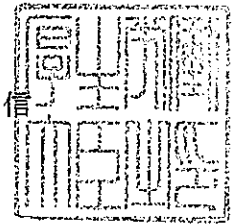




厚生労働省発生食 0825 第 3 号
平成 29 年 8 月 25 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 加藤 勝 信



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

農薬カズサホス
農薬キャプタン
農薬クロラントラニリプロール
農薬デスメディファム
農薬トリシクラゾール
農薬ピリフルキナゾン
農薬プロシミドン
農薬フルオピコリド

平成 29 年 10 月 5 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 8 月 25 日付け厚生労働省発生食 0825 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 項の規定に基づくプロシミド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。

プロシミドン

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

1. 概要

(1) 品目名：プロシミドン [Procymidone (ISO)]

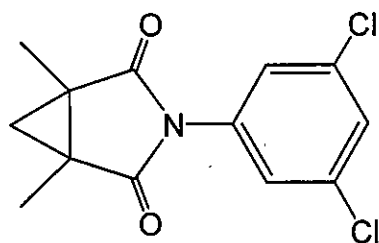
(2) 用途：殺菌剤

ジカルボキシイミド系殺菌剤である。植物病原菌（ボトリチス属菌、スクレロチニア属菌等）に対し、菌糸の伸張生育を阻害することにより、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-(3,5-Dichlorophenyl)-1,2-dimethylcyclopropane-1,2-dicarboximide (IUPAC)
3-Azabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione, 3-(3,5-dichlorophenyl)-1,5-dimethyl-
(CAS : No. 32809-16-8)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{13}H_{11}NO_2Cl_2$
分子量	284.13
水溶解度	2.46×10^{-3} g/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 3.30$ (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

作物名となっているものについては、今回農薬取締法（昭和23年法律第82号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

国内での使用方法

(1) 50.0%プロシミドン水和剤

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	プロシミドンを含む農薬の総使用回数
りんご	モミア病	1000倍	200～700 L/10 a	収穫90日前まで	4回以内	散布	4回以内
みかん	灰色かび病	1500～3000倍		開花期ただし、 収穫30日前まで	3回以内		3回以内
もも	灰星病	1000～1500倍		収穫3日前まで	1回		1回
すもも		1000～2000倍		収穫14日前まで			
おうとう		1000～1500倍					
あんず		1500倍					
びわ	灰色かび病	1000～2000倍		収穫前日まで	3回以内		3回以内
マンゴー	軸腐病	1000倍					
ばれいしょ	菌核病	1000～1500倍	100～300 L/10 a	収穫21日前まで	4回以内		4回以内
だいず		1000～2000倍			2回以内		2回以内
あずき		1000倍			4回以内		4回以内
らっかせい	灰色かび病	1000～2000倍			2回以内		2回以内
いんげんまめ	菌核病 灰色かび病				4回以内		4回以内
きゅうり	つる枯病	1000倍			収穫前日まで		6回以内
	菌核病 灰色かび病	1000～2000倍					
ズッキーニ	菌核病	1000～2000倍	収穫7日前まで	5回以内	6回以内		
すいか	つる枯病				5回以内		
メロン	菌核病	2000倍	収穫前日まで	3回以内	3回以内		
かぼちゃ		1000～2000倍	収穫14日前まで				

(1) 50.0%プロシミドン水和剤 (つづき)

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	プロシミドン を含む 農薬の総 使用回数		
トマト	灰色かび病	1000～ 2000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回 以内	散布	3回以内		
なす	菌核病 灰色かび病				6回 以内		6回以内		
ピーマン	黒枯病	1000倍			5回 以内		5回以内		
	菌核病 灰色かび病	1000～ 2000倍		収穫14日前まで	4回 以内		4回以内		
ししとう	黒枯病	5000倍			収穫7日前まで		5回 以内	5回以内	
キャベツ	菌核病	2000～ 3000倍		収穫21日前まで	3回 以内		株元 散布	3回以内	
レタス		灰色かび病							1000～ 2000倍
ねぎ	小菌核腐敗 病	1000倍		2.4 L/10 a	収穫前日まで		5回 以内	無人 ヘロ プター による 散布	5回以内
たまねぎ	灰色腐敗病 灰色かび病 小菌核病	1000倍							
		灰色かび病		16倍					
にんにく	黒腐菌核病	種球重量の 0.4%		植付前	1回	種球 粉衣 (湿粉 衣)	1回		
いちご	灰色かび病 菌核病	2000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回 以内	散布	3回以内		
食用へちま	菌核病				2回 以内			2回以内	
とうがん		収穫7日前まで		1回	1回				
にんじん		1500倍					収穫30日前まで		
小麦	雪腐大粒菌 核病	1000倍	—	収穫75日前まで	2回 以内	散布	2回以内		

(1) 50.0%プロシミドン水和剤 (つづき)

作物名	適用場所	適用病害虫名	使用量	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロシミドンを含む農薬の総使用回数
きゅうり	温室、ビニールハウス等密閉できる場所	灰色かび病	200 g/10 a	10 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	常温煙霧	6回以内 (常温煙霧は2回以内)
なす			250 g/10 a	5 L/10 a		6回以内		6回以内

(2) 30.0%プロシミドンくん煙剤

作物名	適用場所	適用病害虫名	使用量	くん煙時間	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロシミドンを含む農薬の総使用回数		
きゅうり	温室、ビニールハウス等密閉できる場所	菌核病 灰色かび病	くん煙室容積 100 m ³ (床面積 50 m ² ×高さ2 m) 当たり6 g	通常 10~15 時間	収穫前日まで	6回以内	くん煙	6回以内 (常温煙霧は2回以内)		
なす						灰色かび病		3回以内	6回以内	
いちご トマト		5回以内						3回以内		
すいか		菌核病			くん煙室容積 100 m ³ (床面積 33 m ² ×高さ3 m)当たり10 g	収穫7日前まで		3回以内	5回以内	5回以内
みかん		灰色かび病				開花期ただし、 収穫45日前まで		3回以内	3回以内	
オクラ					収穫前日まで	5回以内		5回以内		
ししとう						5回以内		5回以内		

(3) 37.5%プロシミドン・12.5%ジェットフェンカルブ水和剤

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	プロシミドンを含む農薬の総使用回数
みかん	灰色かび病	2000倍	200~700 L/10 a	開花期ただし、 収穫30日前まで	3回以内	散布	3回以内
トマト							
なす	菌核病	1500倍	150~300 L/10 a	収穫前日まで	5回以内		6回以内
	灰色かび病	1500~ 2000倍					

(3) 37.5%プロシミドン・12.5%ジエトフェンカルブ水和剤 (つづき)

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	プロシミドンを含む農薬の総使用回数	
きゅうり	灰色かび病 褐斑病	1500～ 2000倍	150～300 L/10 a	収穫前日まで	5回以内	散布	6回以内 (常温煙霧は 2回以内)	
	菌核病	1500倍						
レタス	菌核病 灰色かび病	1000～ 2000倍		収穫7日前まで	2回以内		5回以内	
たまねぎ	灰色かび病							
いんげん まめ	灰色かび病 菌核病	1500倍		収穫21日前まで	5回以内		2回以内	
	すいか	つる枯病 菌核病						1500～ 2000倍 2000倍
ふき	灰色かび病	1500倍		150～400 L/10 a	収穫14日前まで		2回以内	2回以内
キウイフル ーツ	貯蔵病害 (灰色かび病)	2000倍		200～700 L/10 a	収穫前日まで		4回以内	4回以内
みつば	灰色かび病			—	収穫21日前まで		1回	1回
つる むらさき	菌核病			150～300 L/10 a			2回以内	2回以内
にがうり	斑点病		100～300 L/10 a	収穫7日前まで				

(4) 20.0%プロシミドン・67.3%銅水和剤

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	プロシミドンを含 む農薬の総使 用回数
きゅうり	灰色かび病、べと病、 斑点細菌病、菌核病、 炭疽病、うどんこ病	500 倍	100～ 300 L/10 a	収穫前日 まで	6回以内	散布	6回以内 (常温煙霧は2 回以内)
すいか	つる枯病、菌核病、 炭疽病、褐斑細菌病			収穫7日 前まで	5回以内		5回以内
たまねぎ	灰色腐敗病、軟腐病、 灰色かび病、りん片 腐敗病			収穫前日 まで			

(4) 20.0%プロシミドン・67.3%銅水和剤 (つづき)

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	プロシミドンを含 む農薬の 総使用回数
レタス	菌核病、灰色かび病、 軟腐病、腐敗病	500 倍	100~300 L/10 a	収穫7日 前まで	5回以内	散布	5回以内
ばれいしょ	菌核病、疫病、 軟腐病			収穫21日 前まで	4回以内		4回以内
みかん	かいよう病、 灰色かび病		200~700 L/10 a	開花期 ただし、 収穫30日 前まで	3回以内		3回以内

(5) 20.0%プロシミドン・60.0%TPN水和剤

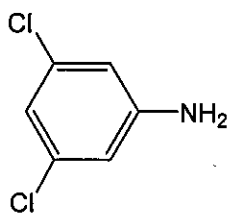
作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使 用回数	使用方法	プロシミドンを含 む農薬の総使 用回数
もも	灰星病 ホモフス腐敗病	700~ 1000倍	収穫3日前 まで	3回以内	散布	3回以内

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・プロシミドン
- ・3,5-ジクロロアニリン (以下、代謝物Nという)
- ・加水分解により代謝物Nに変換される化合物



代謝物N

② 分析法の概要

i) プロシミドン

試料からメタノール又はアセトンで抽出し、ジクロロメタン又は *n*-ヘキサンに転溶する。シリカゲルカラム、フロリジルカラム、フロリジルカラム及びシリカゲルカラム又は多孔性ケイソウ土カラム及びフロリジルカラムを用いて精製した後、アルカリ熱イオン化検出器付きガスクロマトグラフ (GC-FTD) 又は電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ (GC-ECD) で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。フロリジルカラムを用いて精製した後、シリカゲル薄層を用いて展開後かき取り、アセトンで抽出し、GC-ECD で定量する。

または、試料にメタノールを加えてホモジナイズし、さらにアセトニトリルを加えてホモジナイズした後ろ過する。残渣に水・メタノール・アセトニトリル (2 : 1 : 4) 混液を加えてホモジナイズしてろ過する。ろ液からクロロホルムに転溶し、フロリジルカラムを用いて精製した後、GC-ECD で定量する。

定量限界 : 0.005~0.5 ppm

ii) 代謝物N

試料から含水アセトン又は含水メタノールで抽出し、*n*-ヘキサン又はジクロロメタンに転溶する。フロリジルカラム又はシリカゲルカラムを用いて精製した後、GC-FTD で定量する。

または、試料からメタノールで抽出し、10 mol/L 水酸化ナトリウム溶液を加えて *n*-ヘキサンに転溶する。1 mol/L 塩酸に抽出した後、10 mol/L 水酸化ナトリウム溶液を加えて *n*-ヘキサンに転溶し、GC-FTD で定量する。

なお、代謝物Nの分析値については、換算係数 1.75 を用いてプロシミドンに換算する。

定量限界 : 0.00875~0.035 ppm

iii) プロシミドン及び加水分解により代謝物Nに変換される化合物

試料に 20 mol/L 水酸化カリウム溶液を加え水蒸気蒸留し、代謝物Nに加水分解して 0.5 mol/L 硫酸に捕集する。捕集液に塩化ナトリウム及び 20 mol/L 水酸化カリウム溶液を加えて代謝物Nを *n*-ヘキサンに転溶し、フロリジルカラムを用いて精製した後、GC-FTD で定量する。

なお、加水分解により代謝物Nに変換される化合物の分析値については、換算係数 1.75 を用いてプロシミドンに換算する。

定量限界 : 0.02~0.07 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号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたプロシミド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：3.5 mg/kg 体重/day

（動物種） ラット

（投与方法） 強制経口

（試験の種類） 発生毒性試験

（期間） 妊娠6～19日

安全係数：100

ADI：0.035 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、ラットで精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められた。発生機序検討試験の結果、プロシミドンはAR^{注1)}への結合性を有し、血中ホルモンの不均衡（LH^{注2)}の増加）を惹起することが明らかにされ、LHの持続的な刺激により精巣間細胞腫が発現したと考えられた。また、雄マウスで肝芽腫の発生頻度の増加傾向が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

注1) アンドロゲン受容体

注2) 黄体形成ホルモン

(参考)

プロシミドン（原体）の細菌を用いたDNA修復試験、復帰突然変異試験、哺乳動物細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験、姉妹染色分体交換（SCE）試験、UDS試験、マウスを用いた宿主経路試験及び*in vivo*染色体異常試験が実施された。

試験結果は全て陰性であったので、プロシミドンに遺伝毒性はないものと考えられた。

(2) ARfD

① 一般の集団

無毒性量：30 mg/kg 体重

（ARfD 設定根拠資料①） 急性神経毒性試験

（動物種） ラット

（投与方法） 強制経口

(ARfD 設定根拠資料②) 一般薬理試験

(動物種) マウス

(投与方法) 強制経口

安全係数：100

ARfD：0.3 mg/kg 体重

② 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

無毒性量：3.5 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 発生毒性試験

(期間) 妊娠 6～19 日

安全係数：100

ARfD：0.035 mg/kg 体重

5. 諸外国における状況

JMPR が毒性評価を行い、2007 年に ADI 及び ARfD が設定されている。国際基準は設定されていない。

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、米国においてぶどうに、カナダにおいてぶどうに、豪州において小豆類、にんにく等に、ニュージーランドにおいてぶどう、いちご等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

プロシミドンとする。

一部の作物残留試験において、代謝物 N 及び加水分解により代謝物 N に変換される化合物の分析が行われているが、代謝物の残留濃度はプロシミドンと比較して明らかに低いことから、残留の規制対象に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プロシミドン（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 (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	31.5
幼小児 (1~6歳)	59.5
妊婦	25.6
高齢者 (65歳以上)	36.7

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 試算値：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)、幼小児 (1~6歳) 及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性 (14~50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^{注)}。詳細な暴露評価は別紙4-1、4-2及び4-3参照。

注) 基準値案、作物残留試験における最高残留濃度 (HR) 又は中央値 (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。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度 (暫定基準) が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

プロシミドン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【プロシミドン/代謝物N/プロシミドン及び加水分解により代謝物Nに変換される化合物】
小麦 (玄麦)	2	50.0%水和剤	1000倍散布 150 L/10 a	2	45, 75, 90, 257 45, 75, 90, 250	圃場A: 0.06/-/- (2回, 90日) 圃場B: 0.01/-/- (2回, 250日)
だいず (乾燥子実)	6	50.0%水和剤	1000倍散布 200 L/10 a	4 3, 4 4 4	21, 32 21, 30 21, 30 20, 29 21, 30 21, 30	圃場A: 0.498/-/- 圃場B: 1.35/-/- (4回, 30日) 圃場C: 0.852/-/- (3回, 21日) 圃場D: 0.77/-/- (4回, 20日) 圃場E: 1.08/-/- 圃場F: 1.00/-/-
あずき (乾燥子実)	2 2 2	50.0%水和剤	1000倍散布 200 L/10 a 2000倍散布 200 L/10 a	4 2 3	20, 29 21, 30 20, 29 21, 27 7, 14, 21	圃場A: 1.10/-/- (4回, 29日) (注3) 圃場B: 1.60/-/- (4回, 21日) (注) 圃場A: 0.10/-/- (2回, 29日) 圃場B: 0.10/-/- 圃場A: 0.340/-/- (3回, 21日) (注) 圃場B: 0.190/-/- (3回, 21日) (注)
いんげんまめ (乾燥子実)	2 2 2 4	50.0%水和剤	1000倍散布 100 L/10 a 2000倍散布 100 L/10 a 2000倍散布 200, 125 L/10 a 1000倍散布 100 L/10 a 1000倍散布 200 L/10 a	3, 4 4 2, 4 2	21 20, 36 21, 35 21 21, 27 21, 30 21, 30	圃場A: 1.10/-/- (3回, 21日) (注) 圃場B: 1.72/-/- (3回, 21日) (注) 圃場A: 0.46/0.035/0.60 (4回, 20日) (注) 圃場B: 0.33/<0.035/0.46 (4回, 21日) (注) 圃場A: 1.23/-/- 圃場B: 0.58/-/- 圃場A: 0.38/-/- (2回, 27日) 圃場B: 0.46/-/- (2回, 30日) 圃場C: 0.56/-/- 圃場D: 0.13/-/-
らっかせい (乾燥子実)	2	50.0%水和剤	1000倍散布 200 L/10 a	4	20, 29 21, 30	圃場A: 0.246/-/- (4回, 29日) 圃場B: 0.826/-/-
ばれいしょ (塊茎)	6	50.0%水和剤	1000倍散布 100 L/10 a 1000倍散布 100, 150~250 L/10 a 1000倍散布 100 L/10 a	4 4	19, 28 21, 30 21, 30 21, 30	圃場A: 0.082/-/- (4回, 19日) 圃場B: 0.05/-/- 圃場C: 0.01/-/- 圃場D: 0.08/-/- 圃場E: 0.02/-/- 圃場F: 0.02/-/-
キャベツ (菜球)	2	50.0%水和剤	2000倍散布 200, 264~285 L/10 a	2, 4	14, 21, 28 7, 14, 21, 28	圃場A: 0.103/-/- (4回, 28日) 圃場B: 0.069/-/- (4回, 28日)
レタス (莖葉)	2	50.0%水和剤	1000倍散布 220, 150~200 L/10 a	3, 6	3, 7, 14, 21	圃場A: 0.836/-/- (6回, 7日) 圃場B: 0.04/-/- (6回, 7日)
ふき (莖部)	2	37.5%水和剤	1500倍散布 150 L/10 a	2	14, 21, 28	圃場A: 0.66/-/- 圃場B: 0.24/-/-
たまねぎ (鱗茎)	2 1 2	50.0%水和剤	1000倍散布 150, 100~200 L/10 a 1000倍散布 100 L/10 a 16倍無人へり散布 2, 4 L/10 a	4, 8 4, 8 5	1, 3, 7 1, 3, 7 1, 3, 7	圃場A: 0.042/-/- (4回, 1日) 圃場B: 0.042/-/- (4回, 7日) 圃場A: 0.02/-/- (4回, 1日) 圃場B: 0.04/-/-
根深ねぎ (莖葉)	2	50.0%水和剤	500倍育苗根前浸漬 +1000倍 土寄せ前 株元散布 200 L/10 a	1+1, 1+3	7, 14, 21	圃場A: 0.47/-/- (2回, 21日) (注) 圃場B: 1.18/-/- (2回, 21日) (注)
ねぎ (莖葉)	2	50.0%水和剤	1000倍散布 200, 187.5 L/10 a	3	21, 35, 49	圃場A: 0.74/-/- 圃場B: 0.42/-/-
にんにく (鱗茎)	2	50.0%水和剤	0.4%湿粉衣	1	272 226	圃場A: 0.02/-/- 圃場B: 0.02/-/-
にんじん (根部)	2	50.0%水和剤	1500倍散布 200 L/10 a	1	30, 45, 60 30, 45, 59	圃場A: 0.02/-/- 圃場B: 0.05/-/-
みつば (莖葉)	2	37.5%水和剤	2000倍散布 44~64, 4, 100 L/10 a	1	14, 21, 28	圃場A: <0.5/-/- 圃場B: 0.8/-/-
トマト (果実)	2 2 4 2	50.0%水和剤 30.0%くん煙剤	1000倍散布 150~250, 300 L/10 a 2000倍散布 250 L/10 a 1000倍散布 200 L/10 a 1000倍散布 219~292, 214 L/10 a くん煙 7.6, 6 g/100 m ³	2, 4 3 3 3	3, 7, 14, 21 1, 3 1, 3 1, 3, 7, 14, 21 1, 3, 7	圃場A: 1.61/-/- (2回, 3日) 圃場B: 0.74/-/- (2回, 14日) 圃場A: 0.947/-/- (3回, 3日) 圃場B: 0.508/-/- (3回, 3日) 圃場A: 1.09/-/- 圃場B: 1.68/-/- (3回, 3日) 圃場C: 0.80/-/- 圃場D: 0.72/-/- 圃場A: 0.426/-/- (3回, 7日) (注) 圃場B: 0.13/-/-

プロシミド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)} 【プロシミドン代謝物N/プロシミドン及び加水分解により代謝物Nに変換される化合物】		
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数			
ピーマン (果実)	6	50.0%水和剤	1000倍散布 300, 132~300 L/10 a	3, 6	1, 3, 7, 14	圃場A: 3.80/-/- (3回, 1日) 圃場B: 3.75/-/- (6回, 1日) 圃場C: 1.50/-/- 圃場D: 3.60/-/- 圃場E: 2.79/-/- 圃場F: 3.30/-/-		
			1000倍散布 150, 250 L/10 a	5	1			
			1000倍散布 200 L/10 a	5 3, 5	1, 3 1			
	2	30.0%くん煙剤	くん煙 6 g/100 m ³	4, 5	1, 3, 7	圃場A: 0.92/-/- (4回, 1日) 圃場B: 0.91/-/-		
	2			6	1, 7, 14, 28	圃場A: 0.84/-/- (6回, 1日) 圃場B: 0.76/-/- (6回, 1日)		
	なす (果実)	1	50.0%水和剤	17倍常温煙霧 5 L/10 a	3 6	1, 3	圃場A: 0.10/-/- (3回, 1日) (#) 圃場A: 0.340/-/- (6回, 1日) (#)	
1		1000倍散布 300 L/10 a		3	1, 3	圃場A: 0.29/-/- (3回, 1日)		
5		1000倍散布 150~250, 250 L/10a		6	1, 3	圃場A: 1.895/-/- 圃場B: 1.16/-/- 圃場C: 1.03/-/- 圃場D: 1.18/-/- 圃場E: 0.56/-/-		
		1000倍散布 100~250, 250 L/10a						
		1300倍散布 150~250, 250 L/10a				6	1, 3	圃場A: 1.12/-/- 圃場B: 1.24/-/- 圃場C: 1.03/-/- 圃場D: 0.641/-/-
		1300倍散布 100~250, 250 L/10a						
4		2000倍散布 150~250, 250 L/10a		6	1, 3	圃場A: 0.825/-/- 圃場B: 0.730/-/- 圃場C: 0.581/-/- 圃場D: 0.354/-/- (6回, 3日)		
		2000倍散布 100~250, 250 L/10a						
4		30.0%くん煙剤		くん煙 6 g/100 m ³	5, 6	1, 3, 7	圃場A: 0.376/-/- (6回, 1日) 圃場B: 0.461/-/-	
					6	1, 7, 14, 28	圃場C: 0.20/-/- 圃場D: 0.47/-/-	
ししとう (果実)		4		50.0%水和剤	5000倍散布 300 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 1.6/-/- (2回, 1日) 圃場B: 1.7/-/- (2回, 1日)
					5000倍散布 300, 201~279 L/10 a	5	1, 3, 7, 14, 21	圃場C: 1.68/-/- 圃場D: 2.55/-/-
	2	30.0%くん煙剤	くん煙 6 g/100 m ³	5	1, 3, 7	圃場A: 0.62/-/- 圃場B: 1.72/-/-		
きゅうり (果実)	10	50.0%水和剤	1000倍散布 333 L/10 a	1, 2, 3 4	1, 4, 7 1, 3, 8	圃場A: 1.40/-/- (4回, 1日)		
			1000倍散布 240 L/10 a	1, 2, 3	1, 3, 7	圃場B: 0.554/-/- (1回, 1日)		
			1000倍散布 222 L/10 a	1, 2, 3	1, 3, 7	圃場C: 1.98/-/- (2回, 1日)		
			1000倍散布 250, 125~250 L/10 a	3, 6	1, 3, 7	圃場D: 0.338/-/- (3回, 1日) 圃場E: 1.24/-/- (3回, 1日)		
			1000倍散布 250 L/10 a	6	1, 3	圃場F: 0.968/-/- 圃場G: 0.363/-/-		
			1000倍散布 200 L/10 a	6	1, 3, 7	圃場H: 0.348/<0.00875/0.402		
			1000倍散布 250 L/10 a	6	1, 3, 7	圃場I: 1.70/<0.0175/1.73		
			1000倍散布 55~250 L/10 a	6	1, 3, 7	圃場J: 0.836/<0.00875/0.632 (#)		
			1000倍散布 200 L/10 a	6	2, 5, 10	圃場A: 0.20/<0.0175/0.21 (6回, 2日)		
			1300倍散布 250 L/10 a	6	1, 3	圃場A: 0.794/-/- 圃場B: 0.432/-/-		
	4	1300倍散布 200 L/10 a	6	1, 3	圃場C: 1.65/-/- 圃場D: 0.58/-/-			
		2000倍散布 250 L/10 a	6	1, 3	圃場A: 0.480/-/- 圃場B: 0.356/-/-			
	4	2000倍散布 200 L/10 a	6	1, 3	圃場C: 1.10/-/- 圃場D: 0.62/-/- (6回, 3日)			
		2000倍散布 200 L/10 a	6	1, 3				
	1	30倍常温煙霧 10 L/10 a	1, 2, 3 4	1, 4, 7 1, 3, 8	圃場A: 0.47/-/- (1回, 1日) (#)			
	1	50倍常温煙霧 12 L/10 a	1, 2, 3	1, 3, 7	圃場A: 0.154/-/-			
	1	43倍常温煙霧 7.8 L/10 a	1, 2, 3	1, 3, 7	圃場A: 1.85/-/- (1回, 3日)			
2	30.0%くん煙剤	くん煙 12 g/100 m ³	6	1, 3, 7	圃場A: 0.50/-/- (6回, 1日) (#) 圃場B: 0.28/-/- (6回, 1日) (#)			
2			25%ブローダスト 散布 300 g/10 a	6	1, 3, 7	圃場A: 0.89/-/- (6回, 1日) (#) 圃場B: 0.57/-/- (6回, 1日) (#)		

プロシミド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) 【プロシミドン/代謝物N/プロシミドン及び加水分解により代謝物Nに変換される化合物】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
かぼちゃ (果実)	2	50.0%水和剤	1000倍散布 180~200, 200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: 0.820/-/- 圃場B: 0.541/-/- (3回, 21日)
すいか (果肉)	2	50.0%水和剤	1000倍散布 150, 50~400 L/10 a	3, 5	21	圃場A: 0.10/-/- (3回, 21日) 圃場B: 0.08/-/- (5回, 21日) (#)
	2		1000倍散布 200 L/10 a	5	1, 3	圃場A: 0.423/-/- (5回, 3日) (#) 圃場B: 0.236/-/- (5回, 1日) (#)
	2		1000倍散布 150~250, 160~280 L/10 a	5	7, 14, 21, 28	圃場A: 0.17/-/- (5回, 14日) 圃場B: 0.12/-/- (5回, 14日)
	2	30.0%くん煙剤	くん煙 6 g/100 m ³	5	14 13	圃場A: 0.084/-/- 圃場B: 0.031/-/-
	2	30.0%くん煙剤	くん煙 6 g/100 m ³	5	7, 14, 21, 28	圃場A: 0.21/-/- 圃場B: 0.09/-/-
すいか (果皮)	2	50.0%水和剤	1000倍散布 150~250, 160~280 L/10 a	5	7, 14, 21, 28	圃場A: 0.78/-/- (5回, 14日) 圃場B: 1.40/-/-
	2	30.0%くん煙剤	くん煙 6 g/100 m ³	5	7, 14, 21, 28	圃場A: 0.48/-/- 圃場B: 0.25/-/-
メロン (果肉)	2	50.0%水和剤	1000倍散布 250 L/10 a	3	1, 3	圃場A: 0.09/-/- (3回, 1日) (#) 圃場B: 0.12/-/- (3回, 3日) (#)
食用へちま (果実)	2	50.0%水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.35/-/- (3回, 1日) (#) 圃場B: 0.46/-/- (3回, 1日) (#)
とうがん (果実)	2	50.0%水和剤	2000倍散布 267 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A: 0.20/-/- 圃場B: 0.46/-/-
にがうり (果実)	2	37.5%水和剤	2000倍散布 300 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.34/-/- 圃場B: 0.24/-/-
オクラ (果実)	2	30.0%くん煙剤	くん煙 6 g/100 m ³	5	1, 3, 7	圃場A: 0.29/-/- 圃場B: 0.78/-/-
つるむらさき (莖葉)	2	37.5%水和剤	2000倍散布 300 L/10 a	2	14, 21, 29	圃場A: 0.8/-/- 圃場B: 0.1/-/-
					14, 21, 30	圃場A: 0.14/-/- (3回, 60日) (#) 圃場B: 0.33/-/- (3回, 31日) (#)
みかん (果肉)	2	50.0%水和剤	1000倍散布 400, 450 L/10 a	3	30, 60	圃場A: 0.14/-/- (3回, 60日) (#) 圃場B: 0.33/-/- (3回, 31日) (#)
					31, 60	圃場A: <0.01/-/- (#) 圃場B: <0.01/-/- (#)
	2	20倍無人へ散布 4 L/10 a	3	202 157	圃場A: <0.005/-/- (3回, 60日) 圃場B: 0.038/-/-	
	4	30.0%くん煙剤	くん煙 10 g/100 m ³	3	30, 60 45, 60 30, 45, 60	圃場C: <0.01/-/- 圃場D: 0.01/-/-
みかん (果皮)	2	50.0%水和剤	1000倍散布 400, 450 L/10 a	3	30, 60	圃場A: 14.9/-/- (3回, 30日) (#) 圃場B: 17.4/-/- (3回, 31日) (#)
					31, 60	圃場A: 0.58/-/- (3回, 60日) 圃場B: 2.05/-/-
	4	30.0%くん煙剤	くん煙 10 g/100 m ³	3	30, 60 45, 60 30, 45, 60	圃場C: 2.52/-/- 圃場D: 5.89/-/-
	2	50.0%水和剤	1000倍散布 400, 450 L/10 a	3	30 31	圃場A: 0.130/-/- (#) 圃場B: 0.28/-/- (#)
りんご (果実)	2	50.0%水和剤	1000倍散布 400 L/10 a, 40 L/樹	2, 4	91, 121 92, 123	圃場A: 0.05/-/- (4回, 91日) 圃場B: 0.17/-/- (2回, 92日)
びわ (果実)	2	50.0%水和剤	1000倍散布 400, 600 L/10 a	3	1, 8, 14	圃場A: 0.16/-/- (3回, 14日) 圃場B: 0.24/-/-
					1, 7, 14	圃場A: 1.12/-/- (4回, 3日) (#) 圃場B: 0.238/-/- (4回, 14日) (#)
もも (果肉)	2	50.0%水和剤	1000倍散布 600 L/10 a, 十分量	4, 6	3, 7, 14	圃場A: 0.26/-/- (3回, 7日) 圃場B: 0.24/-/- (3回, 14日)
					1, 3, 7, 10, 22, 28, 32 1, 3, 7, 14, 21, 28, 35	圃場A: 73.9/-/- (4回, 3日) (#) 圃場B: 16.4/-/- (4回, 14日) (#)
もも (果皮)	2	50.0%水和剤	1000倍散布 600 L/10 a, 十分量	4, 6	3, 7, 14	圃場A: 2.88/-/- 圃場B: 2.58/-/-
もも (果実)	2	50.0%水和剤	1000倍散布 333, 320 L/10 a	3	1, 3, 7, 10, 22, 28, 32 1, 3, 7, 14, 21, 28, 35	圃場A: 1.10/-/- (3回, 14日) (#) 圃場B: 2.41/-/- (3回, 14日)
あんず (果実)	2	50.0%水和剤	1500倍散布 140, 300 L/10 a	2, 3	14, 21	圃場A: 0.128/-/- (1回, 13日) 圃場B: 0.089/-/-
すもも (果実)	2	50.0%水和剤	1000倍散布 400 L/10 a	1, 3, 5	3, 7, 13 3, 7, 14	圃場A: 0.98/-/- 圃場B: 2.34/-/-
おうとう (果実)	2	50.0%水和剤	1000倍散布 30 L/樹, 700 L/10 a	3, 5 1, 3	7, 14, 21	圃場A: 0.98/-/- 圃場B: 2.34/-/-

プロシミドン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) 【プロシミドン/代謝物N/プロシミドン及び加水分解により代謝物Nに変換される化合物】	
		剤型	使用量・使用方法	回数			
いちご (果実)	2	50.0%水和剤	2000倍散布 130,100 L/10 a	3, 6	3, 7, 14	圃場A: 1.61/-/- (3回, 3日) 圃場B: 1.96/-/- (3回, 3日)	
	4		2000倍散布 150 L/10 a	3	1, 3	圃場A: 1.64/-/- 圃場B: 0.62/-/- 圃場C: 2.19/-/- 圃場D: 0.950/-/- (3回, 3日)	
	2	30.0%くん煙剤	くん煙 6 g/100 m ³	6	3, 7, 14	圃場A: 0.63/-/- (6回, 7日) (#) 圃場B: 0.70/-/- (6回, 3日) (#)	
	2			3, 6	1, 3	圃場A: 2.50/-/- 圃場B: 0.302/-/-	
	2	25%フローダスト	散布 300 g/10 a	6	3, 7, 14	圃場A: 4.01/-/- (6回, 3日) (#) 圃場B: 2.75/-/- (6回, 3日) (#)	
	キウイフルーツ (果肉)	2	50.0%水和剤	1000倍散布 320,300 L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A: 0.106/-/- (4回, 1日) (#) 圃場B: 0.112/-/- (4回, 1日) (#)
	マンゴー (果実)	2	50.0%水和剤	1000倍散布 200 L/10 a	3	21, 30, 45	圃場A: 0.20/-/- 圃場B: 0.20/-/-

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」) なお、各代謝物についてはプロシミドンに換算した値で示した。

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、その使用数及び経過日数について () 内に記載した。

注2) -: 分析せず。

注3) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.02				
小麦	0.3	0.02	申			0.01,0.06(\$)
大麦		0.02				
ライ麦		0.02				
とうもろこし		0.02				
そば		0.02				
その他の穀類		0.02				
大豆	2	2	○			0.498-1.35(n=6)
小豆類	3	5	○			0.58,1.23(\$)(いんげんまめ)
えんどう		5				
そら豆		5				
らっかせい	2	2	○			0.246,0.826
その他の豆類	2	2				
ばれいしょ	0.2	0.5	○			0.01-0.082(\$)(n=6)
さといも類(やつがしらを含む。)		0.5				
かんしょ		0.5				
やまいも(長いもをいう。)		0.5				
こんにやくいも		0.5				
その他のいも類		0.5				
てんさい		0.5				
だいこん類(ラディッシュを含む。)		0.5				
だいこん類(ラディッシュを含む。)		0.5				
かぶ類の根		0.5				
かぶ類の葉		0.5				
西洋わさび		0.5				
クレソン		0.5				
はくさい		0.5				
キャベツ	0.5	2	○			0.069,0.103(\$)
芽キャベツ		2				
ケール		5				
こまつな		5				
きょうな		5				
チンゲンサイ		5				
カリフラワー		5				
ブロッコリー		5				
その他のあぶらな科野菜		5				
ごぼう		0.5				
サルシフィー		0.5				
アーティチョーク		5				
チコリ	5	5				
エンダイブ	5	5				
しゅんぎく		5				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	2	5	○			0.04,0.836(\$)
その他のきく科野菜	2	2	○			0.24,0.66(\$)(ふき)
たまねぎ	0.2	0.5	○			0.04,0.05
ねぎ(リーキを含む。)	2	5	○			0.42,0.74
にんにく	0.1	5	○			0.02,0.02
にら		5				
アスパラガス		5				
わけぎ		5				
その他のゆり科野菜		5				
にんじん	0.2	0.5	○			0.02,0.05
パースニップ		0.5				
パセリ		5				
セロリ		5				
みつば	2	5	○			<0.5,0.8

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のせり科野菜		5				
トマト	3	5	○			0.72-1.68(\$)(n=4)
ピーマン	5	5	○			1.50-3.80(n=6)
なす	3	6	○			0.56-1.895(\$)(n=5)
その他のなす科野菜	5	5	○			1.6-2.55(n=4)
きゅうり(ガーキンを含む。)	4	5	○			0.338-1.98(n=10)
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	4	2	○・申※			0.338-1.98(n=10)(きゅうり) /0.541,0.820(かぼちゃ)
しろりり		5				
すいか	0.7	3	○			0.09,0.21(\$)
メロン類果実	0.5	3	○			0.09(#),0.12(#)
まくわり		5				
その他のうり科野菜	1	1	○			0.20,0.46(とうがん)
ほうれんそう		5				
たけのこ		0.02				
オクラ	2	5	○			0.29,0.78
しょうが		0.02				
未成熟えんどう	3	3				
未成熟いんげん	1	1				
えだまめ		1				
マッシュルーム		0.02				
しいたけ		0.02				
その他のきのこ類		0.02				
その他の野菜	2	5	○			0.1,0.8(\$)(つるむらさき)
みかん	1	1	○			0.14(#),0.33(#)(%)
なつみかんの果実全体		0.5				
レモン		0.5				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.5				
グレープフルーツ		0.5				
ライム		0.5				
その他のかんきつ類果実		0.5				
りんご	0.5	0.5	○			0.05,0.17
日本なし	1	1				
西洋なし	1	1				
マルメロ	1	1				
びわ	0.7	3	○			0.16,0.24(\$)
もも	0.7	3	○			0.24,0.26
ネクタリン	10	10				
あんず(アブリコットを含む。)	5	10	○			1.10(#),2.41
すもも(プルーンを含む。)	0.5	3	○			0.089,0.128
うめ	10	10				
おうとう(チェリーを含む。)	5	10	○			0.98,2.34
いちご	5	10	○			0.302,2.50(\$)
ラズベリー		10				
ブラックベリー		1.5				
ブルーベリー		5				
クランベリー		5				
ハuckleベリー		5				
その他のベリー類果実		5				
ぶどう		5				
かき		0.5				
バナナ		0.5				
キウイ	0.5	3	○			0.106(#),0.112(#)
パパイヤ		0.5				

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	
アボカド パイナップル グアバ マンゴー パッションフルーツ なつめやし	0.5	0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 5	○			0.20,0.20
その他の果実		5				
ひまわりの種子		0.2				
ごまの種子		0.05				
べにばなの種子		0.05				
綿実		0.05				
なたね	2	1.5				
その他のオイルシード		2				
ぎんなん		0.05				
くり		0.05				
ペカン		0.05				
アーモンド		0.05				
くるみ		0.05				
その他のナッツ類		0.05				
茶		0.1				
ホップ		0.1				
その他のスパイス	25	5	○			14.9(#),17.4(#)(みかん果皮)
その他のハーブ		5				
牛の筋肉		0.05				
豚の筋肉		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.05				
牛の脂肪		0.2				
豚の脂肪		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.2				
牛の肝臓		0.05				
豚の肝臓		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.05				
牛の腎臓		0.05				
豚の腎臓		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.05				
牛の食用部分		0.05				
豚の食用部分		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.05				
乳		0.04				
鶏の筋肉		0.05				
その他の家きんの筋肉		0.05				
鶏の脂肪		0.08				
その他の家きんの脂肪		0.08				
鶏の肝臓		0.03				
その他の家きんの肝臓		0.03				
鶏の腎臓		0.03				
その他の家きんの腎臓		0.03				
鶏の食用部分		0.03				
その他の家きんの食用部分		0.03				
鶏の卵		0.03				

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他の家さんの卵		0.03				
ひまわり油(注1に限る。)		0.5				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、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、申請の範囲内で試験が行われていない。

(\$)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。

注1)食用植物油脂の日本農林規格に規定する食用ひまわり油及びこれと同等以上の規格を有すると認められる食用油。

(別紙3)

プロシミドン推定摂取量 (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
小麦	0.3	17.9	13.3	20.7	15.0
大豆	2	78.0	40.8	62.6	92.2
小豆類	3	7.2	2.4	2.4	11.7
らっかせい	2	2.6	1.2	1.2	2.8
その他の豆類	2	0.2	0.2	0.2	0.2
ばれいしょ	0.2	7.7	6.8	8.4	7.0
キャベツ	0.5	12.1	5.8	9.5	11.9
チコリ	5	0.5	0.5	0.5	0.5
エンダイブ	5	0.5	0.5	0.5	0.5
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	2	19.2	8.8	22.8	18.4
その他のきく科野菜	2	3.0	0.2	1.2	5.2
たまねぎ	0.2	6.2	4.5	7.1	5.6
ねぎ (リーキを含む。)	2	18.8	7.4	13.6	21.4
にんにく	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1
にんじん	0.2	3.8	2.8	4.5	3.7
みつば	2	0.8	0.2	0.2	1.0
トマト	3	96.3	57.0	96.0	109.8
ピーマン	5	24.0	11.0	38.0	24.5
なす	3	36.0	6.3	30.0	51.3
その他のなす科野菜	5	5.5	0.5	6.0	6.0
きゅうり (ガーキンを含む。)	4	82.8	38.4	56.8	102.4
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	4	37.2	14.8	31.6	52.0
すいか	0.7	5.3	3.9	10.1	7.9
メロン類果実	0.5	1.8	1.4	2.2	2.1
その他のうり科野菜	1	2.7	1.2	0.6	3.4
オクラ	2	2.8	2.2	2.8	3.4
未成熟えんどう	3	4.8	1.5	0.6	7.2
未成熟いんげん	1	2.4	1.1	0.1	3.2
その他の野菜	2	26.8	12.6	20.2	28.2
みかん	1	17.8	16.4	0.6	26.2
りんご	0.5	12.1	15.5	9.4	16.2
日本なし	1	6.4	3.4	9.1	7.8
西洋なし	1	0.6	0.2	0.1	0.5
マルメロ	1	0.1	0.1	0.1	0.1
びわ	0.7	0.4	0.2	1.3	0.3
もも	0.7	2.4	2.6	3.7	3.1
ネクタリン	10	1.0	1.0	1.0	1.0
あんず (アブリコットを含む。)	5	1.0	0.5	0.5	2.0
すもも (ブルーを含む。)	0.5	0.6	0.4	0.3	0.6
うめ	10	14.0	3.0	6.0	18.0
おうとう (チェリーを含む。)	5	2.0	3.5	0.5	1.5
いちご	5	27.0	39.0	26.0	29.5
キウイ	0.5	1.1	0.7	1.2	1.5
マンゴー	0.5	0.2	0.2	0.1	0.2
なたね	2	11.8	7.4	10.8	9.2
その他のスパイス	25	2.5	2.5	2.5	5.0
計		607.7	343.7	523.6	721.1
ADI比 (%)		31.5	59.5	25.6	36.7

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

TMDI試算: 基準値案×各食品の平均摂取量

プロシミドン推定摂取量 (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 (%)
小麦	小麦	0.3	○ 0.035	0.0	0
大豆	大豆	2	○ 0.926	0.9	0
小豆類	いんげん	3	○ 0.905	1.5	1
らっかせい	らっかせい	2	○ 0.536	0.8	0
ぼれいしょ	ぼれいしょ	0.2	○ 0.082	0.8	0
キャベツ	キャベツ	0.5	0.5	4.8	2
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	2	2	11.3	4
	非結球レタス類	2	2	8.1	3
	レタス	2	2	11.5	4
たまねぎ	たまねぎ	0.2	0.2	1.6	1
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	2	2	7.6	3
にんにく	にんにく	0.1	0.1	0.1	0
にんじん	にんじん	0.2	0.2	0.9	0
	にんじんジュース	0.2	0.2	1.4	0
みつば	みつば	2	2	1.6	1
トマト	トマト	3	○ 1.68	18.4	6
ピーマン	ピーマン	5	○ 3.8	9.7	3
なす	なす	3	○ 1.895	12.2	4
	とうがらし (生)	5	○ 2.55	4.1	1
その他のなす科野菜	ししとう	5	○ 2.55	2.6	1
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	4	○ 1.98	12.6	4
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	かぼちゃ	4	○ 1.98	19.4	6
	ズッキーニ	4	○ 1.98	14.3	5
すいか	すいか	0.7	0.7	23.1	8
メロン類果実	メロン	0.5	0.5	8.5	3
その他のうり科野菜	とうがん	1	1	17.0	6
	にがうり	1	1	8.1	3
オクラ	オクラ	2	2	3.0	1
未成熟えんどう	未成熟えんどう (さや)	3	3	4.9	2
	未成熟えんどう (豆)	3	3	5.1	2
未成熟いんげん	未成熟いんげん	1	1	1.9	1
	ずいき	2	2	20.2	7
その他の野菜	もやし	2	2	4.6	2
	れんこん	2	2	12.4	4
	そら豆 (生)	2	2	5.9	2
みかん	みかん	1	1	9.3	3
りんご	りんご	0.5	0.5	7.1	2
	りんご果汁	0.5	0.5	5.3	2
日本なし	日本なし	1	1	15.1	5
西洋なし	西洋なし	1	1	14.0	5
びわ	びわ	0.7	0.7	5.0	2
もも	もも	0.7	0.7	9.5	3
	ブルーベリー	0.5	0.5	2.9	1
うめ	うめ	10	10	13.7	5
おうとう (チェリーを含む。)	おうとう	5	5	12.5	4
いちご	いちご	5	5	19.1	6
キウイ	キウイ	0.5	0.5	2.8	1
マンゴー	マンゴー	0.5	0.5	6.7	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最高残留濃度 (HR) 又は中央値 (STMR) を用いて短期摂取量を推計した。

プロシミドン推定摂取量(短期) : 幼児(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 (%)
小麦	小麦	0.3	○ 0.035	0.1	0
大豆	大豆	2	○ 0.926	1.1	0
らっかせい	らっかせい	2	○ 0.536	0.6	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.2	○ 0.082	1.9	1
キャベツ	キャベツ	0.5	0.5	7.8	3
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	2	2	19.6	7
	非結球レタス類	2	2	27.8	9
	レタス	2	2	17.7	6
たまねぎ	たまねぎ	0.2	0.2	3.5	1
ねぎ(リーキを含む。)	ねぎ	2	2	13.0	4
にんにく	にんにく	0.1	0.1	0.1	0
にんじん	にんじん	0.2	0.2	2.1	1
トマト	トマト	3	○ 1.68	45.6	20
ピーマン	ピーマン	5	○ 3.8	24.9	8
なす	なす	3	○ 1.895	29.6	10
きゅうり(ガーキンを含む。)	きゅうり	4	○ 1.98	28.9	10
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	かぼちゃ	4	○ 1.98	31.7	10
すいか	すいか	0.7	0.7	60.6	20
メロン類果実	メロン	0.5	0.5	14.7	5
オクラ	オクラ	2	2	8.6	3
未成熟えんどう	未成熟えんどう(さや)	3	3	3.7	1
	未成熟えんどう(豆)	3	3	5.4	2
未成熟いんげん	未成熟いんげん	1	1	4.0	1
	もやし	2	2	8.4	3
その他の野菜	れんこん	2	2	20.6	7
みかん	みかん	1	1	27.4	9
りんご	りんご	0.5	0.5	16.0	5
	りんご果汁	0.5	0.5	16.9	6
日本なし	日本なし	1	1	28.8	10
もも	もも	0.7	0.7	29.7	10
うめ	うめ	10	10	34.1	10
いちご	いちご	5	5	54.0	20

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最高残留濃度(HR)又は中央値(STMR)を用いて短期摂取量を推計した。

プロシミドン推定摂取量(短期)：妊婦又は妊娠している可能性のある女性(14~50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 (%)
小麦	小麦	0.3	○ 0.035	0.0	0
大豆	大豆	2	○ 0.926	0.8	2
小豆類	いんげん	3	○ 0.905	1.5	4
らっかせい	らっかせい	2	○ 0.536	0.5	1
ばれいしょ	ばれいしょ	0.2	○ 0.082	0.8	2
キャベツ	キャベツ	0.5	0.5	4.7	10
レタス	レタス類	2	2	11.3	30
	非結球レタス類	2	2	8.4	20
	レタス	2	2	11.4	30
たまねぎ	たまねぎ	0.2	0.2	1.6	5
ねぎ	ねぎ	2	2	6.8	20
にんにく	にんにく	0.1	0.1	0.0	0
にんじん	にんじん	0.2	0.2	0.9	3
	にんじんジュース	0.2	0.2	1.4	4
みつば	みつば	2	2	1.2	3
トマト	トマト	3	○ 1.68	16.5	50
ピーマン	ピーマン	5	○ 3.8	9.1	30
なす	なす	3	○ 1.895	11.4	30
その他のなす科野菜	とうがらし(生)	5	○ 2.55	4.1	10
	ししとう	5	○ 2.55	3.1	9
きゅうり	きゅうり	4	○ 1.98	12.0	30
かぼちゃ	かぼちゃ	4	○ 1.98	18.9	50
	ズッキーニ	4	○ 1.98	14.3	40
すいか	すいか	0.7	0.7	23.8	70
メロン類果実	メロン	0.5	0.5	8.9	30
その他のうり科野菜	とうがん	1	1	17.0	50
	にがうり	1	1	8.7	20
オクラ	オクラ	2	2	2.9	8
未成熟えんどう	未成熟えんどう(さや)	3	3	4.0	10
	未成熟えんどう(豆)	3	3	3.5	10
未成熟いんげん	未成熟いんげん	1	1	1.4	4
	ずいき	2	2	20.3	60
	もやし	2	2	4.5	10
その他の野菜	れんこん	2	2	12.1	30
	そら豆(生)	2	2	5.9	20
	みかん	1	1	8.3	20
りんご	りんご	0.5	0.5	6.8	20
加工食品	りんご果汁	0.5	0.5	5.3	20
日本なし	日本なし	1	1	14.5	40
西洋なし	西洋なし	1	1	14.0	40
びわ	びわ	0.7	0.7	5.0	10
もも	もも	0.7	0.7	9.0	30
すもも	ブルーン	0.5	0.5	2.9	8
うめ	うめ	10	10	13.7	40
おうとう	おうとう	5	5	12.5	40
いちご	いちご	5	5	16.8	50
キウイ	キウイ	0.5	0.5	3.0	9
マンゴー	マンゴー	0.5	0.5	6.7	20

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最高残留濃度(HR)又は中央値(STMR)を用いて短期摂取量を推計した。

(参考)

これまでの経緯

昭和56年	3月19日	初回農薬登録
平成17年	11月29日	残留農薬基準告示
平成22年	11月24日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:小麦)
平成23年	1月20日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成26年	1月20日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年	4月18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(適用拡大:ズッキーニ)
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	5月30日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成29年	8月25日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成29年	9月7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)

プロシミドン

食品名	残留基準値	
	ppm	
小麦	0.3	
大豆	2	
小豆類 ^{注1)}	3	注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア
らっかせい	2	豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及
その他の豆類 ^{注2)}	2	びレンズを含む。
ばれいしょ	0.2	注2)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小
キャベツ	0.5	豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス
チコリ	5	以外のものをいう。
エンダイブ	5	
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	2	
その他のきく科野菜 ^{注3)}	2	注3)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、
たまねぎ	0.2	ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコ
ねぎ(リーキを含む。)	2	リ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外
にんにく	0.1	のものをいう。
にんじん	0.2	
みつば	2	
トマト	3	
ピーマン	5	
なす	3	
その他のなす科野菜 ^{注4)}	5	注4)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、
きゅうり(ガーキンを含む。)	4	トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	4	
すいか	0.7	
メロン類果実	0.5	
その他のうり科野菜 ^{注5)}	1	注5)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、
オクラ	2	きゅうり、かぼちゃ、しろり、すいか、メロン類
未成熟えんどう	3	果実及びまくわり以外のをいう。
未成熟いんげん	1	
その他の野菜 ^{注6)}	2	注6)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、
みかん	1	てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野
りんご	0.5	菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科
日本なし	1	野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、
西洋なし	1	未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きの
マルメロ	1	こ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
びわ	0.7	
もも	0.7	
ネクタリン	10	
あんず(アブリコットを含む。)	5	
すもも(ブルーンを含む。)	0.5	
うめ	10	
おうとう(チェリーを含む。)	5	
いちご	5	

食品名	残留基準値
	ppm
キウイ	0.5
マンゴー	0.5
なたね	2
その他のスパイス ^{注7)}	25

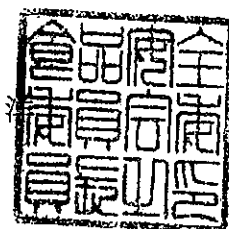
注7)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。



府 食 第 385 号
平成 29 年 5 月 30 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤



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 6 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プロシミド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

プロシミドンの一日本摂取許容量を 0.035 mg/kg 体重/日、一般の集団に対する急性参照用量を 0.3 mg/kg 体重、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量を 0.035 mg/kg 体重と設定する。

別 添 1

農薬評価書

プロシミドン (第2版)

2017年5月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 要約.....	11
I. 評価対象農薬の概要.....	12
1. 用途.....	12
2. 有効成分の一般名.....	12
3. 化学名.....	12
4. 分子式.....	12
5. 分子量.....	12
6. 構造式.....	12
7. 開発の経緯.....	12
II. 安全性に係る試験の概要.....	14
1. 動物体内運命試験.....	14
(1) ラット①.....	14
(2) ラット②.....	18
(3) ラット③.....	20
(4) ラット及びマウスにおける代謝比較試験.....	20
(5) 代謝物Lのラットにおける体内運命試験.....	21
2. 植物体内運命試験.....	22
(1) きゅうり.....	22
(2) いんげんまめ.....	22
(3) レタス.....	23
(4) ぶどう.....	24
3. 土壌中運命試験.....	25
(1) 好氣的土壌中運命試験（国内土壌）.....	25
(2) 好氣的土壌中運命試験（海外土壌）.....	26
(3) 土壌表面光分解試験.....	27
(4) 分解物Gの好氣的土壌中分解試験.....	27
(5) 土壌溶脱試験.....	28
(6) 土壌吸着試験.....	28
4. 水中運命試験.....	28
(1) 加水分解試験.....	28

(2) 水中光分解試験	29
5. 土壌残留試験	30
6. 作物残留試験	30
7. 一般薬理試験	31
8. 急性毒性試験	33
(1) 急性毒性試験	33
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	36
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	36
10. 亜急性毒性試験	36
(1) 6か月間亜急性毒性試験 (ラット)	36
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) ①	37
(3) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) ②	37
(4) 6か月間亜急性毒性試験 (マウス) ①	38
(5) 6か月間亜急性毒性試験 (マウス) ②	39
(6) 6か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	39
(7) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	39
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	39
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	39
(2) 2年間慢性毒性試験 (イヌ)	40
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	40
(4) 2年間発がん性試験 (ラット)	41
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	42
(6) 18か月間発がん性試験 (マウス)	43
12. 生殖発生毒性試験	44
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	44
(2) 1世代繁殖試験 (ラット)	46
(3) 発生毒性試験 (ラット) ①	47
(4) 発生毒性試験 (ラット) ②	47
(5) 発生毒性試験 (ウサギ)	48
13. 遺伝毒性試験	49
14. その他の試験	51
(1) 精巢間細胞腫発生機序検討試験	51
(2) 催奇形性種差検討試験	55
Ⅲ. 食品健康影響評価	84
・別紙1：代謝物/分解物略称	96

▪ 別紙 2 : 検査値等略称	98
▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績	99
▪ 参照	112

<審議の経緯>

ー清涼飲料水関連ー

- 1981年 3月 19日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0701015号)
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受(参照1)
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2003年 10月 8日 追加資料受理(参照2)
(プロシミドンを含む要請対象93農薬を特定)
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会
- 2013年 4月 9日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について取り下げ(厚生労働省発食安0409第1号)、関係書類の接受(参照10)
- 2013年 4月 15日 第471回食品安全委員会(取り下げについて説明)

ー適用拡大申請及びポジティブリスト制度関連ー

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照3)
- 2010年 11月 24日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請の連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:小麦)
- 2011年 1月 20日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安0120第7号)
- 2011年 1月 24日 関係書類の接受(参照4~8)
- 2011年 1月 27日 第364回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2011年 10月 26日 第11回農薬専門調査会評価第三部会
- 2013年 5月 13日 追加資料受理(参照11、12)
- 2013年 6月 20日 第26回農薬専門調査会評価第三部会
- 2013年 8月 21日 第96回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 11月 25日 第495回食品安全委員会(報告)
- 2013年 11月 26日 から12月25日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 1月 16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
- 2014年 1月 20日 第500回食品安全委員会(報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)(参照13)

ー第2版関係ー

- 2016年 4月 18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（適用拡大：ズッキーニ）

- 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6号）
- 2016年 10月 18日 関係書類の接受（参照14～18）
- 2016年 10月 25日 第627回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2017年 1月 18日 第60回農薬専門調査会評価第二部会
- 2017年 2月 16日 第145回農薬専門調査会幹事会
- 2017年 3月 7日 第641回食品安全委員会（報告）
- 2017年 3月 8日 から4月6日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2017年 5月 19日 第148回農薬専門調査会幹事会
- 2017年 5月 24日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2017年 5月 30日 第651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>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

*：2009年7月9日から

*：2011年1月13日から

(2017年1月6日まで)	(2017年1月7日から)
---------------	---------------

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

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

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄

三枝順三
佐々木有
代田眞理子****
高木篤也

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明

泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

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

藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

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

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 眞 (座長代理)

佐々木有
代田眞理子

平塚 明
福井義浩

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

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

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

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
 西川秋佳* (座長代理)
 三枝順三 (座長代理**)
 赤池昭紀

上路雅子
 永田 清
 長野嘉介
 本間正充

松本清司
 山手丈至**
 吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
 赤池昭紀 (座長代理)
 相磯成敏

津田修治
 福井義浩
 堀本政夫

山崎浩史
 義澤克彦
 若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
 松本清司 (座長代理)
 泉 啓介

桑形麻樹子
 腰岡政二
 根岸友惠

藤本成明
 細川正清
 本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
 納屋聖人 (座長代理)
 浅野 哲

小野 敦
 佐々木有
 田村廣人

永田 清
 八田稔久
 増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)

川口博明

根本信雄

長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで ** : 2013年10月1日から

(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26回農業専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

高木篤也

<第96回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

<第 60 回農業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 145 回農業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 148 回農業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

ジカルボキシイミド系の殺菌剤である「プロシミドン」(CAS No. 32809-16-8)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。なお、今回、急性神経毒性試験(ラット)の成績等が新たに提出された。

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(きゅうり、いんげんまめ等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、発がん性(ラット及びマウス)、1世代及び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、プロシミドン投与による影響は、主に肝臓(小葉中心性肝細胞肥大等)及び精巣(間細胞過形成等)に認められた。遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序検討試験の結果、プロシミドンはアンドロゲン受容体(AR)への結合性を有し、血中ホルモンの不均衡(LHの増加)を惹起することが明らかにされ、LHの持続的な刺激により精巣間細胞腫が発現したと考えられた。また、雄マウスで肝芽腫の発生頻度の増加傾向が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると判断された。

繁殖試験及び発生毒性試験において、雄ラットに抗アンドロゲン作用に基づくと考えられる生殖器の異常(肛門生殖突起間距離の短縮、尿道下裂等)が認められ、雄の繁殖率が低下した。しかし、ウサギ及びサルの胎児には類似の所見はみられなかった。種差検討試験の結果、ラットでは主要代謝物である水酸化体の血漿中濃度が腸肝循環により高く維持されることが、種差の主たる要因であることが示唆された。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をプロシミドン(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、ラットを用いた発生毒性試験の3.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.035 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

プロシミド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無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験②の3.5 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響がみられない用量における胎児の肛門生殖突起間距離短縮であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量(ARfD)は、これを根拠として、安全係数100で除した0.035 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた急性神経毒性試験及びマウスを用いた一般薬理試験の無毒性量である30 mg/kg 体重を根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg 体重をARfDと設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロシミドン

英名：procymidone (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：N-(3,5-ジクロロフェニル)-1,2-ジメチルシクロプロパン
-1,2-ジカルボキシミド

英名：N-(3,5-dichlorophenyl)-1,2-dimethylcyclopropane
-1,2-dicarboximide

CAS (No. 32809-16-8)

和名：3-(3,5-ジクロロフェニル)-1,5-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]
ヘキサン-2,4-ジオン

英名：3-(3,5-dichlorophenyl)-1,5-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]
hexane-2,4-dione

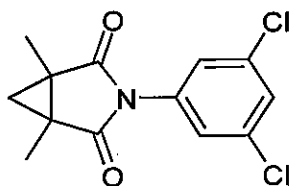
4. 分子式



5. 分子量

284.14

6. 構造式



7. 開発の経緯

プロシミドンは、住友化学株式会社によって開発されたジカルボキシイミド系の殺菌剤である。植物病原菌（灰色かび病、菌核病等）に対し、菌糸の伸張生育を阻

害すると考えられている。

我が国では 1981 年に初回農薬登録されており、海外では中国、韓国、タイ、オーストラリア等、数十か国で登録が取得されている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ズッキーニ）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] 及び機序検討試験 [II. 14] に用いた放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。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）からプロシミドンの濃度（mg/kg 又はµg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

略称	標識位置
[phe- ¹⁴ C]プロシミドン	フェニル基の炭素を均一に ¹⁴ C で標識したもの
[car- ¹⁴ C]プロシミドン	カルボニル基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[phe- ³ H]プロシミドン	フェニル基の水素を ³ H で標識したもの
¹⁴ C-代謝物 C	代謝物 C のフェニル基の炭素を均一に ¹⁴ C で標識したもの
¹⁴ C-代謝物 H/I	代謝物 H/I のフェニル基の炭素を均一に ¹⁴ C で標識したもの
¹⁴ C-代謝物 L	代謝物 L のカルボキシル基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

Wistar ラット（一群雌雄各 8 匹）に、[car-¹⁴C]プロシミドン若しくは[phe-³H]プロシミドンを 25 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は[car-¹⁴C]プロシミドンを同用量で 7 日間反復経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

[car-¹⁴C]プロシミドンを単回経口投与した雌雄ラットにおける血液中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。（参照 12）

表 1 血液中薬物動態学的パラメータ

性別	雄	雌
T _{max} (hr)	12	6
C _{max} (µg/g)	8.11	7.09
T _{1/2} ^a (hr)	27.2	43.0
AUC ₀₋₁₆₈ (hr・µg/g)	135	129
AUC _∞ (hr・µg/g)	135	134

^a: 投与 24 時間後から 7 日後における半減期

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④] における投与後 168 時間の尿中排泄率が 79.6% TAR ~ 89.5% TAR であったことから、経口投与による体内吸収率は少なくとも 79.6% であると考えられた。（参照 4）

② 分布

[car-¹⁴C]プロシミドンの単回経口投与群及び反復経口投与群における主要臓器及び組織の残留放射能濃度は表2に示されている。

単回経口投与群の雌雄では、投与放射能は速やかに全身に分布し、T_{max}付近において雄では腎臓、肝臓、肺及び筋肉に、雌では脂肪、脾臓及び副腎に比較的高濃度の放射能が分布したが、その後は速やかに消失し、投与168時間後には全ての組織において0.32 µg/g以下となった。

反復経口投与群では、最終投与2日後において雄では脂肪、心臓、腎臓、肺及び脾臓に、雌では脂肪、坐骨神経、下垂体及び副腎に比較的高濃度の放射能が分布したが、各組織中の放射能は、雄では最終投与7日後で0.292 µg/g以下、雌では最終投与14日後には0.1 µg/g以下となり、雌雄ともに特定の組織に蓄積する傾向は認められなかった。単回及び反復投与のいずれにおいても、各組織中の放射能分布に顕著な性差は認められなかった。(参照4、12)

表2 主要臓器及び組織の残留放射能濃度 (µg/g)

