析が容易になると考えられる。

現行の規定と国際標準で残留濃度に大きな差はなく、また、非可食部は可食部と比べて農薬等が残留しやすい部分であることから、今回の分析部位の変更により規制が緩くなることはない。

(参考)

これまでの経緯

平成 4年10月27日 残留基準告示改正

平成29年 6月16日 薬事・食品衛生審議会へ諮問

平成29年 6月22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]

- 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長  
石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長  
井之上 浩一 立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授  
折戸 謙介 麻布大学獣医生理学教授  
魏 民 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授  
佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授  
佐藤 清 元 一般財団法人残留農薬研究所理事  
佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授  
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授  
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長  
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部长  
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問  
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 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申(案)

食 品	検 体
西洋なし、日本なし、マルメロ及びりんご	果梗（かこう）を除去したもの



府食第 671 号  
平成 29 年 10 月 3 日

厚生労働大臣  
加藤 勝信 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



食品安全基本法第 11 条第 1 項第 1 号の食品健康影響評価を行う  
ことが明らかに必要でないときについて（回答）

平成 29 年 9 月 27 日付け厚生労働省発生食 0927 第 9 号により貴省から当委員会  
会に対し照会された事項について、下記のとおり回答いたします。

#### 記

以下の事項については、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、厚生労働大臣が当委員会に意見を求めるに当た  
って、同法第 11 条第 1 項第 1 号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必  
要でないときに該当すると認められる。

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき定めら  
れた、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）第 1 食品  
の部 A 食品一般の成分規格の 5 の（2）、6 の（2）及び 7 の（2）検体に示  
す「西洋なし、日本なし、マルメロ及びりんご」の検体を改定すること。