	性別	T _{max} 付近 ^a	投与168時間後
	単回 経口 投与群	雄	腎臓(28.0)、肝臓(16.5)、肺(11.2)、 大腿四頭筋(10.9)、心臓(10.5)、精巣 (8.75)、血液(8.11)
雌		腹膜下脂肪(58.1)、脾臓(49.2)、副腎 (40.5)、腸間膜リンパ節(24.8)、腸 (22.2)、肝臓(16.2)、胃(14.5)、胸腺 (13.2)、脊髄(13.1)、肺(10.8)、腎臓 (9.52)、膀胱(9.00)、卵巣(8.88)、子 宮(8.26)、大腿四頭筋(8.19)、気管 (7.65)、心臓(7.29)、血液(7.09)	腹膜下脂肪(0.32)、その他(0.1以下)
反復 経口 投与群	性別	最終投与2日後	最終投与7日後
	雄	腹膜下脂肪(2.66)、心臓(1.85)、腎臓 (1.80)、肺(1.72)、脾臓(1.42)、脳 (0.92)、大腿四頭筋(0.84)、血液(0.81)	腹膜下脂肪(0.292)、その他(0.1未満)
雌	腹膜下脂肪(9.00)、坐骨神経(5.34)、 下垂体(2.05)、副腎(1.04)、甲状腺 (0.94)、腸間膜リンパ節(0.76)、眼 (0.67)、腎臓(0.45)、膀胱(0.45)、卵 巣(0.42)、肝臓(0.40)、食道(0.36)、 脾臓(0.36)、気管(0.36)、子宮(0.34)、 血液(0.31)	腹膜下脂肪(0.66)、眼(0.36)、副腎 (0.22)、坐骨神経(0.14)、脾臓(0.12)、 血液(0.12)	

^a: 雄では投与12時間後、雌では投与6時間後

③ 代謝

各投与群の投与後48時間(反復経口投与群では最終投与後48時間)に採取した尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。また、[car-¹⁴C]

プロシミドンの単回経口投与群の雌雄ラットにおける投与6及び24時間後の血液、肝臓、心臓、腎臓、肺及び脂肪中の代謝物が分析された。

各投与群における尿及び糞中代謝物は表3に、[car-¹⁴C]プロシミドンの単回経口投与群における組織中代謝物は表4に示されている。

いずれの投与群においても、排泄物中のプロシミドンは僅かであった。尿中の主要代謝物はD、J及びKであり、ほかにG、H、I、M及びNが検出された。糞中においてもこれらの代謝物が同定されたが、いずれも3% TAR以下であった。尿及び糞中代謝物に顕著な性差は認められなかった。

[car-¹⁴C]プロシミドンの単回経口投与群の雌雄ラットにおける組織中代謝物の分析の結果、投与6時間後にはプロシミドンのほか、代謝物としてC、D、G、H、I、J、K及びMが同定された。

プロシミドンのラットにおける主要代謝経路は、①メチル基の水酸化とそれに続く酸化によるカルボン酸誘導体の生成、②アミド結合の開裂であった。(参照4、12)

表3 各投与群における尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与方法	標識体	試料	性別	プロシミドン	代謝物
単回経口	[car- ¹⁴ C] プロシミドン	尿	雄	<0.1	J(47.5)、D(10.7)、K(9.3)、I(5.3)、M(4.5)、H(4.2)、G(0.1)
			雌	0.4	J(37.7)、K(22.9)、H(7.4)、D(4.5)、M(4.5)、G(2.1)、I(0.1)
		糞	雄	1.3	J(1.9)、D(1.8)、C(0.8)、K(0.5)、I(0.4)、H(0.3)、G(0.1)、M(0.1)
			雌	1.7	J(1.4)、D(1.3)、C(0.4)、K(0.2)、H(0.2)、G(0.2)、I(0.1)
	[phe- ³ H] プロシミドン	尿	雄	<0.1	J(36.4)、D(18.0)、K(12.8)、N(2.4)、G(0.1)
			雌	<0.1	J(38.9)、D(19.1)、K(14.0)、G(5.1)、H(4.5)、N(2.4)
		糞	雄	0.9	D(1.9)、J(1.7)、C(1.0)、K(0.4)、G(0.2)
			雌	0.9	D(1.9)、J(1.6)、C(1.0)、K(0.4)、G(0.3)、H(0.2)、I(0.2)、N(0.1)
反復経口	[car- ¹⁴ C] プロシミドン	尿	雄	<0.1	J(33.1)、D(25.2)、K(10.5)、M(3.8)、G(0.2)
			雌	<0.1	J(24.1)、K(20.9)、D(13.8)、M(9.3)、H(4.2)、G(3.6)、I(0.1)
		糞	雄	1.8	D(3.0)、J(2.8)、C(1.4)、K(0.5)、M(0.1)
			雌	3.2	D(1.7)、K(1.3)、J(1.1)、C(1.1)、G(0.7)、H(0.5)、I(0.1)、M(0.1)

表4 [car-¹⁴C]プロシミドンの単回経口投与群における組織中代謝物 (μg/g)

試料	性別	投与 6 時間後			投与 24 時間後		
		プロシミドン	代謝物		プロシミドン	代謝物	
血液	雄	1.28	C(1.60)、D(1.52)、G(0.36)、M(0.24)、K(0.18)、J(0.11)		0.03	D(0.14)、G(0.09)、C(0.07)、K(0.05)、J(0.02)、M(0.02)	
	雌	1.27	C(2.57)、D(1.39)、K(1.14)、G(0.35)、J(0.14)、H(0.12)		0.05	D(0.93)、H(0.23)、K(0.02)	
肝臓	雄	8.40	C(6.47)、D(1.18)、K(0.42)、G(0.38)、M(0.36)、J(0.23)		<0.01	C(0.32)、D(0.21)、G(0.20)、M(0.07)、J(0.03)、K(0.03)	
	雌	6.19	C(4.52)、D(4.00)、K(0.67)、G(0.50)、H(0.16)		0.23	D(1.42)、G(0.56)、C(0.42)、K(0.05)、M(0.04)	
心臓	雄	6.40	C(3.52)、D(0.37)、K(0.27)、M(0.09)、J(0.05)		4.12	C(4.14)、D(0.67)、K(0.45)、M(0.21)、J(0.09)	
	雌	2.87	D(2.63)、C(1.43)、K(0.31)		0.16	K(0.89)、D(0.32)、C(0.11)	
腎臓	雄	11.9	D(4.21)、C(4.14)、M(0.47)、G(0.32)、K(0.30)、J(0.27)		10.3	D(8.71)、C(3.89)、M(0.81)、K(0.53)、G(0.48)、J(0.48)	
	雌	2.46	D(3.73)、C(2.31)、K(0.45)、H(0.35)		0.34	D(2.74)、H(0.41)、K(0.10)、J(0.05)	
肺	雄	6.24	C(2.47)、D(0.85)、K(0.18)、M(0.10)、J(0.03)		4.37	C(3.96)、D(1.29)、K(0.38)	
	雌	5.32	C(4.07)、D(1.01)、G(0.32)		0.36	D(0.94)、G(0.26)、C(0.12)	
脂肪	雌	54.7	D(3.43)		4.05	D(10.0)	

④ 排泄

単回及び反復経口投与群における尿及び糞中排泄率は、それぞれ表5及び6に示されている。

いずれの投与群においても、投与放射能の排泄は速やかで、主に尿中に排泄され、単回経口投与では投与後 168 時間で 96.2%TAR~99.8%TAR が、反復経口投与では最終投与後 168 時間で 97.0%TAR~99.8%TAR が体外に排泄された。排泄率には性別及び標識位置による差は認められなかった。[car-¹⁴C]プロシミドンの単回経口投与群では、投与後 168 時間で 0.2%TAR~0.3%TAR が呼気中に ¹⁴CO₂ として排泄された。(参照 4)

表5 単回経口投与群における尿及び糞中排率 (%TAR)

標識体	[car- ¹⁴ C]プロシミドン						[phe- ³ H]プロシミドン			
	雄			雌			雄		雌	
性別										
試料	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	76.2	4.5	<0.1	78.0	3.8	<0.1	76.0	6.8	76.3	4.5
投与後 168 時間	89.3	10.3	0.2	89.5	8.9	0.3	86.0	11.0	87.8	8.4

表 6 反復経口投与群における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
初回投与後 24 時間	78.0	5.2	70.0	7.6
初回投与後 168 時間	82.6	11.3	76.3	14.9
最終投与後 168 時間	87.0	12.8	79.6	17.4

(2) ラット②

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe-¹⁴C]プロシミドンを 1 mg/kg 体重（以下 [1. (2)] において「低用量」という。）若しくは 250 mg/kg 体重（以下 [1. (2)] において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は非標識プロシミドンを低用量で 14 日間反復経口投与後、[phe-¹⁴C]プロシミドンを低用量で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

排泄試験 [1. (2) ④] における投与後 168 時間の尿中排泄率が、低用量投与群で 80.9%TAR～89.5%TAR、高用量投与群で 62.9%TAR～67.3%TAR であったことから、経口投与による体内吸収率は低用量で少なくとも 80.9%、高用量で少なくとも 62.9% であると考えられた。（参照 4）

② 分布

投与量及び投与方法にかかわらず、最終投与 168 時間後における臓器及び組織中の残留放射エネルギーは僅かであり、カーカス¹ (0.15%TAR～0.22%TAR) を除き 0.01%TAR 未満であった。低用量の単回及び反復経口投与群における組織中残留放射能濃度は 0.006 µg/g（脂肪、雌）以下、高用量の単回経口投与群では、脂肪（4.96 µg/g、雌）及びカーカス（0.958 µg/g、雌）を除き、0.426 µg/g（腸間膜リンパ節、雄）以下であった。（参照 4）

③ 代謝

各投与群の尿及び糞中代謝物は表 7 に示されている。

尿中ではプロシミドンは確認されず、尿中の主要代謝物は J 又は K であった。そのほかに少量の代謝物として、C、C のグルクロン酸抱合体、D、F、H 及び N（及びそのグルクロン酸抱合体）が同定された。糞中ではプロシミドンは検出され、少量の代謝物として C、E 及び G が同定された。また、少なくとも尿中に 31 種類、糞中に 6 種類の未同定代謝物が検出されたが、いずれも 8%TAR 以下

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

であった。

プロシミドンのラットにおける主要代謝経路は、①シクロプロパン環メチル基の水酸化によるヒドロキシメチル誘導体の生成並びにそれに続く酸化によるカルボン酸誘導体の生成及びグルクロン酸抱合化、②アミド結合の開裂、③フェニル基 4 位の水酸化であった。（参照 4）

表 7 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	試料	性別	プロシミドン	代謝物
単回経口	1	尿	雄	-	J+K ^a (51.3)、D(2.5)、C のグルクロン酸抱合体(2.3)、H(0.7)、C(0.3)、N(0.3)
			雌	-	J+K ^a (46.0)、H(1.8)、C のグルクロン酸抱合体(1.5)、C(0.9)、F(0.5)、N(0.5)
		糞	雄	2.6	C(2.1)、E(0.1)
			雌	1.6	C(1.3)、E(0.1)
	250	尿	雄	-	J+K ^a (42.6)、C のグルクロン酸抱合体(2.1)、D(1.7)、N(0.7)、C(0.5)、H(0.2)
			雌	-	J+K ^a (43.6)、C のグルクロン酸抱合体(2.5)、D(1.2)、C(1.0)、F(0.7)、N(0.5)、H(0.4)
		糞	雄	26.5	C(2.1)、G(0.4)、E(0.03)
			雌	18.3	C(1.3)、E(0.04)
反復経口	1	尿	雄	-	J+K ^a (46.9)、D(2.8)、C のグルクロン酸抱合体(2.2)、H(0.8)、F(0.4)、C(0.3)、N(0.1)
			雌	-	J+K ^a (54.6)、C のグルクロン酸抱合体(3.0)、H(2.1)、D(1.4)、N(0.9)、C(0.5)、F(0.3)
		糞	雄	0.7	C(1.5)、E(0.02)
			雌	0.07	C(0.3)

^a: 代謝物 J 及び K については、抽出及び分析過程において互いに異性化するため含量で示されている。
 -: 検出されず

④ 排泄

各投与群における尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

低用量の単回及び反復経口投与群では投与後 24 時間で 90%TAR 以上が、高用量の単回経口投与群では投与後 72 時間で約 90%TAR が体外に排泄された。投与方法及び投与量にかかわらず、投与放射能は主に尿中に排泄された。高用量群では排泄がやや遅く、低用量群に比べて糞中排泄率が高かった。排泄パターンに顕著な性差は認められなかったが、雄の方が雌に比べて糞中排泄率が高かった。（参照 4）

表 8 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口								反復経口 ^b			
	1 mg/kg 体重				250 mg/kg 体重				1 mg/kg 体重/日			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿 ^a	糞	尿 ^a	糞	尿 ^a	糞	尿 ^a	糞	尿 ^a	糞	尿 ^a	糞
投与後 6 時間	36.5	<0.1	18.7	<0.1	0.7	0.3	0.9	<0.1	40.8	<0.1	42.0	<0.1
投与後 24 時間	77.9	14.0	84.7	8.1	17.3	17.7	10.5	10.9	81.4	8.8	85.4	4.8
投与後 168 時間	80.9	15.7	89.5	10.7	62.9	33.1	67.3	24.2	85.3	11.2	87.8	6.4

^a: ケージ洗浄液を含む、^b: 最終投与後 6、24 及び 168 時間における排泄率を示す。

(3) ラット③

ラット体内運命試験において、代謝物 L がプロシミドンの代謝物として検出されなかったことから、ラットにおいてプロシミドンが L に代謝される可能性を検討するために、*in vitro* での代謝試験が実施された。

[car-¹⁴C]プロシミドンのジメチルスルホキシド溶液を、雄の SD ラットから採取した血液、胃液又は 0.1mol/L 塩酸水溶液と混合し、37°C で 3 時間インキュベートした後、反応液の TLC 分析が行われた。

その結果、主要残留物はプロシミドンであったが、胃液及び 0.1mol/L 塩酸水溶液中では代謝物 L の生成が認められた。血液中から代謝物 L は検出されなかった。(参照 4)

(4) ラット及びマウスにおける代謝比較試験

SD ラット (一群雄 5 匹) 及び ICR マウス (一群雄 5 匹) に、[phe-¹⁴C]プロシミドンを 100 mg/kg 体重で単回経口投与して、代謝比較試験が実施された。

① 吸収

尿及び糞中排泄試験 [1. (4) ④] における投与後 168 時間の尿中排泄率から、吸収率はラットで少なくとも 83.5%、マウスで少なくとも 82.2% であると考えられた。(参照 4)

② 分布

血液中放射能濃度は、ラットで投与 12 時間後、マウスで投与 2 時間後に最高濃度に達したが、両種ともに 2~12 時間後においてほぼ一定に推移した。その後、ラットで 12 時間、マウスで 10 時間の半減期で消失した。各組織中の放射能も投与 2~12 時間後に最高濃度に達した後、血中放射能濃度と同等の速度で各組織から消失した。各組織における放射能濃度に顕著な種差は認められなかったが、組織への分布速度はマウスの方がラットよりやや速かった。(参照 4)

③ 代謝

投与後 48 時間におけるラット及びマウスの尿及び糞中代謝物は表 9 に示されている。

尿及び糞中における代謝プロファイルに種差はみられず、尿中放射能の主要成分は代謝物 K、D 及び C であり、糞中放射能の主要成分はプロシミドンであった。

血液、脳、腎臓、肝臓及び精巣中の代謝物プロファイルにも顕著な種差はなく、いずれの組織においてもプロシミドンが主要成分として認められた。主要代謝物として、脳、肝臓及び精巣では C、腎臓では C、D 及び K が認められた。血液においては、ラットでは C、I、K 及び G が、マウスでは C、D 及び K が主要代謝物であった。(参照 4)

表 9 投与後 48 時間におけるラット及びマウスの尿及び糞中代謝物 (%TAR)

動物種	試料	プロシミドン	代謝物
ラット	尿	0.2	K(46.5)、D(21.5)、C(3.2)、H(0.8)、I(0.7)、J(0.7)、G(0.2)、その他(7.1)
	糞	5.2	C(1.1)、K(0.5)、D(0.4)、H(0.2)、G(0.1)、I(0.1)、J(0.1)、その他(2.2)
マウス	尿	2.6	K(37.4)、D(19.5)、C(7.1)、J(1.2)、H(0.8)、I(0.6)、G(0.2)、N(0.0)、その他(11.5)
	糞	7.0	K(2.5)、C(2.1)、D(1.4)、H(0.4)、J(0.4)、G(0.2)、I(0.1)、その他(3.4)

④ 排泄

ラット及びマウスにおける尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

両種ともに投与放射能の体外への排泄は速やかで、主に尿中に排泄された。排泄パターンに顕著な種差は認められなかったが、マウスの方がラットよりやや速やかに排泄された。(参照 4)

表 10 ラット及びマウスにおける尿及び糞中排泄率 (%TAR)

動物種	ラット		マウス		
	試料	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間		53.9	5.4	73.5	18.1
投与後 168 時間		83.5	12.8	82.2	21.7

プロシミドンのマウスにおける主要代謝経路は、ラットと同じであった。

(5) 代謝物 L のラットにおける体内運命試験

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、¹⁴C-代謝物 L を 0.56 mg/kg 体重で単回経口

投与して、動物体内運命試験が実施された。

排泄は速やかであり、投与後 24 時間で雄では 87%TAR、雌では 84%TAR が尿及び糞中に排泄された。組織への残留は少なく、投与 7 日後で 2 ng/g 未満であった。排泄物中で同定された唯一の成分は未変化の L (雄で 77%TAR、雌で 74%TAR) であった。(参照 6)

2. 植物体内運命試験

(1) きゅうり

きゅうり (品種: 久留米落合 H 型) の発芽 6 週間後に、[car-¹⁴C]プロシミドンを 250 µg/葉 (1,500 g ai/ha に相当) の用量で果実近くの第 6 葉表面に均一に塗布し、又は発芽 8 週間後に、[car-¹⁴C]プロシミドンを 300 µg/果実 (340 g ai/ha に相当) の用量で果実に塗布して、植物体内運命試験が実施された。試料として、葉面処理区では処理 4、8、12 及び 17 日後に処理葉、処理 23 日後に処理葉、非処理茎葉、果実及び根が、果実処理区では処理 5 及び 12 日後に処理果実が採取された。

処理葉及び処理果実における放射能分布及び代謝物は表 11 に示されている。

葉面処理区の処理 23 日後の処理葉、非処理茎葉、果実及び根における残留放射能濃度は、それぞれ 18、0.038、0.025 及び <0.001 mg/kg であり、処理部位から非処理部位への放射能の移行はほとんどないことが示唆された。

処理葉及び処理果実における主要残留物はプロシミドンであった。代謝物として C、E 及び G が微量検出された。(参照 4)

表 11 処理葉及び処理果実における放射能分布及び代謝物

試料	処理葉				処理果実			
	処理 8 日後		処理 23 日後		処理 5 日後		処理 12 日後	
	%TAR	%TRR	%TAR	%TRR	%TAR	%TRR	%TAR	%TRR
表面洗浄液	73.2	88.5	45.5	71.5	44.7	63.5	38.9	60.6
プロシミドン	73.2	88.5	45.5	71.5	44.7	63.5	38.9	60.6
抽出液	9.5	11.5	18.0	28.3	22.2	31.5	20.4	31.8
プロシミドン	9.1	11.0	17.3	27.2	21.4	30.4	19.0	29.6
C	<0.1	<0.1	0.1	0.2	<0.1	<0.1	0.1	0.2
E	<0.1	<0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.3
G	0.2	0.2	0.1	0.2	0.4	0.6	0.2	0.3
その他	0.2	0.2	0.4	0.6	0.3	0.4	0.9	1.4
抽出残渣	<0.1	<0.1	0.1	0.2	3.5	5.0	4.9	7.6
合計	82.7	100	63.6	100	70.4	100	64.2	100

(2) いんげんまめ

いんげんまめ (品種不明) の発芽 5 週間後 (開花期) に、[car-¹⁴C]プロシミドンを 250 µg/葉 (1,500 g ai/ha に相当) の用量で第 4 葉表面に塗布し、又は [car-¹⁴C]

プロシミドンを 10 mg/kg 乾土 (3,160 g ai/ha に相当) となるように混和処理した土壌を、ポット土壌表面に積層し、25°Cの暗所で2週間又は5か月間インキュベートした後、発芽 14 日後のいんげんまめの苗をポットに移植して、植物体内運命試験が実施された。試料として、葉面処理区では処理 4、8、12 及び 20 日後に処理葉、処理 30 日後に処理葉、非処理茎葉、可食部 (さや及び子実) 及び根が、土壌処理区では移植 42 日後に茎葉、根部及び可食部 (さや及び子実) が採取された。

処理葉における放射能分布及び代謝物は表 12 に示されている。

葉面処理 30 日後の処理葉、非処理茎葉、可食部及び根における残留放射能濃度は、それぞれ 38、0.019、0.017 及び <0.001 mg/kg であり、処理部位から非処理部位への放射能の移行はほとんどないことが示唆された。処理葉における主要残留物はプロシミドンであった。代謝物として C、E 及び G が微量検出された。

土壌処理区では、処理 2 週間後に移植したいんげんまめの茎葉部及び可食部における放射能濃度は、それぞれ 12.3~15.3 及び 0.42~0.66 mg/kg、処理 5 か月後に移植したいんげんまめの茎葉部及び可食部では、それぞれ 5.2~6.1 及び 0.33~0.38 mg/kg であり、処理 2 週間後の場合と比較して低濃度であった。植物体における主要残留物はプロシミドンであり、茎葉部及び根部でそれぞれ 80%TRR~90%TRR、可食部で 30%TRR~65%TRR 検出された。代謝物として、茎葉部及び根部では C、E 及び G が、可食部では高極性代謝物が検出された。(参照 4)

表 12 処理葉における放射能分布及び代謝物

経過日数	処理 12 日後		処理 30 日後	
	%TAR	%TRR	%TAR	%TRR
表面洗浄液	52.4	90.8	29.9	77.3
プロシミドン	51.2	88.7	28.4	73.4
G	0.8	1.4	1.3	3.4
その他	0.4	0.7	0.2	0.5
抽出液	5.2	9.0	8.3	21.4
プロシミドン	4.9	8.5	7.7	19.9
C	<0.1	<0.2	0.1	0.3
E	<0.1	<0.2	0.1	0.3
G	0.1	0.2	0.1	0.3
その他	0.2	0.3	0.3	0.8
抽出残渣	0.1	0.2	0.5	1.3
合計	57.7	100	38.7	100

(3) レタス

処理 2 週間前に温室から屋外に移したレタス (品種: Siletta) の苗に、[phe-¹⁴C] プロシミドンを 809 g ai/ha の用量で 7 日間隔で 4 回散布し、最終散布 15 日後に葉部、根部及び土壌を採取して、植物体内運命試験が実施された。

成熟レタス葉における放射能分布及び代謝物は表 13 に示されている。

最終散布 15 日後の成熟レタス葉、根部及び土壌（表層 0～5 cm）における残留放射能濃度は、それぞれ 23.3、15.7 及び 1.88 mg/kg であった。葉における残留放射能は表面に 37.0%TRR、葉部内に 63.0%TRR 存在した。葉部からは 57%TRR が抽出され、抽出残渣は 0.4%TRR と僅かであった。レタス葉でプロシミドンはほとんど代謝されず、葉表面洗浄液及び抽出液中の残留物の大部分はプロシミドンであった。代謝物として C 及び G が微量検出された。そのほかに 8 種類の未同定代謝物が認められたが、いずれの生成量も 0.15%TRR 以下であった。（参照 4）

表 13 成熟レタス葉における放射能分布及び代謝物(%TRR)

画分	プロシミドン	C	G	未同定合計	その他
表面洗浄液	36.6	-	-	-	0.09
溶媒抽出液	55.0	0.18	0.14	0.76	0.06

(4) ぶどう

ぶどう（品種：Pinot Noir）の果実結実期、果実着色期及び収穫 2 週間前に、[car-¹⁴C] プロシミドン又は[phe-¹⁴C]プロシミドンを 1,500 g ai/ha の用量で果実に計 3 回スプレー散布し、最終散布 14 日後に成熟期の果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理ぶどう果実における放射能分布及び代謝物は表 14 に示されている。

ぶどう果実中の残留放射能の多くは果肉中に分布した。抽出残渣中放射能は 3.3%TRR～6.5%TRR であった。いずれの標識体処理区においても、ぶどう果実における主要残留物はプロシミドンであった。そのほかに微量代謝物として E、L 及び N 並びに C のグルコシドが検出されたが、いずれの生成量も 3.3%TRR 以下であった。（参照 4）

表 14 処理ぶどう果実における放射能分布及び代謝物

標識体	画分		総残留放射能	プロシミドン	E	N	L	Cのβ-グルコシド	未同定合計	その他
[car- ¹⁴ C] プロシミドン	洗浄液	%TRR	39.8	39.8	-	/	-	-	-	<0.1
		mg/kg	2.02	2.02	-		-	-	-	<0.01
	果汁	%TRR	6.7	4.2	0.2		0.4	0.7	0.3	0.9
		mg/kg	0.34	0.22	0.01		0.02	0.04	0.02	0.04
	果肉	%TRR	53.5	47.3	0.4		<0.1	0.3	0.2	0.9
		mg/kg	2.71	2.4	0.02		<0.01	0.01	0.02	0.04
	合計	%TRR	100	91.4	0.6		0.5	1.0	0.5	1.8
		mg/kg	5.07	4.64	0.03		0.03	0.05	0.04	0.08
[phe- ¹⁴ C] プロシミドン	洗浄液	%TRR	12.6	12.5	-	/	-	-	<0.1	
		mg/kg	0.3	0.3	-		-	-	<0.01	
	果汁	%TRR	18.0	7.4	1.3 ^a		3.3	0.4	5.7	
		mg/kg	0.43	0.18	0.03 ^a		0.08	0.01	0.13	
	果肉	%TRR	69.4	58.0	0.9 ^a		-	0.8	2.0	
		mg/kg	1.67	1.4	0.02 ^a		-	0.03	0.06	
	合計	%TRR	100	77.9	2.2 ^a		3.3	1.2	7.7	
		mg/kg	2.4	1.88	0.05 ^a		0.08	0.04	0.18	

-: 検出されず。

/: 標識体固有の化合物のため生成しない。

^a: 代謝物 E 及び N が HPLC で分離されなかったため、2成分の合計値を示す。

プロシミドンの植物における推定主要代謝経路は、メチル基又はフェニル基 4 位の水酸化及びアミド結合の開裂と考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験 (国内土壌)

3種類の国内土壌 [砂質埴壤土 (滋賀)、軽埴土 (東京) 及び壤質砂土 (兵庫)] の水分含量を最大容水量の 40%又は 60%に調製し、[car-¹⁴C]プロシミドンを 10.2 mg/kg 乾土となるように混和処理し、25±2℃の暗条件下で 15 か月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。

処理 6 か月後の各土壌における放射能分布は表 15 に示されている。

試験期間中、揮発性成分生成量は経時的に増加し、その大部分は ¹⁴CO₂であった。処理 6 か月後におけるプロシミドンの土壌中残留量は、砂質埴壤土、軽埴土及び壤質砂土でそれぞれ 55.0%TRR~56.1%TRR、28.2%TRR~39.8%TRR 及び 52.9%TRR~53.8%TRR であり、半減期は軽埴土で 4~5 か月、砂質埴壤土及び壤質砂土では 6~7 か月であった。試験期間中に分解物 B、C、E、G 及び L が検出されたが、いずれも 4.4%TRR 以下であった。抽出残渣中放射能は主にフルボ酸画分に分布していた。

好氣的土壌中におけるプロシミドンの推定分解経路は、主にアミド結合の開裂、

メチル基の水酸化、フェニル基 4 位の水酸化及び脱塩素化であり、最終的に二酸化炭素にまで無機化されるか、又は土壤に強固に結合するものと考えられた。(参照 4)

表 15 処理 6 か月後の各土壤における放射能分布 (%TAR)

土壤	砂質埴壤土		軽埴土		壤質砂土	
	40% MWHC	60% MWHC	40% MWHC	60% MWHC	40% MWHC	60% MWHC
水分含量						
揮発性成分	10.3	9.5	5.6	7.7	12.4	14.9
¹⁴ CO ₂	9.0	7.7	4.6	6.5	11.0	14.0
その他	1.3	1.8	1.0	1.2	1.4	0.9
土壤抽出液	59.4	57.8	43.0	32.4	55.8	54.2
プロシミドン	56.1	55.0	39.8	28.8	53.8	52.9
B	0.6	0.5	0.7	0.9	0.7	0.2
C	1.3	1.9	0.8	1.3	0.8	0.3
E	0.1	0.1	0.3	0.3	0.1	0.1
G	0.5	0.1	0.9	0.7	0.1	0.2
L	0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.2	0.1
その他	0.7	0.2	0.5	0.3	0.1	0.4
水相	1.8	2.2	3.7	5.3	1.1	1.3
抽出残渣	13.5	16.0	37.1	46.6	17.2	15.9

MWHC : 最大容水量

(2) 好氣的土壤中運命試験 (海外土壤)

4 種類の海外土壤 [砂壤土 (ドイツ)、砂土 (フランス)、埴壤土 (フランス) 及びシルト質壤土 (フランス)] の水分含量を最大容水量の 45% に調製し、[phe-¹⁴C]プロシミドンを 0.72 mg/kg 乾土 (750 g ai/ha に相当) となるように混和処理し、20±2°C の暗条件下で 122 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。なお、揮発性成分の捕集は砂壤土においてのみ、抽出残渣の分析は埴壤土においてのみ実施された。

各土壤における放射能分布は表 16 に示されている。

砂壤土では、処理 122 日後で ¹⁴CO₂ が 0.28% TAR 生成された。処理 122 日後におけるプロシミドンの土壤中残留量は、砂壤土、砂土、埴壤土及びシルト質壤土でそれぞれ 86.3% TAR、74.5% TAR、38.9% TAR 及び 52.8% TAR であり、プロシミドンの推定半減期は、砂壤土、砂土、埴壤土及びシルト質壤土でそれぞれ 2,380、520、48 及び 189 日であった。主要分解物は G で、砂壤土、砂土及び埴壤土では処理 14 日後に、シルト質壤土では処理 2 日後に最大に達した後減少した。処理 122 日後の埴壤土における抽出残渣中の放射能は、フルボ酸、フミン酸及びヒューミン画分にそれぞれ 2.2% TAR、2.2% TAR 及び 3.6% TAR 分布した。

好氣的土壤中におけるプロシミドンの推定分解経路は、主にアミド結合の開裂であり、最終的に二酸化炭素にまで無機化されるか、又は土壤に強固に吸着され

ると考えられた。(参照 4)

表 16 各土壌における放射能分布 (%TAR)

土壌	砂壤土		砂土		埴壤土		シルト質壤土	
	14	122	14	122	14	122	14	122
経過日数	14	122	14	122	14	122	14	122
土壌抽出液	95.0	88.9	89.5	78.4	82.7	57.3	85.4	67.8
プロシミドン	89.1	86.3	81.8	74.5	49.8	38.9	62.0	52.8
G	0.8	-	4.1	-	28.1	15.6	16.7	13.6
その他	2.0	0.4	3.9	0.3	1.2	0.9	2.2	0.3
抽出残渣	2.5	7.6	5.0	15.6	14.9	35.3	12.3	27.4

-: 検出されず。

(3) 土壌表面光分解試験

シルト質埴壤土(フランス)を用いて調製した土壌薄層に、[phe-¹⁴C]プロシミドンを 0.75 mg/kg 乾土となるように土壌表面に均一に処理し、20±3℃で 14 日間、キセノンランプ光(光強度: 372 W/m²、波長範囲: 300~800 nm)を照射して、土壌表面光分解試験が実施された。

土壌薄層における放射能分布は表 17 に示されている。

光照射区で試験期間中に生成した分解物、揮発性成分及び抽出残渣中の放射能は僅かであった。プロシミドンは光照射区及び暗所対照区ともほぼ同じ速度で分解し、推定半減期は光照射区で 494 日、暗所対照区で 455 日であった。消失半減期に光照射区と暗所対照区で顕著な差は認められず、土壌表面における分解に光の影響はほとんどないと考えられた。(参照 4)

表 17 土壌薄層における放射能分布 (%TAR)

試験区	光照射区		暗所対照区	
	6	14	6	14
経過日数	6	14	6	14
土壌抽出液	97.6	96.9	96.5	94.5
プロシミドン	92.6	94.3	96.3	90.8
その他	1.28	0.59	1.64	1.36
装置洗浄液	-	0.03	0.06	0.01
揮発性成分	1.39	2.19	-	-
¹⁴ CO ₂	1.26	2.06	-	-
その他	0.13	0.13	-	-
抽出残渣	2.08	1.93	5.10	8.95

-: 検出されず。

(4) 分解物 G の好氣的土壌中分解試験

3 種類の海外土壌[砂壤土(ドイツ)、埴壤土(フランス)及び壤土(英国)]を用いて水分含量を 45%に調整し、土壌中主要分解物 G を 0.75 mg/kg 乾土となるように混和処理し、20±2℃の暗条件下で最長 120 日間インキュベートして、

好氣的土壤中分解試験が実施された。

分解物 G の推定半減期は、砂壤土、埴壤土及び壤土でそれぞれ 5.5、18.0 及び 13.0 日であった。（参照 4）

(5) 土壤溶脱試験

3 種類の国内土壤 [軽埴土 (栃木及び東京)、砂壤土 (兵庫)] を用いて、[car-¹⁴C] プロシミドンを 1 mg/kg 乾土となるように土壤処理し、処理直後の土壤又は 25 ± 2°C の畑地条件下で 3 か月間インキュベート後の土壤を土壤カラム上に積層し、300 mL の蒸留水を滴下して、土壤溶脱試験が実施された。

処理直後において、軽埴土では処理放射能の大部分が土壤カラム上層部 (処理部に 81.3% TAR ~ 85.9% TAR、0 ~ 5 cm 画分に 11.7% TAR ~ 17.3% TAR) に分布したが、砂壤土では一部が下方に移行し、処理部、0 ~ 5 cm 画分及び 5 ~ 10 cm 画分にそれぞれ 32.2% TAR、34.2% TAR 及び 23.3% TAR が分布し、2.8% TAR が溶出液中に溶出した。

処理 3 か月後においても、軽埴土では処理直後と同様に放射能の大部分 (87.4% TAR ~ 95.6% TAR) が処理部に認められ、その抽出物のほとんどがプロシミドン (54.8% TAR ~ 70.1% TAR) であった。砂壤土では、27.9% TAR が溶出液中に認められ、その主要成分はプロシミドン (14.7% TAR) 及び分解物 C (12.5% TAR) であった。（参照 4）

(6) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [シルト質埴壤土 (茨城)、砂質埴壤土 (愛知)、軽埴土 (高知) 及び砂土 (宮崎)] を用いて土壤吸着試験が実施された。

各土壤における Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 2.98 ~ 11.0、有機炭素含有率により補正した K_{oc} は 199 ~ 513 であった。（参照 4）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[car-¹⁴C] プロシミドン又は [phe-¹⁴C] プロシミドンを 1 mg/L の濃度で添加し、25 ± 1°C、暗所条件下で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液中の加水分解物の経時変化は表 18 に示されている。

プロシミドンの緩衝液中での推定半減期は、pH 4 で 87.7 ~ 99.0 日、pH 7 で 16.9 ~ 17.2 日、pH 9 で 0.05 ~ 0.07 日であり、塩基性条件下で速やかに加水分解を受けた。加水分解の主要分解物は G、L 及び N であった。

プロシミドンの主要分解経路は、アミド結合の開裂であると考えられた。（参

照 4)

表 18 各緩衝液中の加水分解物の経時変化 (%TAR)

pH	経過 日数	[car- ¹⁴ C]プロシミドン			[phe- ¹⁴ C]プロシミドン		
		プロシ ミドン	分解物		プロシ ミドン	分解物	
			G	L		G	N
4	1	98.6	0.9	-	96.2	1.2	1.5
	14	89.8	0.8	8.9	90.9	0.7	7.8
	30	79.3	-	17.5	77.5	0.3	20.6
7	1	84.6	12.4	-	81.6	16.4	-
	14	37.7	55.6	3.9	37.5	57.6	3.6
	30	28.7	58.6	9.4	27.1	60.0	10.6
9	0.02	69.6	34.4	-	72.6	28.0	-
	0.25	3.2	97.6	-	4.5	96.1	-
	1	-	102	-	-	101	-

-: 検出されず。

(2) 水中光分解試験

ろ過滅菌した蒸留水 (pH 6.4~7.0)、河川水 (兵庫、pH 7.8)、海水 (兵庫、pH 8.0) 及び 2%アセトン水に、[car-¹⁴C]プロシミドンを 3 mg/L となるように添加し、25°C 付近の温度で、蒸留水及び 2%アセトン水では 35 日間、河川水及び海水では 28 日間、自然太陽光 (光強度: 一日の始め、中間及び終わりにおいてそれぞれ約 5.2、16.4 及び 1.3 W/m²、波長: 300~400 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

プロシミドンの各種試験水中における推定半減期は表 19 に、水中における分解物の経時変化は表 20 に示されている。

プロシミドンは弱塩基性の河川水及び海水で速やかに加水分解し、光照射の影響は僅かであった。2%アセトン水中において分解が比較的緩慢であったことから、光増感はなかったと考えられた。いずれの試験水においても、主要分解物は G (海水の 3 日後で最大 87.0%TAR) 及び L (河川水の 14 日後で最大 34.5%TAR) であった。

水中におけるプロシミドンの推定分解経路は、アミド結合の開裂であり、最終的に二酸化炭素に分解されると考えられた。(参照 4)

表 19 各種試験水中における推定半減期（日）

試験水	試験系		東京春換算
	光照射区	暗所対照区	
蒸留水	10.6	14.3	9.9
河川水	0.7	1.3	0.6
海水	0.9	1.0	0.8
2%アセトン水	14.1	13.6	14.1 ^a

^a: 光の影響がほとんどなく、試験系内における半減期と同等と考えられた。

表 20 水中における分解物の経時変化 (%TAR)

試験水	蒸留水			河川水			海水			2%アセトン水		
	経過日数	0	7	35	0	7	28	0	7	28	0	7
抽出液	100	99.8	91.0	100	99.9	79.3	100	99.8	89.2	100	94.9	87.3
プロシミドン	98.0	57.7	8.6	72.0	9.1	2.9	55.7	5.8	4.2	98.2	77.2	11.7
G	1.8	33.4	61.9	26.6	66.7	41.9	42.8	73.8	61.5	1.7	1.1	41.0
L	<0.1	7.0	17.0	1.4	22.2	32.0	<0.1	19.4	22.0	<0.1	3.3	17.4
その他	0.2	1.7	3.5	<0.1	1.9	2.5	1.4	0.8	1.5	0.1	13.3	17.2
¹⁴ CO ₂	/	0.2	2.0	/	0.1	5.4	/	0.2	1.9	/	0.8	3.8
抽出残渣	<0.1	<0.1	7.0	<0.1	<0.1	15.3	<0.1	<0.1	8.9	<0.1	4.3	8.8

/: 分析せず。

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（①栃木、②東京）、沖積土・砂壌土（①兵庫、②神奈川）、沖積土・壤土（①熊本、②奈良）及び火山灰土・埴壤土（東京）用いて、プロシミドンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 21 に示されている。（参照 4）

表 21 土壌残留試験成績

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期
容器内試験	畑状態	1.0 mg/kg 乾土	火山灰土・軽埴土①	5.5 か月
			沖積土・砂壌土①	9 か月
			火山灰土・軽埴土②	7 か月
ほ場試験	畑地	1,250 g ai/ha	沖積土・砂壌土②	20 日
		625~1,250 g ai/ha	沖積土・壤土①	20 日
		750 g ai/ha	火山灰土・埴壤土	3 か月
		750 g ai/ha	沖積土・壤土②	25 日

¹⁾: 容器内試験では純品、ほ場試験では 50%水和剤を使用。

6. 作物残留試験

小麦、豆類、野菜、果実等を用い、プロシミドンを分析対象化合物とした作物残

留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

プロシドンの最大残留値は、最終散布 31 日後に収穫したみかん(果皮)の 17.6 mg/kg であった。

代謝物 N 及びアルカリ加水分解物により N を生ずる化合物を分析対象化合物とした作物残留試験がいんげんまめ及びきゅうりで実施され、いずれの作物においても代謝物 N の残留値は定量限界未満であった。加水分解により N を生ずる化合物の最大残留値は、いんげんまめで 0.65 mg/kg、きゅうりで 1.77 mg/kg であった。(参照 4、15~16)

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 4)

表 22 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	・投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ddY マウス	雄 6 0、100、 300、1,000 (経口) ^a	—	100	1,000 mg/kg 体重で角膜反射抑制、閉眼、体温下降、痛覚反応抑制 300 mg/kg 体重以上で歩行不能、耳介反射抑制、呼吸抑制 100 mg/kg 体重以上でよろめき歩調、警戒性抑制、立ち直り反射抑制、受動性亢進、運動量減少、探索行動抑制、触覚反応抑制、位置視覚異常、体姿勢異常(腹臥)、四肢筋緊張低下、躯体緊張低下、握力低下(投与 30 分~24 時間後)
		DDY マウス	雄 3 雌 3 0、30、 100、300 (経口) ^a	30	100	300 mg/kg 体重で警戒性低下、受動性亢進、四肢筋及び腹筋緊張の低下、握力低下、眼瞼下垂、位置視覚異常等 100 mg/kg 体重以上で異常歩行、自発運動低下、鎮静、呼吸数減少、四肢姿勢の異常(投与 30 分~24 時間後)

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	NZW ウサギ	雄 3	0、500、 2,500 (経口) ^a	2,500	—	異常なし	
睡眠延長 作用 (ヘキソシル ピタール睡眠)	ddY マウス	投与群: 雄 10 対照群: 雄 20	0、3、10、 30、100、 300、1,000 (経口) ^a	3	10	10 mg/kg 体重以上で 睡眠時間延長	
脳波	NZW ウサギ (筋弛緩薬 下)	雄 3	0、1、2.5、6 (静脈内) ^b	—	1	1 mg/kg 体重以上で脳波 の高振幅化あるいは徐波 化	
呼吸・ 循環器 系	呼吸、血圧、 心拍数、 心電図	NZW ウサギ (麻酔下)	雄 3	0、1、2.5、6 (静脈内) ^b	2.5	6	6 mg/kg 体重で一過性の 不整脈とそれに続く血圧 下降及び呼吸数増加、心電 図 QRS 波の振幅減少
自律 神経 系	ACh、NE による血圧 反応	NZW ウサギ (麻酔下)	雄 3	0、1、2.5、6 (静脈内) ^b	6	—	ACh による降圧反応、NE による昇圧反応に影響な し
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4~5	10^{-7} ~ 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>) ^b	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	10^{-5} g/mL 以上で自発性 収縮抑制、ACh、His によ る収縮反応抑制
末梢 神経 系	摘出横隔膜 神経筋	SD ラット	雄 5	10^{-7} ~ 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>) ^b	10^{-5} g/mL	10^{-4} g/mL	10^{-4} g/mL で神経刺激によ る収縮反応抑制

注) 溶媒として^aはコーン油、^bは DMSO が用いられた。
—: 最大無作用量又は最小作用量を設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

プロシミドン原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 23 に示されている。

(参照 4)

表 23 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	SD ラット 雌雄各 10 匹	6,800	7,700	投与量：雌雄 100、500、1,000、2,500、5,000、7,500 及び 10,000 mg/kg 体重 雌雄： 2,500 mg/kg 体重以上で軟便、立毛、鼻血及び尿失禁(投与 1 週間後まで) 500 mg/kg 体重以上で呼吸深大、自発運動低下、四肢又は全身性の運動失調(投与 30 時間~3 日後) 100 mg/kg 体重で歩行失調 雌雄：2,500 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	投与量：雌雄 1,000、1,500、2,000、2,860、3,850 及び 5,000 mg/kg 体重 雌雄： 3,850 mg/kg 体重以上で自発運動低下、呼吸促進(投与 3 時間~4 日後)、尿失禁及び立毛(投与 10 時間~4 日後) 雄：死亡例なし 雌：5,000 mg/kg 体重で死亡例
	dd マウス 雌雄各 10 匹	7,800	9,100	投与量：雌雄 100、500、1,000、2,500、3,750、5,000、7,500 及び 10,000 mg/kg 体重 雌雄： 2,500 mg/kg 体重以上で呼吸深大若しくは困難、全身性の運動失調、軟便、立毛及び尿路失禁(投与 20 分~6 日後) 500 mg/kg 体重以上で呼吸促進、自発運動低下及び歩行失調(投与 20 分~3 日後) 雄：5,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,500 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	投与量：雌雄 500、1,000、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重 雌雄： 2,500 mg/kg 体重以上で呼吸微弱及び全身性の運動失調(発現開始時期不明~3 日

				後) 1,000 mg/kg 体重以上で自発運動低下、 歩行失調、呼吸促進(発現開始時期不明~3 日後) 雌雄：死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>2,500	>2,500	症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	dd マウス 雌雄各 10 匹	>2,500	>2,500	症状及び死亡例なし
	dd マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹	850	730	呼吸抑制、四肢又は全身性の運動失調 雌雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 10 匹	1,440	1,450	自発運動低下、歩行失調、四肢又は全身 性の運動失調、尿失禁、立毛 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雌雄各 10 匹	1,560	1,900	呼吸抑制、四肢又は全身性の運動失調 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雌雄各 10 匹	2,030	2,050	自発運動低下、歩行失調、四肢又は全身 性の運動失調、尿失禁、立毛 雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,500 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	呼吸抑制、四肢又は全身性の運動失調 雌雄：死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下、歩行失調、四肢又は全身 性の運動失調、尿失禁、立毛 雌雄：死亡例なし
	dd マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	呼吸抑制、四肢又は全身性の運動失調 雌雄：死亡例なし
	dd マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下、歩行失調、四肢又は全身 性の運動失調、尿失禁、立毛 雌雄：死亡例なし
吸入 ^b	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		鼻汁、自発運動低下、尿失禁 (雌のみ) 雌雄：死亡例なし
		>1.5	>1.5	

a : 溶媒としてコーン油を用いた。

b : 4 時間全身暴露

代謝物 G、代謝物 L 及び代謝物 N を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 24 に示されている。(参照 4、6)

表 24 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状				
			雄	雌					
G	経口 ^a	dd マウス 雌雄各 10 匹	1,410	1,480	投与量: 雌雄 250、500、650、845、1,000、1,300、1,700、2,200 mg/kg 体重 845 mg/kg 体重以上で呼吸困難、呼吸微弱 500 mg/kg 体重以上で呼吸緩徐、不規則呼吸、過呼吸及び運動失調 250 mg/kg 体重以上で自発運動低下 雄: 650 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 845 mg/kg 体重以上で死亡例				
					L	経口 ^b	4,200	4,650	投与量: 雌雄 1,000、2,500、3,700(雌のみ)、3,750(雄のみ)、5,000、7,500、10,000 mg/kg 体重 2,500 mg/kg 体重以上で自発運動低下、運動失調、呼吸困難等 雄: 3,750 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 3,700 mg/kg 体重以上で死亡例
									皮下
N	経口 ^a		900	820	投与量: 雌雄 200、296、384、500、650、845、1,000、1,500 mg/kg 体重 500 mg/kg 体重以上で昏睡及び呼吸微弱 296 mg/kg 体重以上で運動失調、チアノーゼ及び呼吸困難等 200 mg/kg 体重以上で自発運動低下				

				雌雄：845 mg/kg 体重以上で死亡例
	皮下		1,300	1,250
				自発運動低下、運動失調、呼吸抑制、呼吸困難、昏睡
				雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
				雌：1,500 mg/kg 体重以上で死亡例

a：溶媒はコーン油を用いた。

b：溶媒は10% Tween80を用いた。

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、30 及び 200 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

200 mg/kg 体重投与群の雌雄いずれにおいても、検体投与に関連した神経病理学的所見は認められなかった。

本試験において、200 mg/kg 体重投与群の雌雄でよろめき歩行等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 15、17）

表 25 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
200 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・よろめき歩行、筋緊張低下、反応性^a低下、排便回数減少、運動協調性失調(投与 3 時間~1 日後) ・空中正向反射低下、体温低下、前肢及び後肢握力低下、着地開脚幅高値(投与 3 時間後) ・自発運動量減少(投与 0~10 分後及び 1 時間の総運動量) 	<ul style="list-style-type: none"> ・被毛の汚れ(外陰部) ・よろめき歩行、筋緊張低下、反応性^a低下、呼吸緩徐、警戒性低下(投与 3 時間~1 日後) ・空中正向反射低下、体温低下、前肢、後肢握力低下及び着地開脚幅高値(投与 3 時間後) ・自発運動量減少(投与 0~10 分後及び 1 時間の総運動量)
30 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a：動物の取り扱い操作に対する反応性

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、ウサギの眼及び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（Landsteiner-Draize 法及び Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 4）

10. 亜急性毒性試験

(1) 6 か月間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、150、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 6 か月間亜急性毒性試験が実施

された。また、9 か月間試験群（一群雌雄各 15 匹）として、原体 1,500 ppm を含む飼料を 9 か月間摂取させた投与群、1,500 ppm を含む飼料を 6 か月間摂取させた後に 3 か月間基礎飼料を与えた回復群及び対照群が設けられた。

表 26 6 か月間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.6	24.7	75.9
	雌	8.7	29.3	87.3

6 か月間投与では、1,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制（投与 1 か月以降）及び肝細胞の空胞（脂肪）変性が、同群の雌で体重増加抑制（投与 2 か月以降）が認められた。9 か月間投与の 1,500 ppm 投与群においても同様の変化が観察されたほか、雄で精巣の絶対及び比重量²増加が認められたが、回復群では体重、肝臓における変化及び精巣重量に著明な回復がみられた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 500 ppm（雄：24.7 mg/kg 体重/日、雌：29.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、50、150 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.15	22.1	70.5
	雌	10.6	26.3	83.5

500 ppm 投与群の雄でごく軽度の小葉中心性肝細胞肥大が少数例（3/15）認められたが、その発生頻度に有意差はなく、肝臓には本変化以外に病理所見がみられず、肝重量及び血液生化学的パラメータにも変化がみられなかったことから、毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 ppm（雄：70.5 mg/kg 体重/日、雌：83.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

（3）90 日間亜急性毒性試験（マウス）②

B6C3F₁ マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500、2,500

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 28 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	19.6	71	355	1,430

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄及び 2,500 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (19.6 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (71 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 5、6)

表 29 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (10%未満、発現時期不明) ・ALT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・Chol 増加 ・肝細胞壊死^a
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大^a
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大^a ・肝細胞壊死^a 	500 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

^a：統計学的解析の有無については不明

(4) 6 か月間亜急性毒性試験 (マウス) ①

ICR マウス (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、150 及び 500 ppm: 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

表 30 6 か月間亜急性毒性試験 (マウス) ①の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.50	20.1	72.0
	雌	7.25	24.3	82.5

本試験において、500 ppm 投与群の雄で精細管萎縮が認められ、雌ではいずれの投与群にも毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雄で 150 ppm (20.1 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 500 ppm (82.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

(5) 6か月間亜急性毒性試験（マウス）②

Alpk/AP マウス（一群雄 20 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30、100 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。本試験は、精巣萎縮に関する無毒性量を検索することを目的とし、精巣及び精巣上体についてのみ病理組織学的検査が行われた。

表 31 6 か月間亜急性毒性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	100 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.40	4.19	14.9	42.8

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、精巣に対する無毒性量は本試験の最高用量 300 ppm (42.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

(6) 6か月間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、20、100 及び 500 mg/kg 体重/日）投与による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で高頻度の嘔吐及び ALP 増加（有意差はないが、投与期間に対応して高い値を示す傾向がみられた。）、雄で BUN 及び Glu の有意な増加、雌で高頻度の下痢が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4)

(7) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、180、450 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、20、100 及び 500 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。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4)

(2) 2年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、150 及び 500 ppm: 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 32 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.80	5.36	18.5
	雌	1.83	5.35	16.6

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 ppm (雄: 18.5 mg/kg 体重/日、雌: 16.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Osborne-Mendel ラット (主群: 一群雌雄各 50 匹、衛星群: 一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、300、1,000 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 33 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 33 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	主群	雄	4.6	14.0	47.6	96.9
		雌	6.0	17.9	61.0	121
	衛星群	雄	4.8	14.3	49.2	100
		雌	6.0	17.9	60.2	125

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性変化) は表 34 に、精巣間細胞腫及び間細胞過形成の発生頻度は表 35 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、1,000 ppm 以上投与群の雄で精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 14.0 mg/kg 体重/日、雌: 17.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

(精巣間細胞腫の発生機序に関しては [14. (1)] を参照。)

表 34 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性変化）

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・テストステロン濃度上昇 ・肝絶対及び比重量増加	・肺胞組織球増殖巣
1,000 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 4 週以降) ・精巣絶対及び比重量増加 ^b ・小葉中心性肝細胞肥大 ・精巣間細胞過形成 ^c ・肺胞組織球増殖巣	・体重増加抑制(投与 3 週以降) ・肝絶対及び比重量増加 ・卵巣絶対及び比重量増加 ^a ・小葉中心性肝細胞肥大 ・卵巣間質過形成 ^c
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 1,000 ppm 投与群の絶対重量には統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

^b : 2,000 ppm 投与群の絶対重量には統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

^c : 1,000 ppm では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

表 35 精巣間細胞腫及び間細胞過形成の発生頻度

投与群 (ppm)	0	100	300	1,000	2,000
間細胞腫	1/50	1/49	0/50	10/49**	20/49**
間細胞過形成	2/50	0/49	1/50	7/49	12/49**

** : p<0.01 (Fisher の直接確率検定、片側)

(4) 2年間発がん性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 36 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.36	12.6	43.4	86.9
	雌	5.30	16.8	55.4	118

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性変化）は表 37 に、精巣間細胞腫及び間細胞過形成の発生頻度は表 38 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、2,000 ppm 投与群の雄で精巣における間細胞腫の発生頻度増加が認められた。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞過形成等が、1,000 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (43.4 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (16.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 4）

（精巣間細胞腫の発生機序に関しては [14. (1)] を参照。）

表 37 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性変化）

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・精巢石灰沈着、間細胞過形成	・卵巣褐色色素沈着 ・腎臓間質性リンパ球浸潤
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制(投与 11 週以降) ^a ・肝細胞肥大、壊死
300 ppm 以下		毒性所見なし

^a : 2,000 ppm 投与群では投与 1 週以降に統計学的有意差が認められた。

表 38 精巢間細胞腫及び間細胞過形成の発生頻度

投与群 (ppm)	0	100	300	1,000	2,000
間細胞腫	0/44	0/49	0/48	1/47	8/48**
間細胞過形成	0/44	1/49	1/48	3/47	5/48*

* : p<0.05, ** : p<0.01 (Fisher の直接確率検定、片側)

(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 40 匹）を用いた混餌（原体：0、30、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 39 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 39 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.6	15.3	45.8	153
	雌	6.4	23.4	64.5	206

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性変化）は表 40 に、肝腫瘍の発生頻度は表 41 に示されている。

腫瘍性病変として、1,000 ppm 投与群の雄において肝芽腫の発生頻度に増加傾向がみられた。一方、1,000 ppm 投与群の雌においては肝腫瘍の発生頻度に増加傾向がみられたが、同系統マウスの背景値上限（肝細胞癌：雄で 29%及び雌で 20%、肝細胞腺腫：雄で 60%及び雌で 50%、肝細胞癌+肝細胞腺腫：雄で 68%及び雌で 56%）を大きく下回るものであり、投与とは関連しないものと考えられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 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 100 ppm (15.3 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (64.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 4）

表 40 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見
（非腫瘍性変化）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・多発性限局性肝細胞過形成、 肝多発性限局性脂肪変性	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、限局性肝細胞過形成、変異肝細胞巢（好酸性）、 肝び慢性脂肪変性
300 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	300 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm 以下	毒性所見なし	

表 41 肝腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	30	100	300	1,000	0	30	100	300	1,000
投与群 (ppm)										
肝細胞腺腫	7/50	11/50	12/50	9/49	10/49	1/50 ^{##}	1/49	0/48	3/50	7/50 *
肝細胞癌	5/50	6/50	9/50	5/49	10/49	1/50	1/49	2/48	4/50	2/50
合計 ^a	11/50	17/50	20/50	14/49	16/49	2/50 ^{##}	2/49	2/48	6/50	9/50 *
肝芽腫	1/50 ^{##}	0/50	0/50	2/49	5/49	0/50	0/49	0/48	0/50	0/50
担腫瘍動物数 ^b	11/50	17/50	20/50	16/49	16/49	2/50	2/49	2/48	6/50	9/50

* : p<0.05 (Fisher の直接確率検定、片側)、## : p<0.01 (Cochran-Armitage 検定、片側)

^a : 肝細胞腺腫若しくは肝細胞癌のいずれか、又は双方の腫瘍を有する動物数の合計。

^b : 肝細胞腺腫、肝細胞癌若しくは肝芽腫のいずれか、又はこれらのうちの複数の腫瘍を有する動物数の合計。

(6) 18か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、30、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 42 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量³

投与群		30 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	4.5	15	45	150

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

心臓、甲状腺、副腎、肝臓及び精巣において、ICR マウスに自然発生するアミロイド症の発生頻度の増加が認められた。このうち、100 ppm 以上投与群の雄の精巣及び 300 ppm 以上投与群の雄の肝臓では、その頻度及び程度が投与により増悪したものと考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で精巣萎縮等が、雌で肝絶対及び比

³ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（以下同じ。）（参照 9）。

重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (4.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4)

表 43 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・死亡率上昇 ・ALT 増加	
300 ppm 以上	・精巣絶対及び比重量減少 ^a ・肝アミロイド沈着の増悪	・小葉中心性肝細胞肥大
100 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大 ・精巣アミロイド沈着の増悪、萎縮 ・肝卵円形細胞増殖	・肝絶対及び比重量増加 ^b ・肝卵円形細胞増殖
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 1,000 ppm 投与群の絶対重量には統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

^b : 300 ppm 投与群の絶対重量には統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar (Alpk : APfSD) ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、250 及び 750 ppm : 平均検体摂取量は表 44 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 44 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	750 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	5.12	25.7	77.0
		雌	5.35	27.0	79.7
	F ₁ 世代	雄	4.81	24.1	73.2
		雌	5.19	25.7	77.8
	F ₂ 世代	雄	4.52	22.7	69.8
		雌	4.90	24.3	75.1

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

親動物では、750 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 雄において、外生殖器の異常 (尿道下裂等) が観察され、F₁ 雄の繁殖率が低下した。児動物では、750 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 雄において、肛門生殖突起間距離の短縮が認められ、F₂ 雄には親動物と同様の外生殖器の異常がみられた。

本試験において、親動物では 250 ppm 以上投与群の雄で精巣絶対及び補正重量⁴増加が、750 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められ、児動物では 250 ppm 以上投与群の雄で精巣絶対及び補正重量増加等が、雌で肝絶対及び補正重量

⁴ 最終体重を共変量として共分散分析した臓器重量 (以下同じ。)

増加が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物の雄で 50 ppm (P 雄 : 5.12 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 4.81 mg/kg 体重/日、F₂ 雄 : 4.52 mg/kg 体重/日)、雌で 250 ppm (P 雌 : 27.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 25.7 mg/kg 体重/日、F₂ 雌 : 24.3 mg/kg 体重/日)、児動物で 50 ppm (P 雄 : 5.12 mg/kg 体重/日、P 雌 : 5.35 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 4.81 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 5.19 mg/kg 体重/日、F₂ 雄 : 4.52 mg/kg 体重/日、F₂ 雌 : 4.90 mg/kg 体重/日) であると考えられた。750 ppm 投与群の雄で外生殖器の異常及び繁殖率の低下が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 250 ppm (P 雄 : 25.7 mg/kg 体重/日、P 雌 : 27.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 24.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 25.7 mg/kg 体重/日、F₂ 雄 : 22.7 mg/kg 体重/日、F₂ 雌 : 24.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

表 45 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F _{1a} 、F _{1b}		親：F ₁ 、児：F _{2a} 、F _{2b}		親：F ₂ （育成期）		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
親動物	750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制（投与 1 週以降） 摂餌量減少（投与 1 週以降） 食餌効率低下 肝絶対及び補正重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制（投与 4 週以降） 摂餌量減少（投与 4 週以降） 食餌効率低下 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制傾向 食餌効率低下 肝絶対及び補正重量増加 陰茎外形異常^a、尿生殖洞[§]、尿道憩室[§]、尿道炎[§] 前立腺小型化、前立腺炎[§] 精囊炎 下垂体好塩基性細胞肥大及び過形成[§]、去勢細胞形成[§] 繁殖率低下 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量減少 食餌効率低下 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制傾向 食餌効率低下 精巢絶対及び補正重量増加 前立腺絶対重量減少 精巢容積増加 陰茎外形異常^a、尿生殖洞[§]、尿道憩室[§]、尿道炎[§] 前立腺小型化[§]、前立腺炎[§] 精囊炎 下垂体好塩基性細胞肥大及び過形成[§]、去勢細胞形成[§] 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量減少 食餌効率低下
	250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 精巢絶対及び補正重量増加 	250 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> 精巢絶対及び補正重量増加 	250 ppm 以下 毒性所見なし	250 ppm 以下 毒性所見なし	250 ppm 以下 毒性所見なし
	50 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし			
児動物	750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肛門生殖突起間距離短縮 肝絶対及び補正重量増加 精巢絶対及び補正重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肝臓グリコーゲン減少 	<ul style="list-style-type: none"> 肛門生殖突起間距離短縮 肝絶対及び補正重量増加 前立腺絶対及び補正重量減少 精巢上体絶対及び補正重量減少 陰茎外形異常^a、尿生殖洞[§]、尿道憩室[§]、尿道炎[§] 			
	250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 前立腺絶対及び補正重量減少 精巢上体絶対及び補正重量減少 	250 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> 精巢絶対及び補正重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び補正重量増加 		
	50 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし		

^a：尿道下裂又は亀頭に三葉の肉塊様の外観、/：該当なし

[§]：統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。

(2) 1 世代繁殖試験（ラット）

Wistar (Alpk : APfSD) ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いた混餌（原体：0、2.5、12.5 及び 37.5 mg/kg 体重/日）投与による 1 世代繁殖試験が実施され、10 週齢までの雄児動物の主要生殖器官に及ぼす影響について検討された。

37.5 mg/kg 体重/日投与群において、P 世代では雌親動物に体重増加抑制（投与 5 週以降）、摂餌量減少（投与 1 及び 4 週以降）及び食餌効率低下（投与 5 週以降）、雄に食餌効率低下（投与 5～8 週）が認められた。F₁ 雄児動物では、体重増加抑制、精巣絶対及び比重量増加、副生殖腺（前立腺+精囊）絶対及び比重量減少が認められ、低頻度であるが尿道下裂が発現（5 週齢検査時で 1/46、10 週齢検査時で 2/47）した。12.5 mg/kg 体重/日以下の投与群では、親動物及び児動物に毒性影響は認められなかった。（参照 4）

（3）発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、発生毒性試験が実施された。なお、予備試験において、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で状態の悪化によると殺及び一般状態の変化（弓なり姿勢、流涎、呼吸困難、削瘦、昏睡等）が認められ、300 mg/kg 体重/日投与群においても一般状態の変化（弓なり姿勢、呼吸困難、削瘦及び昏睡）が認められたことから、本試験の最高用量は 300 mg/kg 体重/日に設定された。

本被験において、いずれの投与群においても母動物及び胎児に毒性影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4）

（4）発生毒性試験（ラット）②

ラットを用いた 2 世代繁殖試験[12. (1)]では、最高用量 750 ppm (37.5 mg/kg 体重/日)の雄児動物で肛門生殖突起間距離の短縮及び外生殖器の異常が認められたが、発生毒性試験① [12. (3)] では最高用量 300 mg/kg 体重/日で影響が認められなかったため、本試験は、投与期間を延長し、生後観察を含めて次世代の発生に対する影響を詳細に調べる目的で実施された。

SD ラット（一群雌 45 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、3.5、12.5、125 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、各群 23 匹の妊娠動物は妊娠 20 日に帝王切開し、残りの妊娠動物については自然分娩させ、生後 45～53 日まで児動物の観察が行われた。

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

12.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄胎児において、肛門生殖突起間距離の短縮が認められた。

また、125 mg/kg 体重/日以上投与群の離乳後の雄児動物では、尿道下裂が高頻度(125 mg/kg 体重/日投与群で 132/154、500 mg/kg 体重/日投与群で 121/121)で認められた。

本試験において、母動物では 125 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等

が、胎児では 12.5 mg/kg 体重/日以上投与群で肛門生殖突起間距離の短縮が認められたので、無毒性量は母動物で 12.5 mg/kg 体重/日、胎児で 3.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4)

(催奇形作用の詳細検討については [14. (2)] を参照。)

表 46 発生毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児	出生児	
			哺育中	離乳後
500 mg/kg 体重/日		・骨格変異(二分胸椎体)	・死亡児の胃内に乳汁なし ・低体重	・前立腺黄色結節、黄色化
125 mg/kg 体重/日以上	・毛づくろいを行わない、腹部被毛の尿汚れ(発現時期不明) ・体重増加抑制(妊娠 8 日以降) ・摂餌量減少(妊娠 8 日以降)	・低体重 [§]	・生後 2~4 日の死亡率上昇 ^{§§} ・肛門生殖突起間距離短縮	・精巣絶対及び比重量減少 ・前立腺絶対及び比重量減少 ・肛門生殖突起間距離短縮 ・卵巣絶対重量減少 ・停留精巣、限局性又はび慢性精細管萎縮 ・精巣上体壊死性生殖細胞 ・精囊、前立腺及び凝固腺慢性又は化膿性炎症 ・尿道下裂、包皮腺拡張
12.5 mg/kg 体重/日以上	12.5 mg/kg 体重/日以下	・肛門生殖突起間距離短縮	12.5 mg/kg 体重/日以下	12.5 mg/kg 体重/日以下
3.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

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

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

(5) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 7~19 日 (人工授精当日を妊娠 1 日とした) に強制経口 (原体 : 0、30、150、750 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与し、発生毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群で、第 5 及び第 6 胸骨分節未骨化がみられる胎児数が有意に増加した (それぞれ 10.5%及び 8.6%) が、背景データ (第 5 胸骨分節

未骨化：3%～14%、第6胸骨分節未骨化：1%～9%)の範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても母動物及び胎児に毒性影響は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

ただし、胎児の外生殖器に対する影響を観察するための投与期間としては不十分であるとして、別途検討試験が実施された [14. (2) ① b.]。その結果、NZW ウサギの妊娠 6～28 日に 125 mg/kg 体重/日を強制経口投与した場合には胎児の外生殖器に影響はみられなかった。(参照 4)

1 3. 遺伝毒性試験

プロシミドン (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、哺乳動物細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、姉妹染色分体交換 (SCE) 試験、UDS 試験、マウスを用いた宿主経路試験及び *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

試験結果は表 47 に示されているとおり全て陰性であったので、プロシミドンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4)

表 47 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	10~10,000 µg/ディスク	陰性
		<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	20~2,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1538 株)	10~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 _{hcr} 株)	10~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 _{uvrA} 株)	5~5,000 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 卵巣由来細胞(CHO-K1)	75~300 µg/mL(+/-S9) (-S9: 10 時間及び 18 時間培養後 標本作製、+S9: 2 時間処理、8 及び 16 時間培養後標本作製)	陰性
	SCE 試験	マウス胎児初代培養細胞	0.284~28.4 µg/mL (+/-S9)	陰性
UDS 試験	ラット肝初代培養細胞	3~300 µg/mL	陰性	
宿主 経由	復帰突然変異試験	ICR マウス(一群雄 3 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株、腹腔内投与)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
		ICR マウス(一群雄 6 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株、腹腔内投与)	200、500 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回経口投与)	陰性
in vivo	染色体異常試験	ddY マウス(骨髓細胞) (一群雄 6 匹)	①400、800、1,600 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与後 24 時間で標本作製) ②1,600 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与後 6、24 及び 48 時間で標本作製)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 L (動物、植物及び土壌由来) 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。試験結果は、表 48 に示されているように、いずれも陰性であった。(参照 6)

表 48 遺伝毒性試験概要 (代謝物 L)

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、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	~320 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	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) 精巣間細胞腫発生機序検討試験

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (3)] 及び発がん性試験 [11. (4)] において、雄ラットに精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められたため、一連の機序検討試験が実施された。

① ラットにおける血清中ホルモン変動

SD ラット (一群雄 30 匹) にプロシミドンを 3 か月間混餌 (原体 : 0、700、2,000 及び 6,000 ppm) 投与し、血液、生殖器官 (精巣、精巣上体、前立腺及び精囊) 及び蔓状静脈叢を採取して、血清中ホルモン濃度の測定及び病理組織学的検査が実施された。陽性対照として塩化カドミウム 5.5 mg/kg 体重を 1 回皮下投与した群を設け、同様の検査が行われた (試験 1)。また、SD ラット (一群雄 30 匹) にプロシミドンを 6 か月間混餌 (原体 : 0、100、300、700 及び 2,000 ppm) 投与して、試験 1 と同様の検査が行われた (試験 2)。さらに、SD ラット (一群雄 50 匹) にプロシミドンを 1 か月間混餌 (原体 : 0 及び 6,000 ppm) 投与した後、6 か月間の回復期間を設けて変化の可逆性が調べられた (試験 3)。

試験 1 及び 2 の結果概要はそれぞれ表 49 及び 50 に示されている。

プロシミドン投与により、雄ラットの血清中テストステロン及び黄体形成ホルモン (LH) 濃度が上昇し、生殖器重量に軽微な増加がみられたが、病理組織学的変化は認められなかった。雄ラットにおける血清中ホルモンに対する無作用量は、試験 2 の結果から 300 ppm であると考えられた。試験 3 では、プロシミドンの 1 か月間の混餌投与で上昇した血清中テストステロン及び LH 濃度は、いずれも投与終了 1 か月後には対照値まで回復した。(参照 4)

表 49 試験 1 (3 か月間投与) の結果概要

被験物質	投与量	所見
塩化カドミウム (陽性対照)	5.5 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢重量減少 ・ 血清中テストステロン濃度低下 ・ 血清中 LH 濃度上昇 ・ 精巣及び精巣上体の病理組織学的変化
プロシミドン	6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 14 日、1 及び 3 か月後) ・ 精巣重量増加 (1 か月後のみ有意) ・ 血清中 LH 濃度上昇
	2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 精巣上体重量減少 (1 か月後まで有意)
	700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 精嚢重量増加 ・ 血清中テストステロン濃度上昇

表 50 試験 2 (6 か月間投与) の結果概要

投与量	所見
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 6 か月後) ・ 精巣重量増加
700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血清中テストステロン濃度上昇
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 精嚢重量増加
100 ppm	所見なし

② ラット及びマウスの精巣機能に及ぼす影響

プロシミドンの精巣機能に及ぼす影響の種差について検討するために、SD ラット (一群雄 36 匹) にプロシミドンを 13 週間混餌 (原体: 0、700、2,000 及び 6,000 ppm) 投与し、又は ICR マウス (一群雄 90 匹) にプロシミドンを 13 週間混餌 (原体: 0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm) 投与して、ホルモン濃度測定、*in vitro* における hCG 刺激による精巣テストステロンの産生量測定及び精巣の粗膜画分を用いた LH/hCG 受容体に対する hCG の結合試験が実施された。

ラットでは 700 ppm 以上投与群で精巣比重量の増加が、6,000 ppm 投与群で精嚢比重量の減少が認められたが、マウスでは臓器重量に変化はみられなかった。

ラット及びマウスにおける血清及び組織中のホルモン濃度は表 51 に示されている。ラットでは、6,000 ppm 投与群で血清及び精巣中のテストステロン濃度及び下垂体 LH 濃度の上昇が持続してみられた。血清中 LH 濃度の変化はラット及びマウス間で類似していた。

In vitro における hCG 刺激による精巣テストステロン産生能は表 52 に示されている。ラットでは、6,000 ppm 投与群で精巣テストステロンの基礎産生 (-hCG) の上昇が認められた。さらに、hCG 刺激により 2,000 ppm 以上投与群では投与期間を通じて、700 ppm 投与群では投与 13 週に上昇が認められ、精巣のステロイド産生能の持続的な上昇が示唆された。テストステロン産生増加量は、投与 4 週では 2,000 ppm 以上投与群で、投与 13 週では 700 ppm 以上投与群で増強さ

れており、プロシミドンに長期間暴露されたラットでは、hCG 刺激に対する精巣の反応性の上昇がみられた。

LH/hCG 受容体に対する hCG の結合試験の結果は表 53 に示されている。ラットでは hCG の総結合能 (B_{max}) 及び結合親和性 (解離定数: K_d) に投与に関連した変化は認められなかったが、マウスでは 13 週間の投与期間中に、5,000 及び 10,000 ppm 又はそのいずれかにおいて K_d 値が上昇し、マウス精巣における hCG 結合親和性の低下が示された。(参照 4)

表 51 ラット及びマウスにおける血清及び組織中のホルモン濃度

動物種		ラット				マウス			
投与量 (ppm)		0	700	2,000	6,000	0	1,000	5,000	10,000
血清中テストステロン (ng/mL)	投与 2 週	3.22	2.43	3.77	5.35	0.85	0.97	0.89	1.41
	投与 4 週	2.83	2.34	2.24	4.39	1.16	1.18	0.94	1.33
	投与 13 週	2.19	2.16	2.30	2.98	0.96	0.79	0.58*	0.83
精巣中テストステロン (ng/組織)	投与 2 週	125	76.1	87.9	93.3	10.2	12.1	19.5	25.3**
	投与 4 週	108	86.9	104	235**	15.7	13.6	15.3	20.6
	投与 13 週	90.9	114	107	144*	15.1	18.1	14.1	17.3
血清中 LH (ng/mL)	投与 2 週	0.36	0.32	0.42	0.50	0.28	0.30	0.30	0.37*
	投与 4 週	0.12	0.15	0.16	0.36**	0.23	0.29	0.33*	0.43*
	投与 13 週	0.15	0.28	0.15	0.17	0.23	0.28	0.21	0.31
下垂体 LH (μ g/組織)	投与 2 週	4.91	5.64*	5.94*	7.62***	0.47	0.81	1.15**	1.00*
	投与 4 週	4.26	5.64**	5.98**	7.68***	0.64	0.87	1.13*	1.35***
	投与 13 週	4.45	4.70	5.15	5.82*	0.84	0.89	0.95	1.00

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$ (分散分析及び最小有意差法)

表 52 *In vitro* における hCG 刺激による精巣テストステロン産生能 (pg/mg/7 時間)

動物種		ラット				マウス			
投与量 (ppm)		0	700	2,000	6,000	0	1,000	5,000	10,000
投与 2 週	-hCG	19.6	20.5	26.3	56.9*	115	173	76.6	228
	+hCG	49.8	80.3	139 [§]	118*	509	466	619	732
投与 4 週	-hCG	14.3	14.7	17.1	27.8**	274	367	338	315
	+hCG	38.5	44.3	66.6*	81.3**	1060	1,330	1,010	1,060
投与 13 週	-hCG	13.2	14.4	15.9	21.3	163	180	114	156
	+hCG	39.5	64.2 [§]	61.1 [§]	70.5*	986	1,270	541	832

[§] : $0.05 < p \leq 0.06$, * : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$, (F 検定及び Student の t 検定、Aspin-Welch の t 検定又は Cochran の t 検定)

表 53 ラット及びマウスにおける精巢の LH/hCG 受容体の hCG 総結合能
(B_{max} : f mol/mg 組織) 及び解離定数 (Kd : pM)

動物種	ラット				マウス				
	投与量(ppm)	0	700	2,000	6,000	0	1,000	5,000	10,000
投与 2 週	B_{max}	0.021	0.021	0.027	0.019	0.010	0.013*	0.016	0.020
	Kd	12	10	13	9.7	3.6	3.3	5.3*	5.2*
投与 4 週	B_{max}	0.045	0.038	0.034	0.033	0.014	0.013	0.018	0.022
	Kd	20	18	19	20	5.5	6.0	6.8	7.8*
投与 13 週	B_{max}	0.025	0.034	0.038	0.027	0.031	0.036	0.059	0.049
	Kd	11	13	14	11	8.4	11	16	14*

* : $p < 0.05$ (t 検定)

③ ラット及びマウスのアンドロゲン受容体 (AR) に対する親和性

プロシミドンの長期間投与により、ラットで血清中テストステロン及び LH 濃度が上昇し、ゴナドトロピン過剰が引き起こされた。これらのホルモンの変化は、視床下部及び下垂体又はそのいずれかにおけるアンドロゲンの負のフィードバックを競合的に抑制する抗アンドロゲン剤の投与によって誘発されることが知られている。そこで本試験では、SD ラット及び ICR マウスを用いて、プロシミドン及びその関連化合物 (代謝/分解物及び抗アンドロゲン剤) の、腹側前立腺中の AR への結合親和性について検討された。

その結果、去勢したラット及びマウスの腹側前立腺から得たサイトゾール中の AR は、ジヒドロテストステロン (DHT) に対して高い特異性と強い親和性を有することが示された。各被験物質の相対結合親和性は表 54 に示されている。プロシミドン及び分解物 B はラット及びマウス (分解物 B では検査せず) の前立腺サイトゾール中の AR に対し、弱いながらもフルタミドと同等の親和性を示した。(参照 4)

表 54 前立腺 AR における各被験物質の相対結合親和性

被験物質	相対結合親和性 ^a	
	ラット	マウス
非標識 DHT	100	100
酢酸シプロテロン(ステロイド性抗アンドロゲン剤)	14.2	10.0
フルタミド(非ステロイド性抗アンドロゲン剤)	0.058	0.092
プロシミドン	0.065	0.070
分解物 B	0.050	-
代謝/分解物 G	<0.0001	-
代謝/分解物 L	<0.0001	-

^a : ³H 標識 DHT の特異的結合を 50%抑制する濃度において、非標識 DHT の活性を 100 とした場合の各被験物質の相対活性比 (%)。

- : 検査せず。

④ サルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

カニクイザル (一群雄 5 匹) にプロシミドンを 13 週間強制経口 (原体: 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日) 投与して、雄ラットの精巣間細胞腫の発現と関連して変動すると考えられるホルモン等をパラメータとし、主に精子形成に及ぼす影響について検討された。

全投与群において、摂餌量の減少を伴わない体重の僅かな減少が認められた。投与開始後 4、8 及び 13 週に実施された精子検査では、射出精液量及び精子数に投与に関連した変化はみられなかった。投与期間中週 1 回測定された血清中テストステロン及び LH 濃度にも検体投与の影響は認められなかった。精巣上体、前立腺、精囊及び精巣の重量に変化はみられず、病理学的検査においても悪影響は認められなかった。(参照 4)

発生機序検討試験の結果、プロシミドンはアンドロゲン受容体 (AR) への結合性を有し、血中ホルモンの不均衡 (LH の増加) を惹起することが明らかにされ、LH の持続的な刺激によりラットにおいて精巣間細胞腫が発現したと考えられた。

(2) 催奇形性種差検討試験

① 催奇形性の詳細検討

プロシミドンによる雌性化 (肛門生殖突起間距離の短縮及び尿道下裂等) に種差があることが示唆されたため、種差の有無を詳細に検討する目的で、ラット、ウサギ及びサルを用いた一連の試験が実施された。

a. ラットの雄外生殖器に対する最小毒性量検討試験

SD ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 6~19 日にプロシミドンを強制経口 (原体: 0、37.5 及び 62.5 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与し、自然分娩させて離乳時 (生後 21 日) まで哺育させた。雄児動物については、生後 56 日まで観察された。

妊娠ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータは表 55 に、各投与群で認められた毒性所見は表 56 に示されている。

37.5 mg/kg 体重/日以上投与群の離乳後の F₁ 雄において、尿道下裂等の外生殖器の異常が認められた。尿道下裂の発現頻度は、37.5 及び 62.5 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 14/122 及び 55/135 であった。先に実施された繁殖試験 [12. (2)] 及び発生毒性試験 [12. (4)] の両試験において、12.5 mg/kg 体重/日投与群の児動物には尿道下裂は認められなかったが、肛門生殖器間距離短縮が認められたことから、雄児動物の外生殖器に対する影響の最小毒性量は 12.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4)

表 55 妊娠ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータ

測定日	妊娠 6 日		妊娠 19 日	
投与群(mg/kg 体重/日)	37.5	62.5	37.5	62.5
C _{max} (µg/mL)	3.11	3.91	4.01	4.43
T _{max} (hr)	2	2	4	2
AUC ₂₋₂₄ (hr · µg/mL)	33.0	45.7	38.0	35.7

表 56 各投与群で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物(哺育児)	離乳後雄児動物
62.5 mg/kg 体重/日		毒性所見なし	・精巣小型
37.5 mg/kg 体重/日 以上	・体重増加抑制 ^a		・陰茎形態異常 ・包皮未分離 ・精巣未下降 ・尿道下裂

^a: 62.5 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 12 及び 20 日、37.5 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 12 日

b. ウサギにおける雌性化検討試験

NZW ウサギ（一群雌 22～26 匹）を用いて、外生殖器の分化の臨界期を含む期間である妊娠 6～28 日（人工授精当日を妊娠 0 日とした）に、プロシミドンを強制経口（原体：0 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して、雄胎児の外生殖器発生に及ぼす影響について検討された。

検体投与の影響として認められたのは母動物の摂餌量の低値のみであり、胎児の観察では、肛門-生殖突起間距離、生殖結節境界-生殖突起間距離、亀頭層直径、亀頭層開放間距離及び亀頭層開放率のいずれの検査項目においても、対照群と検体投与群との間に差はみられなかった。（参照 4）

c. サルの雄胎児の外生殖器発生に及ぼす影響に関する試験

カニクイザル（一群雌 16 匹）を用いて、外生殖器の分化の臨界期を含む期間である妊娠 20～99 日（3 日間の交配期間の第 2 日目を妊娠 0 日とした）に、プロシミドンを強制経口（原体：0 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して、雄胎児の外生殖器発生に及ぼす影響について検討された。

母動物及び胎児に検体投与に関連した異常はみられず、胎児の肛門生殖突起間距離にも対照群と投与群の間で統計学的な有意差は認められなかった。

なお、本試験に先立ち、カニクイザル（一群雌 4 匹）の妊娠 20～99 日にプロシミドンを強制経口（原体：62.5 及び 125 mg/kg 体重/日）投与して、用量設定試験が実施されており、いずれの投与群でも母動物及び胎児に悪影響は認められなかった。用量設定試験における妊娠サルの血漿中薬物動態学的パラメータは表

57に示されている。(参照4、6)

表 57 妊娠サルの血漿中薬物動態学的パラメータ

測定日	妊娠 20 日		妊娠 99 日	
投与群(mg/kg 体重/日)	62.5	125	62.5	125
C _{max} (µg/mL)	0.45	0.96	1.2	1.2
T _{max} (hr)	3.3	2.7	3.3	3.3
AUC(hr · µg /mL)	7.1	12.8	19.9	20.8

以上の催奇形性の詳細検討 [14. (1)① a~c] において、ラットに尿道下裂が発現する用量である 125 mg/kg 体重/日をウサギ及びサルの器官形成期に投与したところ、ウサギ及びサルの胎児には外生殖器に対する影響はみられなかった。

② 抗アンドロゲン受容体作用

a. ラット及びヒトのアンドロゲン受容体 (AR) を用いた *in vitro* アッセイ

ラットにおいて認められた生殖器形態異常 (雌性化) の発現機序はプロシミドンの抗アンドロゲン作用に基づくものと考えられるが、ラットとマウスの AR に対する親和性はほぼ同程度であった [14. (1)③]。本試験では、プロシミドン及びその代謝物のヒトの AR に対する作用について検討するため、ヒト又はラットの AR を用いたレポーター遺伝子アッセイ及び蛍光偏光法に基づく競合的リガンド結合アッセイが実施された。

ラット及びヒトの AR を用いた *in vitro* アッセイにおける相対 IC₅₀ 値は表 58 に示されている。

ラット及びヒト AR を用いたレポーター遺伝子アッセイにおいて、プロシミドンは明らかな抗アンドロゲン活性を示し、IC₅₀ はラット AR で 310 nM、ヒト AR で 290 nM であった。プロシミドン、代謝物 C、G 及び H/I は、ラット及びヒト AR でほぼ同程度の抗アンドロゲン活性を示した。

ラット AR を用いた競合的リガンド結合アッセイにおいて、プロシミドンは用量依存的な AR 結合活性を示し、IC₅₀ は 12 µM であった。(参照 4)

表 58 ラット及びヒトの AR を用いた *in vitro* アッセイにおける相対 IC₅₀ 値^a

被験物質	レポーター遺伝子アッセイ		AR 結合アッセイ
	ラット AR	ヒト AR	ラット AR
ジヒドロテストステロン(DHT)	/	/	0.003
ヒドロキシフルタミド(HFL)	0.017	0.015	0.048
フルタミド	1.1	0.8	0.9
プロシミドン	1.0	1.0	1.0
C	11.0	8.3	2.2
D	-	-	-
G	4.5	4.1	8.3
H/I	13.2	12.1	18.9
J/K	-	-	-
C のグルクロン酸抱合体	-	-	-

^a: プロシミドンの IC₅₀ 値を 1.0 とした相対 IC₅₀ 値。

/: 検査せず、 -: 測定できず。

本試験結果並びにラット及びマウスの AR を用いた試験[14. (1)③]の結果から、プロシミドンの AR に対する作用に顕著な種差はないと推察された。

③ 薬物動態における種差の検討

ラットにおいて認められた生殖器の形態異常（雌性化）の作用点と考えられる AR に対する作用には顕著な種差は認められなかったことから、種差の要因として、雌性化を惹起する原因物質に量的な差異が生じている可能性が考えられた。そこで、プロシミドンの薬物動態における種差を検討するために、各種試験が実施された。

a. プロシミドン及びその代謝物（イミド環閉環体及び開環体）の相互変換

a-1. 代謝物 C の雌ラットにおける代謝試験

SD ラット（雌一群 3 匹）に ¹⁴C-代謝物 C（イミド環閉環体）を 62.5 mg/kg 体重で単回皮下投与し、投与 6 時間後に血液及び組織を採取して、イミド環開環体である代謝物 H/I への変換の可能性について検討された。

血漿及び組織中代謝物濃度並びに代謝物 C から代謝物 H/I への非変換率は表 59 に示されている。

血漿中では未変化の C は僅かであり、代謝物 D 及び H/I が主要成分として検出されたが、組織中では主として未変化の C が検出された。血漿及び組織中の C は H/I に変換し、組織中での非変換率は血漿中より高かった。（参照 4）

表 59 血漿及び組織中代謝物濃度 (µg/g)^a並びに代謝物 C から代謝物 H/I への非変換率^b

試料	総放射能濃度	C	代謝物				抽出残渣	代謝物 C から代謝物 H/I への非変換率
			D	H/I	J/K	未同定合計		
血漿	30.1	2.90	7.34	12.9	2.26	3.08	1.62	0.18
肝臓	50.6	33.8	3.00	6.04	1.39	1.37	5.03	0.85
腎臓	54.4	20.9	15.1	6.17	2.78	2.62	6.79	0.77
心臓	26.0	18.0	1.34	3.29	0.33	0.45	2.65	0.83
肺	28.2	16.8	4.17	3.17	0.61	0.67	2.79	0.84
脾臓	15.6	11.0	0.50	2.26	0.20	0.25	1.37	0.85
卵巣	24.2	16.8	1.80	3.08	0.51	0.59	1.43	0.84

^a: 代謝物 C 相当量

^b: 代謝物 C 量 / (代謝物 C 量+代謝物 H/I 量)

a-2. 代謝物 H/I の雌ラットにおける代謝試験

SD ラット (雌一群 3 匹) に ¹⁴C-代謝物 H/I (イミド環開環体) を 62.5 mg/kg 体重で単回皮下投与し、投与 1、2 及び 4 時間後に血液及び組織を採取して、代謝物 C (イミド環閉環体) への変換の可能性について検討された。

投与 4 時間後における血漿及び組織中代謝物濃度並びに代謝物 H/I から代謝物 C への変換率は表 60 に示されている。

血漿中では主として未変化の H/I が検出されたが、組織中では主として代謝物 C が検出された。血漿及び組織中の H/I は C に変換し、組織中での変換率は血漿中より高かった。(参照 4)

表 60 血漿及び組織中代謝物濃度 (µg/g)^a並びに代謝物 H/I から代謝物 C への変換率^b

試料	総放射能濃度	H/I	代謝物				抽出残渣	代謝物 H/I から代謝物 C への変換率
			C	D	J/K	未同定合計		
血漿	32.9	12.8	0.58	2.73	2.95	4.18	9.65	0.04
肝臓	33.0	1.99	16.4	5.09	2.88	0.60	6.09	0.89
腎臓	41.3	5.39	12.7	10.4	3.78	1.32	7.80	0.70
心臓	16.4	2.12	11.2	0.76	0.24	0.41	1.68	0.84
肺	18.1	2.04	10.1	2.10	0.65	0.86	2.34	0.83
脾臓	11.1	0.42	6.56	1.37	0.69	0.85	1.24	0.94
卵巣	16.6	0.51	10.6	2.00	0.66	0.30	2.52	0.95

^a: 代謝物 H/I 相当量

^b: 代謝物 C 量 / (代謝物 C 量+代謝物 H/I 量)

a-3. プロシミドン及び代謝物 C の pH 条件下における変換

[phe-¹⁴C]プロシミドン又は ¹⁴C-代謝物 C のアセトニトリル溶液を、pH 2.0 (塩酸溶液)、pH 4.0 (酢酸緩衝液)、pH 6.8 及び 7.4 (リン酸緩衝液)、pH 8.0 (Tris-HCl 緩衝液) 並びに pH 11.0 (水酸化ナトリウム水溶液) の各試験液に加えて、室温で 16 時間インキュベートして、反応液が分析された。

各 pH 条件下におけるプロシミドン及び代謝物の組成比率は表 61 に示されている。プロシミドンから G、及び C から H/I への変換は pH に依存しており、酸性条件下ではプロシミドン及び C (イミド環閉環体) は安定であったが、アルカリ条件下では、それぞれ G 及び H/I (イミド環開環体) へ変換された。(参照 4)

表 61 各 pH 条件下におけるプロシミドン及び代謝物の組成比率 (%)

pH	2.0	4.0	6.8	7.4	8.0	11.0
プロシミドン	99.2	98.0	96.1	90.8	84.3	3.8
G	0.8	2.0	3.9	9.2	15.7	96.2
C	98.7	98.0	86.3	64.2	34.7	1.5
H/I	1.3	2.0	13.7	35.8	65.3	98.5

以上のプロシミドン及びその代謝物の相互変換試験 [14. (2) ③ a. a-1~a-3] の結果から、プロシミドン及びイミド環を有する代謝物 (C 及び D) とそれらに関連する環状イミドが開環した代謝物 (G、H/I 及び J/K) は、ラット体内で非酵素的に相互変換することが考えられた。

b. 単回投与時の薬物動態及び排泄試験

b-1. ラット

SD ラット (一群雌 4 匹) に [phe-¹⁴C]プロシミドンを 37.5、62.5、125、250 及び 500 mg/kg 体重で単回強制経口投与して、血中濃度推移、代謝及び排泄について検討された。

雌ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータは表 62 に、尿及び糞中代謝物は表 63、尿及び糞中排泄率は表 64 に示されている。

血漿中放射能濃度は投与 8~24 時間後に C_{max} に達し、投与 120 時間後には C_{max} 値の 0.9%~1.5% に減少した。T_{1/2} は 14.6~18.3 時間で、投与量による差はみられなかった。

T_{max} における血漿中では、主にプロシミドン (2.57~15.7 µg/mL)、代謝物 C (3.11~19.0 µg/mL) 及び H/I (2.80~16.7 µg/mL) が検出された。尿中にプロシミドンは検出されず、主要代謝物は J/K であった。糞中の主要代謝物は C であり、投与量の増加に伴ってプロシミドンの割合が増加した。

いずれの投与群においても投与放射能は主に尿中に排泄された。250 及び 500 mg/kg 体重投与群では糞中排泄率が増加し、未吸収のプロシミドンが糞中に排泄

されたと考えられた。

プロシミドンの雌ラットにおける主要代謝経路は、①シクロプロパン環メチル基の水酸化によるヒドロキシメチル誘導体の生成、②アミド結合の開裂と推定された。(参照 4、12)

表 62 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	37.5	62.5	125	250	500
T _{max} (hr)	8	12	24	24	24
C _{max} (μg/mL)	11.5	16.4	30.1	35.7	50.3
T _{1/2} (hr) ^a	18.3	15.6	16.3	15.9	14.6
AUC ₀₋₂₄ (hr・μg/mL)	220	325	543	530	723
AUC ₀₋₁₂₀ (hr・μg/mL)	450	574	1,110	1,390	2,320
AUC _{0-∞} (hr・μg/mL)	454	578	1,120	1,400	2,330

^a: T_{max} から投与 120 時間後までのデータに基づいて算出。

表 63 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	37.5		62.5		125		250		500	
	尿 ^a	糞 ^a	尿 ^a	糞 ^a	尿 ^a	糞 ^a	尿 ^a	糞 ^a	尿 ^b	糞 ^b
プロシミドン	-	1.5	-	1.2	-	6.0	-	18.1	-	44.5
C	-	2.7	-	2.3	-	1.8	-	0.7	-	0.3
D	5.6	0.1	10.2	0.1	5.3	0.0	12.5	-	13.3	-
H/I	4.3	0.1	4.8	0.1	5.1	0.2	3.3	-	2.4	-
J/K	56.9	-	51.4	-	49.4	-	34.9	-	23.2	-
水酸化体(C及びH/I)のグルクロン酸抱合体	5.7	-	5.2	-	5.5	-	4.2	-	3.2	-
未同定合計	2.5	0.1	2.3	0.3	2.0	0.2	1.0	0.1	0.6	-
抽出残渣	-	6.1	-	5.8	-	4.4	-	3.0	-	2.8

^a: 投与後 48 時間で得られた試料、^b: 投与後 72 時間で得られた試料、-: 検出されず。

表 64 投与後 120 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	37.5	62.5	125	250	500
尿	83.4	83.6	81.2	66.7	46.5
糞	11.5	11.3	14.7	28.6	48.7
カーカス	0.3	0.5	0.5	0.5	0.3
合計	95.2	95.4	96.4	95.7	95.4

b-2. ウサギ

NZW ウサギ (一群雌 3 匹) に [phe-¹⁴C] プロシミドンを 62.5、125、250 及び 500 mg/kg 体重で単回強制経口投与して、血中濃度推移、代謝及び排泄について

検討された。

雌ウサギにおける血漿中薬物動態学的パラメータは表 65 に、尿及び糞中代謝物は表 66 に、尿及び糞中排泄率は表 67 に示されている。

血漿中放射能濃度は投与 1~4 時間後に C_{max} に達し、投与 120 時間後には C_{max} 値の 0.3%~1.3% に減少した。

T_{max} における血漿中では、プロシミドンはほとんど検出されず、主要代謝物として水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体 (6.97~17.8 $\mu\text{g/mL}$)、J/K (4.08~16.5 $\mu\text{g/mL}$) 及び D (4.68~7.53 $\mu\text{g/mL}$) が検出された。尿中にプロシミドンは検出されず、主要代謝物は水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体であった。糞中では主としてプロシミドンが検出された。

いずれの投与群においても投与放射能は主に尿中に排泄された。高用量では糞中排泄率が増加し、未吸収のプロシミドンが糞中に排泄されたと考えられた。

プロシミドンの雌ウサギにおける主要代謝経路は、①シクロプロパン環メチル基の水酸化によるヒドロキシメチル誘導体の生成、並びにそれに続く酸化によるカルボン酸誘導体の生成及びグルクロン酸抱合体化、②アミド結合の開裂と推定された。(参照 4)

表 65 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	62.5	125	250	500
T_{max} (hr)	1	1	1	4
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	19.4	30.0	37.2	50.4
$T_{1/2}$ (hr)	T_{max} ~48 hr	7.0	6.9	7.6
	48~120 hr	64.1	47.9	53.4
AUC ₀₋₁₂₀ (hr · $\mu\text{g/mL}$)	180	251	457	1,240
AUC _{0-∞} (hr · $\mu\text{g/mL}$)	189	258	474	1,260

^a: T_{max} から投与 120 時間後までのデータに基づいて算出。

表 66 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	62.5		125		250		500	
	尿 ^a	糞 ^a	尿 ^a	糞 ^a	尿 ^a	糞 ^a	尿 ^b	糞 ^b
プロシミドン	-	2.0	-	13.5	-	19.2	-	31.6
C	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0
H/I	-	-	-	-	-	-	-	0.0
J/K	9.8	-	8.5	-	5.8	-	6.7	-
水酸化体(C及びH/I)のグルクロン酸抱合体	77.8	-	71.7	-	68.3	-	56.8	-
未同定代謝物	-	0.1	-	-	-	-	-	-
抽出残渣	-	0.8	-	2.0	-	2.6	-	2.7

a: 投与後 48 時間で得られた試料、b: 投与後 72 時間で得られた試料、-: 検出されず。

表 67 投与後 120 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	62.5	125	250	500
尿	92.8	81.2	75.0	64.1
糞	3.7	15.8	22.1	34.8
合計	96.6	97.0	97.1	98.9

b-3. サル

カニクイザル (一群雌 3 匹) に [phe-¹⁴C] プロシミドンを 62.5、125、250 及び 500 mg/kg 体重で単回強制経口投与して、血中濃度推移、代謝及び排泄について検討された。

雌ザルにおける血漿中薬物動態学的パラメータは表 68 に、尿及び糞中代謝物は表 69、尿及び糞中排泄率は表 70 に示されている。

血漿中放射能濃度は投与 4~10 時間後に C_{max} に達し、投与 120 時間後で C_{max} 値の 18.9%~44.0% に減少した。

T_{max} における血漿中の主要成分はプロシミドン (1.71~3.60 µg/mL) であり、代謝物として C、D、G、H/I 及び J/K が検出されたが、投与 72 時間後にはプロシミドン及びその代謝物は検出されなかった。尿中では、主要代謝物として水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体が検出され、プロシミドンは極微量であった。糞中では主としてプロシミドンが検出された。

尿及び糞中に排泄され、高用量では未変化体の糞中排泄率が増加した。(参照 4)

表 68 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	62.5	125	250	500
T _{max} (hr)	10	6	10	4
C _{max} (μg/mL)	5.92	4.43	8.76	8.69
T _{1/2} (hr)	81.7	78.9	58.5	84.5
AUC ₀₋₂₄ (hr・μg/mL)	112	93.5	166	146
AUC ₀₋₁₂₀ (hr・μg/mL)	295	378	563	523
AUC _{0-∞} (hr・μg/mL)	427	600	754	836

表 69 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	62.5		125		250		500	
	尿 ^a	糞 ^a	尿 ^a	糞 ^a	尿 ^b	糞 ^a	尿 ^b	糞 ^a
プロシミドン	0.48	33.0	0.26	60.7	0.21	68.3	0.10	83.3
G	0.27	0.30	0.13	0.24	0.08	0.39	0.05	0.22
C 及び D	5.70	4.06	3.27	0.77	1.25	0.88	0.57	0.93
I 及び K	1.37	0.49	0.51	0.23	0.27	0.19	0.14	0.19
H	4.18	0.31	0.52	0.10	0.20	0.06	0.23	0.07
J	3.08	0.37	1.97	0.06	1.13	0.03	0.50	0.04
水酸化体(C 及び H/I)のグルクロン酸抱合体	36.9	-	25.6	-	18.1	-	6.28	-
その他合計	0.04	0.24	0.02	0.09	0.00	0.10	0.00	0.17

^a: 投与後 72 時間で得られた試料、^b: 投与後 48 時間で得られた試料、-: 検出されず。

表 70 投与後 72 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	62.5	125	250	500
尿 ^a	52.0	32.2	25.6	9.5
糞	40.8	64.1	71.7	86.6
合計	92.8	96.3	97.3	96.1

^a: ケージ洗浄液を含む。

以上の単回経口投与による薬物動態試験 [14. (2) ③ b. b-1~b-3] の結果、プロシミドン及び代謝物 G の合計の血漿中放射能濃度はラットで最も高かった。ラットではカルボン酸体 (J/K) が尿中主要代謝物であったが、ウサギ及びサルでは水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体が尿中主要代謝物であった。

c. 反復投与時の薬物動態及び排泄試験

c-1. ラット

SD ラット (一群雌 4 匹) に [phe-¹⁴C] プロシミドンを 14 日間反復強制経口 (原体: 37.5、62.5、125 及び 250 mg/kg 体重/日) 投与して、血中濃度推移、代謝

及び排泄について検討された。

雌ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータは表 71 に、血漿中主要代謝物濃度の最高値は表 72 に、尿及び糞中代謝物は表 73 に、尿及び糞中排泄率は表 74 に示されている。

代謝パターンに投与回数による有意な差は認められなかった。血漿中では水酸化体 (C 及び H/I)、尿中ではカルボン酸体 (D 及び J/K)、糞中ではプロシミドンが主要成分として検出された。(参照 4)

表 71 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	37.5	62.5	125	250	
T _{max} (hr)	8	8	8	8	
C _{max} (µg/mL)	17.7	24.8	47.0	68.3	
T _{1/2} (hr)	T _{max} ~24 hr	7.0	8.1	6.2	6.6
	72~120 hr	15.0	22.6	18.9	40.3
AUC ₂₋₂₄ (hr · µg/mL)	269	369	689	1,040	
AUC _{0-∞} (hr · µg/mL)	498	599	1,110	1,590	

表 72 血漿中主要代謝物濃度の最高値 (µg/mL)

投与量 (mg/kg 体重/日)	代謝物	投与回数				
		1	3	7	10	14
37.5	プロシミドン+G (D を含む)	5.40 (2)	1.76 (4)	2.73 (4)	2.19 (4)	2.57 (4)
	水酸化体(C 及び H/I)	7.26 (8)	9.87 (8)	12.6 (8)	11.5 (8)	13.1 (8)
62.5	プロシミドン+G (D を含む)	7.76 (4)	2.85 (4)	7.15 (4)	5.47 (4)	2.60 (8)
	水酸化体(C 及び H/I)	11.4 (24)	15.7 (8)	21.6 (8)	19.3 (8)	17.6 (8)
125	プロシミドン+G	11.9 (8)	5.42 (2)	8.03 (2)	6.70 (2)	6.44 (4)
	水酸化体(C 及び H/I)	24.5 (24)	32.6 (4)	32.4 (4)	30.2 (8)	36.0 (8)
250	プロシミドン+G	13.5 (8)	8.99 (2)	10.9 (2)	7.72 (2)	5.11 (2)
	水酸化体(C 及び H/I)	31.4 (24)	47.5 (8)	51.9 (8)	46.6 (8)	52.9 (8)

注) 括弧内の数値は最高値が認められた時間 (hr)

表 73 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	37.5		62.5		125		250	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
試料 ^a								
プロシミドン	-	0.4	-	0.1	-	5.3	-	25.8
D	9.4	0.9	13.2	1.6	14.8	0.5	19.2	0.3
C	-	1.2	-	3.0	-	0.6	-	0.9
H/I	3.7	0.5	4.9	0.7	2.7	0.2	0.2	0.1
J/K	54.8	-	43.4	-	51.8	-	34.1	-
水酸化体(C及びH/I) のグルクロン酸抱合 体	5.3	-	6.7	-	4.6	-	4.9	-
未同定合計	2.2	1.5	3.2	1.6	0.9	0.6	-	0.2
抽出残渣	-	9.4	-	10.5	-	8.3	-	6.8

^a: 最終投与後 24 時間で得られた試料、-: 定量せず。

表 74 最終投与後 120 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	37.5	62.5	125	250
尿	80.5	76.9	79.1	60.9
糞	14.6	18.4	16.2	34.7
カーカス	0.3	0.2	0.2	0.1
合計	95.4	95.4	95.4	95.7

c-2. サル

カニクイザル (一群雌 3 匹) に [phe-¹⁴C] プロシミドンを 14 日間反復強制経口 (原体: 62.5、125、250 及び 500 mg/kg 体重/日) 投与して、血中濃度推移、代謝及び排泄について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 75 に、血漿中主要代謝物濃度の最高値は表 76 に、尿及び糞中代謝物は表 77 に、尿及び糞中排泄率は表 78 に示されている。

投与回数による代謝プロファイルの変化は認められなかった。血漿中の主要成分はプロシミドンであり、代謝物として G、C、D、H/I 及び J/K が検出された。尿中の主要代謝物は水酸化体 (C 及び H/I) 及びこれらのグルクロン酸抱合体であり、糞中ではプロシミドンが主要成分として検出された。(参照 4)

表 75 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	62.5	125	250	500
T _{max} (hr)	2	2	2	2
C _{max} (μg/mL)	15.1	26.9	30.0	46.9
T _{1/2} (hr)	58.3	62.0	61.3	60.1
AUC ₂₋₂₄ (hr・μg/mL)	300	581	624	945
AUC _{2-∞} (hr・μg/mL)	1,290	2,200	2,710	4,170

表 76 血漿中主要代謝物濃度の最高値 (μg/mL)

投与量 (mg/kg 体重/日)	代謝物	投与回数				
		1	3	7	10	14
62.5	プロシミドン+G	1.99 (2)	3.03 (4)	4.88 (2)	6.29 (2)	3.72 (2)
	水酸化体(C 及び H/I) (D 又は K を含む)	0.574 (8)	0.362 (2)	0.949 (4)	0.753 (4)	1.71 (2)
125	プロシミドン+G	4.49 (4)	6.12 (2)	7.23 (2)	6.11 (2)	6.65 (4)
	水酸化体(C 及び H/I) (D 又は K を含む)	1.34 (2)	2.39 (4)	3.19 (8)	2.56 (4)	4.43 (2)
250	プロシミドン+G	3.90 (2)	8.35 (2)	9.05 (2)	11.7 (4)	6.89 (2)
	水酸化体(C 及び H/I) (D 又は K を含む)	0.399 (8)	2.10 (4)	2.33 (4)	4.21 (2)	2.62 (2)
500	プロシミドン+G	6.70 (8)	8.20 (2)	14.4 (4)	11.4 (4)	11.7 (4)
	水酸化体(C 及び H/I) (D 又は K を含む)	0.871 (24)	3.22 (8)	4.91 (8)	4.39 (4)	4.67 (2)

注) 括弧内の数値は最高値が認められた時間 (hr)

表 77 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	62.5		125		250		500	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
試料 ^a								
プロシミドン	1.6	89.8	1.0	93.5	2.3	95.8	0.9	96.3
G	1.2	0.6	1.1	0.7	1.3	0.4	1.3	0.4
C 及び D	25.3	3.0	17.8	2.1	20.3	2.1	14.3	1.1
I 及び K	9.5	0.6	9.1	0.6	4.0	0.3	3.2	0.2
H	48.6	0.8	33.8	0.6	20.9	0.3	14.3	0.2
J	4.8	0.4	6.4	0.2	5.5	0.0	5.1	0.1
水酸化体(C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体	8.9	0.6	30.5	0.3	45.5	0.1	59.9	0.2
その他	0.0	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1
抽出残渣	-	4.1	-	1.9	-	0.9	-	1.4

^a: 最終投与後 24 時間で得られた試料、-: 定量せず。

表 78 最終投与後 72 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	62.5	125	250	500
尿 ^a	38.6	25.3	19.1	17.8
糞	55.0	69.8	72.1	78.1
合計	93.6	95.1	91.2	96.0

^a: ケージ洗浄液を含む。

ラット及びサルを用いた反復経口投与試験 [14. (2) c. c-1, c-2] において、プロシミドン+G の C_{max} は、投与 1 回ではサルよりラットで高かったが、反復投与によりその差は減少し、投与 3 回以降の C_{max} はラット及びサルで同程度の値であった。一方、水酸化体 (C 及び H/I) では顕著な種差が認められ、いずれの投与群においてもラットにおける水酸化体の C_{max} はサルより高い値を示した。

d. 胎盤透過性試験

プロシミドンの催奇形作用の種差の要因として、その原因物質に量的な差異が生じている可能性が考えられたため、薬物動態における種差検討の一環として、ラット、ウサギ及びサルを用いて胎盤透過性について調べられた。

d-1. ラット (単回経口投与) ①

SD ラット (一群雌 3 匹) の妊娠 17 日に [phe-¹⁴C] プロシミドンを 125 mg/kg 体重で強制経口投与し、投与 6 及び 24 時間後に血液を採取後、肝臓、腎臓、羊水、胎児及び胎盤を摘出し、胎児の血液、脳、心臓、肺、肝臓及び腎臓を採取して、組織分布及び代謝物同定・定量試験が実施された。

組織中放射能濃度及び代謝物濃度は表 79 に示されている。

全組織において、投与 24 時間後の放射能濃度は 6 時間後における濃度より高かった。胎児の組織中放射能濃度は、母体血漿中濃度と同程度又はそれより低く、胎児組織への放射能移行比 (組織中濃度/母体血漿中濃度) は 0.4~0.8 であった。

投与 6 時間後において、母体血漿中の主要代謝物は G/D であり、羊水では G/D 及び H/I、胎児血漿ではプロシミドン、G/D 及び H/I が主として検出され、24 時間後にはいずれにおいても H/I が増加した。母体の肝臓及び腎臓、胎盤、胎児全身、胎児の心臓、肺、肝臓及び腎臓では、投与 6 時間後にはプロシミドンが、24 時間後には代謝物 C が主として検出された。(参照 4)

表 79 組織中放射能濃度及び代謝物濃度 (µg/g)

組織		組織中放射能濃度	プロシ ミドン	代謝物						抽出 残渣
				G/D	C	H/I	J/K	抱合体 ^a	未同定 合計	
母体 血漿	6時間後	18.3	2.58	11.4	0.15	3.45	-	-	-	0.71
	24時間後	27.6	2.72	4.49	1.11	16.8	-	-	0.76	1.71
母体 肝臓	6時間後	52.6	39.5	0.44	10.6	-	-	-	-	2.05
	24時間後	55.9	13.2	1.58	34.0	1.59	0.55	0.85	-	4.08
母体 腎臓	6時間後	31.7	20.4	1.86	6.32	-	0.11	-	-	2.91
	24時間後	59.2	7.22	12.2	24.4	2.10	2.77	1.10	-	9.47
羊水	6時間後	2.56	0.28	1.11	-	1.17	-	-	-	-
	24時間後	7.10	-	0.29	0.09	5.62	-	0.14	0.97	-
胎盤	6時間後	18.4	14.4	0.13	3.51	-	-	-	-	0.37
	24時間後	22.3	5.60	-	14.2	0.97	0.06	0.38	-	1.09
胎児 全身	6時間後	10.0	7.08	0.02	2.50	-	-	-	-	0.42
	24時間後	16.3	2.94	-	10.6	0.98	-	0.19	-	1.51
胎児 血漿	6時間後	11.4	5.75	2.48	0.03	2.90	-	-	-	0.22
	24時間後	21.1	2.86	0.39	1.77	13.7	-	0.24	1.48	0.66
胎児 心臓	6時間後	11.1	7.26	-	2.61	-	-	-	-	1.21
	24時間後	15.3	2.51	-	11.0	0.46	-	-	-	1.36
胎児 肺	6時間後	9.96	6.84	-	2.33	-	-	-	-	0.80
	24時間後	13.2	2.25	-	9.35	0.79	-	-	-	0.82
胎児 肝臓	6時間後	14.2	10.6	0.07	3.30	0.02	-	-	-	0.18
	24時間後	16.4	3.52	-	10.4	1.92	-	-	0.02	0.59
胎児 腎臓	6時間後	9.45	6.58	-	2.11	0.10	-	-	-	0.66
	24時間後	15.5	2.24	-	9.52	1.79	0.19	0.25	0.04	1.51

^a: 水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体、-: 測定せず。

d-2. ラット (単回経口投与) ②

プロシミドンのラットにおける胎盤透過性試験 [14. (2)③ d. d-1] において、母動物及び胎児の血漿中では代謝物 C より H/I の割合が高く、組織中では代謝物 H/I より C の割合が高かった。組織中の pH は血漿より低いことが知られており、pH の違いによってこれらの代謝物の割合の違いが生じているものと推察された。In vitro 試験により、水酸化体 (C 及び H/I) の割合が pH 条件に依存して変化することが確認された [14. (2)③ a. a-3] ため、本試験は、血漿中の pH の違いによる代謝物の割合を検証する目的で実施された。

SD ラット (一群雌 3 匹) の妊娠 17 日に [phe-¹⁴C] プロシミドンを 125 mg/kg 体重で強制経口投与し、投与 6 及び 24 時間後に血液を採取後、肝臓、腎臓、羊水胎盤及び胎児を摘出して、組織分布及び代謝物同定・定量試験が実施された。母体の血漿中放射能の分析に際しては、pH 調整しない場合 (pH 7.4) と調整し

た場合 (pH 4.8) に分けて抽出分析された。

組織中放射能濃度及び代謝物濃度は表 80 に示されている。

pH 調整をしない母体血漿及び各組織における放射能濃度及び代謝物については、前述の試験 [14. (2)③ d. d-1] とほぼ同じ結果が得られた。一方、母体血漿を酸性条件で抽出分析した場合には、代謝物 H/I (開環体) が減少して代謝物 C (閉環体) が増加し、これらの代謝物が組織中 (胎児全身を含む) とほぼ同じ割合であることが確認された。(参照 4)

表 80 組織中放射能濃度及び代謝物濃度 (μg/g)

組織	組織中放射能濃度	プロシ ミドン	代謝物						抽出 残渣	
			G/D	C	H/I	J/K	抱合体 ^a	未同定 合計		
母体血漿 ^b (pH 7.4)	6 時間後	16.3	10.2	3.20	-	1.73	-	-	0.33	0.86
	24 時間後	27.0	4.55	3.54	1.80	11.8	1.31	0.70	1.18	2.08
母体血漿 ^c (pH 4.8)	6 時間後	16.3	8.80	2.12	4.26	0.11	-	0.40	0.05	0.57
	24 時間後	27.0	3.21	5.51	13.0	1.11	0.43	1.44	0.67	1.59
母体肝臓	6 時間後	38.8	27.1	0.46	9.78	-	-	-	-	1.55
	24 時間後	52.2	10.4	1.46	34.2	0.96	-	1.85	-	3.34
母体腎臓	6 時間後	22.9	13.6	1.57	6.07	-	-	-	-	1.62
	24 時間後	49.9	5.12	12.8	23.6	0.94	1.61	0.91	-	4.94
羊水	6 時間後	2.20	/	/	/	/	/	/	/	/
	24 時間後	7.12	/	/	/	/	/	/	/	/
胎盤	6 時間後	14.2	10.3	0.22	3.36	0.06	-	-	0.02	0.18
	24 時間後	21.4	3.59	-	15.8	1.00	0.17	0.12	-	0.75
胎児全身	6 時間後	7.77	4.86	-	2.44	0.37	-	-	-	0.09
	24 時間後	15.2	2.77	-	10.4	1.39	0.03	0.09	-	0.50

^a: 水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体、^b: pH 調整なし、^c: pH 調整あり、-: 測定せず、/: 放射能量が少なく、TLC 上での分離が不十分のため分析せず。

d-3. ラット (反復経口投与) ②

プロシミドンのラットにおける胎盤透過性試験 [14. (2)③ d. d-1、d-2] において、ラット胎児内の主要代謝物 C が経時的に増加したため、本試験は、反復経口投与による代謝物 C のラット体内蓄積性を評価するために実施された。

SD ラット (一群雌 3 匹) の妊娠 16~18 日に [phe-¹⁴C] プロシミドンを 125 mg/kg 体重で強制経口投与し、投与 1、2 及び 3 日のそれぞれ投与 6 及び 24 時間後に血液を採取した後、羊水、胎盤及び胎児を摘出して、組織分布及び代謝物同定・定量試験が実施された。

3 回投与後における組織中放射能濃度及び代謝物濃度は表 81 に、「プロシミドン+G」及び「水酸化体 (C 及び H/I)」の胎児への移行率は表 82 に示されて

いる。

全ての試料採取時期において、羊水、胎盤及び胎児中の放射能濃度は母体の血漿中濃度より低かった。血漿、胎盤及び胎児中の放射能濃度推移は類似しており、2回又は3回投与6時間後に最大値に達した後減少した。羊水中の放射能濃度は経時的に増加した。胎児への放射能移行率(胎児中濃度/母体血漿中濃度)は0.41~0.62であった。

母体血漿及び羊水中の主要代謝物はH/Iであり、胎盤及び胎児中の主要代謝物はCであった。

イミド環化合物(プロシミドン、C及びD)とイミド環が開環した化合物(G、H/I及びJ/K)は非酵素的にそれぞれ相互交換するため、「プロシミドン+G」及び「水酸化体(C及びH/I)」のそれぞれの合計量で胎児への移行率が求められた。その結果、「プロシミドン+G」の移行率には投与回数及び時間によって著しい変化はみられなかったが、「水酸化体(C及びH/I)」の移行率は「プロシミドン+G」の移行率より高く、経時的に増加した。(参照4)

表 81 組織中放射能濃度及び代謝物濃度 (µg/g)

組織	組織中放射能濃度	プロシミドン	代謝物						抽出残渣	
			G/D	C	H/I	J/K	抱合体 ^a	未同定合計		
母体血漿	6時間後	34.8	3.28	4.94	0.25	11.9	5.48	0.94	4.40	3.55
	24時間後	29.5	0.82	3.58	0.35	5.84	8.13	0.87	5.90	4.02
羊水	6時間後	13.2	0.56	0.00	0.73	9.51	1.97	0.00	0.28	0.10
	24時間後	15.0	0.32	0.11	0.87	9.32	2.05	0.28	1.76	0.32
胎盤	6時間後	32.0	4.91	0.18	19.7	2.73	1.17	0.09	0.89	2.33
	24時間後	19.9	0.95	0.09	11.0	2.49	0.62	0.18	1.91	2.66
胎児	6時間後	21.4	2.92	0.06	12.0	2.63	0.88	0.36	1.31	1.31
	24時間後	15.7	0.48	0.16	7.63	2.82	0.90	0.40	1.86	1.44

^a: 水酸化体(C及びH/I)のグルクロン酸抱合体。

表 82 「プロシミドン+G」及び「水酸化体(C及びH/I)」の胎児への移行率^a

投与回数	1回		2回		3回	
	6時間後	24時間後	6時間後	24時間後	6時間後	24時間後
投与後経過時間						
プロシミドン+G	0.31	0.11	0.24	0.18	0.36	0.15
水酸化体(C及びH/I)	0.59	0.86	0.88	1.03	1.20	1.69

^a: 移行率=胎児中の濃度/血漿中の濃度

d-4. ウサギ (単回経口投与)

NZW ウサギ (一群雌 3 匹) の妊娠 21 日に [phe-¹⁴C] プロシミドンを 125 mg/kg 体重で強制経口投与し、投与 2 及び 24 時間後に血液を採取した後、肝臓、腎臓、羊水、胎盤及び胎児を摘出し、胎児の血液、脳、心臓、肺、肝臓及び腎臓を採取して、組織分布及び代謝物同定・定量試験が実施された。

組織中放射能濃度及び代謝物濃度は表 83 に示されている。

胎児の各組織における放射能濃度は母体の血漿中濃度より低く、胎児組織への放射能移行率 (胎児組織中濃度/母体血漿中濃度) は 0.0~0.3 であった。

母体血漿中の主要代謝物は J/K 及び水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体であった。胎児血漿中の主要成分は H/I、C と H/I のグルクロン酸抱合体及び G/D であり、胎盤、胎児全身及び胎児肝臓中の主要成分は、プロシミドン及び C であった。(参照 4)

表 83 組織中放射能濃度及び代謝物濃度 (µg/g)

組織	組織中放射能濃度	プロシミドン	代謝物						抽出残渣	
			G/D	C	H/I	J/K	抱合体 ^a	未同定合計		
母体血漿	2時間後	39.5	-	4.08	ND	0.51	17.3	13.6	-	4.07
	24時間後	2.25	-	0.05	ND	-	0.91	0.56	-	0.73
母体肝臓	2時間後	43.1	20.0	1.77	5.38	-	0.26	7.65	0.08	7.97
	24時間後	3.78	/	/	/	/	/	/	/	/
母体腎臓	2時間後	143	2.04	18.6	3.21	-	7.12	77.8	0.56	34.1
	24時間後	8.73	/	/	/	/	/	/	/	/
胎盤	2時間後	8.04	2.31	1.25	2.67	0.03	0.21	0.76	-	0.80
	24時間後	0.81	0.21	0.12	0.13	0.03	0.04	0.04	0.01	0.23
胎児全身	2時間後	2.48	0.95	0.03	1.10	0.08	-	0.11	0.01	0.20
	24時間後	0.36	0.11	0.02	0.08	0.03	0.02	0.02	0.01	0.07
胎児血漿	2時間後	2.26	0.01	0.49	ND	1.08	-	0.49	0.03	0.15
	24時間後	0.51	-	-	ND	-	-	-	0.36 ^b	0.15
胎児肝臓	2時間後	4.63	2.20	0.07	1.61	0.20	0.05	0.15	-	0.36
	24時間後	0.71	/	/	/	/	/	/	/	/

^a: 水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体、^b: 抽出液中の放射能が微量のため代謝物は同定できなかった、-: 測定せず、ND: 検出されず、/: 組織抽出物の濃縮液が油状であり再溶解も困難だったため TLC による分離ができなかった。

d-5. サル (単回経口投与)

カニクイザル (一群雌 3 匹) の妊娠 54 日に [phe-¹⁴C] プロシミドンを 125 mg/kg 体重で強制経口投与し、投与 6 及び 24 時間後に血液を採取した後、肝臓、腎臓、羊水、胎盤及び胎児を摘出して、組織分布及び代謝物同定・定量試験が実施された。

組織中放射能濃度及び代謝物濃度は表 84 に示されている。

胎児における放射能濃度は母体の血漿中濃度より低く、胎児への放射能移行率（胎児中濃度/母体血漿中濃度）は 0.2～0.3 であった。

母体血漿中では主にプロシミドン並びに代謝物 C 及び D が、胎盤及び胎児では主にプロシミドンが検出された。（参照 4）

表 84 組織中放射能濃度及び代謝物濃度 (µg/g)

組織	組織中放射能濃度	プロシミドン	代謝物							抽出残渣	
			G	C及びD	K及びI	H	J	抱合体 ^a	未同定合計		
母体血漿	6時間後	5.53	1.41	0.686	0.841	0.118	0.069	0.064	0.369	0.026	1.95
	24時間後	3.69	1.07	0.201	0.408	0.019	0.013	0.014	0.059	0.040	1.87
母体肝臓	6時間後	32.7	11.1	1.08	2.20	0.274	0.103	0.135	1.43	0.296	16.0
	24時間後	20.7	8.89	0.204	0.701	0.051	0.011	0.007	0.383	0.063	10.4
母体腎臓	6時間後	30.0	8.97	3.23	3.98	0.535	0.192	0.260	1.04	0.272	11.5
	24時間後	28.5	8.87	0.877	3.20	0.521	0.104	0.314	1.53	0.778	12.3
胎盤	6時間後	2.63	1.46	0.293	0.327	0.020	0.006	0.00	0.003	0.011	0.520
	24時間後	2.34	1.36	0.061	0.230	0.009	0.00	0.001	0.003	0.008	0.672
副胎盤	6時間後	2.19	1.30	0.194	0.286	0.007	0.00	0.00	0.00	0.00	0.408
	24時間後	2.54	1.44	0.065	0.260	0.009	0.001	0.001	0.016	0.002	0.747
羊水	6時間後	0.13	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	24時間後	0.25	/	/	/	/	/	/	/	/	/
胎児	6時間後	1.24	0.740	0.142	0.160	0.013	0.006	0.003	0.010	0.006	0.161
	24時間後	1.22	0.863	0.033	0.109	0.001	0.00	0.00	0.002	0.022	0.189

^a: 水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体、/: 放射能濃度が低く、TLC 分析において分離が悪かったため代謝物の定量を実施しなかった。

ラット、ウサギ及びサルを用いてプロシミドンの胎盤透過性について検討された [14. (2) ③ d. d-1～d-5] 結果、いずれの動物種においても胎児中放射能濃度は母体血漿中濃度より低く、胎児への放射能移行率（胎児中濃度/母体血漿中濃度）は 0～0.6 であり、胎児で主に検出されたのは「プロシミドン+G」及び水酸化体 (C 及び H/I) であった。

胎児中の「プロシミドン+G」及び水酸化体 (C 及び H/I) の濃度はともに母体の血漿中濃度を反映したが、概ね母動物よりも低値で推移した。ラットにおいては、反復投与により水酸化の胎児中濃度が経時的に増加した。

④ 代謝物 C (水酸化体) の催奇形性

プロシミドンの薬物動態試験 [14. (2) ③ d. d-1～d-5] において、水酸化体 (C 及び H/I) の血漿及び胎児中濃度に明らかな種差があり、*in vitro* 試験 [14. (2) ②

a.]において、代謝物 C も抗アンドロゲン作用を示したことから、代謝物 C の催奇形作用の有無について検討された。

a. 代謝物 C のラットにおける催奇形性試験

SD ラット（一群雌 12 匹）の妊娠 6～19 日に代謝物 C を強制経口（0、62.5 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、自然分娩させて離乳時（生後 21 日）まで哺育させた。雄児動物については、生後 56 日まで観察された。

62.5 mg/kg 体重/日以上投与群において、母動物では、自発運動の減少、緩徐呼吸及び腹臥位が、児動物では生後 0 日に雄児動物の肛門生殖突起間距離の短縮がみられ、生後 21～56 日の観察では、外生殖器異常を有する雄児動物及び腹の発生頻度の増加が認められた。雄児動物の生後 56 日の剖検において、尿道下裂、精巣及び精巣上体の小型化及び未下降が認められた。雌児動物には被験物質投与の影響は認められなかった。

尿道下裂の発現頻度について、本試験とプロシミドンのラットにおける発生毒性試験 [12. (4)] 及び催奇形性種差検討試験 [14. (2) ① a.] の結果を比較（表 85）したところ、同用量で概ね同程度であった。（参照 4）

表 85 プロシミドン及び代謝物 C を投与したラットにおける尿道下裂の発現頻度（発現例数/観察例数）

投与量 (mg/kg 体重/日)	プロシミドン	代謝物 C
37.5	14/122	未実施
62.5	55/134	19/86
125	132/154	75/84

b. 代謝物 C のラットにおける薬物動態及び排泄試験

SD ラット（一群雌 1～3 匹）に ¹⁴C-代謝物 C を 62.5 及び 125 mg/kg 体重で単回強制経口投与、又は 125 及び 250 mg/kg 体重で単回皮下投与して、血中濃度推移、代謝及び排泄について検討された。

代謝物 C を投与した雌ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータは表 86 に、投与 8 時間後における血漿中代謝物濃度は表 87 に、経口投与後の尿及び糞中排泄率は表 88 に示されている。

62.5 又は 125 mg/kg 体重の用量で経口投与したラットにおける血漿中の C_{max} 及び AUC は、それぞれ 125 又は 250 mg/kg 体重の用量で皮下投与したラットの C_{max} 及び AUC と同等であった。血漿中放射能の主要成分は H/I であり、そのほかに代謝物 C、D 及び J/K が同定された。尿中の主要代謝物は D 及び J/K であり、プロシミドンの排泄試験における代謝プロファイルと同様であった。尿中排泄率が 90% TAR 以上であったことから、経口投与した代謝物 C の大部分が腸管

から吸収されることが示された。

いずれの投与群においても、代謝物 C の暴露量 (AUC) はプロシミドンを 125 mg/kg 体重の用量で経口投与した場合の C の暴露量に達することはなかったが、組織中では C から H/I への非酵素的変換が起こることから、水酸化体 (C 及び H/I) の濃度及び AUC を、プロシミドンを投与したラットと代謝物 C を投与したラットの間で比較した (表 89)。その結果、代謝物 C 投与群における水酸化体の C_{max} はプロシミドンの投与群と同程度であったが、AUC は低かった。(参照 4)

表 86 代謝物 C の雌ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータ

投与経路	経口		皮下	
	62.5	125	125	250
投与量(mg/kg 体重)	62.5	125	125	250
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	24.5	44.3	19.7	32.2
T_{max} (hr)	8	8	8	8
AUC ₀₋₄₈ (hr · $\mu\text{g/g}$)	-	-	392	916
AUC ₀₋₇₂ (hr · $\mu\text{g/g}$)	474	1,080	-	-
AUC _{0-∞} (hr · $\mu\text{g/g}$)	483	1,090	410	939

∴ データなし

表 87 投与 8 時間後における血漿中代謝物濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	C	D	H/I	J/K	未同定合計	抽出残渣
経口	62.5	2.13	6.72	7.92	2.91	3.26	1.54
	125	4.55	6.72	21.2	4.88	6.76	0.23
皮下	125	1.78	3.72	9.63	1.78	1.84	0.93
	250	1.00	5.22	17.5	3.32	3.41	1.78

表 88 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	62.5		125	
	尿	糞	尿	糞
試料				
投与後 24 時間	88.6	4.8	83.2	16.3
投与後 72 時間	92.0	6.0	94.5	18.5

表 89 プロシミドン及び水酸化体(C 及び H/I)の雌ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータ

被験物質 投与経路	プロシミドン ^a			代謝物 C			
	経口			経口		皮下	
投与量(mg/kg 体重)	37.5	62.5	125	62.5	125	125	250
C _{max} (µg/mL)	8.24	10.4	22.4	12.3	25.8	11.4	18.5
T _{max} (hr)	12	12	24	2	2	8	8
AUC _{0-∞} (hr · µg/g)	282	365	653	179	481	191	410

^a: データはプロシミドンのラットを用いた薬物動態試験 [14. (2)③b. b-1] から得た。

⑤ 胆汁排泄における種差

薬物動態試験の結果、血漿中の水酸化体濃度及び尿中代謝物に種差があり、ラットでは血漿中の水酸化体濃度が高く維持され、尿中主要代謝物はカルボン酸体(D 及び J/K)であったが、ウサギ及びサルでは血漿中の水酸化体濃度がラットに比較して低く、尿中主要代謝物はグルクロン酸抱合体であった。この種差の原因として、グルクロン酸抱合体の胆汁排泄に種差があることが推察されたため、ラット、ウサギ及びサルを用いた胆汁排泄試験が実施された。

a. ラット (単回経口投与)

胆管カニューレを挿入したSDラット (一群雌 4 匹) に、[car-¹⁴C]プロシミドンを 3.5 又は 62.5 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 90 に、代謝物は表 91 に示されている。

投与後 48 時間における胆汁中排泄率は 12%TAR~19%TAR であり、胆汁中の主要代謝物は水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体であった。尿中へは 58.6%TAR~70.6%TAR 排泄され、主要代謝物はカルボン酸体 (D 及び J/K) であった。(参照 4)

表 90 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	3.5	62.5
胆汁	12.0	19.3
尿	70.6	58.6
糞	10.1	6.7
カーカス	2.6	7.1

表 91 投与後 48 時間で得られた胆汁、尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	3.5			62.5		
	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
プロシミドン	-	-	4.4	-	-	3.8
C	-	-	1.3	-	-	1.1
D	-	36.9	0.2	-	28.4	0.1
H/I	-	2.4	-	-	3.0	-
J/K	0.4	25.0	-	0.5	20.9	-
水酸化体(C 及び H/I)のグルクロン酸抱合体	11.6	3.7	-	18.8	4.0	-
未同定合計	-	2.5	-	-	2.4	-
抽出残渣	-	-	4.2	-	-	1.6

-: 測定せず。

b. ウサギ (単回経口投与)

胆管カニューレを挿入した NZW ウサギ (一群雌 1 匹) に、[car-¹⁴C]プロシミドンを 125 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 92 に、各試料中の代謝物は表 93 に示されている。

投与後 48 時間における胆汁及び尿中排泄率はそれぞれ 1.15%TAR 及び 24.2 %TAR であり、胆汁及び尿中の主要代謝物は水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体であった。(参照 4)

表 92 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	125
胆汁	1.15
尿	24.2
糞	3.48

表 93 投与後 48 時間で得られた胆汁、尿、糞及び消化管内容物中の代謝物 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	125			
	胆汁	尿	糞	消化管(大腸)内容物
プロシミドン	0.004	0.026	0.097	1.14
G	0.004	0.025	0.005	0.004
D 及び C	0.028	2.20	1.32	0.003
K 及び I	0.019	0.511	0.038	0.00
H	0.009	0.036	0.023	0.001
J	0.015	1.36	0.040	0.00
水酸化体(C 及び H/I)の グルクロン酸抱合体	1.06	20.0	0.275	0.002
未同定合計	0.00	0.00	0.00	0.00
抽出残渣	-	-	1.69	0.183

∴適用なし。

c. サル (単回経口投与)

胆管カニューレを挿入したカニクイザル (一群雌 1 匹) に、[car-¹⁴C]プロシミドンを 125 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 94 に、各試料中の代謝物は表 95 に示されている。

投与後 48 時間における胆汁及び尿中排泄率はそれぞれ 6.0%TAR 及び 15.5%TAR であり、胆汁及び尿中の主要代謝物は水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体であった。(参照 4)

表 94 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	125
胆汁	5.97
尿	15.5
糞	0.09

表 95 投与後 48 時間で得られた胆汁、尿、糞及び消化管内容物中の代謝物 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	125			
	胆汁	尿	糞	消化管(大腸)内容物
プロシミドン	0.026	0.010	0.001	46.7
G	0.013	0.024	0.00	0.137
D 及び C	0.099	1.06	0.016	0.099
K 及び I	0.037	0.110	0.001	0.052
H	0.039	0.041	0.00	0.024
J	0.066	0.381	0.001	0.024
水酸化体(C 及び H/I)のグルクロン酸抱合体	5.69	13.8	0.003	0.061
未同定合計	0.00	0.00	0.00	0.113
抽出残渣	-	-	0.062	6.03

-: 適用なし。

ラット、ウサギ及びサルを用いた胆汁排泄試験の結果、ラットではウサギ及びサルに比して胆汁排泄率が高いことが示された。水酸化体のグルクロン酸抱合体は、ラットの胆汁中で最も多く認められ、ウサギ及びサルでは尿中に多く検出された。

⑥ ヒトへの外挿

催奇形作用の種差の主な要因は、プロシミドンの水酸化体 (C 及び H/I) の胆汁排泄の種差に基づくものと考えられた。ヒトの安全性について考察するために、ヒトと実験動物の薬物動態を比較する一連の試験が実施された。

a. プロシミドン及び代謝物 C の肝 S9 画分における *in vitro* 代謝試験

本試験では、SD ラット (雌)、NZW ウサギ (雌)、カニクイザル (雌) 及びヒト (女性) の肝 S9 画分を用いて、プロシミドンの水酸化及び代謝物 C の酸化による生体内での変換率が比較された。

[phe-¹⁴C]プロシミドン又は ¹⁴C-代謝物 C と肝 S9 タンパクを混和して調製した反応液を 37°C で最長 60 分間インキュベートして、反応液中の代謝物を同定・定量し、代謝物の生成割合から酵素活性が算出された。

ラット、ウサギ、サル及びヒトの肝 S9 画分におけるプロシミドンの水酸化及び代謝物 C の酸化の酵素活性の比較は表 96 に示されている。プロシミドンの水酸化酵素活性はウサギが最も高く、サル及びヒトではそれぞれウサギの 50% 及び 60%、ラットではさらに低く、ウサギの 16% であった。代謝物 C の酸化における酵素活性はサルが最も高く、ウサギ及びヒトではそれぞれサルの 81% 及び 40%、ラットではサルの 3% と他の種と比較して顕著に低かった。これらのことから、ラットと比較して、ウサギ、サル及びヒトでは、プロシミドン及び代謝物 C がよ

り速く代謝されることが示唆された。(参照 4)

表 96 ラット、ウサギ、サル及びヒトの肝 S9 画分におけるプロシミドンの水酸化及び代謝物 C の酸化の酵素活性の比較 (60 分間インキュベーション)

反応	酵素活性(nmol/min/mg protein)			
	ラット	ウサギ	サル	ヒト
プロシミドンの水酸化	0.0098	0.0607	0.0304	0.0364
代謝物 C の酸化	0.001	0.0264	0.0326	0.0129

b. プロシミドンのヒト肝細胞における *in vitro* 代謝試験

プロシミドンのラット、ウサギ及びサルを用いた *in vivo* 代謝試験 [14. (2)③ b. b-1~b-3] において、水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体が検出された。ヒトにおいてもこの抱合体が生成する可能性を明らかにするために、4 種類のヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験が実施された。

[phe-¹⁴C]プロシミドンをヒト肝細胞懸濁液に添加して調製した反応液を 37°C で 46 時間インキュベートして、代謝物の分析が行われた。

その結果、水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体が検出され、ヒトにおいてもプロシミドンは水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体に代謝されることが示唆された。(参照 4)

c. プロシミドンのキメラマウスにおける尿及び糞中排泄試験

ヒト肝細胞キメラマウス及び対照マウス (uPA-/-SCID) (一群雄 4 匹) に、[phe-¹⁴C]プロシミドンを 37.5 mg/kg 体重で単回経口投与して、尿及び糞中排泄及び代謝について比較検討された。

キメラマウスにおける尿及び糞中排泄率は表 97 に、尿及び糞中代謝物は表 98 に示されている。

いずれのマウスにおいても投与放射能は主に尿中に排泄され、排泄パターンに顕著な差は認められなかった。尿及び糞中に排泄されたプロシミドンは僅かであり、主要代謝物は尿及び糞中ともカルボン酸体 (D 及び J/K) 及び水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体であった。キメラマウスでは対照マウスよりグルクロン酸抱合体が多く生成し、尿中に排泄されることが示唆された。(参照 4)

表 97 キメラマウスにおける尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料採取時間	対照マウス		キメラマウス ^a	
	尿 ^b	糞	尿 ^b	糞
投与後 24 時間	65.1	17.4	59.0	21.5
投与後 72 時間	75.7	19.5	73.3	24.2

^a: ヒト肝細胞への置換率は 72.5%~91.5%。

^b: ケージ洗浄液を含む。

表 98 キメラマウスにおける投与後 72 時間の尿及び糞中代謝物 (%TAR)

代謝物	尿		糞	
	対照マウス	キメラマウス	対照マウス	キメラマウス
プロシミドン	1.38	0.05	0.84	1.84
D	33.8	21.4	6.04	4.60
H/I	2.51	1.61	0.63	0.62
J/K	25.6	12.3	3.44	2.64
グルクロン酸抱合体 ^a	7.12	35.3	2.09	7.46
その他	5.29	2.66	3.55	3.79
抽出残渣			2.85	3.29

^a: 水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体

d. プロシミドンのキメラマウスにおける胆汁中排泄試験

胆嚢カニューレを挿入したヒト肝細胞キメラマウス及び対照マウス (uPA-/-SCID) (一群雄 2 匹) に、[phe-¹⁴C]プロシミドンを 37.5 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄及び代謝について比較検討された。

キメラマウスにおける投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 99 に、投与後 48 時間の胆汁及び尿中代謝物は表 100 に示されている。

いずれのマウスにおいても、胆汁中主要代謝物は水酸化体のグルクロン酸抱合体であった。尿中主要代謝物は、対照マウスではカルボン酸体 (D 及び J/K) であり、キメラマウスにおいても同じ代謝パターンが確認されたが、キメラマウスにおける主要代謝物は水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体であった。この抱合体の胆汁への排泄率 (胆汁排泄率/尿中排泄率) は、対照マウスで 2.1 (10.4/5.0)、キメラマウスで 0.22 (2.85/12.9) であり、キメラマウスでは対照マウスの 1/10 程度であった。(参照 4)

表 99 キメラマウスにおける投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	対照マウス	キメラマウス ^a
胆汁	21.3	5.7
尿	27.5	17.5
糞	2.5	1.9
カーカス	33.0	65.1

^a: ヒト肝細胞への置換率は 70.4%~77.8%。

表 100 キメラマウスにおける投与後 48 時間の尿及び糞中代謝物 (%TAR)

代謝物	胆汁		尿	
	対照マウス	キメラマウス	対照マウス	キメラマウス
プロシミドン	0.40	0.21	1.14	0.06
D	2.59	0.30	9.90	1.80
H/I	0.65	0.17	0.55	0.18
J/K	3.69	0.64	9.37	1.45
グルクロン酸抱合体 ^a	10.4	2.85	5.06	12.9
その他	3.55	1.53	1.48	1.08

^a: 水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体

e. プロシミドン及び代謝物 C の *in vitro* 血漿タンパク結合試験

ヒト (白色人種、女性) 並びに雌の SD ラット、NZW ウサギ及びカニクイザルの血漿に、[phe-¹⁴C]プロシミドン又は ¹⁴C-代謝物 C を 1、3、10 及び 30 µg/mL の濃度で添加して、血漿タンパク結合性について検討された。

プロシミドンの血漿タンパク結合率はいずれの種においても同様 (92%~98%) であった。代謝物 C のヒト血漿タンパク結合率は他の動物種より高く、試験濃度にかかわらずほぼ一定 (約 91%) であった。他の動物種では、血漿中の代謝物 C の濃度が高くなるにつれて結合率は低下した。(参照 4)

種差検討のための薬物動態試験 [14. (2)③ b. b-1~b-3、⑥ c] における尿中代謝物を比較 (表 101) すると、主要代謝物はラットではカルボン酸体 (D、G 及び J/K) であったのに対して、ヒト肝細胞キメラマウスではウサギ及びサルと同様に水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体の占める割合が多かった。

また、胆汁排泄試験 [14. (2)⑤ a~c、⑥ d] における水酸化体のグルクロン酸抱合体の胆汁及び尿中排泄率を比較 (表 102) すると、ラットでは主に胆汁中に排泄され、腸肝循環することで血中濃度が高く維持されるのに対して、ヒト肝細胞キメラマウスではウサギ及びサルと同様に主に尿中に排泄されるため、速やかに体内から消失することが示された。

表 101 尿中代謝物の比較（回収放射能に対する%）

動物種	ラット	ウサギ	サル	キメラマウス
投与量(mg/kg 体重)	125	125	125	37.5
試料採取時間	投与後 48 時間	投与後 48 時間	投与後 72 時間	投与後 72 時間
カルボン酸体(D、G 及び J/K)	81	10.6	18.3	46.0
水酸化体(C 及び H/I)	7.5	-	1.6	2.2
水酸化体のグルクロン酸抱合体	8.1	89.4	79.4	48.2
その他	3.0	0	0.9	3.7

-: 検出されず。

表 102 水酸化体のグルクロン酸抱合体の胆汁及び尿中排泄率の比較 (%TAR)

動物種	ラット	ウサギ	サル	キメラマウス
投与量(mg/kg 体重)	62.5	125	125	37.5
試料採取時間	投与後 48 時間	投与後 48 時間	投与後 48 時間	投与後 48 時間
胆汁中排泄率	18.8	1.06	5.69	2.85
尿中排泄率	4.0	20.0	13.8	12.9
胆汁中排泄率/尿中排泄率	4.7	0.05	0.41	0.22

<種差検討試験のまとめ>

以上の種差検討試験の結果、次のような所見が得られた。①プロシミドンの反復投与により、主要代謝物である水酸化体（C 及び H/I）の血漿中濃度に顕著な種差が認められ、ラットではサルに比して高濃度で推移した。②代謝物 C はラットにおいてプロシミドンと同様に肛門生殖突起間距離の短縮及び尿道下裂を惹起した。③水酸化体の胎児中濃度は母動物の血漿中濃度を反映し、ラットにおいて高濃度であった。④水酸化体のグルクロン酸抱合体の排泄に種差がみられ、ラットでは主に胆汁中に排泄されたのに対して、ウサギ、サル及びヒト肝細胞キメラマウスでは抱合体は主に尿中に排泄され、速やかに体内から消失した。これらのことから、ラットでは水酸化体の血漿中濃度が腸肝循環により高く維持されることが、種差の主たる要因であることが示唆された。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロシミドン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したプロシミドンを用いたラットの動物体内運命試験の結果、単回経口投与されたプロシミドンの吸収率は、投与後 168 時間で低用量では少なくとも 80.9%、高用量では少なくとも 62.9%と推定された。組織への分布及び消失は速やかで、特定の組織に蓄積する傾向は認められなかった。排泄も速やかで、主に尿中に排泄され、低用量投与群では投与後 24 時間で約 80%TAR が体外へ排泄された。尿中主要代謝物はカルボン酸体 (D、J 及び K) であった。一方、ウサギ、サル及びヒト肝細胞キメラマウスにおいては、水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体が尿中主要代謝物であった。

¹⁴C で標識したプロシミドンを用いた植物体内運命試験の結果、葉及び可食部における主要成分はプロシミドンであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

プロシミドンを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、最大残留値はみかん(果皮)の 17.6 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、プロシミドン投与による影響は、主に肝臓(小葉中心性肝細胞肥大等)及び精巢(間細胞過形成等)に認められた。遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで精巢間細胞腫の発生頻度増加が認められた。発生機序検討試験の結果、プロシミドンは AR への結合性を有し、血中ホルモンの不均衡(LH の増加)を惹起することが明らかにされ、LH の持続的な刺激により精巢間細胞腫が発現したと考えられた。また、雄マウスで肝芽腫の発生頻度の増加傾向が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

繁殖試験及び発生毒性試験において、ラットの雄児動物に抗アンドロゲン作用に基づくと考えられる外生殖器の異常(肛門生殖突起間距離の短縮、尿道下裂等)が認められ、雄の繁殖率が低下した。しかし、ラットに尿道下裂が発現する 125 mg/kg 体重/日をウサギ及びサルの器官形成期に経口投与した場合、ウサギ及びサルの胎児に類似の所見はみられなかった。種差検討試験の結果、ラットでは主要代謝物である水酸化体の血漿中濃度が腸肝循環により高く維持されることが、種差の主たる要因であることが示唆された。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をプロシミドン(親化合物のみ)と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 103 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 104 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた発

生毒性試験②の 3.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.035 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

プロシミド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無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験②の 3.5 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響がみられない用量における胎児の肛門生殖突起間距離短縮であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量 (ARfD) は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.035 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた急性神経毒性試験及びマウスを用いた一般薬理試験の無毒性量である 30 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ADI	0.035 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験②
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	3.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
※一般の集団	
(ARfD 設定根拠資料①)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(ARfD 設定根拠資料②)	一般薬理試験
(動物種)	マウス
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重
(安全係数)	100

ARfD	0.035 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験②
(動物種)	ラット

(期間)	妊娠 6～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	3.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

<参考>

<JMPR、2007 年>

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	12.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	12.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<豪州、2004 年>

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	1 世代
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	2.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.03 mg/kg 体重
------	---------------

(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	3.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EU、2006 年>

ADI	0.025 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)	2.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.035 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	3.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EPA、2005 年>

※IT 申請に係る評価、国内登録なし。

cRfD、aRfD	0.035
(cRfD、aRfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	3.5 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

(参照 5～7、18)

表 103 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無毒性量 (mg/kg体重/日) ¹⁾			
			JMPR	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	6か月間 亜急性 毒性試験	0, 150, 500, 1,500 ppm	25 体重増加抑制等	/	雄: 24.7 雌: 29.3 雄: 体重増加抑制等 雌: 体重増加抑制	雄: 24.7 雌: 29.3 雄: 体重増加抑制、肝 比重量増加等 雌: 体重増加抑制
		雄: 0, 7.6, 24.7, 75.9 雌: 0, 8.7, 29.3, 87.3				
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 100, 300, 1,000, 2,000 ppm	毒性: 14 発がん性: 14	4.6	雄: 14.0 雌: 17.9	雄: 14.0 雌: 17.9
雄: 0, 4.6, 14, 47.6, 96.9 雌: 0, 6, 17.9, 61, 121		毒性: 体重増加抑制、 肝病変 発がん性: 精巣間細胞 腫	肝毒性、精巣間細胞過 形成 (精巣間細胞腫)	雌雄: 小葉中心性肝細 胞肥大等 (精巣間細胞腫)	雌雄: 小葉中心性肝細 胞肥大等 (精巣間細胞腫)	
2年間 発がん性 試験	0, 100, 300, 1,000, 2,000 ppm	/	/	雄: 43.4 雌: 16.8	雄: 43.4 雌: 16.8	
	雄: 0, 4.36, 12.6, 43.4, 86.9 雌: 0, 5.3, 16.8, 55.4, 118					雄: 精巣間細胞過形成 等 雌: 肝細胞肥大等 (精巣間細胞腫)

		無毒用量 (mg/kg 体重/日) 1)			
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	EU	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
		0.50, 250, 750 ppm	親動物: 17 兒動物: 3 繁殖能: 17	2.5 (50 ppm)	親動物 P雄: 5.12 P雌: 27.0 F ₁ 雄: 4.81 F ₁ 雌: 25.7 F ₂ 雄: 4.52 F ₂ 雌: 24.3 兒動物 P雄: 5.12 P雌: 5.35 F ₁ 雄: 4.81 F ₁ 雌: 5.19 F ₂ 雄: 4.52 F ₂ 雌: 4.90 繁殖能 P雄: 25.7 P雌: 27.0 F ₁ 雄: 24.1 F ₁ 雌: 25.7 F ₂ 雄: 22.7 F ₂ 雌: 24.3
		P雄: 0.512, 25.7, 77.0 P雌: 0.535, 27.0, 79.7 F ₁ 雄: 0.481, 24.1, 73.2 F ₁ 雌: 0.519, 25.7, 77.8 F ₂ 雄: 0.452, 22.7, 69.8 F ₂ 雌: 0.490, 24.3, 75.1 [0.3, 17, 50] ²⁾	親動物: 体重増加抑制 兒動物: 精巣、前立腺 及び精巣上体重量の 変化 繁殖能: 雄の繁殖率 低下	親動物: 肝及び精巣 重量増加 兒動物: 尿道下裂、 肛門生殖突起間距離短 縮、精巣重量増加、 前立腺重量減少	親動物、兒動物 P雄: 25.7 P雌: 27.0 F ₁ 雄: 24.1 F ₁ 雌: 25.7 F ₂ 雄: 22.7 F ₂ 雌: 24.3 親動物 雌雄: 体重増加抑制等 兒動物 雄: 精巣重量増加等 雌: 肝重量増加等 (雄の外生殖器異常、F ₁ 雄の繁殖率低下)
	2世代 繁殖試験				親動物 雄: 精巣重量増加等 雌: 体重増加抑制等 兒動物 雄: 精巣重量増加等 雌: 肝重量増加等 (雄の外生殖器異常、F ₁ 雄の繁殖率低下)

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ①						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	1 世代 繁殖試験	0、2.5、12.5、37.5	親動物、児動物：12.5 親動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少(雌) 児動物：尿道下裂、精 巢重量増加等		親動物、児動物：12.5 親動物 雄：食餌効率低下 雌：体重増加抑制等 児動物：体重増加抑制 等 (尿道下裂)	親動物、児動物：12.5 親動物 雄：食餌効率低下 雌：体重増加抑制等 児動物：体重増加抑制 等 (尿道下裂)
	発生毒性 試験①	0、30、100、300	発生毒性：300 毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)		母動物、胎児：300 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	母動物、胎児：300 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)
	発生毒性 試験②	0、3.5、12.5、125、500	母体毒性：12.5 発生毒性：12.5 母動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 胎児：肛門生殖突起間 距離短縮	3.5 胎児：尿道下裂、肛門 生殖突起間距離短縮、 精巢萎縮、係留精巣	母動物：12.5 胎児：3.5 母動物：体重増加抑制 等 胎児：肛門生殖突起間 距離短縮	母動物：12.5 生殖・発生：12.5 母動物：体重増加抑制 等 胎児：肛門生殖突起間 距離短縮等 離乳後雄児動物：尿道 下裂等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			参考 (農薬抄録)
				EU	食品安全委員会		
マウス	90日間 亜急性 毒性試験①	0, 50, 150, 500 ppm	22 雄：小葉中心性肝細胞 肥大	/	雄：70.5 雌：83.5 雌雄：毒性所見なし	雄：70.5 雌：83.5 雌雄：毒性所見なし	
		0, 100, 500, 2,500, 10,000 ppm	19.6 雄：肝病変(凝固壊死)	/	雄：19.6 雌：71 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等	/	
	90日間 亜急性 毒性試験②	0, 19.6, 71, 355, 1,430	20 精巣萎縮	雄：毒性所見なし	/	雄：20.1 雌：82.5 雄：精巣萎縮 雌：毒性所見なし	雄：20.1 雌：82.5 雄：精巣萎縮 雌：毒性所見なし
		0, 10, 30, 100, 300 ppm	雄：37	雄：毒性所見なし	/	雄：42.8 雌：42.8	雄：42.8 雌：42.8
6か月間 亜急性 毒性試験 ①	0, 50, 150, 500 ppm	雄：0, 6.5, 20.1, 72 雌：0, 7.25, 24.3, 82.5	雄：毒性所見なし	/	雄：15.3 雌：64.5 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等	雄：15.3 雌：64.5 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等	
	0, 10, 30, 100, 300, 1,000 ppm	雄：0, 1.4, 4.19, 14.9, 42.8 [雄：0, 1.1, 3.6, 11, 37] ²⁾	毒性：15 発がん性：46 毒性：肝病変 発がん性：肝細胞腺腫 (雄)、肝芽腫(雌)	雄：毒性所見なし 雌：毒性所見なし	雄：15.3 雌：64.5 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等 肝芽腫発生頻度増加傾 向(雄)	雄：15.3 雌：64.5 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等 (発がん性は認められ ない)	
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 30, 100, 300, 1,000 ppm	雄：0, 4.6, 15.3, 45.8, 153 雌：0, 6.4, 23.4, 64.5, 206	雄：毒性所見なし 雌：毒性所見なし	雄：毒性所見なし 雌：毒性所見なし	雄：15.3 雌：64.5 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等	雄：15.3 雌：64.5 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等	
		0, 10, 30, 100, 300, 1,000 ppm	雄：0, 1.4, 4.19, 14.9, 42.8 [雄：0, 1.1, 3.6, 11, 37] ²⁾	雄：毒性所見なし 雌：毒性所見なし	雄：毒性所見なし 雌：毒性所見なし	雄：15.3 雌：64.5 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等	雄：15.3 雌：64.5 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等

無毒用量 (mg/kg 体重/日) ①					
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	EU	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
	18 か月間 発がん性 試験	0, 30, 100, 300, 1,000 ppm	/	/	雌雄：4.5 雄：精巣萎縮等 雌：肝絶対及び比重量 増加 (発がん性は認められ ない)
		0, 4.5, 15, 45, 150 [計算値] ③			
ウサギ	発生毒性 試験	0, 30, 150, 750, 1,000	母値毒性：1,000 発生毒性：750 母動物：毒性所見なし 胎児：胸骨分節未骨化 (催奇形性は認められ ない)	母動物、胎児： 1,000 母動物、胎児：毒性所 見なし (催奇形性は認められ ない)	母動物、胎児： 1,000 母動物、胎児：毒性所 見なし (催奇形性は認められ ない)
イヌ	6 か月間 亜急性 毒性試験	0, 20, 100, 500	100 嘔吐、軟便、ALP 増加	雌雄：100 雌雄：嘔吐、ALP 増加 等	雌雄：100 雌雄：嘔吐、ALP 増加 等
	1 年間 慢性毒性 試験	0, 20, 100, 500	/	雌雄：500 雌雄：毒性所見なし	雌雄：500 雌雄：毒性所見なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	2年間 慢性毒性 試験	0、50、150、500 ppm	/	/	雄：18.5 雌：16.6	雄：18.5 雌：16.6
		雄：0.18、5.36、18.5 雌：0.183、5.35、16.6			雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし
	ADI		NOAEL：12.5 SF：100 ADI：0.1	NOAEL：2.5 SF：100 ADI：0.025	NOAEL：3.5 SF：100 ADI：0.035	NOAEL：12.5 SF：100 ADI：0.12
	ADI 設定根拠資料		ラット 2 世代繁殖試験 ラット 1 世代繁殖試験	ラット 2 世代繁殖試験	ラット 発生毒性試験	ラット 発生毒性試験

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

¹⁾：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

²⁾：JMPR 資料に記載されている数値。

³⁾：文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 9）。

/：記載なし

表 104-1 単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等
(一般の集団)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	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 ¹⁾ (mg/kg 体重)
ラット	急性毒性試験	100、500、1,000、2,500、 5,000、7,500、10,000	雌雄：－ 雌雄：歩行失調
		0、1,000、1,500、2,000、 2,860、3,850、5,000	雌雄：2,860 雌雄：自発運動低下及び呼吸促進
	急性神経毒性 試験	0、10、30、200	雌雄：30 雌雄：自発運動量減少、筋緊張低下、よ ろめき歩行等
マウス	一般薬理試験 (中枢神経系)	0、100、300、1,000	雄：－ 雄：よろめき歩調、警戒性抑制及び立ち 直り反射抑制等
		0、30、100、300	雌雄：30 雌雄：異常歩行、自発運動低下、鎮静、 呼吸数減少及び四肢姿勢の異常
	急性毒性試験	100、500、1,000、2,500、 3,750、5,000、7,500、 10,000	雌雄：100 雌雄：呼吸促進、自発運動低下及び歩行 失調
		0、500、1,000、2,500、 5,000	雌雄：500 雌雄：自発運動低下、歩行失調及び呼吸 促進
ARfD			NOAEL：30 SF：100 ARfD：0.3
ARfD 設定根拠資料			急性神経毒性試験 (ラット) 一般薬理試験 (マウス)

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 104-2 単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等
(妊婦又は妊娠している可能性のある女性)

動物種	試験	投与量 (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 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)
ラット	発生毒性試験 ②	0、3.5、12.5、125、500	胎児：3.5 胎児：肛門生殖突起間距離短縮
ARfD			NOAEL：3.5 SF：100 ARfD：0.035
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験②

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾：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/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	PCM-de-Cl (de-Cl-SMX) (Procymidone-Cl) (Sumilex-Cl) (PCM-3'-Cl)	<i>N</i> -(3-chlorophenyl)-1,2-dimethyl- cyclopropane-1,2-dicarboximide
C	PCM-2'-CH ₂ OH (CH ₂ OH-SMX) (Sumilex-OH) (P-CH ₂ OH) (Procymidone-OH)	<i>N</i> -(3,5-dichlorophenyl)-1-hydroxy- methyl-2-methylcyclopropane-1,2- dicarboximide
D	PCM-2'-COOH (COOH-SMX) (Sumilex-COOH) (Procymidone-COOH)	<i>N</i> -(3,5-dichlorophenyl)-1-carboxy-2- methylcyclopropane-1,2-dicarboximide
E	PCM-4-OH (PCM-4'-OH) (4-OH-SMX) (P-4-OH) (Procymidone-4-OH) (Procymidone-4'-OH) (Sumilex-4'-OH)	<i>N</i> -(3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl)-1,2- dimethylcyclopropane-1,2- dicarboximide
F	PCM-CH ₂ OH-COOH (CH ₂ OH-COOH-SMX)	<i>N</i> -(3,5-dichlorophenyl)-1-carboxyl-2- hydroxymethylcyclopropane-1,2- dicarboximide
G	PCM-NH-COOH (NH-COOH-SMX) (Sumilex-NH-COOH) (PA) (P-NH-COOH) (Procymidone-NH- COOH)	2-(3,5-dichlorophenylcarbamoyl)-1,2- dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid
H	PA-1'-CH ₂ OH (PA-CH ₂ OH) (NH-OH-SMX) (Sumilex-NH-OH) (Procymidone-NH-OH)	2-(3,5-dichlorophenylcarbamoyl)-2- hydroxymethyl-1-methylcyclopropane-1- carboxylic acid
I	PA-2'-CH ₂ OH (PA-CH ₂ OH) (NH'-OH-SMX) (Sumilex-NH'-OH) (Procymidone-NH'- OH)	2-(3,5-dichlorophenylcarbamoyl)-1- hydroxymethyl-2-methylcyclopropane-1- carboxylic acid
J	PA-1'-COOH (PA-COOH) (NH-(COOH) ₂ -SMX) (Sumilex-NH- (COOH) ₂) (Procymidone-NH- (COOH) ₂)	1-(3,5-dichlorophenylcarbamoyl)-2- methylcyclopropane-1,2-dicarboxylic acid

記号	略称	化学名
K	PA-2'-COOH (PA-COOH) (NH ⁺ -(COOH) ₂ -SMX) (Sumilex-NH ⁺ -(COOH) ₂) (Procymidone-NH ⁺ -(COOH) ₂)	2-(3,5-dichlorophenylcarbamoyl)-2-methylcyclopropane-1,1-dicarboxylic acid
L	CCA (Cyclopropane-(COOH) ₂)	1,2-dimethylcyclopropane-1,2-dicarboxylic acid
M	Cyclopropane-(COOH) ₃ (Cyclo-(COOH) ₃)	2-methylcyclopropane-1,1,2-tricarboxylic acid
N	DCA (3,5-dichloroaniline)	3,5-dichloroaniline

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
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)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
AR	アンドロゲン受容体
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
DHT	ジヒドロテストステロン
Glu	グルコース (血糖)
hCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
His	ヒスタミン
IC ₅₀	半数阻害濃度
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
MC	メチルセルロース
NE	ノルエピネフリン
PHI	最終使用から収穫までの日数
SCE	姉妹染色分体交換
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
TAR	総投与 (処理) 放射能
TLC	薄層クロマトグラフ
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					プロシミドン			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (露地) (玄麦) 2008年度	2	750 WP 散布	2	75	0.05	0.05	0.04	0.04
				90	0.06	0.06	0.05	0.05
				257	0.03	0.03	0.03	0.03
				75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
250	0.01	0.01	<0.01	<0.01				
だいず (露地) (乾燥子実) 1988年度	2	1,000 WP 散布	4	21			0.500	0.498
				32			0.495	0.494
				21			1.26	1.26
				30			1.36	1.35
だいず (露地) (乾燥子実) 1989年度	1	1,000 WP 散布	3	21			0.863	0.852
				30			0.688	0.688
			4	21			0.624	0.618
				30			0.589	0.584
だいず (露地) (乾燥子実) 1995年度	2	1,000 WP 散布	4	20	0.77	0.77	0.72	0.72
				29	0.70	0.68	0.74	0.72
				21	1.09	1.08	0.86	0.84
				30	0.92	0.90	0.84	0.82
だいず (露地) (乾燥子実) 1996年度	1	1,000 WP	4	21			1.06	1.00
				30			0.57	0.56
あずき (露地) (乾燥子実) 1997年度	2	1,000 WP 散布	2	20	0.06	0.06	0.04	0.04
				29	0.10	0.10	0.04	0.04
				21	0.11	0.10	0.09	0.08
				27	0.09	0.09	0.08	0.08
いんげんまめ (露地) (乾燥子実) 1979年度	1	500 WP 散布	2	21	1.06	1.02	1.24	1.23
	1	313 WP 散布	2	21	0.50	0.50	0.58	0.58
いんげんまめ (露地) (乾燥子実) 1995年度	2	500 WP 散布	2	21	0.12	0.11	0.12	0.12
				27	0.39	0.38	0.30	0.30
				21	0.26	0.26	0.22	0.22
				30	0.47	0.46	0.45	0.44
いんげんまめ (露地) (乾燥子実) 1996年度	2	1,000 WP 散布	2	21			0.56	0.56
				30			0.36	0.36
				21			0.14	0.13
				30			0.13	0.12
らっかせい (露地) (乾燥子実) 1990年度	2	1,000 WP 散布	4	20			0.207	0.205
				29			0.251	0.246
				21			0.837	0.826
				30			0.744	0.743
ばれいしょ	2	500 WP 散布	4	19	0.02	0.02	0.084	0.082
				28	0.03	0.03	0.051	0.050

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年 (露地) (塊茎) 1977年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					プロシミドン			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
				21 30	0.05 0.02	0.05 0.02	0.020 0.033	0.020 0.032
ばれいしょ (露地) (塊茎) 1996年度	1	500 WP 散布	4	21 30	/	/	0.01 <0.01	0.01 <0.01
	1	750~1,250 WP 散布	4	21 30	/	/	0.08 0.07	0.08 0.07
ばれいしょ (露地) (塊茎) 1996年度	2	500 WP 散布	4	21 30	/	/	0.02 0.02	0.02 0.02
				21 30	/	/	0.02 0.02	0.02 0.02
キャベツ (露地) (葉球) 1980年度	1	500 WP 散布	2	14	0.06	0.06	0.048	0.048
				21	0.05	0.04	0.067	0.066
			28	0.07	0.06	0.028	0.027	
			4	14	1.10	0.10	0.076	0.075
	21	0.09	0.08	0.069	0.067			
	28	0.08	0.08	0.104	0.103			
	1	660~713 WP 散布	2	14	0.03	0.03	0.013	0.012
				21	0.02	0.02	0.030	0.029
28			0.04	0.04	0.030	0.029		
4			14	0.06	0.06	0.055	0.054	
21	0.05	0.05	0.048	0.046				
28	0.06	0.06	0.070	0.069				
レタス (露地) (茎葉) 1976年度	1	1,100 WP 散布	3	7	0.22	0.22	0.833	0.822
				14	0.30	0.30	0.168	0.167
				21	0.43	0.42	0.443	0.432
レタス (露地) (茎葉) 1977年度	1	750~1,000 WP 散布	3	7	0.02	0.02	0.015	0.012
				14	0.01	0.01	0.006	0.006
				21	0.01	0.01	0.007	0.006
たまねぎ (露地) (鱗茎) 1977年度	1	500~1,000 WP 散布	4	1	0.03	0.03	0.046	0.042
				3	0.03	0.03	0.040	0.039
				7	0.02	0.02	0.015	0.014
	1	750 WP 散布	4	1	0.01	0.01	0.013	0.012
				3	<0.01	<0.01	0.014	0.013
				7	0.04	0.04	0.043	0.042
たまねぎ (露地) (鱗茎) 1977年度	1	500 WP 散布	4	1	0.03	0.02	0.021	0.020
				3	0.02	0.02	0.017	0.016
				7	0.02	0.02	0.020	0.018
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2000年度	2	750 WP 空中散布	5	1	0.05	0.05	0.02	0.02
				3	0.04	0.04	0.04	0.04
				7	0.04	0.04	0.03	0.03
				1	0.04	0.04	0.02	0.02
				3	0.04	0.04	0.02	0.02
				7	0.03	0.03	0.03	0.02
根深ねぎ	2	①500 倍苗根部	2	7	0.79	0.78	0.66	0.64

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					プロシミドン			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(露地) (茎葉) 1995年度		浸漬 ②1,000 WP 株元散布		14	0.63	0.60	0.41	0.41
				21	0.48	0.47	0.23	0.22
				7	2.64	2.62	1.51	1.44
				14	2.17	2.16	1.43	1.32
				21	1.19	1.18	0.95	0.90
にんにく (露地) (鱗茎) 1991~1992年度	2	0.4%湿粉衣処理 (植え付け前日)	1	272	0.02	0.02	0.02	0.02
				226	0.02	0.02	0.02	0.02
にんじん (露地) (根部) 2006年度	1	667 WP 散布	1	30	0.02	0.02	0.02	0.02
				45	0.02	0.02	0.02	0.02
				60	0.02	0.02	0.02	0.02
にんじん (露地) (根部) 2006年度	1	667 WP 散布	1	30	0.02	0.02	0.05	0.05
				45	0.02	0.02	0.04	0.04
				59	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
みつば (施設) (茎葉) 2004年度	1	82.5~121 WP 散布	1	14	1.4	1.4		
				21	<0.5	<0.5		
				28	<0.5	<0.5		
	1	188 WP 散布	1	14	2.7	2.7		
				21	0.9	0.8		
				28	0.5	0.5		
トマト (施設) (果実) 1977年度	1	750~1,250 WP 散布	2	3	1.68	1.60	1.70	1.61
				7	1.40	1.36	0.99	0.94
				14	1.36	1.32	1.01	0.97
				21	1.16	1.16	0.84	0.74
	1	1,500 WP 散布	2	3	0.66	0.65	0.44	0.41
				7	0.52	0.50	0.28	0.28
				14	0.76	0.74	0.31	0.30
				21	0.46	0.44	0.23	0.22
トマト (施設) (果実) 1981年度	1	0.023 mg/L くん煙	3	1	0.40	0.40	0.337	0.336
				3	0.42	0.42	0.423	0.412
				7	0.40	0.40	0.435	0.426
	1	0.018 mg/L くん煙	3	1	0.14	0.13	0.133	0.130
				3	0.06	0.06	0.109	0.106
				7	0.05	0.05	0.118	0.116
トマト (施設) (果実) 1984年度	2	625 WP 散布	3	1	0.65	0.62	0.720	0.702
				3	0.53	0.52	0.950	0.947
				1	0.27	0.26	0.338	0.314
				3	0.48	0.48	0.565	0.508
トマト (施設) (果実) 1990年度	2	1,000 WP 散布	3	1	1.13	1.09	0.972	0.961
				3	1.00	1.00	0.935	0.931
				1	1.44	1.39	0.919	0.918
				3	1.68	1.68	0.859	0.858
ピーマン (施設)	1	1,500 WP 散布	3	1	3.80	3.80	3.35	3.28
				3	2.01	1.95	1.81	1.74
				7	1.50	1.48	1.36	1.28

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					プロシミドン			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(果実) 1976年度	1	660~1,500 WP 散布	3	14	0.46	0.46	0.318	0.294
				1	3.24	3.17	3.59	3.52
				3	2.60	2.55	2.51	2.40
				7	1.16	1.16	1.38	1.35
				14	0.74	0.74	0.807	0.806
ピーマン (施設) (果実) 1995年度	1	750 WP 散布	5	1	/	/	1.54	1.50
				1	1,250 WP 散布	5	1	/
ピーマン (施設) (果実) 1996年度	1	1,000 WP 散布	5	1	/	/	2.83	2.79
				3	/	/	1.92	1.88
ピーマン (施設) (果実) 1997年度	1	1,000 WP 散布	3 5	1	/	/	2.78	2.76
				1	/	/	3.32	3.30
ピーマン (施設) (果実) 1993、1994 年度	2	0.018 mg/L くん煙	4 5 5 5 4 5 5 5	1	/	/	0.94	0.92
				1	/	/	0.61	0.61
				3	/	/	0.57	0.56
				7	/	/	0.36	0.35
				1	/	/	0.60	0.58
				1	/	/	0.93	0.91
				3	/	/	0.72	0.69
7	/	/	0.59	0.56				
なす (施設) (果実) 1984年度	2	1,470 WP 常温煙霧	3 6	1	0.10	0.10	/	/
				3	0.08	0.08	/	/
なす (施設) (果実) 1984年度	2	1,500 WP 散布	3 6	1	0.29	0.29	/	/
				3	0.28	0.28	/	/
なす (施設) (果実) 1988年度	1	500~1,250 WP 散布	6	1	0.95	0.92	1.21	1.18
				3	0.49	0.49	1.02	1.02
なす (施設) (果実) 1988年度	1	1,250 WP 散布	6	1	0.56	0.56	0.507	0.506
				3	0.24	0.24	0.358	0.352
なす (施設) (果実) 1988年度	1	385~962 WP 散布	6	1	0.76	0.74	1.04	1.03
				3	0.57	0.56	0.677	0.665
なす (施設) (果実) 1988年度	1	962 WP 散布	6	1	0.35	0.35	0.655	0.641
				3	0.40	0.40	0.497	0.490
なす (施設) (果実) 1988年度	1	250~625 WP 散布	6	1	0.33	0.32	0.583	0.581
				3	0.29	0.29	0.432	0.422
なす (施設) (果実) 1988年度	1	625 WP 散布	6	1	0.33	0.32	0.312	0.309
				3	0.26	0.26	0.360	0.354
なす	1	750~1,250 WP 散布	6	1	/	/	1.16	1.16
				3	/	/	0.862	0.858

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					プロシミドン			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(施設) (果実) 1987年度	1	1,250 ^{WP} 散布	6	1 3	/	/	1.04 0.904	1.03 0.898
なす (施設) (果実) 1987年度	1	577~962 ^{WP} 散布	6	1 3	/	/	1.13 0.674	1.12 0.652
	1	962 ^{WP} 散布	6	1 3	/	/	1.28 0.887	1.24 0.886
なす (施設) (果実) 1987年度	1	375~625 ^{WP} 散布	6	1 3	/	/	0.859 0.497	0.825 0.488
	1	625 ^{WP} 散布	6	1 3	/	/	0.744 0.683	0.730 0.672
なす (施設) (果実) 1992年度	2	0.018 mg/L くん煙	5	1	/	/	0.378	0.376
			6	1	/	/	0.252	0.249
			6	3	/	/	0.248	0.240
			6	7	/	/	0.152	0.151
			5	1	/	/	0.318	0.315
			6	1	/	/	0.476	0.461
			6	3	/	/	0.368	0.355
			6	7	/	/	0.378	0.368
なす (施設) (果実) 2008年度	2	0.018 mg/L くん煙	6	1	0.18	0.18	0.20	0.20
				7	0.14	0.14	0.15	0.14
				14	0.09	0.09	0.12	0.12
				28	0.05	0.05	0.06	0.06
			6	1	0.39	0.39	0.47	0.47
				7	0.25	0.24	0.24	0.24
				14	0.12	0.12	0.11	0.10
				28	0.07	0.07	0.06	0.06
ししとう (施設) (果実) 2003年度	1	0.018 mg/L くん煙	5 ^a	1	0.63	0.62	/	/
				3	0.57	0.56	/	/
				7	0.40	0.37	/	/
ししとう (施設) (果実) 2004年度	1	0.018 mg/L くん煙	5 ^a	1	1.74	1.72	/	/
				3	0.87	0.84	/	/
				7	0.35	0.34	/	/
ししとう (施設) (果実) 2007年度	1	300 ^{WP} 散布	2	1	1.6	1.6	/	/
				3	1.1	1.1	/	/
				7	0.6	0.6	/	/
ししとう (施設) (果実) 2008年度	1	300 ^{WP} 散布	2	1	1.7	1.7	/	/
				3	1.1	1.1	/	/
				7	0.5	0.5	/	/
ししとう (施設) (果実) 2011年度	1	300 ^{WP} 散布	5	1	/	/	1.70	1.68
				3	/	/	1.18	1.18
				7	/	/	0.58	0.57
				14	/	/	0.38	0.38
				21	/	/	0.11	0.11

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					プロシミドン			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1	201~279 ^{WP} 散布	5	1			2.55	2.55
				3			2.25	2.22
				7			2.11	2.06
				14			1.19	1.18
				21			0.45	0.44
きゅうり (施設) (果実) 1976年度	1	1,250 ^{WP} 散布	3	1	0.295	0.292	0.350	0.338
				3	0.066	0.065	0.118	0.115
				7	0.110	0.109	0.091	0.086
			6	1	0.330	0.318	0.334	0.328
				3	0.205	0.202	0.166	0.161
				7	0.153	0.146	0.111	0.108
	1	625~1,250 ^{WP} 散布	3	1	0.765	0.752	1.25	1.24
				3	0.770	0.748	0.673	0.668
			6	1	0.620	0.615	1.18	1.16
				3	0.570	0.550	0.877	0.818
きゅうり (施設) (果実) 1978年度	2	0.036 mg/L くん煙	6	1	0.52	0.50	0.292	0.290
				3	0.43	0.41	0.269	0.268
				7	0.28	0.28	0.210	0.208
			6	1	0.28	0.28	0.132	0.130
				3	0.25	0.24	0.164	0.160
				7	0.14	0.14	0.079	0.078
	2	750 ^{FD} 散布	6	1	0.90	0.89	0.810	0.787
				3	0.80	0.80	0.550	0.545
				7	0.44	0.43	0.285	0.278
			6	1	0.59	0.57	0.289	0.287
				3	0.35	0.34	0.221	0.220
				7	0.32	0.31	0.146	0.143
きゅうり (施設) (果実) 1982年度	1	1,000 ^{WP}	6	2			0.20	0.20
				5			0.19	0.18
	1	1,250 ^{WP}	6	10			0.09	0.08
				1			1.71	1.70
きゅうり (施設) (果実) 1983年度	1	1,670 ^{WP} 常温煙霧	1	1	0.49	0.47		
				4	0.30	0.30		
				7	0.33	0.30		
			2	1	0.41	0.38		
				4	0.35	0.32		
				7	0.22	0.22		
			3	1	0.40	0.40		
				4	0.53	0.52		
				7	0.25	0.23		
			4	1	0.54	0.53		
				3	0.53	0.46		
				8	0.35	0.32		
きゅうり (施設)	1	1,670 ^{WP} 散布	1	1	0.90	0.86		
				4	0.47	0.45		
				7	0.67	0.63		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年 (果実) 1983年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)						
					プロシミドン						
					公的分析機関		私的分析機関				
					最高値	平均値	最高値	平均値			
きゅうり (施設) (果実) 1983年度	1	1,200 WP 常温煙霧	1	1	1.10	1.05					
				2	4	0.50	0.47				
				7	0.37	0.36					
			3	1	1.39	1.35					
				4	1.00	0.98					
				7	0.42	0.38					
			4	1	1.46	1.40					
				3	0.92	0.90					
				8	0.49	0.42					
			きゅうり (施設) (果実) 1983年度	1	1,200 WP 常温煙霧	1	1	0.094	0.092		
							3	0.114	0.107		
							7	0.041	0.039		
2	1	0.161				0.154					
	3	0.160				0.150					
	7	0.104				0.094					
3	1	0.131				0.121					
	3	0.158				0.148					
	7	0.060				0.058					
きゅうり (施設) (果実) 1983年度	1	1,200 WP 散布	1	1	0.571	0.554					
				3	0.204	0.202					
				7	0.125	0.114					
			2	1	0.542	0.526					
				3	0.452	0.446					
				7	0.222	0.202					
			3	1	0.328	0.291					
				3	0.482	0.434					
				7	0.181	0.180					
きゅうり (施設) (果実) 1983年度	1	907 WP 常温煙霧	1	1	1.61	1.59					
				3	1.88	1.85					
				7	1.28	1.27					
			2	1	1.79	1.78					
				3	1.39	1.38					
				7	1.71	1.69					
			3	1	2.30	2.27					
				3	1.78	1.78					
				7	1.02	1.02					
きゅうり (施設) (果実) 1983年度	1	1,110 WP 散布	1	1	1.41	1.39					
				3	1.13	1.12					
				7	0.61	0.61					
			2	1	1.99	1.98					
				3	1.39	1.37					
				7	0.78	0.78					
			3	1	1.83	1.81					
				3	1.31	1.30					
				7	1.18	1.17					
きゅうり (施設) (果実) 1987年度	2	1,250 WP 散布	6	1			0.970	0.968			
				3			0.461	0.441			
				1			0.366	0.363			
				3			0.285	0.280			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					プロシミドン			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設) (果実) 1987年度	2	962 WP 散布	6	1	/	/	0.812	0.794
				3			0.361	0.358
				1	/	/	0.438	0.432
				3			0.268	0.265
きゅうり (施設) (果実) 1987年度	2	625 WP 散布	6	1	/	/	0.497	0.480
				3			0.221	0.213
				1	/	/	0.357	0.356
				3			0.203	0.202
きゅうり (施設) (果実) 1990年度	2	769 WP 散布	6	1	1.61	1.58	1.68	1.65
				3	1.11	1.10	1.24	1.23
				1	0.59	0.58	0.528	0.516
				3	0.48	0.48	0.440	0.430
きゅうり (施設) (果実) 1990年度	2	500 WP 散布	6	1	1.13	1.10	1.09	1.07
				3	0.81	0.81	0.812	0.810
				1	0.44	0.42	0.495	0.495
				3	0.52	0.52	0.354	0.352
きゅうり (施設) (果実) 1991年度	1	275~1,275 WP 散布	6	1	/	/	0.894	0.836
				3			0.537	0.533
	1	1,000 WP 散布	6	1	/	/	0.353	0.348
				3			0.209	0.201
かぼちゃ (露地) (果実) 1989年度	1	900~1,000 WP 散布	3	7	1.11	1.09	0.935	0.925
				14	0.62	0.59	0.832	0.820
				21	0.75	0.74	0.385	0.379
	1	1,000 WP 散布	3	7	0.45	0.44	0.762	0.758
				14	0.40	0.39	0.390	0.390
				21	0.38	0.36	0.548	0.541
すいか (露地) (果肉) 1980年度	1	750 WP 散布	3	21	0.10	0.10	0.090	0.090
				5	21	0.07	0.07	0.064
	1	250~2,000 WP 散布	3	21	0.08	0.08	0.049	0.048
				5	21	0.08	0.08	0.074
すいか (施設) (果肉) 1981年度	2	0.018 mg/L くん煙	5	14	0.08	0.08	0.086	0.084
				5	13	<0.05	<0.05	0.031
すいか (施設) (果肉) 1984年度	2	1,000 WP 散布	5	1 ^a	0.23	0.23	0.322	0.310
				3 ^a	0.22	0.22	0.434	0.423
			5	1 ^a	0.05	0.04	0.243	0.236
				3 ^a	0.04	0.04	0.060	0.060
すいか (施設) (果肉) 2011年度	2	0.018 mg/L くん煙	5	7	/	/	0.21	0.21
				14			0.21	0.21
				21			0.13	0.13
			5	28	/	/	0.11	0.11
				7			0.09	0.09
				14			0.09	0.08
21	0.05	0.04						

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					プロシミドン			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
				28			0.04	0.04
すいか (施設) (果皮) 2011年度	2	0.018 mg/L くん煙	5	7			0.48	0.48
				14			0.41	0.40
				21			0.22	0.22
				28			0.19	0.18
			5	7			0.25	0.25
				14			0.22	0.22
				21			0.07	0.06
				28			0.06	0.06
すいか (施設) (果肉) 2011年度	2	750~1,250 WP 散布	5	7			0.11	0.11
				14			0.17	0.17
				21			0.15	0.14
				28			0.14	0.14
		5	800~1,400 WP 散布	7			0.09	0.09
				14			0.12	0.12
				21			0.08	0.08
				28			0.10	0.10
すいか (施設) (果皮) 2011年度	2	750~1,250 WP 散布	5	7			0.66	0.66
				14			0.78	0.78
				21			0.56	0.55
				28			0.48	0.48
		5	800~1,400 WP 散布	7			1.40	1.40
				14			1.19	1.19
				21			0.42	0.42
				28			0.45	0.45
メロン 施設 (果実) 1989年度	2	1,250 WP 散布	3	1	0.09	0.09	0.082	0.080
				3	0.09	0.09	0.088	0.088
				1	0.12	0.11	0.116	0.116
				3	0.12	0.12	0.121	0.120
とうがん (施設・無袋) (果実) 2006年度	2	668 WP 散布	2	7	0.20	0.20		
				14	0.15	0.14		
				7	0.47	0.46		
				14	0.27	0.26		
食用へちま (施設・無袋) (果実) 2005年度	2	500 WP 散布	3 ^a	1	0.37	0.36		
				3	0.18	0.18		
				7	0.07	0.07		
				1	0.47	0.46		
				3	0.29	0.28		
				7	0.26	0.26		
にがうり (施設) (果実) 2008年度	2	563 WP 散布	2	7			0.34	0.34
				14			0.05	0.04
				7			0.24	0.24
				14			0.03	0.03
オクラ (施設)	2	0.018 mg/L くん煙	5	1	0.29	0.29		
				3	0.14	0.14		
				7	0.08	0.08		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年 (果実) 2004年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					プロシミドン			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
				1	0.78	0.78		
				3	0.25	0.24		
				7	0.04	0.04		
さやいんげん (露地) (さや) 1975年度	2	500 WP 散布	3 ^a	14 ^a	1.17	1.12	0.657	0.634
				14 ^a	1.78	1.72	1.20	1.20
つるむらさき (施設) (茎葉) 2004、2005年度	2	563 WP 散布	2	21	0.9	0.8		
				29	0.2	0.2		
				21	0.1	0.1		
				30	<0.1	<0.1		
ふき (施設) (茎部) 1994年度	2	375 WP 散布	2	14	0.70	0.66		
				21	0.23	0.22		
				28	<0.03	<0.03		
				14	0.24	0.24		
				21	0.05	0.05		
				28	<0.03	<0.03		
みかん (施設) (果肉) 1982年度	1	2,000 WP 散布	3	30	0.14	0.13	0.047	0.047
				60	0.16	0.14	0.018	0.018
	1	2,250 WP 散布	3	31	0.34	0.33	0.078	0.077
				60	0.14	0.13	0.030	0.029
みかん (施設) (果皮) 1982年度	1	2,000 WP 散布	3	30	14.0	13.9	15.0	14.9
				60	13.6	13.6	14.5	14.3
	1	2,250 WP 散布	3	31	13.6	13.4	17.6	17.4
				60	11.0	11.0	12.5	12.5
みかん (施設) (ジュース) 1982年度	1	2,000 WP 散布	3	30	0.13	0.12	0.131	0.130
	1	2,250 WP 散布	3	31	0.29	0.28	0.271	0.270
みかん (施設) (果肉) 1992年度	2	0.03 mg/L くん煙	3	30			0.012	0.012
				60			<0.005	<0.005
				45			0.040	0.038
				60			0.016	0.016
みかん (施設) (果皮) 1992年度	2	0.03 mg/L くん煙	3	30			1.26	1.17
				60			0.58	0.58
				45			2.20	2.05
				60			1.78	1.75
みかん (露地・無袋) (果肉) 1997年度	2	1,000 WP 空中散布	2	202	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				157	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
みかん (施設) (果肉) 2005、2007年度	2	0.03 mg/L くん煙	3	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	<0.01	<0.01	0.02	0.02
				45	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					プロシミドン			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (施設) (果皮) 2005、2007年度	2	0.03 mg/L くん煙	3	30	2.78	2.74	2.27	2.25
				45	2.64	2.52	2.09	2.08
				60	2.09	2.02	2.00	1.98
				30	6.98	6.68	5.39	5.38
				45	4.92	4.82	5.90	5.89
				60	4.90	4.80	4.65	4.58
なつみかん (露地・無袋) (果実全体) 1994年度	2	1,670 WP 散布	3	211	0.01	0.01	0.03	0.03
				234	0.01	0.01	0.02	0.02
ネーブル (露地・無袋) (果実全体) 1997年度	1	1,000 WP 空中散布	3	259	0.07	0.07	0.02	0.02
いよかん (露地・無袋) (果実全体) 1997年度	1	1,000 WP 空中散布	3	186	0.02	0.02	0.01	0.01
ゆず (露地) (果実全体) 1994年度	1	十分量 WP 散布	3	180			0.10	0.09
	1	1,670 WP 散布	3	173			0.06	0.06
かぼす (露地・無袋) (果実) 1997年度	1	1,000 WP 空中散布	3	103			0.09	0.08
すだち (露地) (果実) 1997年度	1	1,000 WP 空中散布	3	101			0.03	0.03
りんご (露地・無袋) (果実) 1980年度	1	2,000 WP 散布	2	91	0.04	0.04	0.029	0.028
			2	121	0.02	0.02	0.032	0.032
			4	91	0.05	0.05	0.043	0.042
			4	121	0.04	0.04	0.034	0.034
	1	20 g/樹 散布	2	92	0.17	0.17	0.165	0.162
			2	123	0.10	0.10	0.102	0.101
			4	92	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			4	123	0.12	0.12	0.142	0.140
びわ (施設・有袋) (果実) 1988年度	1	2,000 WP 散布	3	1	0.08	0.08		
				8	0.03	0.02		
				14	0.16	0.16		
	1	3,000 WP 散布	3	1	0.25	0.24		
				7	0.13	0.12		
				14	0.16	0.16		
もも (露地・無袋)	2	3,000 WP 散布	4 ^a	3	0.60	0.60	1.13	1.12
				7	0.80	0.80	1.11	1.11
				14	0.90	0.89	0.802	0.789

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年 (果肉) 1977年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					プロシミドン				
					公的分析機関		私的分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
		十分量 ^{WP} 散布	6 ^a	3	0.62	0.60	1.18	1.15	
				7	0.82	0.81	1.11	1.11	
				14	0.90	0.88	0.982	0.971	
			4 ^a	3	0.24	0.23	0.235	0.234	
				7	0.21	0.20	0.243	0.236	
				14	0.21	0.20	0.242	0.238	
	6 ^a	3	0.29	0.29	0.343	0.340			
		7	0.32	0.32	0.321	0.319			
		14	0.25	0.25	0.304	0.303			
	もも (露地・無袋) (果皮) 1977年度	2	3,000 ^{WP} 散布	4 ^a	3	56.0	55.2	73.9	73.9
					7	56.8	54.8	74.3	72.8
					14	52.8	50.6	43.4	43.2
6 ^a				3	36.4	35.5	52.5	51.2	
				7	36.0	35.2	46.2	44.5	
				14	43.0	40.5	29.5	29.0	
十分量 ^{WP} 散布		4 ^a	3	7.48	7.36	10.4	10.4		
			7	5.76	5.62	12.8	12.3		
			14	6.72	6.62	16.6	16.4		
		6 ^a	3	4.80	4.74	9.82	9.50		
			7	5.20	5.10	11.2	10.7		
			14	5.20	5.10	18.4	17.4		
あんず (露地・無袋) (果実) 1996年度	1	467 ^{WP} 散布	2	14	0.84	0.83	0.78	0.76	
				21	0.70	0.69	0.67	0.65	
			3	14	1.12	1.09	1.12	1.10	
	1	1,000 ^{WP} 散布	2	14	1.33	1.32	1.25	1.24	
				21	0.67	0.66	0.48	0.48	
			3	14	2.48	2.41	1.93	0.2	
すもも (露地・無袋) (果実) 1981年度	2	2,000 ^{WP} 散布	1	13 ^a	0.131	0.128			
				14	0.093	0.089			
おうとう (露地) (果実) 1977年度	1	15 g/樹 ^{WP} 散布	3	14	0.89	0.89	1.03	0.98	
				21	0.50	0.50	0.61	0.60	
	1	3,500 ^{WP} 散布	1	14	1.54	1.54	0.96	0.95	
				21	1.19	1.18	1.70	1.68	
			3	14	2.16	2.12	2.39	2.34	
				21	1.78	1.68	1.75	1.74	
いちご (施設) (果実) 1976年度	1	325 ^{WP} 散布	3	3	1.55	1.54	1.64	1.61	
				7	0.933	0.910	0.810	0.810	
				14	0.624	0.620	0.383	0.382	
	1	250 ^{WP} 散布	3	3	2.00	1.96	1.20	1.18	
				7	1.60	1.54	1.08	1.02	
				14	0.800	0.766	0.525	0.512	
いちご (施設)	2	0.018 mg/L くん煙	3	1	2.51	2.50	2.54	2.46	
				3	2.10	2.10	1.89	1.88	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年 (果実)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					プロシミドン			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
1981、1982年 度				1	0.22	0.22	0.304	0.302
				3	0.18	0.18	0.190	0.187
いちご (施設) (果実) 1984年度	2	375 WP 散布	3	1	1.11	1.10	1.66	1.64
				3	0.94	0.93	1.34	1.33
				1	0.63	0.62	0.592	0.589
				3	0.33	0.32	0.449	0.448
いちご (施設) (果実) 1987年度	2	375 WP 散布	3	1	/	/	2.20	2.19
				3	/	/	1.41	1.38
				1	/	/	0.790	0.789
				3	/	/	0.954	0.950
キウイフルーツ (露地・無袋) (果肉) 1990年度	1	1,600 WP 散布	4	1	0.03	0.03	0.108	0.106
				3	0.02	0.02	0.098	0.098
				7	0.01	0.01	0.073	0.072
	1	1,500	4	1	0.06	0.06	0.112	0.112
				3	0.05	0.05	0.100	0.098
				7	0.04	0.04	0.109	0.106
マンゴー (施設・無袋) (果実) 2004年度	2	1,000 WP 散布	3	21	0.20	0.20	/	/
				30	0.15	0.15	/	/
				45	0.13	0.12	/	/
				21	0.21	0.20	/	/
				30	0.19	0.18	/	/
				45	0.16	0.16	/	/

注) WP:水和剤、FD:フローダスト、無印:くん煙剤

- ・農薬の使用回数及び使用時期 (PHI) が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、回数又は PHI に ♪ を付した
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に < を付して記載した。

<参照>

- 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
- 3 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 農薬抄録 プロシミドン（殺菌剤）（平成 22 年 3 月 25 日改訂）：住友化学株式会社、一部公表
- 5 JMPR：“Procymidone”，Pesticide residues in food – 2007. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.202-210（2007）
- 6 JMPR：“Procymidone”，Pesticide residues in food – 2007 Evaluations. Part II – Toxicological. p.349-401 on INCHEM（2007）
- 7 EU：Review report for the active substance procymidone.（2006）
- 8 食品健康影響評価について（平成 23 年 1 月 20 付け厚生労働省発食安 0120 第 7 号）
- 9 JMPR：Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues.（2000）
- 10 食品健康影響評価について（平成 25 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安 0409 第 1 号）
- 11 プロシミドンの食品健康影響評価資料：住友化学株式会社、2013 年、未公表
- 12 農薬抄録 プロシミドン（殺菌剤）（平成 25 年 4 月 1 日改訂）：住友化学株式会社、一部公表
- 13 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 26 年 1 月 20 日付け府食第 74 号）
- 14 食品健康影響評価について（平成 28 年 10 月 11 日付、厚生労働省発食 1011 第 6 号）
- 15 農薬抄録 プロシミドン（殺菌剤）（平成 27 年 9 月 29 日改訂）：住友化学株式会社、一部公表
- 16 作物残留性試験：住友化学工業株式会社、1976、1982、1983、1987、1990、1991 年、未公表
- 17 Procymidone Technical: Dose Range-Finding Study for Acute Neurotoxicity Study in Rats (Ref.No BT-0267)（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2015
- 18 EPA：Report of the Food Quality Protection Act (FQPA) Tolerance Reassessment Progress and Risk Management Decision (TRED) for

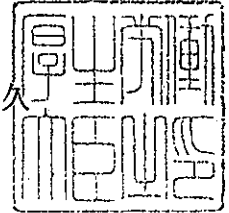
Procymidone (2005)



厚生労働省発生食 0508 第 2 号
平成 29 年 5 月 8 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 EPN
農薬スピネトラム
農薬ピリダリル
農薬ブプロフェジン
農薬フルチアセットメチル
農薬ホセチル

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 5 月 8 日付け厚生労働省発生食 0508 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 項の規定に基づくホセチル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。

ホセチル

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入前に設定された基準値及びポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値(いわゆる暫定基準)の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ホセチル[Fosetyl]

ISO名：ホセチルアルミニウム[Fosetyl-aluminium]

(2) 用途：殺菌剤

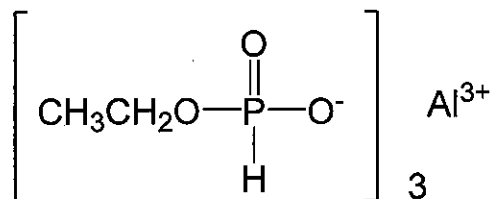
有機リン系の殺菌剤である。胞子の発芽抑制による病原菌の植物体への侵入を阻害するとともに、植物体への生理作用の介在によって植物体の細胞壁を強化する等の病原菌に対する植物の抵抗性を強化すると考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

Aluminium tris(ethyl phosphonate) (IUPAC)

Phosphonic acid, monoethyl ester, aluminum salt (3:1) (CAS : No. 39148-24-8)

(4) 構造式及び物性



分子式 $\text{C}_6\text{H}_{18}\text{AlO}_9\text{P}_3$

分子量 354.10

水溶解度 111.3 g/L (20°C、pH 6.0)

分配係数 $\log_{10}\text{Pow} = -2.1$ (21~23°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

① 80.0%ホセチル水和剤

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	ホセチルを含む農薬の総使用回数
ぶどう	べと病	800倍	200～700 L/10 a	収穫30日前まで	3回以内	散布	3回以内
かんきつ	苗疫病 褐色腐敗病	400～800倍		収穫前日まで			
なし	黒斑病 輪紋病	800倍		収穫14日前まで			
	疫病	800～1000倍					
キウイフルーツ	果実軟腐病	600倍		幼果期まで ただし収穫120日前まで	2回以内		2回以内
パッションフルーツ	疫病	800倍	収穫7日前まで	3回以内	3回以内		
パイナップル	心腐病	200倍	-	植付時	1回	苗浸漬	2回以内 (苗浸漬は1回以内)
	根腐萎凋病	400～800倍	100 mL/株	開花期まで	2回以内	土壌灌注	
さるなし	果実軟腐症	600倍	200～700 L/10 a	収穫60日前まで	1回	散布	1回
りんご	すす点病 すす斑病 斑点落葉病	800～1000倍		収穫前日まで	3回以内		3回以内
	褐斑病	1000倍					
にんじん	黒葉枯病	800倍	100～300 L/10 a	収穫7日前まで		3回以内	
かぼちゃ	疫病 べと病	400～800倍	収穫前日まで				

① 80.0%ホセチル水和剤 (つづき)

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	ホセチルを含む農薬の総使用回数	
きゅうり	べと病	400～800倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内	
メロン		800倍		収穫3日前まで				
ねぎ わけぎ	べと病 疫病			収穫前日まで	2回以内		2回以内	
ほうれんそう	べと病 白斑病	1500倍		収穫14日前まで ただし伏せ込み栽培は伏せ込み前まで				
なばな	白さび病	2000倍		収穫21日前まで	3回以内		3回以内	
みつば	べと病	1000倍		畑育苗期				
畑わさび (根茎)		600倍		収穫3日前まで	2回以内		2回以内	
わさび(根茎)	収穫7日前まで							
サラダ菜	褐斑病	1500倍		200～700 L/10 a	収穫14日前まで		3回以内	3回以内
エンサイ	白さび病	1000倍						
ホップ	べと病	800倍						

② 40.0%ホセチル・17.0%イプロジオン水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ホセチルを含む農薬の総使用回数
ぶどう	べと病 灰色かび病	400～600倍	収穫60日前まで	3回以内	散布	3回以内

③ 40.0%ホセチル・40.0%キャプタン水和剤

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	ホセチルを含む農薬の総使用回数
りんご	斑点落葉病 黒星病 輪紋病 すす点病 すす斑病 炭疽病 褐斑病	800 倍	200～700 L/10 a	収穫前日 まで	3 回以内	散布	3 回以内
なし	黒斑病 輪紋病	400～800 倍		収穫14日 前まで			
もも	縮葉病	800 倍		発芽前～ 開花直前 まで			
おうとう	褐色せん孔病	800 倍		収穫14日 前まで	2 回以内		
ぶどう	晩腐病	400～600 倍	収穫30日 前まで	3 回以内	3 回以内		
	べと病 黒とう病	400～800 倍					
	灰色かび病	800 倍					
きゅうり	べと病 褐斑病	400～800 倍	100～300 L/10 a	収穫前日 まで	3 回以内		

④ 64.0%ホセチル・3.9%フェンアミドン水和剤

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	ホセチルを含む農薬の総使用回数
きゅうり メロン	べと病	1000 倍	150～300 L/10 a	収穫前日 まで	3 回以内	散布	3 回以内
たまねぎ				収穫7日 前まで			

⑤ 50.0%ホセチル・7.0%トリフロキシストロビン水和剤

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	ホセチルを含む農薬の総使用回数
りんご	斑点落葉病 褐斑病 黒星病 すす斑病 すす点病 輪紋病 炭疽病	1000 倍	200~700 L/10 a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内
もも	黒星病						

(2) 海外での使用方法

① 80%ホセチル顆粒水和剤 (EU)

作物名	1回当たり使用量	本剤の使用回数	使用時期	使用方法
かんきつ	0.4~0.8 kg ai/10 a	4回以内	収穫 14 日前まで	散布
仁果類果実	0.32 kg ai/10 a	3回以内	収穫 30 日前まで	
	0.3 kg ai/10 a		収穫 28 日前まで	
ホップ	0.8 kg ai/10 a	8回以内	収穫 14 日前まで	

ai: active ingredient (有効成分)

② 66.67%ホセチル・4.44%フルオピコリド顆粒水和剤 (EU)

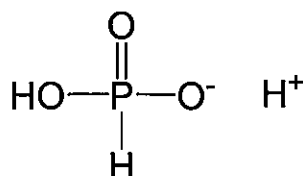
作物名	1回当たり使用量	本剤の使用回数	使用時期	使用方法
ブラックベリー	0.173 kg ai/10 a	2回以内	収穫 14 日前まで (施設圃場) 収穫 21 日前まで (露地圃場)	散布
ぶどう	0.2 kg ai/10 a	3回以内	収穫 21 日前まで	

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ホセチル
- ・亜リン酸



亜リン酸

② 分析法の概要

【国内】

試料に0.1 mol/Lシュウ酸溶液を加えて水で抽出し、ジアゾメタンを用いてメチル化後、炎光光度型検出器（リン用干渉フィルター）付きガスクロマトグラフ（GC-FPD(P)）で定量する。

または、試料を透析膜チューブに入れ、0.2 mol/Lシュウ酸溶液を加える。水で抽出し、強酸性陽イオン交換樹脂カラムで精製した後、ジアゾメタンを用いてメチル化し、GC-FPD(P)で定量する。

あるいは、試料から水で抽出する。強塩基性陰イオン交換樹脂カラムで精製し、溶出液を強酸性陽イオン交換樹脂と混和、攪拌した後、ろ過する。ろ液に0.01 mol/Lシュウ酸ナトリウム溶液を加え、強酸性陽イオン交換樹脂カラムで精製する。ジアゾメタンを用いてメチル化し、GC-FPD(P)で定量する。

なお、亜リン酸については換算係数1.44でホセチルに換算する。

定量限界：0.04～2.0 ppm

【海外】

試料から1%硫酸で抽出し、ジアゾメタンを用いてメチル化後、GC-FPD(P)を用いて定量する。

または、試料からアセトニトリル・水（1：1）混液で抽出し、C₁₈カラムで精製した後、トリメチルシリルジアゾメタンを用いてメチル化後、GC-FPD(P)で定量する。

あるいは、試料からアセトニトリル・水（1：1）混液で抽出、又は試料に内部標準物質（リン酸ジエチル）を加えて水で抽出し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

なお、亜リン酸については換算係数1.44でホセチルに換算する。

定量限界：0.01～28 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 1-1 を参照。海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-2 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 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたホセチル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：88 mg/kg 体重/day

(動物種) 雄ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 発がん性試験

(期間) 2 年間

安全係数：100

ADI：0.88 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雄の膀胱で移行上皮腫瘍の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、ホセチルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

(2) ARfD 設定の必要なし

ホセチル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発生毒性試験の 1,000 mg/kg 体重/日であり、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、米国においてたまねぎ、トマト等に、カナダにおいてキャベツ、レモン等に、EU においてマンダリン、ホップ等に、豪州においてりんご、アボカド等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ホセチル及び亜リン酸とする。

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ホセチル及び亜リン酸を設定している。

(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 (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	33.1
幼小児 (1~6歳)	66.0
妊婦	30.2
高齢者 (65歳以上)	37.2

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 試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

ホセチル作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) (注1)		各化合物の残留量 (ppm) [ホセチル/莖リン酸]	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	圃場A	圃場B	圃場A	圃場B
なばな (花茎)	2	80.0%水和剤	2000倍散布 200~300 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 35.0 圃場B: 33.2 (2回, 3日)	圃場A: 18.0/17.1 圃場B: 21.0/*27.0 (*2回, 7日)		
わさび (根茎)	2	80.0%水和剤	600倍散布 100 L/10 a	3	21, 30, 45	圃場A: 19 (3回, 45日) 圃場B: 30			
サラダ菜 (茎葉)	2	80.0%水和剤	1500倍散布 100 L/10 a	2	3, 7, 14, 21	圃場A: 13.2 圃場B: 23.5	圃場A: 3.0/10.2 圃場B: 7.4/16.1		
たまねぎ (鱗茎)	2	80.0%水和剤	400倍散布 150 L/10 a	3	4, 8, 15	圃場A: 1.75 (3回, 8日) (注2) 圃場B: 25.6 (3回, 14日) (注)	圃場A: <0.05/1.7 (3回, 8日) (注) 圃場B: *0.10/*25.5 (*3回, 7日, **3回, 14日) (注)		
			400倍散布 200 L/10 a		3, 7, 14	圃場A: 30.9 (3回, 3日) (注) 圃場B: 7.4 (3回, 3日) (注)	圃場A: <0.5/30.4 (3回, 3日) (注) 圃場B: *0.5/*5.9 (*3回, 7日, **3回, 3日) (注)		
ねぎ (茎葉)	2	80.0%水和剤	400倍散布 200 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A: 4.6 圃場B: 30.1	圃場A: 0.5/4.1 圃場B: <0.1/30.0		
			800倍散布 200 L/10 a		3	3, 7, 14	圃場A: 46.8 圃場B: 10.5	圃場A: <0.1/46.7 圃場B: 0.4/10.1	
わけぎ (茎葉)	1	80.0%水和剤	800倍散布 150 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 68.8 (5回, 3日) (注) 圃場B: 30.1	圃場A: <0.1/68.7 (5回, 3日) (注) 圃場B: 0.1/30.0		
					1, 3, 7	圃場A: 46.8 圃場B: 10.5	圃場A: <0.1/46.7 圃場B: 0.4/10.1		
にんじん (根部)	2	80.0%水和剤	400倍散布 125, 150, 150 L/10 a	3	7, 14, 28	圃場A: 36.6 (3回, 14日) (注) 圃場B: 20.4 (3回, 14日) (注)	圃場A: *0.2/*36.4 (*3回, 7日, **3回, 14日) (注) 圃場B: *0.2/*20.2 (*3回, 7日, **3回, 14日) (注)		
			400倍散布 150 L/10 a		3	7, 14, 28	圃場A: 32.9 圃場B: 71.4	圃場A: 2.4/30.8 圃場B: 1.9/69.4	
みつば (茎葉)	2	80.0%水和剤	1000倍散布 200 L/10 a	2	3, 7, 14, 28	圃場A: 41.6 (2回, 3日) 圃場B: 60.5 (2回, 3日) 圃場C: 75.3 (2回, 3日) 圃場D: 34.4	圃場A: 0.07/41.6 (2回, 3日) 圃場B: 0.08/60.5 (2回, 3日) 圃場C: 0.3/*75.2 (*2回, 3日) 圃場D: 1.0/33.4		
きゅうり (果実)	4	80.0%水和剤	400倍散布 150 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A: 53.3 (3回, 3日) 圃場B: 80.1 (3回, 3日) 圃場C: 56.4	圃場A: 0.07/53.3 (3回, 3日) 圃場B: 0.12/80.1 (3回, 3日) 圃場C: 0.2/56.2		
					1, 3, 7	圃場A: 54.6 (3回, 3日) 圃場B: 54.6 (3回, 3日) 圃場D: 54.6 (3回, 3日)	圃場A: 1.2/*53.9 (*3回, 3日) 圃場B: 1.2/*53.9 (*3回, 3日) 圃場D: 1.2/*53.9 (*3回, 3日)		
	4	80.0%水和剤	800倍散布 150 L/10 a	3	1, 3	圃場A: 34.1 (3回, 3日) 圃場B: 23.6 (3回, 3日)	圃場A: 0.14/*33.7 (*3回, 3日) 圃場B: 0.28/22.8 (3回, 3日)		
					1, 3	圃場A: 19.9 (3回, 3日) (注) 圃場B: 9.5 (3回, 3日) (注)	圃場A: 0.06/*19.9 (*3回, 3日) (注) 圃場B: 0.24/*9.4 (*3回, 3日) (注)		
かぼちゃ (果実)	2	80.0%水和剤	400倍散布 180 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 42.9 (3回, 7日) 圃場B: 15.2 (3回, 7日) 圃場C: 30.7 (3回, 7日) 圃場D: 12.0 (3回, 3日)	圃場A: <0.5/*42.8 (*3回, 7日) 圃場B: <0.5/*14.7 (*3回, 7日) 圃場C: <0.5/*30.2 (*3回, 7日) 圃場D: <0.5/*11.8 (*3回, 3日)		
			800倍散布 180 L/10 a		3	1, 3, 7	圃場A: 24.7 (3回, 7日) 圃場B: 22.5 (3回, 3日) 圃場C: 14.5 (2回, 7日) 圃場D: 12.0 (2回, 7日)	圃場A: 0.5/*24.2 (*3回, 7日) 圃場B: *0.8/*22.0 (*3回, 7日, **3回, 3日) 圃場C: *0.5/*14.0 (*2回, 3日, **2回, 7日) 圃場D: *0.5/*11.5 (*2回, 3日, **2回, 7日)	
メロン (果肉)	2	80.0%水和剤	800倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 48.7 (3回, 1日) (注) 圃場B: 59.4 (3回, 1日) (注)	圃場A: 0.5/48.2 (3回, 1日) (注) 圃場B: 0.5/59.4 (3回, 1日) (注)		
ほうれんそう (茎葉)	2	80.0%水和剤	1000倍散布 150 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 10.5 圃場B: 6.7	圃場A: <0.2/10.3 圃場B: <0.4/6.3		
エンサイ (茎葉)	2	80.0%水和剤	1000倍散布 200, 300 L/10 a	2	7, 14, 21 3, 7, 14	圃場A: 0.8 (3回, 14日) 圃場B: 9.0 (3回, 7日)	圃場A: <0.2/*0.6 (*3回, 14日) 圃場B: <0.2/*8.8 (*3回, 7日)		
みかん (果肉)	2	80.0%水和剤	400倍散布 400 L/10 a 500倍散布 500 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A: 6.7 圃場B: 36.4	圃場A: <0.4/6.3 圃場B: 0.4/36.0		
みかん (果皮)	2	80.0%水和剤	400倍散布 400 L/10 a 500倍散布 500 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A: 2.4 (3回, 7日) 圃場B: 2.1 (3回, 7日) 圃場C: 6.1 (3回, 15日)	圃場A: 1.8/0.6 (3回, 7日) 圃場B: 0.2/*1.9 (*3回, 7日) 圃場C: <0.1/*6.0 (*3回, 15日)		
なつみかん (果肉)	3	80.0%水和剤	400倍散布 400 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A: 39.2 (3回, 7日) 圃場B: 39.7	圃場A: *11.8/28.9 (*3回, 7日) 圃場B: 2.0/37.7		
なつみかん (果皮)	3	80.0%水和剤	400倍散布 400 L/10 a	3	1, 7, 15	圃場A: 41.8 (3回, 7日) 圃場B: 13.5 (3回, 7日) 圃場C: 15.9 (3回, 7日)	圃場A: 0.4/*41.5 (*3回, 7日) 圃場B: 0.4/13.5 圃場C: 0.4/15.9		
なつみかん (果実全体)	3	80.0%水和剤	400倍散布 400 L/10 a	3	1, 7, 14 1, 7, 15	圃場A: 48.0 (3回, 14日) 圃場B: 15.0 (3回, 28日)	圃場A: 1.2/*47.8 (*3回, 14日) 圃場B: <0.2/*14.8 (*3回, 28日)		
ゆず (果実)	1	80.0%水和剤	400倍散布 400 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A: 48.0 (3回, 14日)	圃場A: 1.2/*47.8 (*3回, 14日)		
かぼす (果実)	1	80.0%水和剤	400倍散布 400 L/10 a	3	1, 14, 28	圃場A: 15.0 (3回, 28日)	圃場A: <0.2/*14.8 (*3回, 28日)		

ホセチル作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) (注1)	各化合物の残留量 (ppm) 【ホセチル/珪リン酸】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
りんご (果実)	1	80.0%水和剤	800倍散布 500 L/10 a	5	14, 21, 30	圃場A: 89.24 (5回, 21日) (#)	圃場A: <0.04/*89.2 (※5回, 21日) (#) (注2)
	1300倍散布 500 L/10 a		14		圃場A: 17.2 (#) 圃場B: 14.6 (#)	圃場A: 0.4/16.8 (#) 圃場B: <0.1/14.5 (#)	
	9		800倍散布 500 L/10 a	3	14, 31, 60	圃場A: 14.44 (3回, 31日)	圃場A: <0.04/*14.4 (※3回, 31日)
			800倍散布 600 L/10 a		14, 30, 60	圃場B: 40.9 (3回, 30日)	圃場B: 0.1/*40.8 (※3回, 30日)
			800倍散布 500 L/10 a		14, 30, 60	圃場C: 21.3 (3回, 30日)	圃場C: <0.1/*21.2 (※3回, 30日)
			800倍散布 500 L/10 a		14, 30, 59	圃場D: 20.4 (3回, 59日)	圃場D: <0.1/*20.3 (※3回, 59日)
			800倍散布 600 L/10 a		14, 30, 59	圃場E: 8.0	圃場E: <0.1/7.9
			800倍散布 500 L/10 a		1, 3, 7, 14, 21	圃場F: 21 (3回, 21日)	圃場F: 1.4/*19.8 (※3回, 21日)
	3		800倍散布 500 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 21	圃場G: 19 (3回, 14日)	圃場G: *2.4/*17.8 (※3回, 7日, **3回, 14日)
			800倍散布 500 L/10 a		1, 13, 41, 89	圃場H: 14.7 (3回, 41日)	圃場H: <0.5/*14.2 (※3回, 41日)
2	800倍散布 500 L/10 a	3	1, 14, 42, 90	圃場I: 16.7 (3回, 42日)	圃場I: 0.3/*15.2 (※3回, 42日)		
			1300倍散布 500 L/10 a	14, 30, 60	圃場A: 14.2 (3回, 60日) (#)	圃場A: <0.1/*14.1 (※3回, 60日) (#)	
2	800倍散布 500 L/10 a	1	14, 30, 60	圃場B: 15.9 (3回, 30日) (#)	圃場B: <0.1/*15.8 (※3回, 30日) (#)		
			800倍散布 600 L/10 a	14, 30, 60	圃場C: 6.1 (#)	圃場C: <0.1/6.0 (#)	
なし (果実)	80.0%水和剤	800倍散布 400 L/10 a	3	14, 21	圃場A: 24.8 (3回, 21日)	圃場A: <0.5/*24.7 (※3回, 21日)	
				14, 21, 30, 45	圃場B: 41.6 (3回, 21日)	圃場B: <0.5/*41.5 (※3回, 21日)	
2	80.0%水和剤	800倍散布 400 L/10 a	5	21, 30	圃場C: 26.7 (3回, 30日)	圃場C: 0.2/*26.5 (※3回, 30日)	
					圃場D: 36.7	圃場D: 0.7/36.0	
2	50.0%水和剤	1000倍散布 320~357 L/10 a	3	1, 7, 14, 28, 42, 84	圃場E: 19.9	圃場E: *0.8/19.4 (※3回, 30日)	
					圃場A: 35.1 (5回, 30日) (#)	圃場A: *0.5/**35.0 (※5回, 21日, **5回, 30日) (#)	
2	50.0%水和剤	1000倍散布 320~357 L/10 a	3	1, 7, 14, 28, 42, 84	圃場B: 54.2 (5回, 30日) (#)	圃場B: *0.5/**54.1 (※5回, 21日, **5回, 30日) (#)	
					圃場A: 19.0 (3回, 14日)	圃場A: <0.5/18.5 (3回, 14日)	
2	50.0%水和剤	1000倍散布 320~357 L/10 a	3	1, 7, 14, 28, 42, 84	圃場B: 23.7 (3回, 14日)	圃場B: <0.5/23.2 (3回, 14日)	
					圃場A: 33 (3回, 14日)	圃場A: 2/31 (3回, 7日)	
2	80.0%水和剤	1600倍散布 400 L/10 a	2	1, 7, 14, 28, 42	圃場B: 39 (3回, 14日)	圃場B: *7/**34 (※3回, 7日, **3回, 14日)	
					圃場A: 2.6 (#)	圃場A: <0.1/2.5 (#)	
2	80.0%水和剤	1600倍散布 400 L/10 a	2	1, 7, 14, 28, 42	圃場B: 15.9 (#)	圃場B: 0.7/15.2 (#)	
					圃場A: 39.5	圃場A: 0.73/38.9	
ぶどう (果実)	80.0%水和剤	800倍散布 300 L/10 a	3	30, 40, 51	圃場B: 30.8	圃場B: 0.11/30.7	
		800倍散布 200 L/10 a			圃場A: 30.8 (#)	圃場A: 0.48/30.3 (#)	
2	80.0%水和剤	1600倍散布 300 L/10 a	3	30, 40, 51	圃場B: 32.1 (3回, 40日) (#)	圃場B: 0.07/32.0 (3回, 40日) (#)	
		1600倍散布 200 L/10 a			圃場A: 30.8 (#)	圃場A: 0.48/30.3 (#)	
キウイフルーツ (果肉)	1	80.0%水和剤	800倍散布 20 L/樹	2	120	圃場A: 25.1 (#)	圃場A: <0.5/24.6 (#)
	1		600倍散布 20 L/樹		1	131	圃場A: 22.9
	1		600倍散布 20 L/樹	2	120	圃場A: 39.6	圃場A: <0.5/39.1
	1		400倍散布 20 L/樹		1	131	圃場A: 29.3 (#)
	1		400倍散布 20 L/樹	3	98, 120	圃場A: 36.8 (#)	圃場A: <0.5/36.7 (#)
	1		800倍散布 300 L/10 a		2	123	圃場A: 46.3 (#)
	1		600倍散布 300 L/10 a	1	132	圃場A: 23.7	圃場A: 1.2/22.5
	1		600倍散布 300 L/10 a		2	123	圃場A: 55.4
	1		400倍散布 300 L/10 a	1	132	圃場A: 70.1 (#)	圃場A: 1.2/68.9 (#)
	1		400倍散布 300 L/10 a		3	98, 120	圃場A: 105 (#)
キウイフルーツ (果皮)	1	80.0%水和剤	800倍散布 20 L/樹	2	120	圃場A: 25.5 (#)	圃場A: <0.5/25.1 (#)
	1		600倍散布 20 L/樹		1	131	圃場A: 19.1
	1		600倍散布 20 L/樹	2	120	圃場A: 47.8	圃場A: <0.5/47.4
	1		400倍散布 20 L/樹		1	131	圃場A: 41.9 (#)
	1		400倍散布 20 L/樹	3	98, 120	圃場A: 59.5 (#)	圃場A: <0.5/59.0 (#)
	1		800倍散布 300 L/10 a		2	123	圃場A: 53.1 (#)
	1		600倍散布 300 L/10 a	1	132	圃場A: 33.0	圃場A: 5.8/27.2
	1		600倍散布 300 L/10 a		2	123	圃場A: 36.4
	1		400倍散布 300 L/10 a	1	132	圃場A: 84.5 (#)	圃場A: 8.6/84.1 (#)
	1		400倍散布 300 L/10 a		3	98, 120	圃場A: 190.7 (#)
パイナップル (可食部)	2	80.0%水和剤	200倍苗浸漬 400倍散布 400 L/10 a	3	198	圃場A: 5.49 圃場B: 6.95	圃場A: <0.05/5.44 圃場B: <0.05/6.90
パッションフルーツ (果実)	2	80.0%水和剤	800倍散布 264 L/10 a	3	1, 14, 21	圃場A: 8.7 (3回, 14日)	圃場A: 1.8/*7.3 (※3回, 14日)
			800倍散布 312.5 L/10 a		圃場B: 15.8	圃場B: 4.4/11.4	
さるなし (果実全体)	2	80.0%水和剤	600倍散布 208 L/10 a	1	60, 90, 120	圃場A: 15.5	圃場A: <0.3/15.2
ホップ (乾花)	2	80.0%水和剤	800倍散布 500 L/10 a	3	14, 21, 28	圃場B: 10.0 (3回, 90日)	圃場B: <0.3/*9.7 (※3回, 90日)
						圃場A: 54	圃場A: <2/52
						圃場B: 25 (3回, 21日)	圃場B: <2/23 (3回, 21日)

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留量は、ホセチル本体及び珪リン酸をホセチルに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

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

ホセチル作物残留試験一覧表(EU)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ^{注1)}	各化合物の最大残留量 (ppm) 【ホセチル/亜リン酸】			
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数					
マンダリン (果実)	9	80%顆粒水和剤	0.7 kg ai/10 a 150~300 L/10 a 散布 (計2.8 kg ai/10 a)	4	3, 7, 14	圃場A:45	圃場A:3.7/42			
					3, 7, 16	圃場B:15 (4回, 16日)	圃場B:1.4/13 (4回, 16日)			
					15	圃場C:49	圃場C:<0.5/49			
					3, 7, 14	圃場D:18	圃場D:0.52/17			
					14	圃場E:11	圃場E:<0.5/11			
			3, 6, 14	圃場F:30	圃場F:3.0/27					
			16	圃場G:35	圃場G:<0.5/35					
			0.7 kg ai/10 a 100~300 L/10 a 散布 (計2.8 kg ai/10 a)	4	15	圃場H:28	圃場H:0.40/27			
			14		圃場I:11	圃場I:<0.2/11				
			オレンジ (果実)	9	80%顆粒水和剤	0.7 kg ai/10 a 150~300 L/10 a 散布 (計2.8 kg ai/10 a)	4	3, 7, 14	圃場A:12	圃場A:0.44/11
14	圃場B:9.8	圃場B:0.24/9.6								
3, 7, 15	圃場C:9.0 (4回, 15日)	圃場C:0.22/8.8 (4回, 15日)								
3, 7, 14	圃場D:2.7	圃場D:<0.2/2.4								
14	圃場E:10	圃場E:<0.2/9.8								
3, 7, 14	圃場F:13	圃場F:1.8/11								
16	圃場G:11	圃場G:0.3/11								
0.7 kg ai/10 a 100~300 L/10 a 散布 (計2.8 kg ai/10 a)	4	15				圃場H:6.0	圃場H:0.22/5.6			
14		圃場I:5.0				圃場I:0.21/4.8				
りんご (果実)	8	80%顆粒水和剤				0.36 kg ai/10 a 50~150 L/10 a 散布 (計1.08 kg ai/10 a)	3	7, 14, 28	圃場A:11	圃場A:0.03/11
			7, 14, 28	圃場B:23	圃場B:0.06/23					
			7, 14, 28	圃場C:16	圃場C:<0.01/16					
			8, 15, 28	圃場D:12	圃場D:<0.01/12					
			6, 15, 28	圃場E:25	圃場E:0.33/25					
			0.36 kg ai/10 a 100~140 L/10 a 散布 (計1.08 kg ai/10 a)	3	7, 14, 28	圃場F:32	圃場F:0.01/32			
			7, 14, 28		圃場G:17	圃場G:0.03/17				
			7, 14, 28	圃場H:22	圃場H:0.89/22					
			なし (果実)	9	80%顆粒水和剤	0.36 kg ai/10 a 50~150 L/10 a 散布 (計1.08 kg ai/10 a)	3	7, 14, 28	圃場A:17	圃場A:0.06/17
								7, 14, 28	圃場B:22	圃場B:0.01/22
7, 14, 28	圃場C:24	圃場C:0.01/24								
7, 14, 28	圃場D:20	圃場D:0.01/20								
7, 14, 28	圃場E:22	圃場E:<0.01/22								
0.36 kg ai/10 a 100~150 L/10 a 散布 (計1.08 kg ai/10 a)	3	7, 14				圃場F:26 (3回, 14日)	圃場F:0.03/26 (3回, 14日)			
6, 14, 28		圃場G:24				圃場G:<0.01/24				
7, 14, 28	圃場H:22	圃場H:<0.01/22								
6, 14, 28	圃場I:19	圃場I:<0.01/19								
ブラックベリー (果実) (露地圃場)	4	66.67%顆粒水和剤				0.2 kg ai/10 a 100 L/10 a 散布 (計0.4 kg ai/10 a)	2	7, 14, 21, 28	圃場A:53	圃場A:0.26/53
			21	圃場B:1.5	圃場B:<0.11/1.4					
			7, 14, 21, 28	圃場C:9.3	圃場C:1.5/7.7					
			14, 21	圃場D:5.6	圃場D:<0.10/5.5					
			0.2 kg ai/10 a 100 L/10 a 散布 (計0.4 kg ai/10 a)	2	7, 14, 21, 28	圃場A:3.8 (2回, 21日)	圃場A:1.1/2.7 (2回, 21日)			
			14, 21		圃場B:31	圃場B:8.0/23				
ブラックベリー (果実) (施設圃場)	4	66.67%顆粒水和剤	0.173 kg ai/10 a (計0.346 kg ai/10 a)	2	7, 14, 21, 28	圃場C:7.9	圃場C:0.82/7.1			
					14, 21	圃場D:28	圃場D:3.0/24.5			

ホセチル作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ^{注1)}	各化合物の最大残留量 (ppm) 【ホセチル/亜リン酸】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
ぶどう (房または果実)	25	66.67%顆粒水和剤	0.1878 kg ai/10 a 22~100 L/10 a 散布 (計0.5634 kg ai/10 a)	3	7, 14, 21, 29	圃場A:36 (3回, 29日)	圃場A:3.1/33 (3回, 29日)
					7, 14, 21, 29	圃場B:34 (3回, 29日)	圃場B:2.2/32 (3回, 29日)
					7, 14, 21, 28	圃場C:23 (3回, 28日)	圃場C:0.39/23 (3回, 28日)
					7, 14, 21, 28	圃場D:24 (3回, 28日)	圃場D:0.85/*23 (*3回, 28日)
			0.1878~0.2078 kg ai/10 a 15~100 L/10 a 散布 (計0.5634~0.5834 kg ai/10 a)	3	7, 14, 21, 28	圃場E:16	圃場E:0.25/16
					7, 12, 21, 28	圃場F:46 (3回, 28日)	圃場F:1.4/*45 (*3回, 28日)
					7, 14, 21, 28	圃場G:17 (3回, 28日)	圃場G:0.97/*16 (*3回, 28日)
					7, 14, 20, 28	圃場H:12 (3回, 20日)	圃場H:0.42/11 (3回, 20日)
			0.1878~0.2086 kg ai/10 a 50~55.6 L/10 a 散布 (計0.5634~0.5842 kg ai/10 a)	3	7, 14, 22, 28	圃場I:18 (3回, 28日)	圃場I:*0.28/**17 (*3回, 28日, **3回, 22日)
					7, 14, 22, 28	圃場J:6.8 (3回, 28日)	圃場J:<0.2/*6.6 (*3回, 28日)
					21	圃場K:21	圃場K:1.9/19
					21	圃場L:57	圃場L:4.3/53
			0.1878 kg ai/10 a 30~100 L/10 a 散布 (計0.5634 kg ai/10 a)	3	21	圃場M:22	圃場M:1.2/20
					21	圃場N:28	圃場N:<0.5/27
					21	圃場O:46	圃場O:8.1/37
					21	圃場P:34	圃場P:0.97/33
			0.2 kg ai/10 a 20~80 L/10 a 散布 (計0.6 kg ai/10 a)	3	21	圃場Q:17	圃場Q:1.4/16
					21	圃場R:18	圃場R:<0.5/17
					21, 28	圃場S:15	圃場S:*1.5/13 (*3回, 28日)
					21, 28	圃場T:39	圃場T:1.9/37
ぶどう (果実)	3	0.2 kg ai/10 a 20~100 L/10 a 散布 (計0.6 kg ai/10 a)	22, 28	圃場U:40	圃場U:5.2/35		
			21, 28	圃場V:32 (3回, 28日)	圃場V:2.2/30 (3回, 28日)		
			21, 28	圃場A:54 (3回, 28日)	圃場A:7.1/*48 (*3回, 28日)		
			21, 28	圃場B:20	圃場B:0.84/19		
ホップ (乾燥花)	8	80%顆粒水和剤	0.738~0.86kg ai/10 a 60~240 L/10 a 散布 (計6.38~6.46 kg ai/10 a)	8	21, 28	圃場C:19 (3回, 28日)	圃場C:1.8/*17 (*3回, 28日)
					15	圃場A:467	圃場A:11/456
					14	圃場B:1248	圃場B:73/1175
					14	圃場C:582	圃場C:12/570
			0.80kg ai/10 a 60~300 L/10 a 散布 (計6.40 kg ai/10 a)	8	14	圃場D:463	圃場D:2.6/461
					14	圃場E:541	圃場E:8.3/533
					12	圃場F:951	圃場F:15/936
					14	圃場G:61	圃場G:<1/60
			13	圃場H:445	圃場H:28/418		

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、ホセチル本体及び亜リン酸をホセチルに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）
表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.5				
小麦		0.5				
大麦		0.5				
ライ麦		0.5				
とうもろこし		0.5				
そば		0.5				
その他の穀類		0.5				
大豆		0.5				
小豆類		0.5				
えんどう		0.5				
そら豆		0.5				
らっかせい		0.5				
その他の豆類		0.5				
ばれいしょ	35	35				
さといも類(やつがしらを含む。)		40				
かんしょ		40				
やまいも(長いもをいう。)		40				
こんにゃくいも		40				
その他のいも類		40				
てんさい		100				
さとうきび		0.5				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		50				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		100				
かぶ類の根		50				
かぶ類の葉		100				
西洋わさび		50				
クレソン	60	60				
はくさい	100	100				
キャベツ	100	100				
芽キャベツ	100	100				
ケール	60	60				
こまつな		100				
きょうな		100				
チンゲンサイ		100				
カリフラワー	60	60				
ブロッコリー	60	60				
その他のあぶらな科野菜	50	100	○			33.2,35.0(なばな)
ごぼう		50				
サルシフィー		50				
アーティチョーク	100	100				
チコリ	100	100				
エンダイブ	100	100				
しゅんぎく	100	100				
レタス(サラダ菜及びらしゃを含む。)	30	100	○			13.2,23.5(\$)
その他のきく科野菜	100	100				
たまねぎ	40	50	○			1.75,25.6(\$)(#)
ねぎ(リーキを含む。)	40	100	○			4.6,7.4,30.9(\$)(#)
にんにく	50	50				
にら		100				
アスパラガス	100	100				
わけぎ	60	100	○			10.5,46.8(\$)
その他のゆり科野菜	100	100				
にんじん	50	50	○			20.4,36.6(\$)(#)
パースニップ		50				
パセリ	100	100				
セロリ	100	100				

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	
みつば	90	100	○			32.9,71.4(\$)
その他のせり科野菜	100	100				
トマト	100	100				
ピーマン		0.5				
なす		100				
その他のなす科野菜		100				
きゅうり(ガーキンを含む。)	100	100	○			53.3-80.1(\$)(n=4)
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	60	100	○			15.2,42.9(\$)
しろり		100				
すいか	15	15				
メロン類果実	40	70	○			22.5,24.7(\$)
まくわうり		70				
その他のうり科野菜	15	15				
ほうれんそう	80	100	○			48.7(#),59.4(\$)(#)
たけのこ		100				
オクラ		0.5				
しょうが		50				
未成熟えんどう		100				
未成熟いんげん		0.5				
えだまめ		0.5				
マッシュルーム		0.5				
しいたけ		0.5				
その他のきのこ類		0.5				
その他の野菜	20	100	○			6.7,10.5(\$)(エンサイ)
みかん	15	20	○			0.8,9.0(\$)
なつみかんの果実全体	75	150	○	75	EU	【EUマンダリン参照】
レモン	75	150	○	75	EU	【EUマンダリン参照】
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	75	150	○	75	EU	【2.7-13(n=9)(EU)】
グレープフルーツ	75	150	○	75	EU	【EUマンダリン参照】
ライム	75	150	○	75	EU	【EUマンダリン参照】
その他のかんきつ類果実	75	150	○	75	EU	【11-49(n=9)(マンダリン)(EU)】
りんご	75	75	○	75	EU	【11-32(n=8)(EU)】
日本なし	75	50	○	75	EU	【EUなし参照】
西洋なし	75	50	○	75	EU	【17-24(n=8)(EU)】
マルメロ	10	10				
びわ	10	10				
もも	30	150	○			19.0,23.7
ネクタリン		50				
あんず(アブリコットを含む。)		70				
すもも(ブルーンを含む。)		70				
うめ		70				
おうとう(チェリーを含む。)	25	70	○			2.6(#),15.9(\$)(#)
いちご	75	75				
ラズベリー	70	70				
ブラックベリー	100	70		100	EU	【1.5-53(n=8)(EU)】
ブルーベリー	70	70				
クランベリー		70				
ハuckleベリー		70				
その他のベリー類果実	70	70				
ぶどう	100	70	○	100	EU	【6.8-57(n=25)(EU)】
かき		50				
バナナ		50				
キウイ	70	70	○			39.6,55.4(\$)
パパイヤ		50				

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	
アボカド	150	150				
パイナップル	15	80	○			5.49,6.95
グアバ		50				
マンゴー		50				
パッションフルーツ	25	50	○			8.7,15.8(\$)
なつめやし		70				
その他の果実	25	70	○			10.0,15.5(\$)(さるなし)
ひまわりの種子		0.5				
ごまの種子		0.5				
べにばなの種子		0.5				
綿実		3				
なたね		0.5				
その他のオイルシード		1				
ぎんなん		1000				
くり		1000				
ペカン		1000				
アーモンド		1000				
くるみ		1000				
その他のナッツ類		1000				
茶		0.5				
コーヒー豆		0.5				
カカオ豆		0.5				
ホップ	1500	1440	○	1500	EU	【61-1248(n=8)(EU)】
その他のスパイス	50	150	○			6.7,36.4(\$)(みかんの果皮)
その他のハーブ		100				
牛の筋肉		1				
豚の筋肉		1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		1				
牛の脂肪		1				
豚の脂肪		1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		1				
牛の肝臓		5				
豚の肝臓		5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		5				
牛の腎臓		5				
豚の腎臓		5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		5				
牛の食用部分		5				
豚の食用部分		5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		5				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 申請(国内における登録、承認等の申請、インポート・トランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
 (\$)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。

ホセチル推定摂取量 (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	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
ばれいしょ	35	35	1344.0	1344.0	1190.0	1190.0	1466.5	1466.5	1228.5	1228.5
クレソン	60	60	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
はくさい	100	100	1770.0	1770.0	510.0	510.0	1660.0	1660.0	2160.0	2160.0
キャベツ	100	100	2410.0	2410.0	1160.0	1160.0	1900.0	1900.0	2380.0	2380.0
芽キャベツ	100	100	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
ケール	60	60	12.0	12.0	6.0	6.0	6.0	6.0	12.0	12.0
カリフラワー	60	60	30.0	30.0	12.0	12.0	6.0	6.0	30.0	30.0
ブロッコリー	60	60	312.0	312.0	198.0	198.0	330.0	330.0	342.0	342.0
その他のあぶらな科野菜	50	34.1	170.0	115.9	30.0	20.5	40.0	27.3	240.0	163.7
アーティチョーク	100	100	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
チコリ	100	100	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
エンダイブ	100	100	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
しゅんぎく	100	100	150.0	150.0	30.0	30.0	260.0	260.0	250.0	250.0
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	30	18.4	288.0	176.6	132.0	81.0	342.0	209.8	276.0	169.3
その他のきく科野菜	100	100	150.0	150.0	10.0	10.0	60.0	60.0	250.0	260.0
たまねぎ	40	13.7	1248.0	427.4	904.0	309.6	1412.0	483.6	1112.0	380.9
ねぎ(リーキを含む。)	40	14.3	376.0	134.4	148.0	52.9	272.0	97.2	428.0	153.0
にんにく	50	50	20.0	20.0	5.0	5.0	50.0	50.0	25.0	25.0
アスパラガス	100	100	170.0	170.0	70.0	70.0	100.0	100.0	250.0	250.0
わけぎ	60	28.7	12.0	5.7	6.0	2.9	6.0	2.9	12.0	5.7
その他のゆり科野菜	100	100	60.0	60.0	10.0	10.0	20.0	20.0	120.0	120.0
にんじん	50	28.5	940.0	535.8	705.0	401.9	1125.0	641.3	935.0	533.0
パセリ	100	100	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	20.0	20.0
セロリ	100	100	120.0	120.0	60.0	60.0	30.0	30.0	120.0	120.0
みつば	90	52.2	36.0	20.9	9.0	5.2	9.0	5.2	45.0	26.1
その他のせり科野菜	100	100	20.0	20.0	10.0	10.0	30.0	30.0	30.0	30.0
トマト	100	100	3210.0	3210.0	1900.0	1900.0	3200.0	3200.0	3650.0	3660.0
きゅうり(ガーキンを含む。)	100	61.1	2070.0	1264.8	960.0	586.6	1420.0	867.6	2560.0	1564.2
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	60	29.1	558.0	270.6	222.0	107.7	474.0	229.9	780.0	378.3
すいか	15	15	114.0	114.0	82.5	82.5	216.0	216.0	169.5	169.5
メロン類果実	40	23.6	140.0	82.6	108.0	63.7	176.0	103.8	168.0	99.1
その他のうり科野菜	15	15	40.5	40.5	18.0	18.0	9.0	9.0	51.0	51.0
ほうれんそう	80	54.1	1024.0	692.5	472.0	319.2	1136.0	768.2	1392.0	941.3
その他の野菜	20	8.6	268.0	115.2	126.0	54.2	202.0	86.9	282.0	121.3
みかん	15	4.9	267.0	87.2	246.0	80.4	9.0	2.9	393.0	128.4
なつみかんの果実全体	75	26.9	97.5	35.0	52.5	18.8	360.0	129.1	157.5	56.5
レモン	75	26.9	37.5	13.5	7.5	2.7	15.0	5.4	45.0	16.1
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	75	8.7	525.0	60.9	1095.0	127.0	937.5	108.8	315.0	36.5
グレープフルーツ	75	26.9	315.0	113.0	172.5	61.9	667.5	239.4	262.5	94.2
ライム	75	26.9	7.5	2.7	7.5	2.7	7.5	2.7	7.5	2.7
その他のかんきつ類果実	75	26.9	442.5	158.7	202.5	72.6	187.5	67.3	712.5	255.6
りんご	75	19.8	1815.0	479.2	2317.5	611.8	1410.0	372.2	2430.0	641.5
日本なし	75	21.8	480.0	139.5	255.0	74.1	682.5	198.4	585.0	170.0
西洋なし	75	21.8	45.0	13.1	15.0	4.4	7.5	2.2	37.5	10.9
マルメロ	10	10	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
びわ	10	10	5.0	5.0	3.0	3.0	19.0	19.0	4.0	4.0
もも	30	21.4	102.0	72.8	111.0	79.2	159.0	113.4	132.0	94.2
おうとう(チェリーを含む。)	25	9.3	10.0	3.7	17.5	6.5	2.5	0.9	7.5	2.8
いちご	75	75	405.0	405.0	585.0	585.0	390.0	390.0	442.5	442.5
ラズベリー	70	70	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
ブラックベリー	100	17.7	10.0	1.8	10.0	1.8	10.0	1.8	10.0	1.8
ブルーベリー	70	70	77.0	77.0	49.0	49.0	35.0	35.0	98.0	98.0
その他のベリー類果実	70	70	7.0	7.0	7.0	7.0	14.0	14.0	7.0	7.0
ぶどう	100	35.2	870.0	306.2	820.0	288.6	2020.0	711.0	900.0	316.8
キウイ	70	47.5	154.0	104.5	98.0	66.5	161.0	109.3	203.0	137.8
アボカド	150	150	45.0	45.0	15.0	15.0	15.0	15.0	60.0	60.0
パイナップル	15	6.2	25.5	10.5	34.5	14.3	21.0	8.7	25.5	10.5
パッションフルーツ	25	12.3	2.5	1.2	2.5	1.2	2.5	1.2	2.5	1.2
その他の果実	25	12.8	30.0	16.4	10.0	5.1	22.5	11.5	42.5	21.8
ポップ	1500	594.8	150.0	59.5	150.0	59.5	150.0	59.5	150.0	59.5
その他のスパイス	50	21.6	5.0	2.2	5.0	2.2	5.0	2.2	10.0	4.3
計			23056.5	16058.5	15446.0	9581.0	23332.0	15552.0	26432.0	18372.3
ADI比 (%)			47.6	33.1	106.4	66.0	45.3	30.2	53.5	37.2

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

●: 個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値(案)の数値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

昭和58年	3月29日	初回農薬登録
平成17年	11月29日	残留基準告示
平成22年	11月10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28年	1月26日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成29年	5月24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	5月30日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成29年	5月8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]

○ 稲山 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)

ホセチル

食品名	残留基準値		
	ppm		
ばれいしょ	35	※今回基準値を設定するホセチルとは、ホセチル及び亜リン酸をホセチルに換算したものの和をいう。なお、亜リン酸は肥料としても広く使用されていることから、食品衛生法第11条違反の判断の際には、農薬の使用履歴の他、肥料の使用履歴について十分に確認すること。	
クレソン	60		
はくさい	100		
キャベツ	100		
芽キャベツ	100		
ケール	60		
カリフラワー	60		
ブロッコリー	60		
その他のあぶらな科野菜 ^{注1)}	50		
アーティチョーク	100		注1)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。
チコリ	100		
エンダイブ	100		
しゅんぎく	100		
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	30		
その他のきく科野菜 ^{注2)}	100		
たまねぎ	40	注2)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。	
ねぎ(リーキを含む。)	40		
にんにく	50		
アスパラガス	100		
わけぎ	60		
その他のゆり科野菜 ^{注3)}	100		
にんじん	50	注3)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。	
パセリ	100		
セロリ	100		
みつば	90		
その他のせり科野菜 ^{注4)}	100		
トマト	100	注4)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。	
きゅうり(ガーキンを含む。)	100		
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	60		
すいか	15		
メロン類果実	40		
その他のうり科野菜 ^{注5)}	15	注5)「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、すいか、メロン類果実及びまくわり以外のものをいう。	
ほうれんそう	80		
その他の野菜 ^{注6)}	20		
みかん	15		注6)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
なつみかんの果実全体	75		
レモン	75		
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	75		
グレープフルーツ	75		
ライム	75		
その他のかんきつ類果実 ^{注7)}	75		

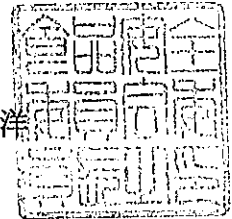
食品名	残留基準値	
	ppm	
りんご 日本なし 西洋なし マルメロ びわ	75 75 75 10 10	注8)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。
もも おうとう(チェリーを含む。)	30 25	注9)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。
いちご ラズベリー ブラックベリー ブルーベリー その他のベリー類果実 ^{注8)}	75 70 100 70 70	
ぶどう	100	注10)「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。
キウイ アボカド パイナップル パッションフルーツ	70 150 15 25	
その他の果実 ^{注9)}	25	
ホップ	1500	
その他のスパイス ^{注10)}	50	



府 食 第 3 2 号
平成 28 年 1 月 26 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 22 年 11 月 10 日付け厚生労働省発食安 1110 第 18 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ホセチルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添 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

ホセチルの一日摂取許容量を 0.88 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

ホセチル

2016年1月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット①(原体).....	8
(2) ラット②(原体).....	10
(3) ラット③(原体) <参考資料>.....	12
(4) ラット(代謝物) <参考資料>.....	13
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) ぶどう.....	13
(2) トマト.....	14
(3) りんご.....	15
(4) かんきつ.....	17
3. 土壌中運命試験.....	18
(1) 好氣的土壌中運命試験(原体及びエタノール).....	18
(2) 好氣的土壌中運命試験<参考資料>.....	18
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験.....	19
(2) 水中光分解試験.....	19
5. 土壌残留試験.....	19
6. 作物残留試験.....	19
7. 一般薬理試験.....	20
8. 急性毒性試験.....	20
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	25

10. 亜急性毒性試験.....	25
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①.....	25
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②.....	25
(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)③.....	26
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	26
(5) 21日間亜急性吸入毒性試験(ラット).....	27
(6) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ).....	28
(7) 90日間亜急性毒性試験(代謝物、ラット).....	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	29
(1) 2年間慢性毒性試験(イヌ).....	29
(2) 2年間発がん性試験(ラット).....	29
(3) 2年間発がん性試験(マウス).....	31
(4) 27か月間慢性毒性/発がん性併合試験(代謝物、ラット).....	31
12. 生殖発生毒性試験.....	32
(1) 3世代繁殖試験(ラット).....	32
(2) 発生毒性試験(ラット).....	33
(3) 発生毒性試験(ウサギ)①.....	34
(4) 発生毒性試験(ウサギ)②.....	34
13. 遺伝毒性試験.....	34
(1) ホセチル(原体).....	34
(2) 代謝物/分解物.....	35
III. 食品健康影響評価.....	37
・別紙1: 代謝物/分解物略称.....	46
・別紙2: 検査値等略称.....	47
・別紙3: 作物残留試験成績.....	48
・参照.....	65

<審議の経緯>

- 1983年 3月 29日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2010年 11月 10日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1110第18号）、関係書類の接受（参照2、3）
- 2010年 11月 12日 第356回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 10月 5日 第48回農薬専門調査会評価第四部会
- 2015年 11月 18日 第129回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 12月 8日 第587回食品安全委員会（報告）
- 2015年 12月 9日 から2016年1月7日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2016年 1月 14日 第131回農薬専門調査会幹事会
- 2016年 1月 20日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2016年 1月 26日 第592回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

*：2009年7月9日から *：2011年1月13日から

(2015年7月1日から)

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
 林 真 (座長代理)
 相磯成敏
 赤池昭紀
 浅野 哲**
 石井康雄
 泉 啓介
 上路雅子
 臼井健二
 太田敏博
 小澤正吾
 川合是彰
 川口博明
 桑形麻樹子***
 小林裕子
 三枝順三

佐々木有
 代田眞理子
 高木篤也
 玉井郁巳
 田村廣人
 津田修治
 津田洋幸
 長尾哲二
 永田 清
 長野嘉介*
 西川秋佳
 布柴達男
 根岸友惠
 根本信雄
 八田稔久

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

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
 西川秋佳* (座長代理)
 三枝順三 (座長代理**)
 赤池昭紀

上路雅子
 永田 清
 長野嘉介
 本間正充

松本清司
 山手丈至**
 吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
 赤池昭紀 (座長代理)
 相磯成敏

津田修治
 福井義浩
 堀本政夫

山崎浩史
 義澤克彦
 若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
 松本清司 (座長代理)
 泉 啓介

桑形麻樹子
 腰岡政二
 根岸友惠

藤本成明
 細川正清
 本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
 納屋聖人 (座長代理)
 浅野 哲

小野 敦
 佐々木有
 田村廣人

永田 清
 八田稔久
 増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
 長野嘉介 (座長代理*;
 座長**)

川口博明
 代田眞理子

根本信雄
 森田 健

山手丈至 (座長代理**)
 井上 薫**

玉井郁巳

與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

赤池昭紀

浅野 哲

上路雅子

小澤正吾

三枝順三

代田眞理子

永田 清

長野嘉介

林 真

本間正充

松本清司

與語靖洋

吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子 (座長)

赤池昭紀 (座長代理)

相磯成敏

浅野 哲

篠原厚子

清家伸康

林 真

平塚 明

福井義浩

藤本成明

堀本政夫

山崎浩史

若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) *

松本清司 (座長代理)

小澤正吾

川口博明

桑形麻樹子

腰岡政二

佐藤 洋

杉原数美

根岸友恵

細川正清

本間正充

山本雅子

吉田 充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

太田敏博

小野 敦

高木篤也

田村廣人

中島美紀

永田 清

中山真義

八田稔久

増村健一

義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

井上 薫**

加藤美紀

佐々木有

代田眞理子

玉井郁巳

中塚敏夫

本多一郎

森田 健

山手文至

與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

<第48回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

豊田武士

要 約

有機リン系の殺菌剤である「ホセチル」(CAS No. 39148-24-8)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、りんご等)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、3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、ホセチル投与による影響は、主に膀胱(炎症、移行上皮過形成:雄ラット)及び精巣(精細管変性:イヌ)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間発がん性試験において雄の膀胱で移行上皮腫瘍の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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をホセチル及び亜リン酸と設定した。

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年間発がん性試験の88 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0.88 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、ホセチル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発生毒性試験の1,000 mg/kg 体重/日であり、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。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ホセチルアルミニウム

英名：fosetyl-aluminium (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：アルミニウム＝トリス（エチル＝ホスホナート）

英名：aluminium tris (ethyl phosphonate)

CAS (No. 39148-24-8)

和名：アルミニウム＝トリス [エチル＝ホスホナート]

英名：aluminium tris [ethyl phosphonate]

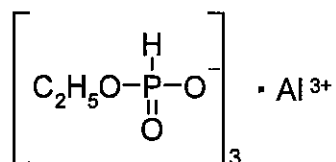
4. 分子式



5. 分子量

354.10

6. 構造式



7. 開発の経緯

ホセチルは、ローヌ・プーラン社（現バイエルクロップサイエンス社）によって開発された有機リン系の殺菌剤であり、胞子の発芽抑制による病原菌の植物体への侵入を阻害するとともに、植物体の生理作用の介在によって植物体の細胞壁を強化する等の病原菌に対する植物の抵抗性を強化すると考えられている。国内では1983年3月に初回農薬登録されており、海外では米国、EU、豪州等において登録されている。

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、ホセチルのエチル基の 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C ホセチル」という。）、エチル基の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 $2\text{-}^{14}\text{C}$ ホセチル」という。）リンを ^{32}P で標識したもの（以下「 ^{32}P ホセチル」という。）、亜リン酸のリンを ^{32}P で標識したもの（以下「 ^{32}P 亜リン酸」という。）及びエタノールの 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C エタノール」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からホセチル又は亜リン酸の濃度（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（原体）

①吸収

分布試験 [1. (1)②] における低用量群及び高用量群の単回投与後 168 時間の尿、呼気、組織、カーカス¹及びケージ洗浄液中の放射能から推定した吸収率は、81.8~87.8%であった。（参照 3）

②分布

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、 ^{14}C ホセチルを 100 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「低用量」という。）又は 1,000 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 1 に示されている。組織中の残留放射能濃度は腎脂肪、副腎及び腎臓で比較的高く、雌雄で同様の傾向であった。（参照 3）

表 1 投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

性別	100 mg/kg 体重	1,000 mg/kg 体重
雄	腎脂肪(29.8)、副腎(20.7)、皮膚・脂肪(12.5)、腎臓(10.9)、精巣(10.1)、肺(9.8)、脾臓(9.1)、骨髄(8.7)、甲状腺(8.5)、筋肉(8.2)、全血(8.2)	腎脂肪(443)、皮膚・脂肪(203)、副腎(181)、甲状腺(142)、腎臓(113)、肺(104)、精巣(89.4)、脾臓(84.4)、筋肉(83.7)、骨(72.6)、骨髄(67.8)、心臓(67.6)、全血(66.4)
雌	腎脂肪(31.8)、副腎(20.2)、腎臓(16.8)、皮膚・脂肪(13.5)、脾臓(11.4)、子宮(8.1)、甲状腺(8.0)、肺(7.7)、骨髄(7.3)、肝臓(7.2)、筋肉(7.1)、カーカス(7.0)、心臓(6.5)、卵巣(6.5)、骨(6.2)、全血(5.3)	腎脂肪(435)、副腎(236)、皮膚・脂肪(189)、子宮(182)、脾臓(154)、腎臓(131)、甲状腺(102)、肺(95.9)、筋肉(85.1)、卵巣(83.7)、骨髄(83.4)、骨(72.9)、心臓(69.0)、肝臓(64.4)、カーカス(62.7)、全血(54.3)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

③代謝

体内分布試験 [1. (1)②] で得られた尿及び糞を試料²とし、代謝物同定・定量試験が実施された。

低用量及び高用量投与群の投与後 24 時間の尿中放射能には未変化のホセチルが 85.7～96.7%TRR 認められたほかに同定された成分はなかった。(参照 3)

④排泄

体内分布試験 [1. (1)②] で得られた尿及び糞を試料とし、尿及び糞中排泄が検討された。

投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 2 に示されている。投与後 168 時間の排泄率は、83.7～86.9%TAR であった。70.3～73.1%TAR は投与後 24 時間に排泄されており、39.1～43.2%TAR が呼気へ、24.8～28.3%TAR が尿中へと排泄され、糞中への排泄は僅かであった。排泄パターンは、雌雄で同様であった。

(参照 3)

表 2 投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

採取時間(時間)	投与量(mg/kg 体重)	100		1,000	
		性別		雄	雌
	試料	雄	雌	雄	雌
0～24	尿	25.4	26.4	24.8	28.3
	糞	2.20	1.66	5.32	2.54
	呼気	43.2	43.2	39.1	41.3
	ケージ洗液	0.40	0.59	1.09	0.95
	合計	71.2	71.9	70.3	73.1
0～48	尿	25.6	26.8	25.2	28.8
	糞	2.88	2.52	6.41	3.58
	呼気	49.2	48.6	44.9	47.4
	ケージ洗液	0.41	0.67	1.16	1.01
	合計	78.1	78.6	77.7	80.8
0～168	尿	25.9	27.2	25.4	29.1
	糞	4.46	3.80	8.11	5.04
	呼気	53.8	53.2	49.0	51.7
	ケージ洗液	0.47	0.76	1.22	1.08
	合計	84.6	85.0	83.7	86.9
	組織	0.97	0.90	0.90	1.01
	カーカス	6.00	5.50	5.28	4.87
	胃・腸管及び内容物	0.52	0.53	0.63	0.59
総回収率	92.1	91.9	90.5	93.4	

² 低用量及び高用量群の投与後 24 時間及び投与後 24～168 時間の雌雄各 1 匹の試料。

(2) ラット② (原体)

①血中濃度推移

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、¹⁴C ホセチルを 3,000 mg/kg 体重で単回経口投与して、血中濃度推移が検討された。

血中放射能から得られた薬物動態学的パラメータは表 3 に示されている。(参照 3)

表 3 薬物動態学的パラメータ

性別	雄	雌
C _{max} (µg/mL)	315	460
T _{max} (hr)	24	24
AUC ₀₋₁₆₈ (µg · hr /mL)	33,800	40,100
T _{1/2} (消失相) (hr)	124	81

②分布

吸収試験 [1. (2)①] の試験終了時に得られた試料を用いて体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

組織中の残留放射能濃度は脂肪、副腎及び腎臓で比較的高く認められた。(参照 3)

表 4 投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

性別	雄	雌
肝臓	124	150
腎臓	173	258
脳	129	137
脾臓	145	188
肺	117	156
心臓	79.9	90.3
筋肉	72.9	53.0
脂肪	222	167
精巣	226	-
卵巣・子宮	-	165
副腎	256	656
甲状腺	75.3	152
眼球	51.6	68.4
骨・骨髄	86.4	74.1
皮膚	263	138
毛	217	201

-: 該当なし

③代謝

吸収試験 [1. (2)①] で用いた動物より得られた尿、主要組織及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 72 時間の尿中放射能における主な成分は未変化のホセチルであった。雌雄各 3 匹の投与後 24 時間の尿試料から 0.5~2.2%TRR の ¹⁴C エタノールが認められたほかに同定された成分はなかった。

主要組織（肝、腎、筋肉、脂肪、脳、心臓、肺、精巣、卵巣及び子宮）の有機溶媒抽出画分及び水溶性放射能中には同定された成分はなかった。

糞中の有機溶媒抽出画分には未同定の高極性成分が、水溶性放射能中には未変化のホセチルが認められた。（参照 3）

④排泄

吸収試験 [1. (2)①] の投与後 168 時間に得られた尿及び糞を試料とし、尿及び糞中排泄が検討された。

投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 168 時間の排泄率は、95.8~98.6%TAR であった。82.7~83.1%TAR は投与後 24 時間に排泄されており、49.6~49.7%TAR が呼気へ、32.3~32.8%TAR が尿中へ排泄され、糞中への排泄は僅かであった。排泄パターンは、雌雄で同様であった。（参照 3）

表 5 投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

採取時間(時間)	性別		雄	雌
	試料			
0~24	尿		32.8	32.3
	糞		0.74	0.69
	呼気 (エタノール)		0.10	0.04
	呼気 (二酸化炭素)		49.5	49.7
	合計		83.1	82.7
0~48	尿		36.3	33.9
	糞		1.20	2.01
	呼気 (エタノール)		0.16	0.05
	呼気 (二酸化炭素)		56.4	55.2
	合計		94.1	91.2
0~168	尿		37.4	34.5
	糞		1.85	3.30
	呼気 (エタノール) ^a		0.23	0.05
	呼気 (二酸化炭素) ^a		59.1	57.9
	合計		98.6	95.8

^a : 投与 144 時間後の値

(3) ラット③ (原体) <参考資料³⁾>

SD ラット (雌雄各 3 匹) に、¹⁴C ホセチルを 250 mg/kg 体重/日で 7 日間反復経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与後 24 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 6、最終投与 24 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能は表 7 に示されている。

投与放射能は主に二酸化炭素として呼気へ排泄され、次いで尿への排泄が多く、糞への排泄は僅かであった。

最終投与 24 時間後の組織中に検出された残留放射能は僅かであった。

尿中には未変化のホセチル及び亜リン酸が、糞中には痕跡程度の未変化のホセチル及び亜リン酸が認められた。(参照 3)

表 6 最終投与後 24 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

試料	雄	雌
尿	26.4	27.3
糞	2.86	1.78
呼気 (二酸化炭素)	59.8	60.0
呼気 (エタノール)	0.02	0.03
排泄率	89.1	89.1
カーカス	4.52	2.91
皮膚及び毛	2.69	1.66
腸管	1.25	1.14
組織	1.01	1.16
回収率	98.6	96.0

表 7 最終投与 24 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能 (µg/g)

試料	雄	雌
肝臓	165	200
腎臓	240	314
脳	82.9	63.9
脾臓	181	209
肺	182	182
心臓	88.9	88.4
筋肉	60.4	48.7
脂肪	652	116

ラットを用いたホセチルの動物体内運命試験の結果、投与されたホセチルはエタノールと亜リン酸に分解され、エタノールは二酸化炭素となり呼気から排泄されると考えられた。

³⁾ 試験条件の詳細が不明であるため、参考資料とした。

(4) ラット (代謝物) <参考資料⁴>

SD ラット (雌雄各 3 匹) に、³²P 亜リン酸を 111 mg/kg 体重/日で 7 日間反復経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与後 72 時間の尿及び糞中の排泄率は表 8、最終投与 72 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能は表 9 に示されている。

投与された亜リン酸は主に尿中へ排泄された。最終投与 72 時間後の生体内の残留放射能は僅かであった。

尿中の残留成分は未変化の亜リン酸であった。糞中の抽出画分中の主要な成分は未変化の亜リン酸であり、ほかにリン酸塩が認められた。最終投与 72 時間後の組織中残留放射能中に同定された成分はなかった。(参照 3)

表 8 最終投与後 72 時間の尿及び糞中の排泄率 (%TAR)

試料	雄	雌
尿	59.4	65.3
糞	31.9	29.9
排泄率	91.3	95.2
カーカス	1.02	1.35
皮膚及び毛	0.14	0.20
腸管	0.16	0.33
回収率	92.6	97.1

注: ³²P の自然崩壊を考慮して算出された。

表 9 最終投与 72 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能 (%TAR)

試料	雄	雌
血液 ^a	0.01	0.01
肝臓	0.05	0.05
腎臓	0.01	0.01
脳	0	0
脾臓	0.01	0
肺	0.01	0.01
心臓	0	0

注: ³²P の自然崩壊を考慮して算出された。

^a: 最終投与 24 時間後

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

温室内のポットで 70~100 cm の高さまで栽培したぶどう (品種: Gamay) の先端から数えて第 2~9 葉の各葉に ¹⁴C ホセチルを 3,020 µg/8 葉で均等に処理し、7、14 及び 21 日後の葉を採取して植物体内運命試験が実施された。また、別に 85~120 cm のポット植えのぶどうの第 6 及び 7 葉の先端部に ¹⁴C ホセチルを

⁴ 試験条件の詳細が不明であるため、参考資料とした。

756 µg/2 葉で処理し、処理 1 及び 7 日後に植物体を採取してオートラジオグラフィが実施された。

試料中の総残留放射能及び代謝物は表 10 に示されている。

残留放射能は主に処理葉（表面洗浄液及び浸漬液）に分布し、他の部位への移行は限られていたものの、処理葉の上方及び下方の茎及び葉への分布も認められた。主に未変化のホセチルや亜リン酸が認められた。

また、オートラジオグラフィにより、吸収された放射能の処理葉から茎頂方向への移行が示された。（参照 3）

表 10 試料中の総残留放射能及び代謝物 (mg/kg)

採取部位	試料	7 日				14 日				21 日			
		抽出画分			抽出 残渣	抽出画分			抽出 残渣	抽出画分			抽出 残渣
		総残 留放 射能	ホセ チル	亜リ ン酸		総残 留放 射能	ホセ チル	亜リ ン酸		総残 留放 射能	ホセ チル	亜リ ン酸	
先端部新展 開葉		0.15	<0.1	<0.2	0.14	0.02	0	<0.4	0.11	0.03	0	0.2	0.08
処理葉より 上位の茎葉		0.1	0	1.1	0.25	0.04	0	0.6	0.13	0.01	0	1.2	0.09
処理葉と同 位部新展開 葉		0.1	<0.1	0.7	0.08	0.01	0	1.3	0.05	0.2	0.1	1.3	0.14
処理葉	表面 洗浄 液 ^a	252	190	5.0	1.01	372	297	4.8	2.91	345	272	5.1	5.07
	浸漬 液 ^b	-	-	-	-	4.0	3.0	1.8	0.58	24.1	23.2	1.5	0.91
処理葉より 下位の展開 葉		0.1	0	0.8	0.13	0.01	0	0.3	0.14	0.4	0.3	0	0.09
処理葉より 下位の葉		0.01	<0.3	<0.6	0.03	2.5	2.1	1.1	0.07	0.03	0	1.6	0.36

注) 抽出画分中のホセチル及び亜リン酸は、ガスクロマトグラフィーで測定
^a: 0.01% Ethylan C.P.水溶液 30mL (3mL x 10)により、ピペットを用いて洗浄
^b: 0.01% Ethylan C.P.水溶液に 15 分間浸漬後同液により洗浄
 -: 試料なし

(2) トマト

トマト（品種：Better Boy）に水和剤に調製した ¹⁴C ホセチルを 4,400 g ai/ha の用量で果実の成熟中及び成熟/成熟間近の合計 2 回、葉面、葉柄、果実及び枝の主軸に塗布し、第 1 回処理 2 時間後、14 日後及び第 2 回処理 14 及び 42 日後に果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

果実中の代謝物濃度は表 11 に示されている。

残留放射能の分布は、表面洗液では経時的に減少し、果汁及び固体抽出画分では増加した。残留放射能中には未変化のホセチル、エタノール及びグルコースが認められた。(参照 3)

表 11 果実中の代謝物濃度

試料採取 (処理後時間)	成分	洗浄液	果汁画分	固体画分 (抽出物) ^a	合計	
		(mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)	(%TRR)
第 1 回処理 2 時間後	ホセチル	1.01	0.0390	0	1.05	80.2
	エタノール	0.0650	0.0188	0.108	0.192	14.6
	グルコース	0	0	0	0	0
	合計	1.08	0.058	0.108	1.242	94.8
第 1 回処理 14 日後 (第 2 回処理前)	ホセチル	0.513	0.162	0	0.674	57.5
	エタノール	0.0369	0.0241	0.0763	0.137	11.7
	グルコース	0	0	0	0	0
	合計	0.550	0.186	0.0763	0.811	69.2
第 1 回処理 28 日後 (第 2 回処理 14 日後)	ホセチル	1.75	0.793	0.197	2.74	54.3
	エタノール	0.133	0.0389	0.519	0.690	13.7
	グルコース	0.0493	0.316	0.113	0.479	9.47
	未同定成分	0.0315	0.0363	0	0.0678	1.34
	合計	1.97	1.18	0.829	3.98	78.8
第 1 回処理 56 日後 (第 2 回処理 42 日後)	ホセチル	0.234	0.222	0.0623	0.518	18.3
	エタノール	0.0377	0.0112	0.136	0.185	6.55
	グルコース	0.0070	0.268	0.189	0.464	16.4
	未同定成分	0.0078	0.0316	0	0.0394	1.40
	合計	0.287	0.533	0.387	1.21	42.7

^a: 固体画分の加水分解後の抽出画分

(3) りんご

りんご(品種: Granny Smith) に水和剤に調製した ¹⁴C ホセチルを 7 日間隔で合計 2 回、4.04 mg/果実、0.673 mg/葉で散布処理し、第 1 回処理後、第 2 回処理前後、第 2 回処理 7 及び 14 日後に果実及び茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

果実中の総残留放射能及び代謝物は表 12、葉の総残留放射能及び代謝物は表 13 に示されている。

果実における残留放射能の大部分は表面洗液中に認められたが、経時的に減少し、果皮及び果肉では経時的に増加した。残留放射能中の成分は洗浄液では主に未変化のホセチル、果皮や果肉ではエタノールであり、果汁ではグルコースが認められた。葉では経時的に表面洗液の残留放射能は減少し、葉組織では増加した。残留放射能中の成分は、表面洗液では大部分が未変化のホセチルであり、葉組織の抽出画分ではエタノールが主に認められた。(参照 3)

表 12 果実中の総残留放射能及び代謝物 (%TRR)

試料採取 (処理後時間)	画分 ^a	表面洗液	果皮 ^b	果肉 ^b	果汁
第 1 回処理 0 日後	総残留放射能	97.5	1.38	0.29	0.64
	ホセチル	93.1	0.13	ND	
	エタノール	4.40	1.25	ND	0.39
	グルコース				0.25
第 1 回処理 7 日後 (第 2 回処理前)	総残留放射能	89.2	6.70	1.61	1.96
	ホセチル	72.2	0.12	ND	
	エタノール	17.0	6.58	ND	0.84
	グルコース				1.12
第 1 回処理 7 日後 (第 2 回処理後)	総残留放射能	91.6	2.32	3.91	1.05
	ホセチル	73.2	0.41	0.32	
	エタノール	18.3	1.91	3.59	0.68
	グルコース				0.37
第 1 回処理 14 日後 (第 2 回処理 7 日後)	総残留放射能	42.1	37.8	6.89	6.12
	ホセチル	34.7	1.44	1.69	
	エタノール	7.43	36.4	5.20	4.42
	グルコース				1.70
第 1 回処理 21 日後 (第 2 回処理 14 日後)	総残留放射能	46.6	39.0	2.70	7.75
	ホセチル	40.9	1.72	0.09	
	エタノール	5.73	37.3	2.61	2.80
	グルコース				4.95

^a: 洗浄後の果実は果皮及び芯を取り除き、減圧ろ過で果肉及び果汁を採取した。
^b: アセトニトリル/水 (1:1) pH 3.0 による抽出画分について代謝物の分析を実施した。
 空欄: 分析せず
 ND: 検出せず

表 13 葉の総残留放射能及び代謝物 (%TRR)

試料採取 (処理後時間)	画分	表面洗液	葉組織 ^a
第 1 回処理 0 日後	総残留放射能	96.4	3.59
	ホセチル		0.33
	エタノール	67.9	3.26
第 1 回処理 7 日後 (第 2 回処理前)	総残留放射能	86.1	13.9
	ホセチル		2.21
	エタノール	71.6	11.7
第 1 回処理 7 日後 (第 2 回処理後)	総残留放射能	88.5	11.5
	ホセチル		2.97
	エタノール	75.3	3.51
第 1 回処理 14 日後 (第 2 回処理 7 日後)	総残留放射能	67.9	32.1
	ホセチル		1.00
	エタノール	62.0	13.1
第 1 回処理 21 日後 (第 2 回処理 14 日後)	総残留放射能	65.7	34.4
	ホセチル		3.53
	エタノール	60.8	21.4

^a: 洗浄した葉のアセトニトリル/水 (1:1) pH 3.0 による抽出画分について代謝物の分析を実施した。

(4) かんきつ

オレンジ（品種：Hamlin）又はタンジェリン（品種：Dancy）に¹⁴C ホセチルを 4,480 g ai/ha の用量でオレンジは合計 4 回、タンジェリンは合計 3 回、葉、幹及び果実全体に塗布処理し、成熟果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。処理時期及び試料採取時期は表 14 に示されている。

採取後の果実は、表面洗浄した後、シトラスオイル、果皮、果汁及びパルプに分離し、放射能分布を調べた結果、果皮及びパルプに高い残留放射能が認められた。

試料中の総残留放射能及び代謝物は表 15 に示されている。

残留放射能中の主な成分は未変化のホセチル及びグルコースであった。（参照 3）

表 14 処理時期及び試料採取時期

作物名	処理時期		試料採取時期
オレンジ	第 1 回	果実直径が約 1 cm の時期	第 4 回処理 72 日後
	第 2 回	第 1 回処理 63 日後	
	第 3 回	第 2 回処理 36 日後	
	第 4 回	第 3 回処理 62 日後	
タンジェリン	第 1 回	果実直径が 2~3 cm の時期	第 3 回処理 76 日後
	第 2 回	第 1 回処理 36 日後	
	第 3 回	第 2 回処理 62 日後	

表 15 試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	果実				果汁 ^b			
	オレンジ		タンジェリン		オレンジ		タンジェリン	
総残留放射能 (mg/kg)	2.8		1.2		0.7		0.25	
水抽出画分 ^a 又は果汁	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ホセチル	1.9	68.3	0.8	66.3	0.7	89.5	0.25	92.8
グルコース	0.1	4.7	0.1	11.6	<0.1	8.1	<0.1	17.5
	1.4	50.3	0.6	46.5	0.6	74.7	0.2	70.2

^a：果実全体の水抽出液

^b：表面を洗浄した後、果皮を除去して圧縮し、果肉は除去。

植物におけるホセチルの主要代謝経路は、エトキシ基の加水分解によりエタノール、亜リン酸が生成し、さらにグルコース等の植物成分中に取り込まれると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験（原体及びエタノール）

砂壤土及び埴壤土（いずれも海外土壌）2.5g（乾土換算）に ^{14}C ホセチルを 100 mg/kg 土壌で処理し、 CO_2 を含まない湿潤空気を通気しながら、 20°C 、暗条件下で最長 16 時間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

砂壤土及び埴壤土のいずれにおいても抽出画分中の残留放射能は経時的に減少し、揮発性物質中の残留放射能は経時的に増加した。抽出画分中のホセチルの減少は速やかで、砂壤土では処理 3 時間後には検出されなかった。抽出画分中及び揮発性物質中には分解物としてエタノールが検出され、それぞれ最大で砂壤土で 84.7% TAR、埴壤土で 55.9% TAR 認められた。 $^{14}\text{CO}_2$ は経時的に増加し、試験終了時に砂壤土で 9.4% TAR、埴壤土で 19.6% TAR 認められた。ほかに未同定分解物が最大で約 5% TAR 検出された。結合性残留放射能は経時的に増加し、エタノールから生成した分解物が含まれると考えられた。

ホセチルの推定半減期は、砂壤土で約 20 分、埴壤土で約 1.5 時間であった。

また、ホセチルの分解物であるエタノールの土壌中運命を検討する目的で ^{14}C ホセチルと同様の条件で砂壤土及び埴壤土（いずれも海外土壌）に ^{14}C エタノールを 39 mg/kg 土壌で処理し、好氣的土壌中運命試験が実施された。

残留放射能中にはエタノール及び $^{14}\text{CO}_2$ が認められ、 $^{14}\text{CO}_2$ は経時的に増加し、試験終了時に砂壤土では 7.7% TAR、埴壤土では 14.1% TAR であった。ほかに、ホセチル処理土壌と同様と考えられる未同定分解物が最大で約 5% TAR 検出された。（参照 3）

(2) 好氣的土壌中運命試験<参考資料⁵>

海外土壌（フランス土壌 1 種及びドイツ土壌 2 種、土性不明）50 g に ^{14}C ホセチル又は ^{32}P ホセチルを 500 mg/kg 乾土となるように土壌表面に滴下処理し、湿潤空気を通気しながら揮発性化合物を捕集して最長 64 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

^{14}C ホセチル処理区では、揮発性物質は経時的に増加し、 12°C で処理後 24 時間に 5.0~6.2% TAR、処理後 4 日に 58.2~59.7% TAR、 20°C で処理後 24 時間に 13.3~38.7% TAR、処理後 4 日で 66.3~73.0% TAR であり、 $^{14}\text{CO}_2$ であると考えられた。 ^{14}C ホセチル処理区の水抽出性放射能中には未変化のホセチルが認められたが、 12°C 又は 20°C で、それぞれ処理 8 日又は 4 日後以降は検出されなかった。

^{32}P ホセチル処理区の水抽出性放射能中には、未変化のホセチル及び亜リン酸が認められた。（参照 3）

⁵ 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (ホウ酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、ホセチルを 100 mg/L となるように添加し、50°C で 5 日間、暗所条件下で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 においてもホセチルの分解は認められなかった。(参照 3)

(2) 水中光分解試験

滅菌純水 (pH 5.1) 又は滅菌自然水 (河川水、pH 8.08、ドイツ) に、¹⁴C ホセチルを 5 mg/L となるように添加し、25°C で最長 7 日間、キセノン光 (光強度: 1,060 W/m²、波長: 290 nm 以下をカット) を照射して水中光分解試験が実施された。

推定半減期は表 16 に示されている。

ホセチルは、処理直後の 101% TAR から光照射 7 日後には純水中で 30.2% TAR、自然水中で 50.3% TAR に減少した。分解物としてリン酸エチル、エタノール及び酢酸が経時的に増加し、7 日後にそれぞれ最大で 24.3、14.3 及び 44.6% TAR であった。(参照 3)

表 16 ホセチルの推定半減期 (日)

試験液	キセノン光	太陽光換算 (東京、初夏)
純水	3.37	35
自然水	7.36	77

5. 土壌残留試験

洪積土・砂壤土 (山梨) 及び火山灰土・壤土 (茨城) を用いて、ホセチル及び亜リン酸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 17 に示されている。(参照 3)

表 17 土壌残留試験成績

試験	濃度	土性	推定半減期	
			ホセチル	亜リン酸
容器内試験	3 mg/kg	洪積土・砂壤土	1 時間以内	推定できず
		火山灰土・壤土	1 時間以内	推定できず
ほ場試験	3,000 g ai/ha ¹⁾	洪積土・砂壤土	1 日以内	60 日以内
	4,000 g ai/ha ¹⁾	火山灰土壌土	1 日以内	3 日以内

¹⁾: 水和剤

6. 作物残留試験

果実、野菜等を用いてホセチル及び亜リン酸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。

ホセチル及び亜リン酸の合計の最大残留値は、散布3日後に収穫したきゅうりの80.1 mg/kgであった。(参照3)

7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、モルモット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表18に示されている。(参照3)

表18 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin法)	ICR マウス	雌雄各5	31.25、62.5、125、250、500 (腹腔内) ^a	31.3	62.5	500 mg/kg 体重で呼吸困難、振戦及び間代性痙攣 62.5 mg/kg 体重以上で鎮静及び眼瞼下垂 31.25 mg/kg 体重で低体温 500 mg/kg 体重投与群で死亡1例 (投与4日後)
呼吸・循環系	心電図・動脈圧・心収縮性/呼吸数・分時換気量	ウサギ	雌雄各1	5 (静脈内) ^b	5	—	影響なし
		イヌ	雌雄各1	5 (静脈内) ^b	5	—	影響なし
自律神経系	摘出回腸への影響	モルモット	不明	10 mg/L (in vitro) ^c	10 mg/L	—	影響なし
骨格筋	骨格筋に及ぼす影響	ウサギ	1 性別不明	5 (静脈内) ^b	5	—	影響なし
血液	溶血作用	Hy/Cr ウサギ	雄各2	5、10 (静脈内) ^b	10	—	影響なし
	抗凝固作用	Hy/Cr ウサギ	雄各2	5、10 (静脈内) ^b	10	—	影響なし

a: 蒸留水に溶解

b: 生理食塩液に溶解

c: 水溶液

—: 最小作用量は設定されなかった。

8. 急性毒性試験

ホセチル (原体) のラット、マウス、ウサギ、モルモット及びイヌを用いた急性

毒性試験が実施された。結果は表 19 に示されている。(参照 3、5、6)

表 19 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット ^a 一群雌雄各 10 匹	11,300	10,600	投与量：6,000、7,800、10,100、13,200 及び 17,100 mg/kg 体重 雌雄で不活発及び腹臥位 (用量不明、投与 30 分後)、13,200 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 17,100 mg/kg 体重投与群の雌で下痢 (投与 1 時間後)、13,200 mg/kg 体重投与群の雌雄で異常歩行 (投与 3~6 時間後) 及び正向反射の消失 (1 例、雌雄不明)、10,100 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で鼻からの出血 (投与 24 時間後) 雄：10,100 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 24 時間後以内~投与 2 日後) 雌：7,800 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 24 時間後以内~投与 2 日後)
	SD ラット ^b 一群雌雄各 5 匹	約 6,000	約 5,000	投与量：2,800、4,200、6,300 及び 9,400 mg/kg 体重 胃腺部及び腎のうっ血 (用量不明) 雄：6,300 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 3~24 時間後) 雌：4,200 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 3~24 時間後) 鎮静、衰弱及び呼吸困難 (死亡例、投与 30 分後以降)
	SD ラット ^b 一群雌雄各 5 匹	約 9,500	8,200	投与量：3,000、4,500、6,700 及び 10,000 mg/kg 体重 鎮静、呼吸困難、平伏、腎の充血及び腺胃部分の軽度~顕著な充血 (用量不明) 雄：10,000 mg/kg 体重投与群の雄で死亡例 (投与 3 日後) 雌：6,700 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 1~4 日後)
	SD ラット ^d 一群雌雄各 5 匹	>7,080		投与量：4,200、5,000、5,950 及び 7,080 mg/kg 体重 7,080 mg/kg 体重投与群の雄で喘鳴 (投与 8 日後まで)、全ての群で主に立毛、活動性低下、体温低下等 (投与 2~3 日後) 雄：5,950 mg/kg 体重投与群以外で死亡例 (投与 3~4 日後) 雌：5,000 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 2~3 日後) 腺胃部に多数の黒斑及び腸管の赤色内容物 (死亡例)

	ICR マウス ^a 一群雌雄各 10 匹	5,250	5,500	投与量: 2,500、3,250、4,230、5,490、6,000 及び 7,140 mg/kg 体重 不活発及び腹臥位 (用量不明、投与 30 分後)。異常歩行、紅涙、正向反射の消失及び腹部膨満 (用量不明) 雌雄: 4,230 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 1 時間~4 日後)
	OF1 マウス ^b 一群雌雄各 5 匹	3,340	約 3,750	投与量: 1,350、2,000、3,000、4,500 及び 6,700 mg/kg 体重 鎮静、呼吸困難及び平伏 (用量不明) 雄: 2,000 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 3~24 時間後) 雌: 4,500 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 3~24 時間後) 胃腺部のうっ血 (死亡例)
	Fauve de Bourgogne ウサギ ^b 一群雌雄各 2 匹		約 2,500	投与量: 1,350、2,000、3,000、4,500 及び 6,700 mg/kg 体重 4,500 mg/kg 体重以上投与群で鎮静及び呼吸困難並びに投与日中の死亡 雌雄: 3,000 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 2~3 日後) 消化管への刺激に対する反応、胃粘膜における点状出血及び潰瘍の多発を伴う重度のうっ血、十二指腸及び空腸の異常な白色化 (死亡例)
	Hartley モルモット ^b 一群雌雄各 5 匹		約 2,600	投与量: 1,350、2,000、3,000 及び 4,500 mg/kg 体重 鎮静、呼吸困難及び平伏 (用量不明) 雌雄: 3,000 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 4 時間~5 日後) 消化管のうっ血 (死亡例)
	ビーグル犬 ^e 一群雌雄各 1 匹 <参考資料 ⁶ >		>2,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット ^a 一群雌雄各 10 匹		>3,000	症状及び死亡例なし
	SD ラット ^a 一群雌雄各 10 匹		>5,000	症状及び死亡例なし
	SD ラット ^a 一群雌雄各 5 匹		>2,000	症状及び死亡例なし
	OF1 マウス ^a 一群雌雄各 10 匹		>5,000	症状及び死亡例なし

⁶ 動物数が少ないので参考資料とした。

腹腔	SD ラット ^a 一群雌雄各 10 匹	1,270	1,150	1,152 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 1,800 mg/kg 体重投与群の雌で正向反射の消失 823 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で不活発及び腹臥位 (投与 30 分後)、異常歩行 (投与 1 時間後)、鼻出血 (投与 24 時間後)、腹部膨満 (投与 2~3 日後) 雄: 1,152 mg/kg 体重以上で死亡例 (投与 24 時間後以内~投与 10 日後) 雌: 823 mg/kg 体重以上で死亡例 (投与 24 時間後以内~投与 10 日後)
	SD ラット ^c 一群雌雄各 5 匹	約 600	約 550	鎮静、腹膜癒着及び腹腔内に検体の残留 (用量不明) 雄: 400 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 2~7 日後) 雌: 600 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 2~7 日後)
	ICR マウス ^a 一群雌雄各 10 匹	940	1,090	雌雄で不活発及び腹臥位 (用量不明、投与 30 分後) 1,344 mg/kg 体重投与群の雌で紅涙及び鼻出血、960 及び 1,344 mg/kg 体重投与群の雌で振戦、686 mg/kg 体重投与群の雌で四肢の麻痺 490 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で異常歩行 (投与 1 時間後) 350 及び 960 mg/kg 体重投与群の雄で下痢 (投与 6 時間後) 及び腹部膨満 (投与 5 日後) 雄: 350 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 1~8 日後) 雌: 960 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 1~8 日後)
	OF1 マウス ^c 一群雌雄各 5 匹	約 525	550	鎮静、呼吸困難及び小腸のうっ血 (用量不明) 雄: 600 mg/kg 体重以上で死亡例 (投与 1~5 日後) 雌: 400 mg/kg 体重以上で死亡例 (投与 1~5 日後) 腹膜癒着 (死亡例)
皮下	SD ラット ^a 一群雌雄各 10 匹	6,600	7,400	雌雄で腹臥位、異常歩行、正向反射の消失、振戦、鼻出血、紅涙、下痢等 (投与直後~投与終了) 投与部位及び周辺皮膚の黒褐色化、脱色、壊死等、投与局所の壊死 雌雄: 3,900 mg/kg 体重以上で死亡例 (投与 24 時間後以内~投与 12 日後)
	ICR マウス ^a 一群雌雄各 10 匹	3,950	3,800	不活発及び腹臥位 (投与 30 分後以内)、異常歩行 (投与 1 時間後)、投与部位及び周辺部位の黒褐色化、脱毛及び壊死 (投与 3 時間後以降) 雄: 3,380 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 1~11 日後) 雌: 2,600 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例 (投与 1~11 日後)

吸入 ^f	SD ラット 一群雌雄各 7 匹 (全身暴露)	LC ₅₀ (mg/m ³) >1,670	口腔内部をなめること、瞬目、呼吸困難、あえぎ、息切れ等 (暴露開始 5 分後以内～暴露 1 日後) 雌雄各 1 例の咽喉に検体の詰まり 死亡例なし
	SD ラット 一群雌雄各 5 匹 (鼻部暴露)	>5,110	被毛の湿り、努力呼吸及び呼吸数の減少 (暴露開始 1 時間後～暴露終了) 背弯姿勢、立毛、呼吸数の減少、努力呼吸、喘鳴、眼瞼下垂、つま先歩行及び嗜眠 (暴露終了後～暴露終了 5 日後)、肺の暗色巣 死亡例なし

注) 投与液の溶媒として a: 蒸留水、b: 10%アラビアゴム、c: 0.5%CMC、d: 0.5%MC を用いた。
e: 500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重投与群ではカプセル経口投与、最高用量群では 10%アラビアゴム懸濁液を経口投与に用いた。
f: ダスト

亜リン酸 (代謝物) 及び亜リン酸ナトリウム塩を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 20 に示されている。(参照 3、6)

表 20 急性毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
亜リン酸	経口 ^a	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	約 3,250	2,850	投与量: 1,350、2,000、3,000、4,500 及び 6,700 mg/kg 体重 鎮静及び呼吸困難、消化管への刺激 雄: 3,000 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 1 時間～2 日後) 雌: 2,000 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 1 時間～2 日後)
亜リン酸 二ナトリウム			5,500	約 5,300	投与量: 2,000、3,000、4,500、6,700 及び 10,000 mg/kg 体重 鎮静、下痢及び間代性/強直性痙攣、腸の膨張及び腺胃部分の軽い充血 雌雄: 4,500 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 2～24 時間後)
亜リン酸	経口 ^b	OF1 マウス 一群雌雄各 5 匹	約 1,600	約 1,700	投与量: 600、900、1,350、2,000 及び 3,000 mg/kg 体重 鎮静及び呼吸困難消化管への刺激 雄: 1,350 mg/kg 体重投与群で死亡例 (投与 3～6 時間後) 雌: 2,000 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 (投与 3～6 時間後)
亜リン酸 二ナトリウム			約 2,400	約 2,500	投与量: 600、900、1,350、2,000 及び 3,000 mg/kg 体重 鎮静、呼吸困難、下痢及び衰弱、腸の膨張 雄: 1,350 及び 3,000 mg/kg 体重投与群で死亡例 (投与 6～24 時間後)

				雌：3,000 mg/kg 体重投与群で死亡例（投与6～24時間後）
--	--	--	--	------------------------------------

a：混餌投与

b：10%アラビアゴムに懸濁して投与

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ホセチル（原体）の NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。

その結果、ウサギの眼粘膜に対して僅かな刺激性が認められた。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、感作性は陰性であった。（参照 3）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、2,000、6,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	128	383	1,270
	雌	155	455	1,580

脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm（雄：1,270 mg/kg 体重/日、雌：1,580 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4、6）

(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、1,200、6,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		1,200 ppm	6,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	91	461	2,340
	雌	106	512	2,630

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

脳及び赤血球 ChE 活性の阻害は認められなかった。

本試験において、30,000 ppm 投与群の雌雄で酸性尿等、雄で膀胱移行上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 6,000 ppm (雄：461 mg/kg 体重/日、雌：512 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・酸性尿、尿潜血 ・腎及び膀胱結石^a ・腎臓間質/リンパ球浸潤、腎盂嚢胞状拡張、腎杯移行上皮過形成、近位尿細管上皮/ヒアリン小滴 ・膀胱移行上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・酸性尿
6,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 肉眼的病理所見

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③

SD ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体：0、1,000、5,000 及び 25,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	5,000 ppm	25,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	72.5	366	1,920
	雌	98.0	481	2,500

雌雄とも対照群を含む全ての群で脾臓での髄外造血が認められ、25,000 ppm 投与群では統計学的有意差は認められないものの重度の髄外造血の発生日数が増加する傾向があったが、血液検査で関連するような変動がなかったことから、検体投与による毒性影響である可能性は低いと考えられた。

脳及び赤血球 ChE 活性の阻害は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 25,000 ppm (雄：1,920 mg/kg 体重/日、雌：2,500 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、5、7)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体：0、2,000、10,000 及び 50,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	10,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	58	274	1,310
	雌	58	272	1,450

脳及び赤血球 ChE 活性の阻害は認められなかった。

50,000 ppm 投与群の雌雄で血中カリウム減少が認められたので、本試験の無毒性量は雌雄とも 10,000 ppm（雄：274 mg/kg 体重/日、雌：272 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、7）

（5）21 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 8 匹）を用いた吸入（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/m³ で 1 日 6 時間暴露・週 4 又は 5 日）暴露⁷による 21 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

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、10 mg/m³ 以上暴露群の雌雄で喉頭の上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/m³ 未満であると考えられた。（参照 3）

表 26 21 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（全例、暴露 2～6 日後） ・流涎、呼吸困難、あえぎ、頭部及び体毛の褐色化、不活発及び喘鳴 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・喉頭蓋部、喉頭中間部及び喉頭尾部の上皮過形成、上皮の壊死及び損失、上皮の角化及び喉頭腔での検体沈着 ・肺胞壁の肥厚、肺胞マクロファージ増加、呼吸細気管支上皮立方化、呼吸細気管支線維芽細胞増加、肺血管のうっ血、肺胞/細気管支への検体沈着、細気管支上皮褶曲と分離及び肺胞内出血 ・骨髄の巨核球の核濃縮 ・膀胱の移行上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（全例、暴露 1～7 日後） ・流涎、呼吸困難、あえぎ、頭部及び体毛の褐色化、不活発及び喘鳴 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・喉頭蓋部、喉頭中間部及び喉頭尾部の上皮過形成、上皮の壊死及び損失、上皮の角化及び喉頭腔での検体沈着 ・肺胞壁の肥厚、肺胞マクロファージ増加、呼吸細気管支上皮立方化、呼吸細気管支線維芽細胞増加、肺血管のうっ血、肺胞/細気管支への検体沈着、細気管支上皮褶曲と分離及び肺胞内出血 ・骨髄の巨核球の核濃縮 ・膀胱の移行上皮過形成
100 mg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> ・肺のリンパ球集簇 ・呼吸細気管支上皮立方化 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1 例） ・喉頭蓋部及び喉頭中間部の上皮の角化及び鱗状過形成 ・肺のリンパ球集簇

⁷ 粉じんを発生させて全身に暴露

10 mg/m ³ 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・瞬目、くしゃみ、全身の落ち着きのなさ、強度の毛づくろい及び口腔内部の舌なめずり(暴露期間中) ・喉頭蓋部の上皮過形成及び鱗状過形成 ・喉頭中間部の上皮過形成 ・肺胞壁の肥厚、肺胞マクロファージ増加及び呼吸細気管支間質線維化 	<ul style="list-style-type: none"> ・瞬目、くしゃみ、全身の落ち着きのなさ、強度の毛づくろい及び口腔内部の舌なめずり(暴露期間中) ・喉頭蓋部及び喉頭中間部の上皮過形成 ・肺胞壁の肥厚、肺胞マクロファージ増加、呼吸細気管支上皮立方化、呼吸細気管支間質線維化及び細気管支の変化
-------------------------	---	---

注) 病理組織学的検査結果の統計検定は実施されていない。

(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、380、750 及び 1,500 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。なお、剪毛した正常皮膚のほか剪毛後に出血しない程度に擦過処理し、角質層の透過性を高めた擦過皮膚が用いられた。

検体投与による一般毒性 (体重変化、摂餌量、血液学的検査、生化学検査、臓器重量、病理組織学的検査等) への影響は、正常皮膚及び擦過皮膚のいずれにおいても認められなかった。

投与局所における局所刺激作用には正常皮膚と擦過皮膚との間に顕著な差は認められなかった。全ての投与群で紅斑、浮腫等が認められたが、380 及び 750 mg/kg 体重/日投与群では、投与 3 週までに回復した。病理組織学的検査では 750 mg/kg 体重/日以上投与群に棘細胞増生、過角化及び炎症細胞の浸潤が認められた。

本試験において、全身に対する無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,500 mg/kg 体重/日、投与局所に対する無毒性量は 380 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 3、5)

(7) 90 日間亜急性毒性試験 (代謝物、ラット)

SD ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (亜リン酸一ナトリウム: 0、2,500、5,000 及び 25,000 ppm: 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、餌に何も添加しない対照群 (無処置対照群) と塩化ナトリウム 5,500 ppm を添加した対照群 (塩化ナトリウム対照群) の 2 系統を対照群として設定した。

表 27 90 日間亜急性毒性試験 (代謝物、ラット) の平均検体摂取量

投与群		2,500 ppm	5,000 ppm	25,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	150	350	1,730
	雌	183	400	1,950

25,000 ppm 投与群の雌雄で飲水量が無処置対照群に比べて 30%増加していたが、塩化ナトリウム対照群と同程度に増加していたことから、ナトリウムの影響であると考えられた。同群では試験期間を通じての軟便、試験開始 1 週には下痢が認められた。

本試験において、25,000 ppm 投与群の雌雄で軟便等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5,000 ppm (雄：350 mg/kg 体重/日、雌：400 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、6)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体：0、10,000、20,000 及び 40,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 28 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		10,000 ppm	20,000 ppm	40,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	309	609	1,230
	雌	288	632	1,190

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

脳及び赤血球 ChE 活性の阻害は認められなかった。

本試験において、20,000 ppm 以上投与群の雄で精巣の精細管変性が認められ、雌ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雄で 10,000 ppm (309 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 40,000 ppm (1,190 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、5、6)

表 29 2 年間慢性毒性 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
40,000 ppm	・精巣上体の精子消失及び精巣上体管内細胞残屑	40,000 ppm 以下 毒性所見なし
20,000 ppm 以上	・精巣の精細管変性 ^a	
10,000 ppm	毒性所見なし	

^a：20,000 ppm 投与群では有意差はないが、投与の影響と判断した。

(2) 2 年間発がん性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体：0、2,000、8,000 及び 30,000⁸ ppm：平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が

⁸ 投与開始 2 週間後まで 40,000 ppm で混餌投与されたが、腹部の尿汚染、赤色尿及び体重低下が認められたため、投与開始 2 週間後以降は 30,000 ppm に下げて投与された。

実施された。

表 30 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	8,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	88	348	1,370
	雌	117	450	1,790

脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 31、雄の膀胱で認められた腫瘍の発生頻度は表 32 に示されている。

膀胱及び副腎の病理組織学的検査結果についてピアレビューが実施され、当該検査結果に基づき評価を行った結果、30,000 ppm 投与群の雄の膀胱で移行上皮腫瘍の有意な増加が認められた。

また、副腎において、褐色細胞腫が認められたが、その発生頻度に統計学的有意差は認められなかったことから、検体投与によるものではないと考えられた。

本試験において、8,000 ppm 以上投与群の雄で膀胱の炎症等、30,000 ppm 投与群の雌で水腎等が認められたので、無毒性量は雄で 2,000 ppm (88 mg/kg 体重/日)、雌で 8,000 ppm (450 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、5、6、7)

表 31 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
30,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・膀胱結石、石灰沈着^a ・脳のスポンジ様変性 ・精巣の炎症 ・精囊の炎症 ・膀胱の移行上皮過形成 ・水腎 	<ul style="list-style-type: none"> ・膀胱結石、石灰沈着^a ・水腎
8,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎臓の嚢胞 ・膀胱の炎症 	8,000 ppm 以下 毒性所見なし
2,000 ppm	毒性所見なし	

^a: 肉眼的病理所見

表 32 雄の膀胱で認められた腫瘍の発生頻度

投与群		0 ppm	2,000 ppm	8,000 ppm	30,000 ppm
膀胱	(検査数)	78	76	80	79
	移行上皮腫瘍(良性) (a)	1	1	1	5
	移行上皮腫瘍(悪性) (b)	2	2	1	16*
	(a) + (b)	3	3	2	21*

Fisher 検定、*: p<0.01

(3) 2年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、2,500、10,000 及び 30,000⁹ ppm、平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 33 2 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		2,500 ppm	10,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	352	1,410	3,960
	雌	409	1,670	4,550

脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められず、発生頻度の増加した腫瘍性病変も認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 30,000 ppm (雄 : 3,960 mg/kg 体重/日、雌 : 4,550 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3、5、6)

(4) 27 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (代謝物、ラット)

SD ラット (慢性毒性試験群 : 一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群 : 一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (亜リン酸一ナトリウム : 0、2,000、8,000 及び 32,000 ppm : 平均検体摂取量は表 34 参照) 投与による 27 か月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 34 27 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (代謝物、ラット) の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	8,000 ppm	32,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	83.9	348	1,480
	雌	104	434	1,820

各投与群で認められた毒性所見は表 35 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、32,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 8,000 ppm (雄 : 348 mg/kg 体重/日、雌 : 434 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3、6)

⁹ 投与開始 19 週に 20,000 ppm から 30,000 ppm へ増量した。

表 35-1 27 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（代謝物、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
32,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便 ・酸性尿 ・体重増加抑制（投与 13 週以降） ・腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・酸性尿 ・体重増加抑制（投与 13 週以降） ・腎絶対及び比重量増加 ・慢性腎炎
8,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 35-2 1 年間慢性毒性試験（代謝物、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
32,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便 ・酸性尿 ・体重増加抑制（投与 13 週以降） 	<ul style="list-style-type: none"> ・酸性尿 ・体重増加抑制（投与 13 週以降）
8,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雄雌各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、6,000、12,000 及び 24,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。また、P 世代の 2 産時に 5 匹の母動物、F₁ 世代の 2 産時に 10 匹の母動物を妊娠 20 日に帝王切開して胎児（F_{1b} 及び F_{2b}）に及ぼす影響が検討された。

表 36 3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		6,000 ppm	12,000 ppm	24,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	P	439	864	1,780
		F ₁	529	1,090	2,830
		F ₂	558	1,150	2,700
	雌	P	519	1,000	2,000
		F ₁	605	1,180	2,800
		F ₂	657	1,280	2,750

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、親動物では 24,000 ppm 投与群の雄で死亡率増加等が認められたため、無毒性量は雄で 12,000 ppm（P 雄：864 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：1,090 mg/kg 体重/日、F₂ 雄：1,150 mg/kg 体重/日）、雌では検体投与に関連した影響は認められなかったため、本試験の最高用量 24,000 ppm（P 雌：2,000 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：2,800 mg/kg 体重/日、F₂ 雌：2,750 mg/kg 体重/日）と考えられた。

児動物では 12,000 ppm 以上投与群で生存児体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は雌雄で 6,000 ppm（P 雄：439 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：529 mg/kg 体

重/日、F₂雄：558 mg/kg 体重/日、P 雌：519 mg/kg 体重/日、F₁雌：605 mg/kg 体重/日、F₂雌：657 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。

胎児ではいずれの投与群でも検体投与に関連した影響は認められなかった。

(参照 3、5、6)

表 37 3 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 _{1ab} 、 胎児：F _{1b}		親：F _{1b} 、児：F _{2ab} 、 胎児：F _{2b}		親：F _{2b} 、児：F _{3ab}		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
親動物	24,000 ppm	24,000 ppm 以下 毒性所見なし	24,000 ppm 以下 毒性所見なし	・死亡率増加。 ・膀胱壁の出血、腎盂肥大、間質性腎炎及び腎乳頭壊死 (死亡例 ^a) ・尿比重低下 ^b	24,000 ppm 以下 毒性所見なし	・死亡率増加。	24,000 ppm 以下 毒性所見なし
	12,000 ppm 以下			毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	24,000 ppm	・生存児体重増加抑制 (生後 12 及び 21 日)	・生存児体重増加抑制 (生後 12 及び 21 日)	・膀胱上皮過形成/ 乳頭状過形成。(雌雄) 及び結石/ 鉍質沈着。(雌)、 上皮細胞肥大。(雌)			
	12,000 ppm 以上	12,000 ppm 以下 毒性所見なし	12,000 ppm 以下 毒性所見なし	・生存児体重増加抑制 (生後 12 及び 21 日) ・膀胱上皮細胞肥大。(雄) 及び結石/ 鉍質沈着。(雄)			
	6,000 ppm 以下			毒性所見なし			
胎児	24,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし				

/: なし

a: 病理組織学的検査は F_{1b} 雄の死亡例について実施。統計検定は実施されていない。

b: 試験 7 週時に 10 例の F_{1b} 雄で尿検査が実施された。

c: 有意差はないが、投与の影響と判断した。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、500、1,000 及び 4,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 滅菌蒸留水) 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 38 に示されている。

本試験において、4,000 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 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3、5、6、7)

表 38 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
4,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡又は切迫と殺（5例、妊娠 9～11 日、胃拡張、着色涙） ・体重増加抑制（妊娠 6～10 日） 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・骨格変異（胸骨分節異常） ・骨化遅延（頭頂骨・頭頂間骨・後頭骨）
1,000 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）①

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 4～28 日に強制経口（原体：0、50、100 及び 300 mg/kg 体重/日¹⁰、溶媒：0.5%MC）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても母動物及び胎児とも検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3、6)

(4) 発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 18 又は 19 匹）の妊娠 6～16 日に強制経口（原体：0、125、250 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：10%アラビアゴム水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、250 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠 6～16 日）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関連した影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 125 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 3、5、7)

13. 遺伝毒性試験

(1) ホセチル（原体）

ホセチル（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実

¹⁰ 用量設定試験（0、75、125、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与）の結果に基づき、設定された。用量設定試験では 500 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

施された。

試験結果は表 39 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ホセチルに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3、5、6、7)

表 39 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~2,000 µg/7 ^o イタ	陰性
	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	8~5,000 ^a µg/7 ^o レト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2hcr 株)	10~5,000 µg/7 ^o レト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	125~1,000 µg/7 ^o レト (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	15.6~250 ^b µg/mL (+/-S9 ; 3 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	3~100 ^c µg/mL (+/-S9 ; -S9 では 24 時間処理、+S9 では 3 時間処理)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (一群雌雄各 4 又は 5 匹) (骨髓細胞)	1,060、2,130 及び 4,250 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 24、48 及び 72 時間後)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : 5,000 µg/7^o レトで生育阻害

^b : 125 µg/mL 以上で結晶析出

^c : 100 µg/mL は溶解可能最大濃度

(2) 代謝物/分解物

亜リン酸 (主として動物、植物及び土壌由来の代謝物/分解物) ナトリウム塩及びリン酸 (水中光分解由来の分解物) カリウム塩の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 40 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 3)

表 40 遺伝毒性試験概要（代謝物/分解物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
亜リン酸一 ナトリウム	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	125～1,000 µg/7 ^h レット (+/-S9)	陰性
リン酸カリ ウム	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	33～10,000 µg/7 ^h レット (+/-S9)	陰性 !

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ホセチル」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したホセチルを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに単回経口投与後 168 時間のホセチルの体内吸収率は、81.8～87.8%と算出された。投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中の排泄率は、83.7～98.6%で、大部分が投与後 24 時間に排泄されており、主に呼気及び尿中へと排泄され、糞中への排泄は僅かであった。

¹⁴C で標識されたホセチルを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能中には、未変化のホセチルのほか代謝物として亜リン酸及びエタノールが認められた。エタノールは可食部において 10%TRR を超えて認められた。

果実、野菜等を用いてホセチル及び亜リン酸を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ホセチル及び亜リン酸の合計の最大残留値は、散布 3 日後に収穫した、きゅうりの 80.1 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ホセチル投与による影響は、主に膀胱（炎症、移行上皮過形成：雄ラット）及び精巣（精細管変性：イヌ）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間発がん性試験において雄の膀胱で移行上皮腫瘍の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。

植物体内運命試験の結果、亜リン酸は可食部において 10%TRR を超えて認められなかったが、作物残留試験において、親化合物であるホセチルよりも高い残留が認められたことから、農産物中の暴露評価対象物質をホセチル及び亜リン酸と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 41 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 42 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、ラットを用いた 2 年間発がん性試験の 88 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 0.88 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、ホセチル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発生毒性試験の 1,000 mg/kg 体重/日であり、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。

ADI	0.88 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	88 mg/kg 体重/日

(安全係数) 100

ARfD 設定の必要なし

参考

<米国 (1990 年) >

cRfD 3.0 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料) 慢性毒性試験
(動物種) イヌ
(期間) 2 年
(投与方法) 混餌
(無作用量) 250 mg/kg 体重/日
(不確実係数) 100

<EU (2005 年) >

ADI (ホセチル) 3 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料) 慢性毒性試験
(動物種) ラット及びイヌ
(期間) 2 年間
(投与方法) 混餌
(無毒性量) 300 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

ARfD (ホセチル) 設定の必要なし

ADI (亜リン酸) 2.25 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料) 慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種) ラット
(期間) 27 か月間
(投与方法) 混餌
(無毒性量) 224.47 mg/kg 体重/日 (亜リン酸換算)
(安全係数) 100

<豪州 (1998 年) >

ADI 1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料) 慢性毒性試験
(動物種) ラット
(期間) 2 年間
(投与方法) 混餌
(無影響量) 102.5 mg/kg 体重/日

(安全係数) 100

ADI (亜リン酸) 設定されず

(参照 4~7)

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 41 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				参考 (農薬抄録)
			米国	EU	豪州	食品安全委員会	
ラット	90 日間 亜急性 毒性試 験①	0、2,000、6,000、 20,000 ppm	雌雄：1,270 雌雄：毒性所見な し	/	/	雄：1,270 雌：1,580 雌雄：毒性所見な し	雄：1,269 雌：1,580 雌雄：毒性所見な し
		雄：0、128、383、 1,270 雌：0、155、455、 1,580					
ラット	90 日間 亜急性 毒性試 験②	0、1,200、6,000、 30,000 ppm	/	/	/	雄：461 雌：512 雌雄：酸性尿及び膀胱 移行上皮過形成 等 雌：酸性尿	雄：461 雌：512 雌雄：腎及び膀胱 の結石形成等
		雄：0、91、461、 2,340 雌：0、106、512、 2,630					
ラット	90 日間 亜急性 毒性試 験③	0、1,000、5,000、 25,000 ppm	雌雄：5,000 ppm 雌雄：脾臓の髓外 造血	/	/	雄：1,920 雌：2,500 雌雄：毒性所見な し	雄：1,922.1 雌：2,499.6 雌雄：毒性所見な し
		雄：0、72.5、366、 1,920 雌：0、98.0、481、 2,500					
ラット	2 年間 発がん 性試験	0、2,000、8,000、 30,000 ppm	(雄で膀胱腫瘍が 増加、雌では発がん 性なし)	雌雄：348 雌：450 雌雄：膀胱の移行 加	雌雄：102.5 雌雄：腎比重量増 加	雄：88 雌：450 雌雄：膀胱の炎症等	雄：348 雌：450 雌雄：膀胱の結石
		雄：0、88、348、 1,370					

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾							
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
					雌：0、117、450、 1,790	上皮過形成等 (雄で膀胱の移行 上皮乳頭腫及び癌 が増加)	親動物及び膀胱腫瘍が 増加)
	3世代 繁殖試 験	0、6,000、12,000、 24,000 ppm P 雄：0、439、864、 1,780 P 雌：0、519、 1,000、2,000 F ₁ 雄：0、529、 1,090、2,880 F ₁ 雌：0、605、 1,180、2,800 F ₂ 雄：0、558、 1,150、2,700 F ₂ 雌：0、657、 1,280、2,750	親動物： 6,000 ppm 親動物： 体重変化等	親動物及び繁殖毒 性 雄：1,782 雌：1,997 親動物及び繁殖毒 性：毒性所見なし	親動物 P 雄：864 F ₁ 雄：1,090 F ₂ 雄：1,150 P 雌：2,000 F ₁ 雌：2,800 F ₂ 雌：2,750	親動物及び子供動物 雄：439 雌：519 繁殖能 雄：1,782 雌：1,997	親動物：死亡例増 加 見動物：体重低下 等
					親動物 雄：死亡率増加等 雌：毒性所見なし	見動物	

無毒質量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	豪州	食品安全委員会 (農薬抄録)
	発生毒性試験	0、500、1,000、 4,000	発生毒性：1,000 母動物：死亡例等 胎児：骨化遅延	母動物及び胎児： 不明 (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 1,000 母動物：着床後死 亡率増加等 胎児：低体重	母動物及び胎児： 1,000 母動物：体重増加 抑制等 胎児：低体重
マウス	2年間 発がん 性試験	0、2,500、10,000、 30,000 ppm 雄：0、352、1,410、 3,960 雌：0、409、1,670、 4,550	雌雄：毒性所見な し (発がん性は認め られない)	雌雄：約 4,000 雌雄：毒性所見な し (発がん性は認め られない)	雄：3,960 雌：4,550 雌雄：毒性所見な し (発がん性は認め られない)	雄：1,408.6 雌：1,672.4 雌雄：体重増加抑 制 (発がん性は認め られない)

		無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
			ウサギ	発生毒性試験 ①	0、50、100、300		母動物：300 発生毒性：300 母動物及び胎児： 後期吸収・胎流産
	発生毒性試験 ②	0、125、250、500	検体投与による影 響なし		検体投与による影 響なし	母動物：125 胎児：500 母動物：体重増加 抑制 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認め られない)	母動物：125 胎児：500 母動物：体重増加 抑制 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、2,000、10,000、 50,000 ppm 雄：0、58、274、 1,310 雌：0、58、272、 1,450			雌雄：毒性所見な し	雄：274 雌：272 雌雄：血中カリウ ム減少	雄：1,309 雌：1,446 雌雄：毒性所見な し

		無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	豪州	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
ADI (cRfD)	2年間慢性毒性試験	0、10、000、20、000、 40、000 ppm	雄：250	雄：288	雄：309 雌：1,190	雄：309 雌：288
		雄：0、309、609、 1,230 雌：0、288、632、 1,190	雄：精巢の変性	雄：精巢の変性		雄：精巢の精細管 変性 雌：毒性所見なし
ADI (cRfD)			NOEL：250 UF：100 cRfD：3.0	NOAEL：300 SF：100 ADI：3	NOEL：103 SF：100 ADI：1	NOAEL：288 SF：100 ADI：2.88
ADI (cRfD)	設定根拠資料		イヌ2年間慢性毒性試験	・ラット2年間慢性毒性試験 ・イヌ2年間慢性毒性試験	ラット2年間慢性毒性試験	イヌ2年間慢性毒性試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 UF：不確実係数 SF：安全係数

NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量 /：なし

¹⁾ 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 42 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

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 ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	6,000、7,800、10,100、 13,200、17,100	雌雄：－ 雌雄：不活発、腹臥位（用量不明、投与 30 分後）
		2,800、4,200、6,300、 9,400	雄：4,200 雌：2,800 雌雄：鎮静、衰弱及び呼吸困難（死亡例で 投与 30 分後以降）
		3,000、4,500、6,700、 10,000	雌雄：－ 鎮静、呼吸困難及び平伏（症状発現の用量 及び時期不明）
		4,200、5,000、5,950、 7,080	雌雄：－ 全ての群で主に立毛、活動性低下、体温低 下等（投与 2～3 日後）
	発生毒性試験	0、500、1,000、4,000	母動物：1,000 母動物：死亡
マウス	急性毒性試験	2,500、3,250、4,230、 5,490、6,000、7,140	雌雄：－ 不活発及び腹臥位等（症状発現の用量一部 不明、投与 30 分後以降）
		1,350、2,000、3,000、 4,500、6,700	雄：－ 雌：－ 鎮静、呼吸困難及び平伏（症状発現の用量 及び時期不明）
モルモ ット		1,350、2,000、3,000、 4,500	雌雄：－ 鎮静、呼吸困難及び平伏（症状発現の用量 及び時期不明）
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

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できない。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
亜リン酸	亜リン酸 亜リン酸陰イオン (塩)
リン酸	リン酸 リン酸陰イオン (塩)
—	リン酸エチル リン酸エチル陰イオン (塩)
エタノール	エチルアルコール
酢酸	酢酸
—	二酸化炭素

—：略称なし

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
AUC	薬物濃度曲線下面積
ChE	コリンエステラーゼ
T _{1/2}	消失半減期
C _{max}	最高濃度
MC	メチルセルロース
PHI	最終使用から収穫間隔までの日数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<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 回数	PHI (日)	使用量 (g ai/ha)	分 析 結 果 (mg/kg)											
				公的分析機関						社内分析機関					
				ホセチル		亜リン酸		合計		ホセチル		亜リン酸		合計	
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (無袋) (果実:花おち、 しん及び果梗 の基部を除去 したもの) (昭和 55年)	5 ^a	14		<0.04	<0.04	69.1	66.2	<0.04	<0.04	52.2	51.6	<0.04	<0.04	51.6	
				<0.04	<0.04	92.1	89.2	<0.04	<0.04	55.0					
				<0.04	<0.04	51.8	50.4	<0.04	<0.04	38.0					
	1	14		<0.04	<0.04	7.9	7.8	<0.04	<0.04	5.14	5.07	<0.04	<0.04	5.11	
				<0.04	<0.04	6.2	6.2	<0.04	<0.04	5.25					
				<0.04	<0.04	5.2	5.2	<0.04	<0.04	4.19					
	3	14		<0.04	<0.04	10.2	10.0	<0.04	<0.04	10.8	10.7	<0.04	<0.04	10.7	
				<0.04	<0.04	15.8	14.4	<0.04	<0.04	9.11					
				<0.04	<0.04	11.2	11.1	<0.04	<0.04	9.92					
	1	14		<0.1	<0.1	14.1	13.5	<0.04	<0.04	6.15	5.92	<0.04	<0.04	5.96	
				<0.1	<0.1	16.0	15.8	<0.04	<0.04	6.29					
				<0.1	<0.1	12.2	12.1	<0.04	<0.04	5.93					
	3	14		0.1	0.1	25.8	24.5	0.07	0.07	16.7	16.4	<0.04	<0.04	17.1	
				<0.1	<0.1	41.8	40.8	<0.04	<0.04	13.2					
				<0.1	<0.1	27.1	26.6	<0.04	<0.04	11.8					
3	60		<0.1	<0.1			<0.04	<0.04			<0.04	<0.04			
			<0.1	<0.1											
			<0.1	<0.1											

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)	分析結果 (mg/kg)											
					公的分析機関			社内分析機関								
					ホセチル		亜リン酸		ホセチル		亜リン酸					
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
りんご (無袋) (果実：花おち、 しん及び果梗 の基部を除去 したもの) (平成3年)	1	3,080 ^a	3	14	/											
			3	30												
			3	60												
	5,000	3	14													
		3	30													
		3	60													
	1	3,080 ^a	3	14							10.1	10.1	10.1	10.1	10.1	10.2
			3	30							10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	10.9
			3	60							14.3	14.3	14.3	14.1	14.1	14.2
5,000		3	14	15.7	15.7	15.6	15.6	15.6	15.7							
		3	30	21.2	21.2	21.2	21.2	21.2	21.3							
		3	60	11.1	11.1	10.9	10.9	10.9	12.0							
1		3,080 ^a	3	14	11.7	11.7	11.5	11.5	11.5	11.6						
			3	30	12.1	12.1	12.1	12.1	12.1	12.2						
			3	59	16.4	16.4	15.8	15.8	15.8	15.9						
	5,000	3	14	19.6	19.6	18.4	18.4	18.4	18.5							
		3	30	20.0	20.0	19.2	19.2	19.2	19.3							
		3	59	20.4	20.4	20.3	20.3	20.3	20.4							
	1	3,080 ^a	3	14	4.3	4.3	6.0	6.0	6.1	6.1						
			3	30	3.5	3.5	4.9	4.9	5.0	5.0						
			3	60	3.6	3.6	5.0	5.0	5.1	5.1						
5,000		3	14	8.1	8.1	7.9	7.9	8.0	8.0							
		3	30	7.2	7.2	6.9	6.9	7.0	7.0							
		3	59	3.6	3.6	3.6	3.6	3.7	3.7							

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験回 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)											
					公的分析機関					社内分析機関						
					ホセチル		重リン酸		合計	ホセチル		重リン酸		合計		
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値			
りんご (無袋) (果実：花おち、 しん及び果梗 の基部を除去 したもの) (平成6年)	5	3,080 ^a	5	14	0.4	0.4	0.4	17.0	16.8	17.2	<0.1	<0.1	<0.1	12.6	12.4	12.5
	5		14	<0.1	<0.1	15.3	14.5	14.6	<0.1	<0.1	10.8	10.9				
りんご (無袋) (果実：花おち、 しん及び果梗 の基部を除去 したもの) (平成18年)	3	6,000	3	1	1.1	1.0	4.9	4.7	5.7	1.4	1.4	4.8	4.7	6		
	3		3	<0.2	<0.2	3.0	2.8	3.0	<0.8	<0.8	4.4	4.4	5			
	3		7	<0.2	<0.2	4.3	4.2	4.4	<0.8	<0.8	6.5	6.2	7			
	3		14	<0.2	<0.2	8.4	8.3	8.5	<0.8	<0.8	9.5	9.0	10			
	3		21	<0.2	<0.2	18.7	18.3	18.5	<0.8	<0.8	20.4	19.8	21			
	3		1	1.0	4.6	4.6	5.6	<0.8	<0.8	7.9	7.8	9				
	3		3	1.1	5.8	5.8	6.9	1.4	1.4	9.5	9.3	12				
	3		7	<0.2	8.8	8.8	9.0	2.4	2.4	13.5	12.6	13				
	3		14	<0.2	6.3	6.2	6.4	<0.8	<0.8	17.9	17.8	19				
	3		21	<0.2	12.8	12.6	12.8	<0.8	<0.8	17.6	16.6	17				

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)	分析結果 (mg/kg)											
					公的分析機関						社内分析機関					
					ホセチル			亜リン酸			ホセチル			亜リン酸		
					最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計
りんご (無袋) (果実：花おち、 しん及び果梗 の基部を除去 したもの) (平成 19 年)	1	5,000	3	1	<0.2	<0.2	3.0	3.0	<0.5	<0.5	3.2	<0.5	<0.5	4.3	4.2	4.7
			3	13	<0.2	<0.2	6.0	6.0	<0.5	<0.5	6.2	<0.5	<0.5	12.0	12.0	12.5
			3	41	<0.2	<0.2	5.8	5.7	<0.5	<0.5	5.9	<0.5	<0.5	14.3	14.2	14.7
			3	89	<0.2	<0.2	6.3	6.3	<0.5	<0.5	6.5	<0.5	<0.5	12.8	12.4	12.9
			3	1	0.3	0.3	3.3	3.3	<0.5	<0.5	3.6	<0.5	<0.5	3.0	3.0	3.5
			3	14	<0.2	<0.2	3.0	3.0	<0.5	<0.5	3.2	<0.5	<0.5	5.0	5.0	5.5
			3	42	<0.2	<0.2	7.3	7.2	<0.5	<0.5	7.4	<0.5	<0.5	15.3	15.2	15.7
			3	90	<0.2	<0.2	4.8	4.6	<0.5	<0.5	4.8	<0.5	<0.5	6.8	6.8	7.3
			3	14	<0.5	<0.5	22.2	22.2	<0.1	<0.1	22.7	<0.1	<0.1	25.3	24.0	24.1
			3	21	<0.5	<0.5	16.8	16.7	<0.1	<0.1	17.2	<0.1	<0.1	25.3	24.7	24.8
なし (露地) (果実) (昭和 61 年)	1	4,000	5	21	<0.5	<0.5	31.1	30.0	<0.1	<0.1	30.5	<0.1	<0.1	31.7	30.8	30.9
			5	30	<0.5	<0.5	33.6	32.4	<0.1	<0.1	32.9	<0.1	<0.1	36.3	35.0	35.1
			3	14	<0.5	<0.5	32.3	30.8	<0.1	<0.1	31.3	<0.1	<0.1	40.9	40.0	40.1
			3	21	<0.5	<0.5	29.2	29.1	<0.1	<0.1	29.6	<0.1	<0.1	41.5	41.5	41.6
			5	21	<0.5	<0.5	50.3	48.4	<0.1	<0.1	48.9	<0.1	<0.1	51.8	51.0	51.1
			5	30	<0.5	<0.5	45.8	44.5	<0.1	<0.1	45.0	<0.1	<0.1	56.4	54.1	54.2

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験回数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)												
					公的分析機関					社内分析機関							
					ホセチル		亜リン酸		合計	ホセチル		亜リン酸		合計			
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値				
なし (露地) (果実) (昭和63年)	1	4,000	3	14	/	<0.2	<0.2	0.4	0.4	0.6	0.2	0.2	19.7	18.7	18.9		
			3	21		<0.2	<0.2	0.4	0.4	0.6	0.2	0.2	20.2	21.2	21.4		
			3	30		<0.2	<0.2	0.6	0.6	0.8	0.2	0.2	26.5	26.5	26.7		
	1		3	45		<0.2	<0.2	0.6	0.6	0.8	0.2	0.1	17.6	17.4	17.5		
			3	14		<0.5	<0.5	5.6	5.6	5.8	0.7	0.7	36.3	36.0	36.7		
			3	21		<0.5	<0.5	8.9	8.8	9.0	<0.5	<0.5	33.5	33.2	33.7		
	1		3	30		<0.5	<0.5	7.6	7.5	7.7	<0.5	<0.5	28.5	28.5	29.0		
			3	45		<0.5	<0.5	7.6	7.5	7.7	<0.5	<0.5	26.4	25.9	26.9		
			3	14		<0.5	<0.5	7.6	7.5	7.7	<0.5	<0.5	19.4	19.4	19.9		
	みかん 果肉) (昭和63年)		1	8,000		3	1	<0.2	<0.2	0.4	0.4	0.6	<0.1	<0.1	0.3	0.3	0.4
						3	7	<0.2	<0.2	0.4	0.4	0.6	<0.1	<0.1	0.3	0.3	0.4
						3	14	<0.2	<0.2	0.6	0.6	0.8	<0.1	<0.1	0.4	0.4	0.5
1		3	1		<0.2	<0.2	5.6	5.6	5.8	<0.1	<0.1	5.3	5.2	5.3			
		3	7		<0.2	<0.2	8.9	8.8	9.0	<0.1	<0.1	5.9	5.8	5.9			
		3	14		<0.2	<0.2	7.6	7.5	7.7	<0.1	<0.1	6.8	6.8	6.9			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					ホセチル		珪リン酸		合計	ホセチル		珪リン酸		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
みかん (果皮) (昭和63年)	1	8,000	3	1	<0.4	<0.4	6.5	6.3	6.7	<0.1	<0.1	4.6	4.3	4.4
			3	7	<0.4	<0.4	3.5	3.5	3.9	<0.1	<0.1	2.3	2.3	2.4
			3	14	<0.4	<0.4	3.9	3.7	4.1	<0.1	<0.1	2.4	2.3	2.4
	1		3	1	<0.4	<0.4	36.6	36.0	36.4	0.5	0.4	35.1	33.1	33.5
			3	7	<0.4	<0.4	14.8	14.7	15.1	<0.1	<0.1	14.4	14.1	14.2
			3	14	<0.4	<0.4	10.7	10.4	10.8	<0.1	<0.1	10.1	9.9	10.0
			3	1	0.6	0.6	0.3	0.3	0.9	<0.1	<0.1	0.1	0.1	0.2
なつみかん (果肉) (平成5年)	1	8,000	3	7	1.9	1.8	0.6	0.6	2.4	<0.1	<0.1	0.3	0.3	0.4
			3	14	<0.2	<0.2	0.3	0.3	0.5	<0.1	<0.1	0.4	0.4	0.5
			3	1	<0.2	<0.2	1.7	1.7	1.9	0.2	0.2	1.2	1.2	1.4
	1		3	7	<0.2	<0.2	2.0	1.9	2.1	<0.1	<0.1	1.8	1.8	1.9
			3	14	<0.2	<0.2	1.9	1.7	1.9	<0.1	<0.1	1.1	1.0	1.1
			3	1	8.7	8.4	23.6	23.3	31.7	8.7	8.6	29.5	28.9	37.5
			3	7	12.3	11.8	27.5	27.4	39.2	8.6	8.3	24.2	23.8	32.1
なつみかん (果皮) (平成5年)	1	8,000	3	14	<0.2	<0.2	2.9	2.7	2.9	<0.1	<0.1	2.6	2.6	2.7
			3	1	0.2	0.2	19.3	18.7	18.9	2.2	2.0	38.8	37.7	39.7
			3	7	0.3	0.2	20.4	20.3	20.5	<0.1	<0.1	31.8	31.8	31.9
3	14		<0.2	<0.2	36	34.8	35.0	0.5	0.5	19.7	19.7	20.2		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 場所 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	分 析 結 果 (mg/kg)															
					公的分析機関					社内分析機関										
					ホセチル 最高値	ホセチル 平均値	亜リン酸 最高値	亜リン酸 平均値	合計	ホセチル 最高値	ホセチル 平均値	亜リン酸 最高値	亜リン酸 平均値	合計						
なつみかん (果実全体) (平成5年)	1	8,000	3	1	/					3	1	10.5	/					3	1	12.7
			3	7						13.5	3	7						11.5		
			3	14						8.4	3	14						1.2		
			3	1						7.0	3	1						15.3		
			3	7						7.2	3	7						12.7		
			3	14						12	3	14						7.9		
なつみかん (果肉) (平成5年)	1	8,000	3	1	/					3	1	<0.1	<0.1	2.2	<0.1	<0.1	2.2	2.2		
			3	7						<0.1	<0.1	3.6	<0.1	<0.1	3.6	3.6				
			3	15						<0.1	<0.1	6.2	<0.1	<0.1	6.2	6.0				
なつみかん (果皮) (平成5年)	1	8,000	3	1	/					3	1	0.4	0.4	37.2	0.4	0.4	37.2	36.1		
			3	7						0.3	0.3	41.5	0.3	0.3	41.5	41.5				
			3	15						0.2	0.2	27.6	0.2	0.2	27.6	27.6				
なつみかん (果実全体) (平成5年)	1	8,000	3	1	/					3	1	1.3	1.2	19.6	1.3	1.2	19.6	19.3		
			3	7						<0.2	<0.2	38.9	<0.2	<0.2	39.1	0.1	0.1	26.9	26.2	
			3	14						<0.2	<0.2	47.8	<0.1	<0.1	48.0	<0.1	<0.1	23.9	23.3	
ゆず (果実) (平成3年)	1	8,000	3	1	0.9	0.9	28.2	26.8	27.7	1.3	1.2	19.6	19.3	20.5						
			3	7	<0.2	<0.2	40.3	38.9	39.1	0.1	0.1	26.9	26.2	26.3						
			3	14	<0.2	<0.2	48.1	47.8	48.0	<0.1	<0.1	23.9	23.3	23.4						

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)	分析結果 (mg/kg)											
						公的分析機関						社内分析機関					
						ホセチル		亜リン酸		合計		ホセチル		亜リン酸		合計	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値						
かぼす (果実) (平成3年)	1	3	8,000	3	1	<0.2	<0.2	7.1	6.8	7.0	<0.1	<0.1	11.4	11.2	11.3		
						<0.2	<0.2	9.2	8.9	9.1	<0.1	<0.1	11.8	11.7	11.8		
						<0.2	<0.2	8.8	8.6	8.8	<0.1	<0.1	15.0	14.8	15.0		
ぶどう (無袋) (果実) (昭和55年)	1	3	3,000	3	30	0.81	0.73	37.4	33.1	33.8	0.58	0.58	43.2	38.9	39.5		
						0.65	0.64	25.9	21.6	22.2	0.53	0.52	30.0	29.1	29.6		
						0.79	0.60	31.7	30.2	30.8	0.51	0.5	29.8	29.5	30.0		
		3	1,500 ^a	3	30	0.38	0.35	20.2	18.7	19.1	0.43	0.48	31.0	30.3	30.8		
						0.27	0.24	17.2	15.8	16.0	0.2	0.18	25.3	25.3	25.5		
						0.36	0.32	25.9	24.5	24.8	0.27	0.26	23.6	23.5	23.8		
ぶどう (無袋) (果実) (昭和55年)	1	3	2,000	3	30	0.12	0.1	30.2	28.8	28.9	0.11	0.11	30.8	30.7	30.8		
						0.05	0.04	20.2	20.2	20.2	0.08	0.08	23.9	23.6	24.4		
						0.06	0.05	20.2	20.2	20.3	0.06	0.06	24.1	23.3	23.4		
		3	1,000 ^a	3	30	<0.04	<0.04	18.7	17.3	17.3	0.04	0.04	19.6	19.3	19.3		
						0.06	0.06	20.2	17.3	17.4	0.07	0.07	33.4	32.0	32.1		
						<0.04	<0.04	14.4	14.4	14.4	0.04	0.04	13.7	13.6	13.6		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 場所 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					ホセチル		亜リン酸		合計	ホセチル		亜リン酸		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
メロン (果実) (昭和61年)	1	2,000	2	1	<0.5	<0.5	12.0	11.7	12.2	0.2	0.2	4.3	4.3	4.5
			2	3	0.5	0.5	10.5	10.2	10.7	0.2	0.2	4.3	4.3	4.5
			2	7	<0.5	<0.5	14.1	14.0	14.5	0.3	0.2	6.2	6.0	6.2
			3	1	0.5	0.5	16.1	16.1	16.6	0.3	0.2	4.9	4.8	5.0
			3	3	0.5	0.5	19.0	18.7	19.2	0.1	0.1	8.5	8.4	8.5
			3	7	0.5	0.5	24.6	24.2	24.7	0.4	0.4	9.1	9.1	9.5
			2	1	<0.5	<0.5	6.6	6.5	7.1	0.1	0.1	4.0	3.9	4.0
			2	3	0.5	0.5	10.8	10.7	11.2	0.3	0.2	4.5	4.5	4.7
			2	7	0.5	0.5	11.7	11.5	12.0	0.3	0.2	9.2	9.1	9.3
			3	1	0.5	0.5	18.9	18.4	18.9	0.2	0.2	8.5	8.4	8.6
			3	3	0.5	0.5	22.8	22.0	22.5	0.5	0.4	12.7	12.4	12.8
			3	7	0.5	0.5	20.7	20.2	20.7	0.8	0.8	12.7	12.5	13.3
			3	1	0.5	0.5	30.0	29.1	29.6	0.3	0.3	18.4	18.1	18.4
			3	3	0.5	0.5	42.6	42.3	42.8	0.3	0.3	39.7	38.9	39.2
			3	7	<0.5	<0.5	42.5	41.5	42.0	0.1	0.1	43.2	42.8	42.9
かぼちや (果実) (昭和61年)	1	1,800	3	1	<0.5	<0.5	22.6	22.5	23.0	0.2	0.2	18.0	17.3	17.5
			3	3	<0.5	<0.5	26.2	26.2	26.7	0.2	0.2	27.1	26.1	26.3
			3	7	<0.5	<0.5	30.4	30.2	30.7	0.4	0.4	28.5	28.5	28.9

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 場所 回数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)										
					公的分析機関					社内分析機関					
					ホセチル		亜リン酸		合計	ホセチル		亜リン酸		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	最高値	平均値	合計	
キウフルーツ (果肉) (平成3年)	1	3,600	3	1	<0.5	<0.5	7.8	7.6	8.1	0.4	0.4	14.1	13.7	14.1	
			3	3	<0.5	<0.5	14.1	14.1	14.6	<0.1	<0.1	7.1	6.6	6.7	
			3	7	<0.5	<0.5	15.0	14.7	15.2	0.2	0.2	12.7	12.4	12.6	
	1	1,800	3	1	<0.5	<0.5	5.8	5.8	6.3	0.1	0.1	7.2	6.9	7.0	
			3	3	<0.5	<0.5	6.8	6.5	7.0	0.2	0.2	12.7	11.8	12.0	
			3	7	<0.5	<0.5	10.5	10.4	10.9	<0.1	<0.1	10.1	9.9	10.0	
	キウフルーツ (果皮) (平成3年)	1	200 ^a g ai/樹	2	120	<0.2	<0.2	12.2	11.8	12.0	<0.5	<0.5	25.5	24.6	25.1
				1	131	<0.2	<0.2	13.4	13.0	13.2	<0.5	<0.5	22.5	22.4	22.9
				2	120	<0.2	<0.2	23.9	22.8	23.0	<0.5	<0.5	40.1	39.1	39.6
1		3,000 ^a	1	131	<0.2	<0.2	29.8	29.1	29.3	<0.5	<0.5	17.0	17.0	17.5	
			2	123	<0.2	<0.2	47.8	46.1	46.3	<0.5	<0.5	45.2	44.4	44.9	
			1	132	0.5	0.5	15.4	14.7	15.2	1.2	1.2	22.7	22.5	23.7	
1		4,000	2	123	0.8	0.7	40.2	39.2	39.9	2.4	2.4	53.2	53.0	55.4	
			1	132	<0.2	<0.2	49.5	46.7	46.9	1.3	1.2	69.9	68.9	70.1	
			2	120	<0.4	<0.4	27.2	25.1	25.5	<0.5	<0.5	12.4	12.4	12.9	
1	267 g ai/樹	1	131	<0.4	<0.4	19.6	18.7	19.1	<0.5	<0.5	11.3	11.2	11.7		
		2	120	<0.4	<0.4	47.8	47.4	47.8	<0.5	<0.5	16.6	16.2	16.7		
		1	131	<0.4	<0.4	42.6	41.5	41.9	<0.5	<0.5	13.0	12.8	13.3		
1	3,000 ^a	2	123	<0.4	<0.4	55.0	52.7	53.1	<0.5	<0.5	16.4	16.2	16.7		
		1	132	2.1	2.0	25.2	25.1	27.1	5.8	5.8	27.2	27.2	33.0		
		2	123	0.4	0.4	37.3	36.0	36.4	<0.5	<0.5	37.0	35.7	36.2		
1	4,000	1	132	<0.4	<0.4	87.1	84.1	84.5	9.0	8.6	55.4	54.8	63.4		
		2	132	<0.4	<0.4	87.1	84.1	84.5	9.0	8.6	55.4	54.8	63.4		
		1	132	<0.4	<0.4	87.1	84.1	84.5	9.0	8.6	55.4	54.8	63.4		

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)	分 析 結 果 (mg/kg)											
						公的分析機関						社内分析機関					
						ホセチル		重リン酸		合計		ホセチル		重リン酸		合計	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値						
キウイフルーツ (果肉) (平成2年)	1	400 ^a g ai/樹	3 ^a	98 ^a	<0.1	<0.1	56.9	56.4	56.5	<0.5	<0.5	64.9	63.8	64.3			
					<0.1	<0.1	37.4	36.7	36.8	<0.5	<0.5	23.3	23.2	23.7			
					<0.1	<0.1	101	99.1	99.2	1.3	1.1	163	162	163			
キウイフルーツ (果皮) (平成2年)	1	6,000 ^a	3 ^a	120	<0.1	<0.1	108	105	105	2.2	2.2	94.3	93.2	95.4			
					0.3	0.3	78.9	78.9	79.2	1.0	1.0	142	141	142			
					0.3	0.3	48.8	47.8	48.1	<0.5	<0.5	59.4	59.0	59.5			
パイナップル (可食部) (昭和55年)	1	8,000	3 ^a	198	1.4	1.2	226	225	226	1.1	1.1	457	454	455			
					0.7	0.7	196	187	188	<0.5	<0.5	192	190	190			
					<0.05	<0.05	5.53	5.44	5.49	<0.04	<0.04	2.94	2.91	2.95			
パッション フルーツ (施設) (無袋) (果実) (平成16年)	1	2,640	3 ^a	7	1.9	1.8	6.1	6.0	6.95	<0.04	<0.04	5.2	5.13	5.17			
					1.4	1.4	7.4	7.3	7.8								
					1.3	1.3	7.2	7.1	8.4								
さるなし (露地) (無袋) (果実全体) (平成17年)	1	3,130	3 ^a	14	4.7	4.4	12.3	11.4	15.8								
					3.0	3.0	10.2	9.9	12.9								
					<0.9	<0.9	1.9	1.8	2.7								
さるなし (露地) (無袋) (果実全体) (平成17年)	1	2,770	1	60	<0.3	<0.3	15.3	15.2	15.5	<0.3	<0.3	15.3	15.2	15.5			
					<0.3	<0.3	10.8	10.4	10.7	<0.3	<0.3	10.8	10.4	10.7			
					<0.3	<0.3	5.3	5.3	5.6	<0.3	<0.3	5.3	5.3	5.6			
さるなし (露地) (無袋) (果実全体) (平成17年)	1	2,770	1	60	<0.3	<0.3	7.9	7.7	8.0	<0.3	<0.3	7.9	7.7	8.0			
					<0.3	<0.3	10.2	9.7	10.0	<0.3	<0.3	10.2	9.7	10.0			
					<0.3	<0.3	5.9	5.8	6.1	<0.3	<0.3	5.9	5.8	6.1			

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)	分析結果 (mg/kg)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					ホセチル		亜リン酸		合計	ホセチル		亜リン酸		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
きゅうり (施設) (果実) (昭和55年)	1	3,000	2	3	0.09	0.07	37.4	31.7	32.4	<0.04	<0.04	42.3	41.6	41.6
			2	7	0.05	0.05	20.2	20.2	20.3	<0.04	<0.04	21.3	21.3	21.3
			2	14	<0.05	<0.05	9.2	8.9	9.0	<0.04	<0.04	13.3	13.2	13.2
			3	3	0.07	0.07 (<0.05)	41.8	41.8	41.9	<0.04	<0.04	54.3	53.3	53.3
			3	7	<0.05	<0.05	33.1	25.9	26.0	<0.04	<0.04	32.8	32.3	32.3
			3	14	<0.05	<0.05	15.8	14.4	14.5	<0.04	<0.04	12.6	12.3	12.3
			2	3	0.08	0.08	41.8	34.6	34.7	<0.04	<0.04	61.8	60.5	60.5
	1	2	7	<0.05	<0.05	41.8	37.4	37.5	<0.04	<0.04	63.4	60.2	60.2	
		2	14	<0.05	<0.05	5.3	4.6	4.7	<0.04	<0.04	36.3	36.0	36.0	
		3	3	0.13	0.12	63.4	60.5	60.6	<0.04	<0.04	81.8	80.1	80.1	
		3	7	<0.05	<0.05	43.2	41.8	41.9	<0.04	<0.04	66.0	65.1	65.1	
		3	14	<0.05	<0.05	25.9	23.0	23.1	<0.04	<0.04	46.5	44.5	44.5	
		2	1	0.3	0.3	54.1	53.1	53.4	0.24	0.24	44.4	44.1	44.3	
		2	3	0.1	0.1	78.2	75.2	75.3	<0.04	<0.04	54.3	52.1	52.1	
きゅうり (施設) (果実) (昭和58年)	1	3,000	2	7	<0.1	<0.1	44.6	40.6	40.7	<0.04	<0.04	39.9	38.9	38.9
			3	1	0.2	0.2	58.6	56.2	56.4	0.18	0.18	37.4	36.3	36.5
			3	3	0.1	0.1	44.1	43.5	43.6	<0.04	<0.04	38.2	37.9	37.9
			3	7	<0.1	<0.1	42.2	41.9	42.0	<0.04	<0.04	38.0	37.2	37.2
			2	1	1.0	1.0	34.8	33.4	34.4	0.55	0.54	27.1	26.9	27.4
			2	3	0.7	0.6	31.5	31.1	31.7	0.40	0.40	26.6	25.6	26.0
			2	7	0.1	0.1	15.0	14.4	14.5	0.15	0.15	19.9	19.4	19.6
	1	3	1	1.2	1.2	42.9	41.8	43.0	0.55	0.54	20.4	19.9	20.4	
		3	3	0.9	0.8	43.6	42.0	42.8	0.69	0.68	55.4	53.9	54.6	
		3	7	0.6	0.6	38.2	36.6	37.2	0.23	0.22	36.6	35.1	35.3	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 回数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)										
					公的分析機関					社内分析機関					
					ホセチル		亜リン酸		合計	ホセチル		亜リン酸		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値		
きゅうり (施設) (果実) (昭和58年)	1	1,500	3	1	/	3	1	<0.04	<0.04	0.14	0.14	24.0	23.3	23.4	
			3	3				0.06	0.06	0.64	0.64	22.2	21.9	22.5	
		3	1	750 ^a			3	1	0.06	0.06	0.78	0.78	23.3	22.8	23.6
		3	3	1,500			3	3	<0.04	<0.04	0.24	0.24	7.0	6.7	6.9
	1	750 ^a	3	1		0.14	0.14	9.5	9.4	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	
			3	3		2,500	2	30	<0.1	<0.1	15.6	15.4	15.5	15.5	
		1	2,000	2		60	<0.5	<0.5	17.0	16.8	17.3	17.3	17.3	17.3	14.4
				3		30	<0.5	<0.5	21.3	19.7	20.2	20.2	20.2	19.6	19.1
ばれいしよ ^b (塊茎) (昭和61年)	1	2,400	2	29	<0.5	<0.5	18.1	17.9	18.4	18.4	12.4	11.8	11.9		
			2	60	<0.5	<0.5	12.0	11.8	12.3	12.3	7.5	7.5	7.6		
		1	2,400	3	29	<0.5	<0.5	15.3	15.0	15.5	15.5	10.9	10.7	10.8	
				3	60	<0.5	<0.5	24.3	23.3	23.8	23.8	14.1	13.5	13.6	
	1	2,500/ 10,000	3	7	<0.2	<0.2	27.2	26.8	27.0	27.0	33.8	32.0	32.1		
			3	14	<0.2	<0.2	37.3	36.4	36.6	36.6	30.6	30.6	30.7		
		1	4,000	3	28	<0.2	<0.2	21.3	21.0	21.2	21.2	26.6	26.6	26.7	
				3	7	0.2	0.2	14.4	14.4	14.6	14.6	11.4	10.6	10.8	
1	4,000	3	14	<0.2	<0.2	20.7	20.2	20.4	20.4	12.2	11.7	11.9			
		3	28	<0.2	<0.2	13.8	13.5	13.7	13.7	13.0	12.8	12.9			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度		試験 場所 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分 析 結 果 (mg/kg)											
						公的分析機関						社内分析機関					
						ホセチル		亜リン酸		合計		ホセチル		亜リン酸		合計	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値						
たまねぎ ^b (露地) (隣茎) (昭和57年)	1	3,000	3	4		<0.05	<0.05	2.9	2.9	<0.05	<0.04	<0.04	1.5	1.5	1.54		
						<0.05	<0.05	1.8	1.7	<0.04	<0.04	0.6	0.6	0.64			
						<0.05	<0.05	1.6	1.6	<0.04	<0.04	0.6	0.6	0.64			
	1	4,000	3	7		<0.05	<0.05	14.7	13.5	0.19	0.19	14.8	14.7	14.9			
						<0.05	<0.05	17.3	16.1	0.1	0.1	14.0	13.6	13.7			
						<0.05	<0.05	26.6	25.5	0.06	0.06	16.8	16.7	16.8			
ねぎ (露地) (茎葉：外皮及 びひげ根を除 去したもの。) (昭和63年)	1	4,000 ^a	3	7		<0.5	<0.5	28.1	27.6	0.2	0.2	23.3	23.2	23.4			
						<0.5	<0.5	25.8	25.3	0.2	0.2	21.6	21.6	21.8			
						<0.5	<0.5	7.1	6.9	<0.1	<0.1	6.0	6.0	6.1			
	1	2,000	3	7		0.5	0.5	4.5	4.3	<0.1	<0.1	4.9	4.9	5.0			
						<0.5	<0.5	3.3	3.2	<0.1	<0.1	3.3	3.3	3.4			
						0.5	0.5	2.6	2.5	<0.5	<0.5	4.2	4.1	4.6			
ねぎ (露地) (茎葉) (平成19年)	1	2,000	3	7		0.2	0.2	2.9	2.9	<0.5	<0.5	4.0	4.0	4.5			
						<0.2	<0.2	2.7	2.6	<0.5	<0.5	3.5	3.4	3.9			
						<0.2	<0.2	2.7	2.6	<0.5	<0.5	3.5	3.4	3.9			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 回数	使用量 (g ai/ha)	分析結果 (mg/kg)												
			PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関					
				ホセチル		亜リン酸		合計	ホセチル		亜リン酸		合計		
				最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値			
わけぎ (露地) (茎葉：外皮及 びひげ根を除 去したもの。) (昭和59年)	1	1,500	1 ^a	<0.1	<0.1	32.3	32.3	32.3	<0.1	<0.1	23.2	23.0	23.1		
	1		3	<0.1	<0.1	31.2	30.0	30.1	<0.1	<0.1	7.0	6.8	6.9		
	1		7	<0.1	<0.1	27.8	27.6	27.7	<0.1	<0.1	3.4	3.4	3.5		
	3		1 ^a	<0.1	<0.1	52.4	52.1	52.2	<0.1	<0.1	48.8	48.4	48.5		
	3		3	<0.1	<0.1	46.8	46.7	46.8	<0.1	<0.1	26.0	24.6	24.7		
	3		7	<0.1	<0.1	41.0	38.6	38.7	<0.1	<0.1	8.5	8.1	8.2		
	5 ^a		1 ^a	<0.1	<0.1	71.1	69.8	69.9	<0.1	<0.1	107	103	103		
	5 ^a		3	<0.1	<0.1	70.7	68.7	68.8	<0.1	<0.1	47.5	47.4	47.5		
	5 ^a		7	<0.1	<0.1	59.2	53.4	53.5	<0.1	<0.1	18.6	18.2	18.2		
	3		1 ^a						1.3	1.3	31.5	31.4	31.5		
	3		3						0.4	0.4	10.3	10.1	10.5		
	3		7						<0.1	<0.1	4.7	4.5	4.6		
ほうれんそう (茎葉) (昭和60年)	3 ^a	1,200 ^a	1	0.5	0.5	32.4	31.4	31.9	0.5	0.5	49.0	48.2	48.7		
	3 ^a		3	0.1	0.1	10.2	10.1	10.2	0.2	0.2	21.7	20.7	20.9		
	3 ^a		7	<0.1	<0.1	19.0	18.4	18.5	<0.1	<0.1	13.8	11.6	11.7		
	3 ^a		1	0.5	0.5	59.2	58.9	59.4	0.4	0.4	24.2	23.9	24.3		
	3 ^a		3	0.3	0.3	44.2	43.3	43.6	<0.1	<0.1	14.1	13.6	13.7		
	3 ^a		7	0.2	0.2	24.0	23.9	24.1	<0.1	<0.1	16.4	16.0	16.1		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	分 析 結 果 (mg/kg)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					ホセチル		亜リン酸		合計	ホセチル		亜リン酸		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
サラダ菜 (茎葉) (平成17年)	1	533	2	3	/					3.0	3.0	10.7	10.2	13.2
			2	7						1.0	1.0	8.4	8.3	9.3
			2	14						0.1	0.1	3.9	3.5	3.6
			2	21						<0.1	<0.1	0.5	0.5	0.6
			2	3						7.4	7.4	17.3	16.1	23.5
			2	7						1.9	1.8	14.0	13.4	15.2
			2	14						0.5	0.5	2.1	2.0	2.5
			2	21						<0.1	<0.1	0.9	0.8	0.9
			2	7						<0.2	<0.2	12.8	10.3	10.5
			2	14						<0.2	<0.2	3.5	3.3	3.5
エンサイ (茎葉) (平成17年)	1	1,600/ 2,400	2	21	/					<0.2	<0.2	0.9	0.8	1.0
			2	3 ^a						<0.4	<0.4	8.0	7.8	8.2
			2	7						<0.4	<0.4	6.4	6.3	6.7
			2	14						<0.4	<0.4	5.3	5.0	5.4
			2	3 ^a						6.4	6.4	59.8	57.9	64.3
			2	7 ^a						7.3	7.0	50.1	48.4	55.4
			2	14						2.6	2.1	30.8	30.8	32.9
			2	28						<2.0	<2.0	17.9	17.4	19.4
			2	3 ^a						16.9	13.8	112	109	123
			2	7 ^a						<2.0	<2.0	75.6	73.9	75.9
みつば (施設・水耕) (平成11年)	1	1,600	2	14	/					<2.0	<2.0	70.8	69.4	71.4
			2	28						<2.0	<2.0	15.0	14.8	16.8
			2	3 ^a						25.5	24.9	24.2	23.9	48.8
			2	7 ^a						29.4	29.2	30.2	30.2	59.4
			2	14						2.5	2.4	25.1	25.1	27.5
			2	28						0.9	0.9	26.2	24.9	25.8
			2	3 ^a						43.4	40.7	93.5	89.0	130
			2	7 ^a						10.9	8.5	101.2	96.8	105
			2	14						2.0	1.9	43.1	37.7	39.6
			2	28						1.1	1.1	4.2	3.6	4.7

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)					
					公的分析機関			社内分析機関		
					ホセチル 最高値	平均値	亜リン酸 最高値	平均値	ホセチル 最高値	平均値
わさび (葉柄) (平成2年)	1	1,330	3	21	/					
			3	30						
			3	45						
			3	21						
			3	30						
			3	45						
			3	21						
わさび (根茎) (平成2年)	1	1,330	3	21	/					
			3	30						
			3	45						
			3	21						
			3	30						
			3	45						
			3	21						

注) 80%水和剤が使用された。

注) 亜リン酸の分析値はホセチル換算値(亜リン酸分析値 x 1.44) を記載した。

注) 合計値=ホセチル分析値の平均値+亜リン酸の分析値(ホセチル換算値)の平均値

- ・ 農薬の希釈倍数、使用回数及び使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、使用量、回数又は PHI に a を付した。
- ・ 登録申請外の作物は、作物名に b を付した。
- ・ 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均にくを付して記載した。
- ・ / は分析せず又は合計値のみ算出

<参照>

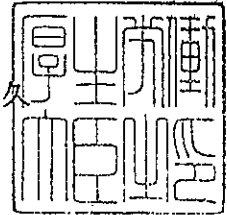
1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 22 年 11 月 10 日付け厚生労働省発食安 1110 第 18 号）
3. 農薬抄録 ホセチル（殺菌剤）（平成 26 年 12 月 5 日改定）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
4. US EPA : R.E.D.FACTS, Fosetyl-Al (1991)
5. US EPA : Reregistration Eligibility Document, Aluminum Tris (1990)
6. EFSA :Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fosetyl,EFSA Scientific Report(2005)54,1-79
7. Japanese Positive List Response in Support of Australian MRLs for FOSETYL ALUMINUM



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 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 穉山 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 項の規定に基づくホルペット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。

ホルペット

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、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ホルペット[Folpet (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

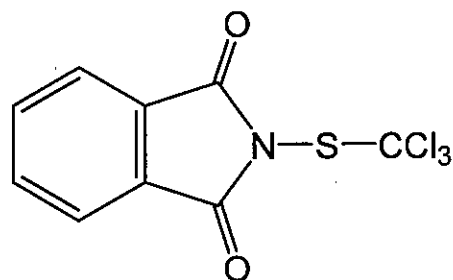
フタルイミド環を有する殺菌剤である。解糖系やクエン酸回路におけるチオール基とアミノ基を有する酵素を不活化することにより、殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

2-[(Trichloromethyl)thio]isoindoline-1,3-dione (IUPAC)

1*H*-Isoindole-1,3(2*H*)-dione, 2-[(trichloromethyl)thio]- (CAS : No. 133-07-3)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_9H_4Cl_3NO_2S$
分子量	296.55
水溶解度	1.18 mg/L (20°C、pH 5.71)
分配係数	$\log_{10}Pow = 2.9$

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

80.0%ホルペット顆粒水和剤

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	ホルペットを含む農薬の総使用回数
あずき	茎疫病	600倍	100~300 L/10 a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内
きゅうり	べと病 褐斑病 炭疽病	600~800倍	150~300 L/10 a	収穫前日まで			
トマト	疫病	600~1000倍		収穫3日前まで			
メロン	べと病	600倍	100~300 L/10 a	収穫3日前まで	5回以内		5回以内
たまねぎ					5回以内		5回以内

(2) 海外での使用方法 (米国)

80.0%ホルペット顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	1回当たりの使用量	使用時期	使用方法	本剤の使用回数
ホップ	べと病	280 g/10 a (224 g ai/10 a)	収穫14日前まで	散布	4回以内

ai: active ingredient (有効成分)

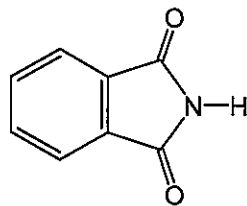
3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

【国内】

① 分析対象の化合物

- ・ホルペット
- ・1*H*-イソインドール-1,3-(2*H*)-ジオン (以下、代謝物Bという)



代謝物B

② 分析法の概要

i) ホルペット

酸性下で磨砕均質化した試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製する。次いで、グラファイトカーボンカラム及びフロリジルカラム、シリカゲルカラム及びグラファイトカーボンカラム又はシリカゲルカラム、グラファイトカーボンカラム及びC₁₈カラムを用いて精製した後、電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ (GC-ECD) 又は高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ (GC-NPD) で定量する。

定量限界：0.01 ppm

ii) 代謝物B

酸性下で磨砕均質化した試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製する。次いで、シリカゲルカラム及びグラファイトカーボンカラム又はシリカゲルカラム、グラファイトカーボンカラム及びC₁₈カラムを用いて精製した後、GC-ECD 又は GC-NPD で定量する。

または、酸性下で磨砕均質化した試料から酢酸エチルで抽出し、0.2 mol/L リン酸緩衝液を加えてヘキサンで洗浄する。リン酸酸性としてジクロロメタンに転溶し、フロリジルカラムを用いて精製した後、GC-ECD で定量する。

定量限界：0.01 ppm

【海外】

① 分析対象の化合物

・ホルペット

② 分析法の概要

試料からリン酸酸性下アセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及びGPCを用いて精製した後、GC-ECDで定量する。

定量限界：0.02 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 1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-2 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 1 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたホルペット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：10 mg/kg 体重/day

(ADI 設定根拠資料①) 慢性毒性試験

(動物種) イヌ
(投与方法) カプセル経口
(期間) 1 年間

(ADI 設定根拠資料②) 発生毒性試験

(動物種) ラット
(投与方法) 強制経口
(期間) 14 日間

(ADI 設定根拠資料③) 発生毒性試験

(動物種) ウサギ
(投与方法) 強制経口
(期間) 13 日間

(ADI 設定根拠資料④) 発生毒性試験

(動物種) ウサギ
(投与方法) 強制経口
(期間) 23 日間

安全係数：100

ADI：0.1 mg/kg 体重/day

マウスを用いた発がん性試験において、十二指腸腺腫及び腺癌の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍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) ホルペットの遺伝毒性試験においては、*in vitro* 試験で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では全て陰性の結果が得られたので、ホルペット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

① 一般の集団 設定の必要なし

一般の集団に対しては、ホルペット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、ARfD は設定する必要がないと判断した。

② 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

無毒性量：10 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

安全係数：100

ARfD：0.1 mg/kg 体重

5. 諸外国における状況

JMPR が毒性評価を行い、1995 年に ADI が設定され、2004 年に ARfD が設定されている。国際基準はきゅうり、りんご等に設定されている。

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、米国においてホップ、ぶどう等に、カナダにおいておうとう、にんにく等に、EU において大麦、ぶどう等に、ニュージーランドにおいてりんご、かんきつ類等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ホルペットとする。

一部の作物残留試験において、代謝物 B の分析が行われているが、残留濃度はホルペットと比較して明らかに低いことから、残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてホルペット（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 (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	10.3
幼小児 (1~6歳)	28.3
妊婦	10.7
高齢者 (65歳以上)	11.7

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、妊婦又は妊娠している可能性のある女性 (14~50歳) における摂取量は急性参照用量 (ARFD) を超えていない^{注)}。詳細な暴露評価は別紙4参照。

注) 基準値案、作物残留試験における最高残留濃度 (HR) 又は中央値 (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。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度 (暫定基準) が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

ホルペット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)} 【ホルペット/代謝物B】	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
きゅうり (果実)	6	80.0% 顆粒水和剤	600倍散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.80/0.02
			800倍散布 200 L/10 a			圃場B: 2.32/0.06
			600倍散布 200~250 L/10 a			圃場C: 0.46/0.02
メロン (可食部)	2	80.0% 顆粒水和剤	600倍散布, 300 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場D: 1.76/0.04
			600倍散布, 250 L/10 a			圃場E: 1.20/- ^{注2)}
トマト (果実)	4	80.0% 顆粒水和剤	600倍散布, 250 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場F: 1.71/-
			600倍散布, 223 L/10 a			圃場A: 0.16/-
			600倍散布, 300 L/10 a			圃場B: 2.96/- (3回, 3日)
			600倍散布, 200 L/10 a			圃場C: 1.07/-
たまねぎ (鱗茎)	2	80.0% 顆粒水和剤	600倍散布 200 L/10 a	5	1, 3, 7, 14	圃場D: 0.64/-
						圃場A: 0.06/<0.01
あずき (乾燥子実)	2	80.0% 顆粒水和剤	600倍散布 120 L/10a	3	7, 14, 21	圃場B: 0.04/<0.01
						圃場A: 0.01/-
						圃場B: 0.09/- (3回, 14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) -: 分析せず。

ホルペット作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) ^{注1)}
		剤型	使用量・使用方法	回数		
ホップ (乾穂花)	6	50% 水和剤	189.4~224.2 g ai/10 a	8	14	圃場A: 86.5 (#) ^{注2)}
					15	圃場B: 43.3 (#)
					13	圃場C: 2.97 (#)
		80.0% 顆粒水和剤	194.0~224.2 g ai/10 a		13	圃場D: 74.0 (#)
					13	圃場E: 4.10 (#)
					15	圃場F: 29.9 (#)

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

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

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小豆類	0.3	—	申			0.01,0.09(\$)
ばれいしょ	0.1	0.02		0.1		
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	2	2		50		
たまねぎ	1	2	申	1		
ねぎ(リーキを含む。)		30				
にんにく		20				
セロリ		30				
トマト	5	3	申	3		0.16-2.96(\$)(n=4)
きゅうり(ガーキンを含む。)	5	2	申	1		0.46-2.32(\$)(n=6)
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		20				
メロン類果実	0.3	2	申			0.01,0.07(\$)
まくわうり		3				
未成熟いんげん		0.05				
みかん		10				
なつみかんの果実全体		10				
レモン		10				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		10				
グレープフルーツ		10				
ライム		10				
その他のかんきつ類果実		10				
りんご	5	5		10		
おうとう(チェリーを含む。)		30				
いちご	5	20		5		
ラズベリー		20				
ブラックベリー		20				
ブルーベリー		20				
クランベリー		20				
ハuckleベリー		20				
その他のベリー類果実		20				
ぶどう	10	2		10		
アボカド		30				
その他の果実		30				
ホップ	120	120		120.0	米国	【2.97-86.5(#)(n=6)(米国)】
その他のスパイス		30				
干しぶどう	40			40		

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 申請(国内における登録、承認等の申請、インポート/トランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
 「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、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、申請の範囲内で試験が行われていない。
 (\$)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。
 レタス及びりんごについては国際基準が設定されているが、国際基準の設定根拠となった作物残留試験の最高残留濃度(HR)を用いて推計した暴露量が、食品安全委員会が設定したARIDを超えることから、現行の本基準を維持する。

(別紙3)

ホルペット推定摂取量 (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
小豆類	0.3	0.7	0.2	0.2	1.2
ばれいしょ	0.1	3.8	3.4	4.2	3.5
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	2	19.2	8.8	22.8	18.4
たまねぎ	1	31.2	22.6	35.3	27.8
トマト	5	160.5	95.0	160.0	183.0
きゅうり (ガーキンを含む。)	5	103.5	48.0	71.0	128.0
メロン類果実	0.3	1.1	0.8	1.3	1.3
りんご	5	121.0	154.5	94.0	162.0
いちご	5	27.0	39.0	26.0	29.5
ぶどう	10	87.0	82.0	202.0	90.0
ホップ	120	12.0	12.0	12.0	12.0
計		567.0	466.4	628.9	656.6
ADI比 (%)		10.3	28.3	10.7	11.7

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

ホルペット推定摂取量（短期）：妊婦又は妊娠している可能性のある女性（14～50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 (%)
小豆類	いんげん	0.3	○ 0.05	0.1	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.1	○ 0.1	0.9	1
レタス	レタス類	2	2	11.3	10
	非結球レタス類	2	2	8.4	8
	レタス	2	2	11.4	10
たまねぎ	たまねぎ	1	1	7.8	8
トマト	トマト	5	○ 2.96	29.1	30
きゅうり	きゅうり	5	○ 2.32	14.0	10
メロン類果実	メロン	0.3	○ 0.3	5.4	5
りんご	りんご	5	5	68.1	70
	りんご果汁	5	5	53.0	50
いちご	いちご	5	5	16.8	20
ぶどう	ぶどう	10	○ 5.9	77.3	80
ホップ	ホップ	120	○ 36.6	0.7	1

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最高残留濃度（HR）又は中央値（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17年11月29日	残留農薬基準告示
平成17年12月2日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：トマト、たまねぎ等）
平成17年12月13日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成18年7月18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追加要請
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]

○ 稲山 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)

ホルペット

食品名	残留基準値
	ppm
小豆類 ^{注)}	0.3
ばれいしょ	0.1
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	2
たまねぎ	1
トマト	5
きゅうり(ガーキンを含む。)	5
メロン類果実	0.3
りんご	5
いちご	5
ぶどう	10
ホップ	120
干しぶどう	40

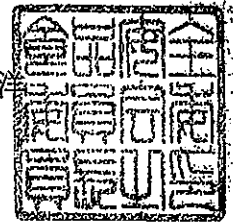
注)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。



府食第 134 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 17 年 12 月 13 日付け厚生労働省発食安第 1213002 号及び平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718035 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ホルペット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

ホルペットの一摂取許容量を 0.1 mg/kg 体重/日、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量を 0.1 mg/kg 体重と設定し、一般の集団に対する急性参照用量は設定の必要がないと判断した。

農薬評価書

ホルペット

2017年3月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	4
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○要約	11
I. 評価対象農薬の概要	12
1. 用途	12
2. 有効成分の一般名	12
3. 化学名	12
4. 分子式	12
5. 分子量	12
6. 構造式	12
7. 開発の経緯	12
II. 安全性に係る試験の概要	13
1. 動物体内運命試験	13
(1) ラット	13
(2) ラット及びマウス	17
(3) ヤギ	19
2. 植物体内運命試験	20
(1) トマト	20
(2) ばれいしょ	21
(3) ぶどう	22
(4) アボカド	23
(5) 小麦	24
(6) キャベツ	24
3. 土壌中運命試験	25
(1) 好氣的土壌中運命試験①	25
(2) 好氣的土壌中運命試験②	26
(3) 嫌氣的土壌中運命試験	26
(4) 好氣的/嫌氣的土壌中運命試験	26
4. 水中運命試験	27
(1) 加水分解試験①	27
(2) 加水分解試験②	27
(3) 水中光分解試験①	27
(4) 水中光分解試験②	28

5. 土壌残留試験	28
6. 作物残留試験	29
7. 一般薬理試験	29
8. 急性毒性試験	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	30
10. 亜急性毒性試験	30
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	30
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②<参考資料>	31
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	32
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	32
(5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	33
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
(1) 2年間慢性毒性試験(ラット)	34
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)①	35
(3) 1年間慢性毒性試験(イヌ)②	35
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	36
(5) 2年間発がん性試験(ラット)	36
(6) 2年間発がん性試験(マウス)①	37
(7) 2年間発がん性試験(マウス)②	39
(8) 2年間発がん性試験(マウス)③	40
12. 生殖発生毒性試験	41
(1) 2世代繁殖試験(ラット)①	41
(2) 2世代繁殖試験(ラット)②	42
(3) 発生毒性試験(ラット)①	43
(4) 発生毒性試験(ラット)②	44
(5) 発生毒性試験(ラット)③	45
(6) 発生毒性試験(ウサギ)①	45
(7) 発生毒性試験(ウサギ)②	46
(8) 発生毒性試験(ウサギ)(パルス投与)	47
13. 遺伝毒性試験	48
14. その他の試験	50
(1) 十二指腸への影響検討試験(マウス)	50
(2) 腫瘍発生メカニズム解明試験(ラット及びマウスの比較試験)	52
(3) マウスにおける十二指腸腺腫及び腺癌発現頻度増加の発生機序についての考察	58
(4) ホルペットの腸内微生物叢に対する最小発育阻止濃度(MIC)	58
III. 食品健康影響評価	59
・別紙1:代謝物/分解物/原体混在物略称	71

▪ 別紙 2 : 検査値等略称	72
▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績	74
▪ 参照	75

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
- 2005年 12月 2日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：トマト、ぶどう等）
- 2005年 12月 13日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1213002 号）
- 2006年 5月 9日 関係書類の接受（参照 2～79）
- 2006年 5月 18日 第 143 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 7月 18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追加要請（厚生労働省発食安第 0718035 号）、関係書類の接受（参照 80）
- 2006年 7月 20日 第 153 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 12月 25日 第 2 回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2007年 6月 20日 第 21 回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 10月 14日 第 56 回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 11月 12日 第 309 回食品安全委員会（報告）
- 2009年 11月 13日 第 57 回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 11月 1日 関係書類の接受（参照 81、82）
- 2012年 8月 22日 第 19 回農薬専門調査会第三評価部会
- 2013年 12月 3日 関係書類の接受（参照 83、84）
- 2013年 12月 17日 第 32 回農薬専門調査会第三評価部会
- 2016年 10月 31日 第 141 回農薬専門調査会幹事会
- 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>

(2006年 6月 30日まで)	(2006年 12月 20日まで)	(2009年 6月 30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子

本間清一
見上 彪

畑江敬子
本間清一

廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

(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>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀

三枝順三
佐々木有
高木篤也

根岸友恵
林 眞
平塚 明

石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

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

藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨

上路雅子
白井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
白井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

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

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

・評価第一部会

上路雅子 (座長)

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

津田修治

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

山崎浩史

赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで ** : 2013年10月1日から

(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32回農業専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

太田敏博

高木篤也

西川秋佳

<第 141 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 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

フタルイミド環を有する殺菌剤である「ホルペット」(CAS No.133-07-3)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、マウス及びヤギ)、植物体内運命(トマト、ぶどう等)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、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。

各種毒性試験の結果から、ホルペット投与による影響は、主に消化管(前胃の角化亢進:ラット、十二指腸粘膜過形成:マウス)に認められた。神経毒性及び繁殖能に対する影響は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、十二指腸腺腫及び腺癌の発生頻度の増加が認められたが、遺伝毒性試験の結果を総合的に勘案した結果、ホルペットは*in vitro*では遺伝毒性を示すが、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられ、腫瘍発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ウサギを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性の認められる用量で水頭症(側脳室拡張)及び胃の異常が認められたが、母動物に毒性が発現しない用量では胎児に対する影響は認められなかった。ラットにおいては催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をホルペット(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、イヌを用いた1年間慢性毒性試験②、ラットを用いた発生毒性試験①並びにウサギを用いた発生毒性試験①及び②の10 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0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

ホルペット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無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験②の10 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は胎児の奇形(水頭症)であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量(ARfD)は、これを根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ホルペットの単回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、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：ホルペット

英名：folpet (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：N-(トリクロロメチルチオ)フタルイミド

英名：N-(trichloromethylthio)phthalimide

CAS (No.133-07-3)

和名：2-[(トリクロロメチル)チオ]-1*H*-イソインドール-1,3(2*H*)-ジオン

英名：2-[(trichloromethyl)thio]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

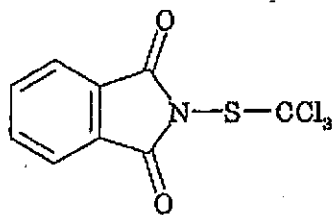
4. 分子式

$C_9H_4Cl_3NO_2S$

5. 分子量

296.6

6. 構造式



7. 開発の経緯

ホルペットは、Standard Oil Development 社により導入されたフタルイミド環を有する殺菌剤であり、クエン酸回路における SH 基の阻害により、殺菌効果を示すと考えられている。現在約 60 か国で登録されている。

日本においては 1969 年に登録され、1985 年に失効したが、2005 年に農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：トマト、ぶどう等）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II.1~4]は、ホルペットのベンゼン環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]ホルペット」という。）、フタルイミド環の 1 及び 3 位のカルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[car- ^{14}C]ホルペット」という。）及びトリクロロメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri- ^{14}C]ホルペット」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）からホルペットの濃度（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

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[car- ^{14}C]ホルペットを 75 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「中用量」という。）で単回経口投与、又は中用量の非標識ホルペットを 7 日間反復経口投与後、8 日目に[car- ^{14}C]ホルペットを中用量で単回経口投与（以下 [1. (1)] において「7 日間反復投与」という。）して、血中濃度推移について検討された。

各投与群における全血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

最終投与 24 時間後の全血中放射能濃度推移に単回投与及び反復投与で顕著な違いは認められなかった。

反復投与群の全血中放射能の薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。（参照 3、81）

表 1 各投与群における全血中放射能濃度推移 (%TAR/mL)

投与群	単回		反復	
	雄	雌	雄	雌
採取時間 (投与後時間 ^a)				
0.5	0.042	0.036	0.056	0.088
3	0.011	0.012	0.026	0.048
6	0.016	0.031	0.018	0.018
24	0.006	0.005	0.011	0.003

^a : 反復投与群は最終投与後

表 2 全血中放射能の薬物動態学的パラメータ

性別	雄	雌
T _{max} (hr)	0.5	0.5
C _{max} (%TAR/mL)	0.056	0.088
T _{1/2} (hr)	4.5	7
AUC (hr · %TAR / mL)	0.337	0.418

② 分布

a. 単回投与

SD ラット（一群雌 1 匹）に[car-¹⁴C]ホルペットを 15 mg/kg 体重で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。主要組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。（参照 4、81）

表 3 主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

投与後採取時間		
2 時間後	6 時間後	24 時間後
消化管(58.8)、肝臓(3.04)、血液(1.03)	消化管(74.3)、腎臓(1.03)、脳(0.88)、肝臓(0.47)、血液(0.20)	消化管(2.23)、肝臓(0.46)、腎臓(0.10)、心臓(0.03)、筋肉(0.03)、血液(0.03)

b. 単回及び反復投与

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-¹⁴C]ホルペットを 10 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）若しくは 500 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、又は低用量のホルペットを 14 日間反復経口投与後、15 日目に[phe-¹⁴C]ホルペットを低用量で単回経口投与（以下 [1. (1)] において「14 日間反復投与」という。）して、体内分布試験が実施された。

投与 120 時間後の単回投与群では、高用量群雌の消化管が最も高く 2.16 μg/g (0.029%TAR) であった。消化管及び胃以外の組織・臓器中においてはいずれも検出限界未満であった。

14 日間反復投与群では、投与 120 時間後に認められた残留放射能は、雌雄の平均で消化管が 0.024 μg/g (0.015%TAR)、腎臓が 0.005 μg/g (0.001%TAR) であった。（参照 5、81）

c. 反復投与-1

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に[car-¹⁴C]ホルペットを中用量で 7 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

残留放射能は消化管、腎臓及び肝臓で高く、特に消化管には投与 72 時間後で

も残留放射能が認められたが、投与 8 日後にはいずれの組織においても放射能は検出限界未満であった。(参照 3、81)

表 4 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

T _{max} 付近*	投与後採取時間	
	24 時間後	72 時間後
消化管(689)、腎臓(32.6)、肝臓(25.5)、血液(7.2)	消化管(124)、腎臓(3.93)、肝臓(3.1)、血液(0.93)	消化管(3.2)、血液(<0.2)

注) 数値は 4 匹 (雌雄各 2 匹) の平均値

*: 投与 30 分後

d. 反復投与-2

SD ラット (一群雄 1 匹) に [car-¹⁴C]ホルペットを中用量で 7 日間反復経口投与して、最終投与 72 時間後まで全身オートラジオグラフィーが実施された。

残留放射能は投与 24 時間後に消化管、肝臓、腎臓及び血液中に、投与 72 時間後では消化管のみに検出された。(参照 3、81)

③ 代謝

a. 尿、糞及び組織

[car-¹⁴C]ホルペットを用いた分布試験 [1. (1)②a] で採取された尿、糞及び組織を用いた代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 96 時間の尿中には未変化のホルペットは認められず、代謝物 B、C 及び D が認められた。主要成分は代謝物 C であり、約 80%TRR であった。

投与後 24 時間の糞中には未変化のホルペットは認められず、代謝物 B が抽出相の約 45%TRR、C が約 50%TRR が認められたほか、微量の代謝物 D が認められた。

肝臓、心臓及び消化管中に未変化のホルペットは認められず、主要成分は代謝物 B が心臓及び消化管でそれぞれ 1.67 及び 43.7 µg/g であり、代謝物 C が肝臓及び心臓でそれぞれ 2.18 及び 6.33 µg/g であった。

血液、脳、腎、筋肉及びカーカス¹中には未変化のホルペットは認められず、代謝物 B、C、D、F 及び G が検出されたが、いずれも僅かであった。

ラット体内における代謝反応は、①トリクロロメチルチオ基の脱離による代謝物 B の生成、②代謝物 B から C への加水分解、③代謝物 C から D への酸化、と考えられた。また、推定中間体として代謝物 L が生成されると考えられた。

(参照 4、81)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

b. 尿及び糞

[phe-¹⁴C]ホルペットを用いた分布試験 [1. (1)②b] で採取された尿及び糞を用いた代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 24 時間の尿中には未変化のホルペットは認められず、主要成分は代謝物 C の 95.4%TRR~102%TRR であった。

低用量群及び 14 日間反復投与群では投与後 48 時間の糞中には未変化のホルペット並びに代謝物 B、C 及び E が認められ、主要成分は代謝物 C (糞中放射能の 42%TRR~70%TRR) であった。高用量群では投与後 48 時間の糞中には未変化のホルペットが糞中放射能の 91%TRR~92%TRR 認められたほか、代謝物 B が認められた。(参照 5、81)

c. 尿

[car-¹⁴C]ホルペットを用いた分布試験 [1. (1)②c] で採取された尿を用いた代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 24 時間の尿中には未変化のホルペットは認められず、代謝物 B、C 及び D が検出された。主要成分は代謝物 C であり、83.8%TRR~95.2%TRR であった。(参照 3、81)

④ 排泄

a. 単回投与

[car-¹⁴C]ホルペットを用いた分布試験 [1. (1)②a] で採取された尿及び糞から排泄率が算出された。

放射能の排泄は速やかで、投与後 24 時間で 84.4%TAR~97.1%TAR が尿及び糞中へ排泄された。(参照 4、81)

b. 単回及び反復投与

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C]ホルペットを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は低用量で 14 日間反復経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

放射能の排泄は速やかで、投与後 48 時間で 92.3%TAR~97.0%TAR が尿及び糞中に排泄され、低用量の単回及び反復投与群では投与後 24 時間で 88.8%TAR~94.4%TAR、高用量の単回投与群では少なくとも 66%TAR が排泄された。主に尿中に排泄された。(参照 5、81)

表5 投与後48時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量 (mg/kg 体重 又は mg/kg 体重/日)	10				500				10			
	単回								反復			
投与群	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
採取時間 ^a	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0~24	89.8	4.5	90.9	3.5	47.2	23.2	46.2	20.4	88.3	4.4	84.0	4.8
24~48	0.9	1.8	1.2	1.1	8.4	16.8	12.1	15.3	0.7	3.0	1.2	2.3
合計 (0~48)	90.7	6.3	92.1	4.6	55.6	40.0	58.3	35.7	89.0	7.4	85.2	7.1

a: 反復投与群は最終投与後

c. 反復投与

[car-¹⁴C]ホルペットを用いた分布試験 [1. (1)②c] で採取された試料を用いて尿及び糞中排泄率が算出された。

最終投与後48時間の尿及び糞中排泄率は表6に示されている。

いずれの投与群においても放射能の排泄は速やかであり、最終投与後48時間で90%TAR以上が尿及び糞中に排泄され、大部分が最終投与後24時間で排泄された。主に尿中に排泄された。投与後24時間で呼気中へ2.0%TARが排出された。(参照3、81)

表6 最終投与後48時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

試料採取時間	尿	糞	呼気
0~24	62.6~63.8	8.2~16.6	2.0
24~48	4.0~6.6	7.0~12.6	-
合計(0~48)	66.6~70.4	20.8~23.6	2.0

注) 数値は4匹(雌雄各2匹)の平均値

-: 分析せず

(2) ラット及びマウス

①吸収率

ラット及びマウスの排泄試験[1. (2)③a]の投与後120時間の尿、呼気、消化管組織、肝臓、腎臓及びカーカスの放射能から推定した雄ラットの吸収率は、少なくとも89%であった。(参照72、73、81)

②分布及び代謝(消化管)

SDラット(一群雄3匹)又はICRマウス(一群雄3匹)に非標識ホルペット(原体:50及び5,000ppm)を21日間混餌投与した後、[tri-¹⁴C]ホルペット

を単回強制経口投与²して、消化管における分布試験が実施された。

投与終了 2、4 及び 6 時間後の消化管壁並びに消化管内容物中の残留放射能は表 7 に示されている。

消化管壁に検出された放射能は僅かであった。

消化管内容物中の残留放射能のうち、胃内容物中に未変化のホルペットが認められた。その他の各消化管及び胃以外の消化管内容物の抽出性放射能中に同定された代謝物は存在しなかった。(参照 72、73、81)

表 7 投与終了 2、4 及び 6 時間後の消化管壁並びに消化管内容物中の残留放射能 (%TAR)

動物	投与量 (ppm)	採取時間 (投与終了後時間)	組織					消化管内容物 (合計)
			胃	十二指腸	空腸	回腸	盲腸	
ラット	50	2	1.36	0.75	0.62	0.30	0.06	25.6
		4	1.15	0.37	0.31	0.19	0.24	17.8
		6	1.01	0.32	0.19	0.12	0.36	14.0
	5,000	2	0.18	0.24	0.38	0.49	0.02	61.2
		4	0.23	0.26	0.34	0.32	0.09	31.6
		6	0.23	0.21	0.21	0.19	0.11	22.8
マウス	50	2	0.60	0.45	0.38	0.39	0.13	15.6
		4	0.49	0.31	0.29	0.28	0.11	9.7
		6	0.25	0.19	0.22	0.18	0.07	4.0
	5,000	2	0.23	0.26	0.78	0.57	0.69	45.6
		4	0.20	0.16	0.36	0.45	0.51	26.2
		6	0.09	0.10	0.21	0.26	0.32	11.7

③代謝及び排泄

a. 尿、糞及び呼気

非標識ホルペット (原体 : 50 及び 5,000 ppm) を SD ラット (一群雄 6 匹) 又は ICR マウス (一群雄 3 匹) に 21 日間混餌投与した後、投与 18、19 及び 20 日後に [tri-¹⁴C]ホルペットを強制経口投与³して、排泄試験が実施された。

投与終了後 120 時間の尿、呼気及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

放射能は、主に尿及び呼気中に排泄された。投与 120 時間後の組織中の残留放射能は僅かであった。

また、採取した尿中には未変化のホルペットが検出され、ほかにチアゾリン-2-チオン-4-カルボン酸に類似するバンドが観察されたが、同定されなかった。

² ラットへは混餌投与の 1 日平均検体摂取量の約 10% が投与された。マウスへの投与量は記載がなく不明。

³ ラットでは、50 ppm 投与群では混餌投与による 1 日平均検体摂取量の約 20%、5,000 ppm 投与群ではその約 10% が投与された。マウスでは、50 ppm 投与群では混餌投与による 1 日平均検体摂取量の約 20%~25%、5,000 ppm 投与群ではその約 10% が投与された。

(参照 72、73、81)

表 8 投与終了後 120 時間の尿、呼気及び糞中排泄率 (%TAR)

動物	ラット		マウス		
	投与量(ppm)	50	5,000	50	5,000
尿		43.8	53.1	53.2	46.3
呼気		41.3	32.5	27.9	24.2
糞		11.2	13.6	13.4	17.4
消化管組織		0.1	0.1	0.1	<0.1
肝臓及び腎臓		0.3	0.2	0.2	0.1
カーカス		1.8	1.5	0.9	0.5
合計		98.5	101	95.7	88.5

b. 胆汁

非標識ホルペット (原体 : 50 及び 5,000 ppm) を SD ラット (一群雄 6 匹) 又は ICR マウス (一群雄 3 匹) に 21 日間混餌投与し、胆管カニューレを挿入した後に [tri-¹⁴C]ホルペットを強制経口投与⁴し、投与後 48 時間の胆汁を試料として、胆汁中排泄試験が実施された。

投与終了後 48 時間の胆汁中排泄率は表 9 に示されている。

胆汁中への排泄は僅かであった。(参照 72、73、81)

表 9 投与終了後 48 時間の胆汁中排泄率 (%TAR)

動物	ラット		マウス		
	投与量(ppm)	50	5,000	50	5,000
胆汁		2.43	1.67	<0.1	<0.1

(3) ヤギ

a. ヤギ①

泌乳ヤギ (Pygmy 種、雌 1 頭) に [tri-¹⁴C]ホルペットを 3 日間反復強制経口 (原体 : 20 mg/kg 飼料/日) 投与して、動物体内運命試験が実施された。

最終投与 23 時間後の組織中残留放射能濃度は、肝臓で 0.34 µg/g (0.5%TAR)、腎臓で 0.26 µg/g (0.1%TAR)、筋肉で 0.04 µg/g (0.2%TAR)、脂肪で 0.01 µg/g (0.1%TAR 未満) であった。最終投与後 23 時間までの乳汁中の放射能濃度は 0.23~0.38 µg/g (0.2%TAR~0.4%TAR) で推移した。

最終投与後 23 時間で尿中へ 10.2%TAR、糞中へ 41.9%TAR 排泄され、呼気中への排出は 31.4%TAR であった。(参照 6、81)

⁴ [tri-¹⁴C]ホルペットの投与量は [1. (2)③a] と同様であった。

b. ヤギ②

泌乳ヤギ（ザーネン種、雌各 1 頭）に[tri-¹⁴C]ホルペット又は[phe-¹⁴C]ホルペットを 6 日間反復強制経口（原体：24 又は 14 mg/kg 飼料/日）投与して、動物体内運命試験が実施された。

[tri-¹⁴C]ホルペット投与群における最終投与 23 時間後の組織中残留放射能濃度は、肝臓で 0.254 µg/g (0.2%TAR)、腎臓で 0.162 µg/g (0.1%TAR 未満)、筋肉で 0.027 µg/g (0.1%TAR 未満) 及び脂肪で 0.010 µg/g (0.1%TAR 未満) であった。試験 2~6 日の乳汁中の平均放射能濃度は 0.181 µg/g であった。

組織及び乳汁中の残留放射能中に未変化のホルペットは検出されず、肝臓、腎臓、乳汁及び筋中において、脂肪、アミノ酸、ラクトース等の生体成分とともに約 20%TRR~50%TRR が分離されたことから、一部が生体成分に取り込まれることが示唆された。

[tri-¹⁴C]ホルペット投与群では、最終投与後 23 時間で尿中へ 4.8%TAR、糞中へ 34.9%TAR が排泄されており、尿中には代謝物 I が 17.4%TRR、糞中には未変化のホルペットが 8.0%TRR、代謝物 I が 2.9%TRR 認められた。

[phe-¹⁴C]ホルペット投与群における肝臓、腎臓及び乳汁中の主要代謝物は表 10 に示されている。未変化のホルペットは検出されず、10%TRR を超えて検出された成分は、代謝物 C 並びに C、D 及び E の混合物であった。

[phe-¹⁴C]ホルペット投与群では、最終投与後 23 時間で尿中へ 58.4%TAR、糞中へ 34.9%TAR が排泄されており、尿中には代謝物 C が 84.8%TRR、糞中には未変化のホルペットが 0.9%TRR、代謝物 B が 26.4%TRR 認められた。

ヤギ体内における代謝反応は、①トリクロロメチルチオ基の脱離による代謝物 B の生成、②代謝物 B から C への加水分解、③代謝物 I 及び L（推定中間体）の生成、④CO₂への排出や生体成分への取り込みと考えられた。（参照 7、81）

表 10 [phe-¹⁴C]ホルペット投与群における肝臓、腎臓及び乳汁中の主要代謝物

試料	残留放射能濃度 (µg/g)	ホルペット (%TRR)	代謝物 (%TRR)
肝臓	0.022	ND	C(27.8)、B(2.6)
腎臓	0.052	ND	C/D/E(44.3)、C(24.8)、B(0.7)
乳汁	0.006	ND	C/D/E(7.2)、B(5.8)

ND：検出されず

2. 植物体内運命試験

(1) トマト

トマト（品種：Bonny Best）の根部に、Hoagland 栄養液を用いて 4 mg/L に調製した[car-¹⁴C]ホルペットを 25 ml 処理し、処理 1、4、7 及び 11 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理 11 日後の地上部及び根部の総残留放射能及び代謝物は表 11 に示されている。

地上部の残留放射能中では未変化のホルペットは定量限界未満であり、主な成分は代謝物 C 及び D で少なくとも 63.4%TRR~93.0%TRR 検出された。

また、芳香環が水酸化されたと推定される未同定代謝物 X₁及び X₃が処理 11 日後の地上部でそれぞれ 10.5%TRR 及び 14.1%TRR 検出された。(参照 8、81)

表 11 処理 11 日後の地上部及び根部の総残留放射能及び代謝物

採取時期 (処理後日数)	試料	総残留放射能	ホルペット	代謝物
		%TAR	%TRR	%TRR
1	地上部	52.9	<0.1	C/D(75.5)、X ₁ (8.2)、B(5.9)、 X ₂ (4.1)、X ₁ (2.9)
	根部	32.6	0.2	C/D (92.7)、B(1.7)
4	地上部	68.9	<0.1	C/D(66.5)、X ₁ (10.5)、X ₂ (7.3)、 X ₁ (6.7)、B(5.4)
	根部	15.2	0.1	C/D (93.0)、B(2.1)、X ₃ (1.4)
7	地上部	77.3	<0.1	C/D (68.0)、X ₁ (11.1)、X ₃ (9.0)、 X ₂ (6.1)、B(2.9)
	根部	11.2	<0.1	C/D (92.8)、B(1.9)、X ₃ (1.7)
11	地上部	84.0	<0.1	C/D (63.4)、X ₃ (14.1)、X ₁ (10.5)、 X ₂ (5.8)、B(3.4)
	根部	9.0	<0.1	C/D (91.0)、X ₃ (3.8)、B(1.4)

注：X₁、X₂及び X₃は未同定の極性代謝物

(2) ばれいしょ

ばれいしょ (品種：Maris Piper) を屋外で 1 か月生育させた後、[phe-¹⁴C]ホルペットを顆粒水和剤として 2,000 g ai/ha で 20 日間隔で 5 回散布処理し、1、3 及び 5 回目散布後 (収穫 77、37 及び 7 日前)、収穫 3 日前及び収穫時の塊茎及び茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょにおける放射能分布は表 12 に、5 回目散布後、収穫 3 日前及び収穫時の試料中の総残留放射能及び代謝物は表 13 に示されている。

残留放射能は茎葉部では大部分が表面洗浄液に認められた。茎葉部の主な成分は未変化のホルペットであった。また、代謝物 B、C 及び D のほかに酸抱合体並びに未同定代謝物がそれぞれ 3%TRR 未満検出された。塊茎部では未変化のホルペットは 0.1%TRR と僅かであり、代謝物 C 及び D が 10%TRR を超えて認められた。また、酸抱合体が 4%TRR 未満検出された。(参照 9、81)

表 12 ばれいしょにおける放射能分布

分析部位	試料採取時										
	第 1 回散布後 (収穫前 77 日)		第 2 回散布後 (収穫前 37 日)		第 5 回散布後 (収穫前 7 日)		中間収穫時 (収穫前 3 日)		収穫時		
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	
茎葉	合計	100	107	100	64.4	100	103	100	57.0	100	110
	表面 洗浄液	98.3	105	91.4	58.8	89.0	91.3	85.2	48.6	89.8	99.0
	抽出性 放射能	1.2	1.3	7.1	4.6	11.0	11.3	14.6	8.3	10.2	11.2
	非抽出性 放射能	0.2	0.2	0.8	0.5	1.0	1.1	1.2	0.7	0.9	1.0
塊茎	合計			100	0.56	100	0.86	100	0.71	100	1.10
	抽出性 放射能			87.1	0.49	92.7	0.80	85.9	0.61	92.6	1.02
	非抽出性 放射能			17.2	0.10	16.6	0.14	22.2	0.16	14.7	0.16

/: データなし

表 13 5 回目散布後、収穫 3 日前及び収穫時の試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	採取時期	総残留 放射能濃度	ホルペット		代謝物
		mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR ^a
茎葉	5 回目散布後 (収穫 7 日前)	103	92.8	90.5	B(3.1)、D(1.3)、C(0.3)
	収穫前 3 日	57	49.8	87.5	B(4.0)、D(2.0)、C(0.2)
	収穫時	110	100	90.6	B(2.5)、D(1.1)、C(0.2)
塊茎	5 回目散布後 (収穫 7 日前)	0.86	0.001	0.1	D(43.3)、C(32.4)、B(0.6)
	収穫前 3 日	0.71	0.001	0.1	D(46.7)、C(28.7)、B(0.4)
	収穫時	1.10	0.001	0.1	D(55.1)、C(24.5)、B(0.5)

^a: 加水分解及び酵素処理画分を含む

(3) ぶどう

ぶどう (品種: Thompson Seedless) の果実着粒期、肥大期及び登熟期に、¹⁴Cホルペットを水和剤として 1,500 g ai/ha で 3 回散布処理し、最終処理 23 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。

最終処理 23 日後の試料中の総残留放射能及び代謝物は表 14 に示されている。

果実では、残留放射能は主に抽出性放射能中に存在し、未変化のホルペット、代謝物 B、D 及び D の抱合体が検出され、B が 10.6%TRR、D の抱合体が 42.8%TRR であったほかは 10%TRR を超えて存在した代謝物は認められなかった。

葉では、残留放射能は主に表面洗浄液中に存在し、未変化のホルペットが主

要成分であり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。(参照 10、81)

表 14 最終処理 23 日後の試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	分布	総残留放射能濃度		ホルペット		代謝物
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	%TRR
果実	表面洗浄液	2.0	25.7	1.05	13.9	B(9.74)、D(2.10)
	抽出性放射能 ^a	5.5	72.8	0.97	12.8	Dの抱合体(42.8)、 D(3.72)、B(0.86)
	非抽出性放射能	0.1	1.5			
葉	表面洗浄液	258	87.8	251	85.4	B(2.44)
	抽出性放射能 ^a	32.5	11.1	15.3	5.19	D(2.38)、B(0.55)
	非抽出性放射能	3.2	1.1			

^a: 有機抽出画分及び水溶性画分を含む

(4) アボカド

アボカド(品種: Zutano)の果実生長期中に、[phe-¹⁴C]ホルペットを水和剤として3,400~3,440 g ai/haを3週間間隔で合計3回散布処理し、最終処理21日後に未成熟果実及び葉、最終処理97日後に成熟果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

最終処理21及び97日後の試料中の総残留放射能及び代謝物は表15に示されている。

残留放射能中には未変化のホルペット並びに代謝物B及びDが認められ、最終処理21及び97日後の果実中には代謝物B及びDが10%TRRを超えて認められた。(参照11、81)

表 15 最終処理 21 及び 97 日後の試料中の総残留放射能及び代謝物

採取時期 (処理後 日数)	試料	分布	総残留放射能濃度	ホルペット		代謝物	
			mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR	
21	果実	表面洗浄液 ^a	0.62	0.29	46.9	B(33.0)、D(12.6)	
		抽出性放射能	7.66	0.23	3.1	D(83.8)、B(5.5)	
		非抽出性放射能					
	葉	アセトニトリル/水/酢酸抽出	1.40	ND	ND	D(54.9)、B(8.0)	
		塩酸/メタノール抽出	0.10	0.01	11.7	D(34.5)、B(13.7)	
		表面洗浄液 ^a	41.3	23.6	57.1	B(25.1)、D(9.7)	
97	果実	抽出性放射能	63.9	53.3	83.4	B(1.7)、D(0.5)	
		非抽出性放射能					
		アセトニトリル/リン酸抽出	11.7	0.32	2.7	D(94.6)、B(0.5)	
97	果実	表面洗浄液 ^a	0.013	0.004	26.7	B(20.7)、D(5.6)	
		抽出性放射能	果皮	0.74	0.008	1.1	D(71.7)、B(14.7)
			果肉	4.08	ND	ND	D(94.2)、B(1.6)

	葉	非抽出性放射能					
		果皮	アセトニトリル/水/酢酸抽出	0.216	0.013	5.7	D(50.6)、B(17.6)
			塩酸還流抽出	0.005	0.001	14.8	D(49.9)
		果肉	アセトニトリル/水/酢酸抽出	0.413	ND	ND	D(91.9)
			塩酸還流抽出	0.024	0.004	17.2	D(9.7)、B(3.9)
		表面洗浄液 ^a		18.5	11.3	60.9	B(26.1)、D(2.6)
		抽出性放射能		30.2	26.7	88.5	D(3.3)、B(1.1)
		非抽出性放射能					
	アセトニトリル/水/酢酸抽出		13.2	1.31	9.9	D(13.1)	
	塩酸還流抽出		0.63	ND	ND	D(33.3)	

^a: 2回実施された表面洗浄のうち表中には1回目の洗浄液について記載

ND: 検出されず

(5) 小麦

小麦 (品種: Marcia) をポットに播種し、十進発育ステージ 49 (DC49) 及び 69 (DC69) に顆粒水和剤に調製した[^{14}C]ホルペットを 1,600 g ai/ha で 2 回散布処理し、1 回目散布 1 日後、2 回目散布 1 日後、DC83 及び 92 (収穫時) に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

根部の残留放射能は、DC92 で最も高く 0.74 mg/kg であった。

試料中の総残留放射能及び代謝物は表 16 に示されている。

残留放射能中には未変化のホルペットのほか、代謝物 B 及び D が 10%TRR を超えて認められた。非抽出性放射能が 10%TRR を超えていた DC92 の茎葉では、酸加水分解後に代謝物 B (0.2%TRR) 及び D (7.0%TRR) が検出され、茎葉部の結合残留物はフタル酸の抱合体と考えられた。(参照 12、81)

表 16 試料中の総残留放射能及び代謝物

試料採取	試料	総残留放射能濃度	ホルペット		代謝物	非抽出性放射能
		mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR	%TRR
1 回目散布 1 日後	茎葉	4.50	3.46	76.9	B(9.2)	12.5
	穀粒	3.18	1.82	57.1	B(25.0)	17.3
2 回目散布 1 日後	茎葉	9.42	4.73	50.2	B(10.4)	26.8
	穀粒	7.50	4.76	63.4	B(15.6)	17.3
DC83	茎葉	13.3	6.91	51.9	B(5.7)、D(4.5)	46.7
	穀粒	10.3	4.74	46.2	B(9.5)、D(5.6)	39.5
DC92 (収穫時)	茎葉	15.1	4.09	27.2	D(34.0)、B(9.5)	50.0
	穀粒	23.9	8.56	35.8	D(31.6)、B(11.2)	33.7

(6) キャベツ

キャベツ (品種: Stonehead F1) の苗をコンテナに移植し、BBCH の生育ステージ 45 及び 47 に顆粒水和剤に調製した[^{14}C]ホルペットを 2,670 g ai/ha

で約 2 週間間隔で 2 回散布処理し、2 回目散布直後、2 回目散布 7 日後及び収穫時に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

表面洗浄液中の残留放射能は茎葉部では、2 回目散布直後に 30.0 mg/kg (70.2%TRR) であったが、収穫時には 1.23 mg/kg (16.5%TRR) に減少していた。主要成分は未変化のホルペットで、代謝物 B 及び C が僅かに認められた。

茎葉及び根部の総残留放射能及び代謝物は表 17 に示されている。

表面洗浄液以外の収穫時の茎葉の残留放射能中には未変化のホルペットのほか、代謝物 C 及び D が 10%TRR を超えて認められた。収穫時の茎葉の抽出性放射能の水溶性画分の 40°C、4 日間の処理後に代謝物 D が 23.6%TRR、代謝物 C が 3.1%TRR 及び代謝物 B が 1.4%TRR 遊離したことから、代謝物 C 及び D の抱合体が存在すると考えられた。(参照 13、81)

表 17 茎葉及び根部の総残留放射能及び代謝物

試料採取	試料	総残留放射能濃度	ホルペット		代謝物	非抽出性放射能
		mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR	%TRR
2 回目散布直後	茎葉	42.8	8.54	20.0	C(3.3)、B(3.1)、D(2.5)	0.8
	根	1.20	0.39	32.6	C(31.4)、D(1.8)、B(1.7)	32.4
収穫時 ^a	茎葉	7.40	2.76	37.3	C(15.6)、D(10.6)、B(4.5)	3.3
	根	2.38	0.28	11.7	C(37.8)、B(0.5)、D(0.2)	48.3

^a: 有機抽出画分及び水溶性画分を含む。

ホルペットの植物体内における代謝経路は、加水分解により代謝物 B が生成し、さらに加水分解されて代謝物 C 及び D が生じ、これら代謝物の一部は抱合体の形で存在していると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

砂壤土 (米国) に[car-¹⁴C]ホルペットを 5.92 mg/kg 乾土で処理し、水飽和空気通気条件下で処理後 1 年の揮発性放射能を捕集又は室温で 1 年間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

放射能は ¹⁴CO₂へと迅速に分解され、処理 7 日後で 59.3%TAR、34 日後で 91.5%TAR、1 年後で 97.8%TAR の ¹⁴CO₂が認められた。

抽出性放射能中の未変化のホルペットは処理日の 96.8%TAR から処理 1 年後には 0.28%TAR まで減少した。ほかに分解物 B、C 及び D が検出され、処理 7 日後に最大値に達し、それぞれ 1.98%TAR、1.76%TAR 及び 1.09%TAR であった。

ホルペットの推定半減期は約 2 日であった。(参照 14、81)

(2) 好氣的土壤中運命試験②

砂壤土（米国）の土壤水分量をほ場容水量の約 50%に調整し、 $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ で 5 日間の好氣的プレインキュベーション後に $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ ホルペットを 10 mg/kg 土壤で処理後混和し、土壤水分量をほ場容水量の 75~80%に再び調整し、 CO_2 を除去した水飽和空気通気条件下、 $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、暗条件で 12 か月間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

処理後 12 か月の揮発性物質は 69.9%TAR であり、69.8%TAR が $^{14}\text{CO}_2$ であった。抽出性放射能は、処理 7 日後から経時的に減少し、処理 12 か月後では 16.1%TAR であった。

抽出性放射能中の未変化のホルペットは処理日の 86.9%TAR から処理 12 か月後には 2.0%TAR まで減少した。主要分解物は B であり、処理 5 日後に最高で 64.9%TAR 認められ、分解物 D も最高で 5.7%TAR 検出された。

ホルペットの推定半減期は、75.4 日と算出された。（参照 15、81）

(3) 嫌氣的土壤中運命試験

壤質砂土（米国）に 14%水分の土壤条件下で $[\text{car-}^{14}\text{C}]$ ホルペットを 5.33 mg/kg 土壤で処理し、水飽和圧搾窒素通気条件下、 25°C で処理後 1 年の揮発性放射能を捕集、又は加湿した壤質砂土（米国）を 2 か月間嫌氣的条件下でプレインキュベーション後に $[\text{car-}^{14}\text{C}]$ ホルペットを 5.33 mg/kg 土壤で混和し、 25°C の暗所で嫌氣的に 1 年間インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

処理後 12 か月の $^{14}\text{CO}_2$ は 78.8%TAR であった。

抽出性放射能中に未変化のホルペットは認められず、主要分解物は D であり、ほかに分解物 B、C 及び H が検出された。分解物 D の最大値は処理 187 日後の 42.3%TAR であった。

嫌氣的条件下でのホルペットの推定分解経路は、加水分解により分解物 B 又は H が生成し、さらに分解物 C 及び D を経て最終的に CO_2 に無機化されるものと考えられた。（参照 16、81）

(4) 好氣的/嫌氣的土壤中運命試験

砂壤土（米国）の土壤水分量をほ場容水量の約 50%に調整し、 $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ で好氣的に 5 日間プレインキュベートした後に $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ ホルペットを 10 mg/kg 土壤（1,680~3,360 g ai/ha）で処理後混和し、脱イオン水をほ場容水量の 75%まで加え、 $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ の暗所で好氣的に 4 日間プレインキュベーション後、窒素を通気する嫌氣条件に変換し 60 日間インキュベートする好氣的/嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的条件下において、ホルペットは、処理後 4 日で 6.0%TAR が $^{14}\text{CO}_2$ に分解された。抽出性放射能は、処理後 4 日で 90.7%TAR であり、未変化のホル

ペットは試験開始日の 88.0% TAR から処理 4 日後の 28.1% TAR まで減少した。分解物 B 及び D は経時的に増加し、処理 4 日後に 46.4% TAR 及び 4.9% TAR 認められた。

嫌氣的条件下において、嫌氣条件轉換後 60 日に $^{14}\text{CO}_2$ は 26.3% TAR 認められた。抽出性放射能中の未変化のホルペットは嫌氣条件に轉換した日の 27.6% TAR が最大値であり、60 日後に 3.6% TAR まで減少した。ほかに分解物 B 及び D が認められ、嫌氣条件に轉換した日の 50.6% TAR 及び 5.0% TAR が最大値であり、それぞれ経時的に減少が認められた。

ホルペットの推定半減期は、好氣的条件下では 2.3 日、嫌氣的条件下では 14.6 日であった。(参照 17、81)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に [car- ^{14}C]ホルペットをそれぞれ 1.01~1.20 mg/L 加え、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、暗条件でインキュベートする加水分解試験が実施された。

ホルペットの pH 5、7 及び 9 の緩衝液中での推定半減期はそれぞれ 2.6 時間、1.1 時間及び 67 秒であった。分解物 B 及び C が生成されたが、これらは水中でさらに分解物 D へと加水分解された。(参照 18、81)

(2) 加水分解試験②

pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に [tri- ^{14}C]ホルペットを約 1 mg/L 加え、 $19 \sim 23^\circ\text{C}$ 、暗条件でインキュベートし、処理 1 及び 24 時間後に試料を採取する加水分解試験が実施された。

処理 1 時間後に pH 5 及び 7 の緩衝液中では、未変化のホルペットが 47% TAR~52% TAR 検出され、推定半減期は約 1 時間と考えられた。pH 9 の緩衝液中には未変化のホルペットは検出されなかったことから、推定半減期は 1 時間未満と考えられた。

ホルペットの推定加水分解経路は、ホルペットから分解物 J 及び K を生じた後、推定分解物 L を経て、最終的に COS (硫化カルボニル)、 CO_2 及び硫化水素に分解されると考えられた。(参照 19、81)

(3) 水中光分解試験①

pH 3 の滅菌緩衝液 (酢酸) に [car- ^{14}C]ホルペットを 0.95 mg/L 添加し、約 25°C で太陽光 (132 W/m^2 、波長：太陽光スペクトル) 又は約 30°C で紫外光 (92 W/m^2 、波長不明) をいずれも 8 時間照射して、水中光分解試験が実施された。

放射能の回収率は太陽光区で 102%TAR、紫外光区で 99.4%TAR であったことから、揮発性物質の顕著な生成はないと考えられた。両照射区で暗対照区との間に分解様式に顕著な差は認められず、照射 8 時間後に、未変化のホルペットは全試験区で 15.3%TAR～38.4%TAR 認められ、ほかに分解物 B が 54.0%TAR～75.4%TAR、C 及び D が 1.3%TAR～2.6%TAR 検出された。両照射区ともに光分解は遅く、加水分解反応が主要であると考えられた。(参照 20、81)

(4) 水中光分解試験②

pH4 の滅菌緩衝液 (クエン酸又はフミン酸) にホルペットを 0.4 mg/L 添加し、25±1℃で最長 16 時間キセノン光 (48.4 W/m²、波長 300～800nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

ホルペット及び分解物 B の推定半減期は表 18 に示されている。

いずれの溶液中でも光照射区では暗所対照区に比較して分解速度が増加した。加水分解試験[4. (1)及び(2)]において、pH が高いほどホルペットは急速に加水分解することから、多くの環境条件下において、加水分解が優勢に作用すると示唆された。

フミン酸溶液中光照射区において、分解物 B の分解が軽度に遅延したのは、フミン酸物質による分解の抑制のためであることが示唆された。(参照 21、81)

表 18 ホルペット及び分解物 B の推定半減期 (時間)

	処理区	クエン酸		フミン酸	
		キセノン光	太陽光換算	キセノン光	太陽光換算
ホルペット	照射区	1.8	11.2	1.4	8.7
	暗所対照区	6.5		5.2	
分解物 B	照射区	10.2	63.4	29.1	181

*: 北緯 37.5 度、春の太陽換算値

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土 (茨城) 及び沖積土・埴壤土 (高知) を用いて、ホルペット及び分解物 B を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及びほ場) が実施された。

結果は表 19 に示されている。(参照 22、81)

表 19 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期	
			ホルペット	ホルペット+B
容器内試験	2.8 mg/kg	火山灰土・軽埴土	5 時間	8 時間
		沖積土・埴壌土	8 時間	12 時間
ほ場試験	2.7 kg ai/ha	火山灰土・軽埴土	約 7 日	約 6 日
		沖積土・埴壌土	約 3 日	約 3 日

注) *: 容器内試験では純品、ほ場試験では 80%水和剤を使用

6. 作物残留試験

野菜・果実等を用いて、ホルペット及び代謝物 B 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。ホルペットの最大残留値は、最終散布 45 日後に収穫されたぶどうの 4.75 mg/kg であった。また、代謝物 B の最大残留値は最終散布 60 日後に収穫されたぶどうの 0.29 mg/kg であった。(参照 23、24、81)

7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 20 に示されている。(参照 25、26、27、81)

表 20 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	ICR マウス	雄 6	500、1,000、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
	呼吸 機能	SD ラット	雄 6	500、1,000、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
呼吸 循環 器系	血圧・ 心拍数	SD ラット	雄 6	500、1,000、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし

注) 検体はホルペット原体を 1.0%Tween80 添加 0.7%CMC 水溶液に懸濁した。

—: 設定できず

8. 急性毒性試験

ホルペット (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 21 に示されている。(参照 28~32、74、77、78、81)

表 21 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ (雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
腹腔内	Wistar ラット (雌雄各 10 匹)	40.0	36.0	体重増加抑制、腹痛の諸症状、強直性間代性痙攣、よろめき、呼吸困難、協調運動障害、鎮静、昏睡、腸管の充血、肝の斑点及び硬化 雌雄：30 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
吸入	SD ラット (雌雄各 5 匹)	LC ₅₀ (mg/L) 1.89		体重増加抑制、体重減少、不整呼吸、呼吸数減少、浅呼吸、呼吸困難、深呼吸、ラッセル音、閉眼、腹臥位、円背位、自発運動低下、立毛、被毛の汚染、奇声 雌雄：1.60 mg/L 以上投与群で死亡例 死亡例で気管内粘液貯留、肺の虚脱及び暗色又は淡色化、肺絶対重量増加傾向
	ラット (系統及び匹数不明)	0.34	1.00	雌雄合算の LC ₅₀ : 0.48 mg/L
	ラット (系統及び匹数不明)	0.39	0.43	詳細不明

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼粘膜に対して中等度の刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、皮膚感作性が認められた。（参照 32～35、77、78、81）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた、混餌（原体：0、2,000、4,000 及び 8,000 ppm、平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	116	233	456
	雌	126	252	482

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で前胃のび慢性角化亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm 未満（雄：116 mg/kg 体重/日未満、雌：126 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 36、74、78、81）

表 23 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm		・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）
4,000 ppm 以上	・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） ・BUN 及び Cre 増加 ・食道のび慢性角化亢進 ・前胃の棘細胞乳頭間隆起の伸長 ・腎臓の限局性好塩基性尿細管萎縮	
2,000 ppm 以上	・前胃のび慢性角化亢進 ・前胃のび慢性棘細胞増生	・食道のび慢性角化亢進 ・前胃のび慢性角化亢進 ・前胃のび慢性棘細胞増生

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②<参考資料⁵>

SD ラット（一群雌雄各 10 匹、2 週間回復群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.8	56.4	169	614
	雌	20.9	67.4	206	718

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において 10,000 ppm 投与群の雄及び 3,000 ppm 以上投与群の雌で前胃の棘細胞増生等が認められた。なお、2 週間回復群の雌雄ではこれらの所見は認められなかった。（参照 37、74、78、81）

⁵ 病理組織学的検査が十分に実施されていなかったことから、参考資料とした。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 1～13 週） ・TP、Alb 及び Glob 減少 ・前胃の棘細胞増生[#]、角化亢進[#]、粘膜下浮腫[#]、炎症性多形核細胞浸潤[#]、限局性びらん[#]及び限局性潰瘍(1/10 例)[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 1～13 週） ・TP、Alb 及び Glob 減少 ・前胃の角化亢進[#]及び限局性潰瘍(2/10 例)[#]
3,000 ppm 以上	3,000 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・前胃の棘細胞増生[#]、粘膜下浮腫[#]、炎症性多形核細胞浸潤[#]及び限局性びらん[#]
1,000 ppm 以下		毒性所見なし

[#]：有意差検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、20、50 及び 500 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 26 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞空胞化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 38、81）

表 26 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
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐[#]、歯肉からの赤色分泌物[#] ・体重減少[#] ・TG 増加^a ・肝絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐[#]、歯肉からの赤色分泌物[#] ・体重減少[#] ・TG 増加^b
50 mg/kg 体重/日		
20 mg/kg 体重/日以上	・小葉中心性肝細胞空胞化 [§]	・小葉中心性肝細胞空胞化 [§]

[#]：有意差検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

[§]：20 mg/kg 体重/日投与群では有意差はないが投与の影響と判断した。

^a：投与 13 週間後のみ

^b：投与 6 週間後のみ

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた経皮（原体：0、1、10、30 及び 30/20 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 回/週）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

投与群のうち、30 mg/kg 体重/日投与群は雌雄各 2 群ずつ設けられたが、皮膚刺激性の発現頻度及び程度が雌より雄で顕著であったため、雄の 1 群は投与 13 日目に投与が中止され、投与 15 日目にと殺された。別の雄 1 群は投与 6 日

目に投与量が 20 mg/kg 体重/日に減量され、投与 13 日目に投与が中止された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制が認められ、30 mg/kg 体重/日投与群の雌で BUN 増加等が認められたので、一般毒性に関する無毒性量は雄で 1 mg/kg 体重/日、雌で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。1 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で皮膚刺激性が認められたことから、皮膚に対する無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 39、78、81）

表 27 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 mg/kg 体重/日 ^a		<ul style="list-style-type: none"> ・ Seg 増加、Lym 減少 ・ TG 及び BUN 増加、T.Chol 減少 ・ 皮膚（投与部位）の潰瘍
30/20 mg/kg 体重/日 ^b		
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 皮膚（投与部位）の角化亢進 ・ 皮膚（投与部位以外）の棘細胞増生及び角化亢進
1 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 皮膚（投与部位）の棘細胞増生[§]、痂皮性浸出物[§]及び角化亢進[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 皮膚（投与部位）の棘細胞増生及び痂皮性浸出物

／：試験せず

注) 病理組織学的検査結果は有意差検定されていないが、投与の影響と判断した。

^a：雄のみ投与 13 日目に投与が中止され、投与 15 日目にと殺された。

^b：雄のみ投与 6 日目に検体投与量が 20 mg/kg 体重/日に減量され、投与 13 日目に投与が中止された。

[§]：1 及び 10 mg/kg 体重/日投与群で投与の影響と判断した。

[#]：1、10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群で投与の影響と判断した。

(5) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた、混餌（原体：0、2,500、5,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 28 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 28 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		2,500 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	181	363	701
	雌	201	397	790

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において 5,000 ppm 以上投与群の雄及び 10,000 ppm の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 2,500 ppm (181 mg/kg 体

重/日)、雌で5,000 ppm (397 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 40、81)

表 29 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・ 散在性嚢胞状尿細管拡張 [§]	・ 体重増加抑制 (投与 1 及び 2 週並びに 5 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 1 週) [#]
5,000 ppm 以上	・ 体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 1 週) [#] ・ 限局性好塩基性尿細管萎縮 [§]	5,000 ppm 以下 毒性所見なし
2,500 ppm	毒性所見なし	

§ : 有意差はないが投与の影響と判断した。

: 有意差検定が実施されたか不明であるが、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) 2 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、250、1,500 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 30 2 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.4	83.2	296
	雌	15.7	104	359

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、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で前胃のび慢性角化亢進が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (雄 : 12.4 mg/kg 体重/日、雌 : 15.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 41、74、77、78、81)

表 31 2 年間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・ 体重増加抑制 (投与 1 週以降)、摂餌量 (投与 1 週以降) 及び飲水量減少 ・ T.Chol 及び ALP 減少 ・ 変異肝細胞巣 (好塩基性) ・ 食道のび慢性角化亢進 ・ 前胃のび慢性 (扁平) 過形成 [#]	・ 体重増加抑制 (投与 1 週以降)、摂餌量 (投与 1 週以降) 及び飲水量減少 ・ WBC 増加 ・ T.Chol 及び ALP 減少 ・ 食道のび慢性角化亢進 ・ 前胃のび慢性 (扁平) 過形成 [#]
1,500 ppm 以上	・ 前胃のび慢性角化亢進	・ 前胃のび慢性角化亢進
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 病理組織学的所見は Peto 検定で対照群よりも多くの所見が認められた用量を影響とした。
#: 雌雄の合計で増加傾向が認められた。

(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、325、650 及び 1,300 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 32 に示されている。

本試験において、325 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で TP 減少等、650 mg/kg 体重/日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 325 mg/kg 体重/日未満、雌で 325 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(参照 42、81)

表 32 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 (投与 4 週以降) ・T.Chol^a及び Glob(α2)^a減少 ・尿 pH 低下 ・精巣絶対重量減少 ・精巣上体の精子の消失を伴う精細管変性[#]、前立腺萎縮[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 (投与 4 週以降) ・Glob (α2 及びβ) 減少^o
650 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐 (投与 1 週以降)[#]及び下痢 (投与 1 週以降)[#] ・体重増加抑制 (投与 8 週以降)^d ・カルシウム^b及び Glob (γ)^o減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐 (投与 1 週以降)[#]及び下痢 (投与 1 週以降)[#] ・体重増加抑制 (投与 11 週以降)^{##}
325 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Glu^c、TP^c及び Glob^c (α1 及びβ) 減少 	325 mg/kg 体重/日 毒性所見なし

[#]: 有意差検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。

^{##}: 1,300 mg/kg 体重/日投与群では有意差は認められないが、投与の影響と判断した。

^a: 投与 13 及び 51 週後

^b: 650 mg/kg 体重/日は投与 51 週後のみ

^c: 投与 51 週後のみ

^d: 1,300 mg/kg 体重/日投与群では投与 6 週以降

(3) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ②

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、10、60 及び 120 mg/kg 体重/日⁶) 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 33 に示されている。

本試験において 60 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 43、74、77、81)

⁶ 10 mg/kg 体重投与群では投与 1 日目のみ 20 mg/kg 体重/日、120 mg/kg 体重/日投与群では投与 49 日目まで 140 mg/kg 体重/日が投与された。

表 33 1年間慢性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
120 mg/kg 体重/日		・ T.Chol ^a 、TP ^b 及び Alb ^a 減少
60 mg/kg 体重/日 以上	・ 体重増加抑制（投与 1～52 週） § 及び摂餌量減少 ・ TP、Alb 及び Glob 減少	・ 体重増加抑制（投与 1～52 週） §
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はないが投与の影響と判断した。

^a：投与 2 か月後のみ

^b：投与 2 及び 3 か月後のみ

（4）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、200、800 及び 3,200 ppm、平均検体摂取量は表 34 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 34 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		200 ppm	800 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.93	40.0	161
	雌	12.5	50.5	207

各投与群で認められた毒性所見は表 35 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、3,200 ppm 投与群の雌雄で前胃の角化亢進及び棘細胞増生等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm（雄：40.0 mg/kg 体重/日、雌：50.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。

（参照 44、74、77、78、81）

表 35 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,200 ppm	・ 前胃の角化亢進 [#] 及び棘細胞増生 [#] ・ 前胃のびらん及び潰瘍 [#]	・ 前胃の角化亢進 [#] 及び棘細胞増生 [#] ・ 前胃のびらん及び潰瘍 [#]
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[#]：統計検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

（5）2年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,000 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 36 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	27.6	54.8	108
	雌	33.5	66.5	133

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 37 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌で、乳腺における良性線維上皮性腫瘍及び甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度（良性線維上皮性腫瘍：20%、甲状腺 C 細胞腺腫 13.3%）に増加傾向が認められたが、この系統における自然発生頻度⁷（乳腺良性線維上皮腫：24.1%、甲状腺 C 細胞腺腫：6%～14%）の範囲内であった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で前胃上皮の角化亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：27.6 mg/kg 体重/日、雌：33.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 45、74、77、78、81）

表 37 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"> ・食道のび慢性角化亢進 ・甲状腺ろ胞細胞過形成 ・精囊の嚢胞 	<ul style="list-style-type: none"> ・心絶対及び比重量⁸減少 ・食道のび慢性角化亢進 ・乳腺の小葉（腺房細胞）過形成
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・限局性又は広汎性肝細胞変性（好塩基性） ・前胃上皮の角化亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・前胃上皮の角化亢進
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 病理組織学的所見は Peto 検定で対照群よりも多くの所見が認められた用量を影響とした。

(6) 2年間発がん性試験（マウス）①

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,500 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量⁹は表 38 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。試験開始時には投与量を 0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm と設定したが、10,000 ppm 投与群の状態が悪化したため、試験 22 週目から 5,000 及び 10,000 ppm 投与群における投与量をそれぞれ 3,500 及び 7,000 ppm に変更した。

⁷ J. K. Haseman *et al.*, J. Natl. Cancer Inst., 75:975-984, 1985

⁸ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

⁹ 3,500 及び 7,000 ppm 投与群の検体摂取量は、投与 21 週目までの数値も加味した。

表 38 2年間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	123	564	1,260
	雌	141	608	1,300

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 39 に、腫瘍の発生頻度は表 40 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で前胃粘膜のび慢性角化亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm 未満（雄：123 mg/kg 体重/日未満、雌：141 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。

腫瘍性病変として、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で十二指腸の癌並びに腺腫及び癌の合計、雌では前胃粘膜の乳頭腫並びに乳頭腫及び癌の合計の発生頻度の増加が認められた。また、7,000 ppm 投与群の雌雄各 1 例で空腸に癌が認められた。（参照 46、74、77、78、81）

表 39 2年間発がん性試験（マウス）①で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚乾性剥離 #、紅斑 #、被毛の赤色変色 #、皮膚のびらん # 皮膚（腹部）の潰瘍性皮膚炎 # 十二指腸の限局性慢性活動性漿膜炎 # 	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚乾性剥離 #、紅斑 #、被毛の赤色変色 #、皮膚のびらん #
3,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 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） 腺胃粘膜散在性出血性潰瘍 # 	<ul style="list-style-type: none"> 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） 皮膚（頸部）の表皮毛包萎縮（散発性脱毛を伴う） # 食道のび慢性角化亢進 #
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚（背部、頭部、頸部及び腹部）のび慢性棘細胞増生 #及び角化亢進 # 皮膚（頸部）の表皮毛包萎縮（散発性脱毛を伴う） # 食道のび慢性角化亢進 # 前胃粘膜のび慢性角化亢進 # 十二指腸の粘膜異型過形成及び増生（限局性、広汎性、び慢性） # 	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚（背部、頭部、頸部及び腹部）のび慢性棘細胞増生 #及び角化亢進 # 前胃粘膜のび慢性角化亢進 # 十二指腸の限局性慢性活動性漿膜炎 # 十二指腸の粘膜異型過形成及び増生（限局性、広汎性、び慢性） #

#：有意差検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

表 40 腫瘍の発生頻度

性別		雄					雌					雌雄 合計
投与群 (ppm)		0	1,000	3,500	7,000	傾向 検定	0	1,000	3,500	7,000	傾向 検定	傾向 検定
検査 動物数		52	52	52	52		51*	52	52	52		
前胃 粘膜	乳頭腫	0	2	3	2		2	1	5	7	b	b
	扁平 上皮癌	0	0	3	1		0	1	0	0		
	乳頭腫 及び癌 の合計	0	2	6	3		2	2	5	7	a	b
十二 指腸	腺腫	0	1	0	2		1	1	5	1		
	癌	0	3	17	23	c	0	1	5	18	c	c
	腺腫 及び癌 の合計	0	4	17	25	c	1	2	10	19	c	c
空腸	癌	0	0	0	1		0	0	0	1		

* : 自己融解した 1 例を評価から除外した。

a : p<0.05、b : p<0.01、c : p<0.001 Peto ら (1980 年) の方法による。

(7) 2 年間発がん性試験 (マウス) ②

ICR マウス (対照群 : 一群雌雄各 104 匹、投与群 : 一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1,000、5,000 及び 12,000 ppm、平均検体摂取量は表 41 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 41 2 年間発がん性試験 (マウス) ②の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	5,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	93.0	502	1,280
	雌	95.5	515	1,280

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 42 に、腫瘍の発生頻度は表 43 に示されている。

腫瘍性病変として、5,000 ppm 以上の雌雄で十二指腸の腺癌、腺腫及び腫瘍の合計の発生頻度が用量依存的に増加、12,000 ppm 群においては、雄で空腸の腺癌、雌で空腸の腺腫及び腺癌の合計の発生頻度に増加が認められた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で十二指腸の粘膜過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm 未満 (雄 : 93.0 mg/kg 体重/日 未満、雌 : 95.5 mg/kg 体重/日 未満) であると考えられた。(参照 47、74、77、78、81)

表 42 2年間発がん性試験（マウス）②で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・眼周囲の脱毛（投与4週）[#] ・RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少、MCV 及び MCH 増加 ・空腸及び回腸の粘膜過形成 ・皮膚の棘細胞増生及び角化亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼周囲の脱毛（投与4週）[#]並びに脱毛[#]及び皮膚刺激性増加[#] ・RBC 減少、MCV 及び MCH 増加 ・空腸粘膜過形成 ・脾臓の髓外造血増加 ・皮膚の角化亢進
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与1週以降） ・脾臓の髓外造血増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・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） ・骨髓線維症 ・骨過形成
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・十二指腸の粘膜過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・十二指腸の粘膜過形成

[#]：有意差検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

表 43 腫瘍の発生頻度

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	1,000	5,000	12,000	0	1,000	5,000	12,000
十二指腸	検査動物数	87	61	67	75	88	63	67	74
	腺癌	0	1	7**	34**	0	0	5*	29**
	腺腫	1	1	2	10**	0	1	3	13**
	腫瘍合計 ^a	1	2	8*	38**	0	1	7**	38**
空腸	検査動物数	94	62	62	64	97	61	66	68
	腺癌	0	1	0	7**	0	0	0	3
	腺腫	0	0	1	1	0	0	0	2
	腫瘍合計 ^b	0	1	1	8	0	1	0	5*

カイ二乗検定又は Fisher の直接検定 *：p<0.05 **：p<0.01

^a：腫瘍性病変（腺癌、腺腫、平滑筋肉腫、リンパ肉腫）が認められた動物数

^b：腫瘍性病変（腺癌、腺腫、リンパ肉腫）が認められた動物数

(8) 2年間発がん性試験（マウス）③

ICR マウス（対照群：一群雌雄各 100 匹、投与群：一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、150、450 及び 1,350 ppm、平均検体摂取量は表 44 参照）投与による 2 年間発がん性試験¹⁰が実施された。

表 44 2年間発がん性試験（マウス）③の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	450 ppm	1,350 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.2	46.7	151
	雌	16.0	51.3	154

¹⁰ 投与期間は、雄が 98 週間、雌が 104 週間であった。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 45 に、消化管腫瘍の発生頻度は表 46 に示されている。

腫瘍性病変として、1,350 ppm 投与群の雌で胃の扁平上皮乳頭腫の発生頻度が増加した。

1,350 ppm 投与群の雌雄で認められた十二指腸及び空回腸の過形成は検体投与による影響と考えられた。

本試験において、1,350 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で胃の角化棘細胞増生等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 450 ppm（雄：46.7 mg/kg 体重/日、雌：51.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 48、74、78、81）

表 45 2 年間発がん性試験（マウス）③で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,350 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1～70 週）[#] ・ 肝絶対及び比重量減少 ・ 十二指腸の粘膜過形成[§] ・ 空腸の絨毛融合[§]、粘膜過形成[§]、粘膜異型性[§]及びパネート細胞過形成[§] ・ 回腸の絨毛融合[§]、粘膜過形成[§]、粘膜異型性[§]及びパネート細胞過形成[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 十二指腸の絨毛過形成及び融合[§] ・ 胃の角化棘細胞増生
450 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はないが投与の影響と判断した。

#：有意差検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。

表 46 消化管腫瘍の発生頻度

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	150	450	1,350	0	150	450	1,350
検査動物数		100	52	52	52	100	52	52	52
十二指腸	腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1
胃	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1	0	0	1	3*
	平滑筋肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0

Fisher 検定 *：p<0.05

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、200、800 及び 3,600 ppm、平均検体摂取量は表 47 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代親動物は 1 回の出産後（児動物：F_{1a}）、2 週間休息後、再び交配、

出産させた（児動物：F_{1b}）。F_{1b}を F₁世代の親動物とし、P 世代と同様 2 回交配、出産させた（児動物：F_{2a}、F_{2b}）。混餌による検体投与は P 世代、F₁世代とも親動物が 2 回目の出産による児動物を離乳するまで行われた。

表 47 2 世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与量		200 ppm	800 ppm	3,600 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P	雄	14.4	59.1	263
		雌	18.1	73.2	315
	F _{1b}	雄	22.0	90.6	421
		雌	23.4	94.8	434

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

本試験において、親動物では 3,600 ppm 投与群の雌雄で、児動物では 3,600 ppm で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物で 800 ppm (P 雄：59.1 mg/kg 体重/日、P 雌：73.2 mg/kg 体重/日、F₁雄：90.6 mg/kg 体重/日、F₁雌：94.8 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 49、74、78、81)

表 48 2 世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F ₁		親：F _{1b} 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,600 ppm	・体重増加抑制 (生育期間：投与1週以降)	3,600 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	800 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物(a)	3,600 ppm	・体重増加抑制		・体重増加抑制	
	800 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物(b)	3,600 ppm	・体重増加抑制		・体重増加抑制	
	800 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 2 世代繁殖試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,500 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 49 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 49 2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	18.9	112	370
		雌	22.5	133	436
	F ₁ 世代	雄	25.2	150	520
		雌	28.4	168	565

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

本試験において、親動物では□1,500 ppm 以上投与群の雌雄で前胃の角化亢進等が認められ、児動物では 1,500 ppm 以上で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物で 250 ppm (P 雄 : 18.9 mg/kg 体重/日、P 雌 : 22.5 mg/kg 体重/日、F₁雄 : 25.2 mg/kg 体重/日、F₁雌 : 28.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 50、74、78、81)

表 50 2 世代繁殖試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動物	5,000 ppm	・体重増加抑制 (投与 1 日) ・腎尿細管好塩基性細胞巢 #	・体重増加抑制 (投与 1 日) 及び摂餌量減少	・体重増加抑制 及び摂餌量減少
	1,500 ppm 以上	・前胃の角化亢進 #	・前胃の角化亢進 #	・前胃の角化亢進 # ・食道の角化亢進 #
	250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	5,000 ppm			・体重増加抑制
	1,500 ppm 以上	・体重増加抑制		1,500 ppm 以下 毒性所見なし
	250 ppm	毒性所見なし		

: 有意差検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

(3) 発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6~19 日に強制経口（原体 : 0、10、60 及び 360 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%Tween80 添加 0.7%CMC 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 51 に示されている。

母動物では 360 mg/kg 体重/日投与群で 3 匹が死亡し、60 mg/kg 体重/日以上投与群でラッセル音（異常呼吸音）及び体重増加抑制が認められた。

胎児では 360 mg/kg 体重/日投与群で索状尾及び側脳室の軽度拡張が各 1 例、

60 mg/kg 体重/日以上投与群で無顎症、腎盂拡張、肝臓の分葉異常及び心血管の変位が各 1 例に認められたが、いずれも偶発的であり、検体投与による影響とは考えられなかった。また、骨格検査では頭骨、肋骨、椎骨、恥骨又は坐骨に種々の変異が観察されたが発生頻度に用量相関性は認められず、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、60 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が認められ、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 10 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量 360 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 51、74、78、81)

表 51 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
360 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（妊娠 12 及び 17 日） ・流涎過多、鼻孔からの着色液分泌、自発運動の低下、軟便又は液状便、呼吸困難 	360 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
60 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（妊娠 6～20 日）^a ・ラッセル音[§] 	
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

§：60 mg/kg 体重/日投与群では有意差は認められなかったが、投与の影響と判断した。

^a：360 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6～15 日以降

(4) 発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、150、550 及び 2,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 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 52 に示されている。

母動物では 2,000 mg/kg 体重/日投与群で軟便、被毛の汚れ及び肛門周囲の汚れが観察され、同群の 1 匹が妊娠 16 日に死亡した。550 mg/kg 体重/日以上投与群において、体重増加抑制、摂餌量減少及び妊娠子宮重量減少が認められた。

胎児では 2,000 mg/kg 体重/日投与群で体重が低下した。550 mg/kg 体重/日以上投与群では、対照群に比べ小型胎児（3 g 未満又は同腹児平均より 0.5 g 下回る胎児）の出現頻度が有意に増加した。550 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で頭蓋骨、胸骨分節、恥骨、中手骨及び中足骨の骨化遅延が認められた。

本試験において、550 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重増加抑制等が、胎児に骨化遅延の増加等が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児とも 150 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 52、74、78、81)

表 52 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
2,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡[§]（1例、妊娠16日、胃粘膜の多発性出血性潰瘍形成） ・軟便（妊娠7日以降）、被毛の汚れ（妊娠6日以降）及び肛門周囲の汚れ（妊娠8日以降） 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・無尾、鎖肛(1例)[§] ・異所性精巣、尿管欠損(1例)[§] ・肝臓の変色/淡色化 ・片側性小眼球症(1例)[§] ・椎骨、肋骨又は第3、4、5胸骨分節又は剣状突起未骨化
550 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（妊娠17日以降）[†]及び摂餌量減少（妊娠7～9日）[‡] ・妊娠子宮重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・小型化[#] ・大泉門拡張、骨化遅延（上後頭骨、頭頂骨、頭頂間骨、側頭骨鱗部、恥骨） ・未骨化（第1～4胸骨分節、中手骨、両側性第5中足骨）
150 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差はないが投与の影響と判断した。

[#]：体重3g未満又は同腹児の平均体重より0.5g下回る個体をいう。

[†]：2,000 mg/kg 体重/日投与群では妊娠8～11日に体重減少が認められた。

[‡]：2,000 mg/kg 体重/日投与群では妊娠7～9日以降

(5) 発生毒性試験（ラット）③

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、20、100 及び 800 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tween80 添加 0.7%CMC 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、800 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制（妊娠 6～7 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 6～8 及び 15～17 日）が認められた。

胎児では、検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 800 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 53、74、78、81）

(6) 発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 14 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、10、40 及び 160 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 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 53 に示されている。

母動物では 160 mg/kg 体重/日投与群で軟便、排便量の減少又は無排便等が認められ、着床後胚吸収が増加した。40 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では 40 mg/kg 体重/日以上投与群において尾椎などの骨化遅延等が認められ、第 13 肋骨（腰肋）等の発現が対照群に比べ有意に増加した。なお、160

mg/kg 体重/日投与群の2母体の胎児3例で胃壁肥厚が観察された。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも10 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照54、74、77、78、81)

表53 発生毒性試験(ウサギ)①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
160 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便、排便量減少又は無排便 ・体重減少(妊娠8~11日)及び摂餌量低下(妊娠7~10日以降) ・着床後胚損失率増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・小型化[§] ・長骨骨端不完全骨化
40 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(妊娠7~19日)[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・仙椎前椎骨数27を伴う第13肋骨、骨化した尾椎、両側性第13肋骨、第1~4胸骨分節の不完全不整骨化
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 40 mg/kg 体重/日投与群では有意差は認められなかったが、投与の影響と判断した。

[§] : 体重30g未満の低体重児の出現頻度

(7) 発生毒性試験(ウサギ)②

NZW ウサギ(一群雌20匹)の妊娠6~28日に強制経口(原体:0、10、20及び60 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%Tween80添加0.7%CMC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54に示されている。

60 mg/kg 体重/日投与群で1例が死亡した。流産又は早産が20 mg/kg 体重/日投与群を除く各群に散見されたが、用量に依存した変化ではなかった。

母動物では20 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少/増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では20 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重等が認められた。また、水頭症が20 mg/kg 体重/日以上投与群で認められ、60 mg/kg 体重/日投与群で有意差が認められた。

本試験における無毒性量は母動物、胎児ともに10 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照55、74、78、81)

表 54 発生毒性試験（ウサギ）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
60 mg/kg 体重/日	・死亡（1例） [§] （妊娠 27 日）	・ドーム頭（2例） [§] ・胃不完全拡張 ・泉門拡大
20 mg/kg 体重/日以上	・体重減少（妊娠 6～9）/増加抑制（妊娠 9～12 日以降）及び 摂餌量減少（妊娠 6 日以降）	・低体重 [§] ・泉門不正 [†] ・水頭症（側脳室拡張） [†]
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差はないが投与の影響と判断した。

[†]：20 mg/kg 体重/日投与群では有意差は認められなかったが、投与の影響と判断した。

（8）発生毒性試験（ウサギ）（パルス投与）

発生毒性試験（ウサギ）② [12. (7)] において水頭症が認められたことから、NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠期間中の器官形成期の各 3 日間（妊娠 7～9 日、10～12 日、13～15 日又は 16～18 日）に強制経口投与（原体：60 mg/kg 体重/日、溶媒：Tween80 添加 0.7%CMC 溶液）し、パルス投与による水頭症の再現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 55 に示されている。

母動物ではそれぞれの投与期間中に摂餌量の減少が認められたが、投与終了後には対照群と差はなかった。体重推移についても 16～18 日投与群で投与期間中に増加抑制がみられた以外にはほとんど変化はなかった。

胎児の水頭症は妊娠 10～12 日投与群及び妊娠 16～18 日投与群で各 1 例認められた。妊娠 13～15 日投与群の胎児で泉門不正が増加した。側脳室拡張は、妊娠 13～15 日投与群で 1 例（右側脳室拡張）認められた。本試験では、胃の異常又は口蓋裂は認められなかった。（参照 56、74、78、81）

表 55 発生毒性試験（ウサギ）（パルス投与）で認められた毒性所見

投与期間	妊娠 7～9 日	妊娠 10～12 日	妊娠 13～15 日	妊娠 16～18 日
親動物	・死亡（1例） [§] ・流産（1例） [§] ・体重増加抑制及び摂餌量減少	・流産（1例） [§] ・体重増加抑制及び摂餌量減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少
胎児	毒性所見なし	毒性所見なし	・泉門不正	毒性所見なし

[§]：有意差はないが投与の影響と判断した。

先の発生毒性試験（ウサギ）② [12. (7)]（妊娠 6～28 日の投与）で観察された水頭症を確認する目的で、妊娠 7 から 18 日までの期間を 4 期に分けて 3 日間投与する短期間の投与試験が計画された。この試験では妊娠 6～28 日投与の最高用量である 60 mg/kg 体重を投与しているが、水頭症の再現性を確認し、その臨界期を特定するためにはさらに高用量を設定することが望まれることから、

食品安全委員会は、本試験からは胎児に対する影響（奇形発現の臨界期、再現性等）は確認されないと判断した。

13. 遺伝毒性試験

ホルペット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（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）及びヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウス十二指腸陰窩細胞を用いたコメット試験、マウスの骨髄細胞及び十二指腸細胞を用いた小核試験、ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験、マウススポット試験並びにラット優性致死試験が実施された。

結果は表 56 に示されている。

細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣由来（CHO）細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系非存在下及び存在下で陽性の結果が得られた。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験の結果は陰性であったが、処理濃度が十分ではなかったと考えられた。*In vivo* 試験については、発がん標的臓器であるマウス十二指腸陰窩細胞を用いたコメット試験が行われ、十二指腸において腫瘍性病変として腺癌、腺腫及び腫瘍がみられた 5,000 ppm（雄：502 mg/kg 体重/日、雌：515 mg/kg 体重/日）を 4 倍近く上回る 2,000 mg/kg 体重/日の限界用量まで投与されたが、陰性の結果が得られている。他の *in vivo* 試験においても結果は全て陰性であった。

食品安全委員会は、これらを総合的に判断し、ホルペットは *in vitro* においては遺伝毒性を示すが、発がん標的臓器を含め、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断した。（参照 57～67、74、78、81、84）

表 56 遺伝毒性試験概要（原体）

	試験	対象	投与量・処理濃度	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	本試験 1.81～300 µg/プレート (-S9) 8.40～500 µg/プレート (+S9) 追試験 0.653～300 µg/プレート (-S9) 8.40～500 µg/プレート (+S9)	陽性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	2.5～200 µg/プレート (+/-S9)	陽性
	復帰突然変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	2.5～250 µg ^a /プレート (+/-S9) 2.5～250 µg ^b /プレート (+/-S9)	陽性
	遺伝子突然変異試験 (<i>Hprt</i> 遺伝子座)	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79)	0.125～2 µg/mL (-S9) 3.13～50 µg/mL (+S9)	陰性

試験	対象	投与量・処理濃度	結果	
染色体異常試験①	チャイニーズハムスタ 一卵巣由来細胞 (CHO)	0.08~0.75 µg/mL (-S9、10 時間処理)	陽性	
		0.08~0.75 µg/mL (-S9、20 時間処理)		
染色体異常試験②	ヒト末消血リンパ球	0.8~7.7µg/mL (+S9、10 時間処理)	陽性	
		2.5~25.0 µg/mL (+S9、20 時間処理)		
<i>in vivo</i>	染色体異常試験①	1.0~3.0 µg/mL (+/-S9 で 2 時間処理後、-S9 で 22 時間処理)	判定不能	
	染色体異常試験②	3.0~5.0 µg/mL (+/-S9、2 時間処理)		
	コメット試験	ICR マウス (十二指腸陰窩細胞) (一群雌 8 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (強制経口投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	10、50、250 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (250 mg/kg 群：投与 24、48 及び 72 時間後に採取、10 及び 50 mg/kg 群：投与 24 時間後に採取)	陰性
		ICR マウス (十二指腸細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (1 日 1 回、5 日間連続強制経口投 与)	陰性
	染色体異常試験	SD ラット (骨髓細胞) (一群雌雄各 4 匹)	150、500、1,500、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	マウス スポット 試験	雄：T 系統マウス 雌：C57Bl/6 マウス (一群雌約 140 匹)	100、1,500、5,000 ppm (4 日間混餌投与)	陰性
優性致死 試験	Osborne-Mendel ラット (一群雄 20 匹)	50、100、200 mg/kg 体重/日 (1 日 1 回、5 日間連続強制経口投 与)	陰性	

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

a：ホルペット中の原体混在物 A は 50 ppm 未満

b：ホルペット中の原体混在物 A は 2,200 ppm

ホルペットの原体混在物 A を用いた復帰突然変異試験が実施された。
結果は表 57 に示されているとおり、陽性であった。(参照 59、81)

表 57 遺伝毒性試験概要 (原体混在物 A)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	10~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陽性

14. その他の試験

(1) 十二指腸への影響検討試験 (マウス)

①マウス-1

ICR マウス (一群雄 30 匹) にホルペットを 21 日間混餌 (原体: 0 及び 5,000 ppm、5,000 ppm 投与群の平均検体摂取量は 781 mg/kg 体重/日) 投与し、投与終了後に十二指腸を採取して、CDK 及び PCNA 分析並びに病理組織学的検査が実施された。

5,000 ppm 投与群では、体重増加抑制が認められた。5,000 ppm 投与群の CDK 及び PCNA 活性は、十二指腸全体では変化は認められなかったが、十二指腸粘膜上皮の CDK 及び PCNA 活性は対照群の約 2 倍の有意な増加が認められた。また、胆管開口部、胃、空腸、回腸及び筋の病理組織学的検査では、十二指腸の陰窩腺過形成及び絨毛上皮細胞肥大並びに空腸の絨毛上皮細胞肥大が認められた。(参照 68、81)

②マウス-2

ICR マウス (一群雄 51 匹¹¹⁾) に、ホルペット (原体: 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 58 参照) 又は原体混在物 A (11 及び 111 ppm、平均検体摂取量は表 58 参照) を 28 日間混餌投与して、上部消化管の CDK 及び PCNA 分析並びに病理組織学的検査が実施された。

表 58 十二指腸への影響検討試験②マウス-2 の平均検体摂取量

検体	ホルペット	原体混在物 A	
投与群	5,000 ppm	11 ppm	111 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	692	2	16

ホルペット投与群では、死亡 (1 例) 及び体重増加抑制が認められた。ホルペット投与群では、十二指腸全体 (上部 2.5 cm 及び下部 3.5 cm) で、対照群に比べ約 2 倍 (有意差あり) の CDK 活性増加が認められた。また、病理組織学的検査ではホルペット投与群で十二指腸全体 (上部及び下部) に絨毛上皮細胞肥大及び十二指腸上部に陰窩腺過形成が認められた。十二指腸における PCNA 陽性細胞は、対照群を含む全群に認められたが、ホルペット投与群のみに中等度の陽性細胞が認められ、CDK 活性増加と一致した結果が得られた。原体混在物 A 投与群では、検体投与による影響は認められなかった。(参照 69、81)

③マウス-3

ICR マウス (一群雄 132 匹、陽性対照は 66 匹) に、ホルペット (原体:

¹¹ 各群 6 匹が病理組織学的検査、45 匹が PCNA 分析に供された。

5,000 ppm、平均検体摂取量は表 59 参照)、原体混在物 A 含有ホルペット (原体 5,000 ppm に原体混在物 A を 11 ppm 添加、平均検体摂取量は表 59 参照) 又は原体混在物 A (11 ppm、平均検体摂取量は表 59 参照) を混餌投与し、さらに 28 日間回復期間を設け、ホルペット及び原体混在物 A の十二指腸への影響が検討された。陽性対照群には、0.4 %過酸化水素が飲水投与された。

表 59 十二指腸への影響検討試験③マウス-3 の平均検体摂取量

検体	ホルペット	原体混在物 A 含有ホルペット	原体混在物 A
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	717	ホルペット : 679 原体混在物 A : 1.5	1.6

陽性対照群で 1 例、原体混在物 A 含有ホルペット投与群で 3 例の死亡が観察された。陽性対照群で、体重増加抑制が認められた。十二指腸の病理組織学的検査では、陽性対照群、ホルペット投与群及び原体混在物 A 含有ホルペット投与群で、十二指腸上部 2.5 cm の絨毛上皮細胞肥大が認められ、ホルペット投与群及び原体混在物 A 含有ホルペット投与群で、十二指腸下部の絨毛上皮細胞肥大が認められた。PCNA の免疫染色は、試験群の間に明確な差は認められなかった。回復期間終了後は、検体投与に関連する病理組織学的変化及び PCNA 染色性の変化は認められなかった。

投与期間終了後のタンパク質及び非タンパク性チオール濃度は、ホルペット投与群及び原体混在物 A 含有ホルペット投与群の十二指腸全体で増加が認められた。回復期間後には対照群との差は認められなかった。原体混在物 A 投与群ではこの評価項目に影響は認められなかった。

投与期間終了後、ホルペット投与群、原体混在物 A 含有ホルペット投与群及び陽性対照群のいずれも十二指腸の上部 2.5 cm 部分の CDK 濃度が増加した。28 日間の回復期間の後、投与群及び対照群の CDK 濃度に顕著な差は認められなかった。

投与期間終了後の PCNA 濃度測定の結果、ホルペット投与群及び原体混在物 A 含有ホルペット投与群で十二指腸の上部 2.5 cm 部分で PCNA 濃度の顕著な増加がみられ、CDK の反応が確認された。しかし、十二指腸下部 3.5 cm でも PCNA 濃度が増加し、細胞増殖を示した。この所見は CDK の反応と一致しなかった。また、28 日の回復期間後には PCNA 濃度に対する検体投与の影響は認められなかった。原体混在物 A 投与群では十二指腸の PCNA 濃度に関して明瞭な影響は認められなかった。(参照 70、81)

④マウス-4

ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) を用いて、ホルペットを 28 日間混餌 (原体 :

0、150、450 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 60 参照) 投与して、最終投与終了 1 日後に BrdU を単回腹腔内投与後と殺し、十二指腸増殖性変化が検討された。

表 60 十二指腸への影響検討試験④マウス-4 の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	450 ppm	5,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	22.5	69.3	686
	雌	29.0	82.1	826

各投与群で認められた毒性所見は表 61 に示されている。

BrdU 免疫染色の結果、陰窩当たりの平均 BrdU 標識細胞数は 5,000 ppm 投与群の雌雄で有意に増加し、陰窩当たりの平均総陰窩細胞数は 5,000 ppm 投与群の雄及び 450 ppm 以上投与群の雌で増加が認められた。

十二指腸陰窩細胞の BrdU 標識率は、対照群及びホルペット投与群の間で差が認められなかったが、これは、用いたマウスが若齢であったために S 期細胞が高率であったことに起因すると考えられた。(参照 71、81)

表 61 十二指腸への影響検討試験④マウス-4 で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・十二指腸陰窩細胞過形成、絨毛高減少、絨毛固有層の炎症細胞の増加 ・BrdU 標識細胞数/陰窩及び陰窩細胞数/陰窩の増加 ・十二指腸絨毛高/陰窩高比の減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・十二指腸絨毛高減少、絨毛癒着 ・空腸陰窩細胞過形成 ・BrdU 標識細胞数/陰窩の増加 ・十二指腸絨毛高/陰窩高比の減少
450 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・十二指腸絨毛癒着 	<ul style="list-style-type: none"> ・十二指腸陰窩細胞過形成 ・陰窩細胞数/陰窩増加
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 腫瘍発生メカニズム解明試験 (ラット及びマウスの比較試験)

ホルペットの発がん性試験 [11. (4)~(8)] において、マウスでは発がん性が認められた一方で、ラットでは発がん性が認められなかった。

マウス十二指腸における腫瘍発生メカニズムの解明を目的として、雄ラット及び雄マウスを用いたホルペットの生化学的影響に関する比較試験 (①~⑧) が実施された。

①肝及び消化管各部位における脂質過酸化に対するホルペットの影響

②肝及び消化管各部位におけるグルタチオン (GSH) ペルオキシダーゼ活性に対するホルペットの影響

- ③血液、肝及び消化管各部位における GSH 濃度に対するホルペットの影響
- ④肝及び消化管各部位における基質 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンへの GST 活性に対するホルペットの影響
- ⑤肝及び消化管各部位におけるモノオキシゲナーゼ酵素系に対するホルペットの影響
- ⑥消化管内の pH 測定
- ⑦消化管各部位の粘膜 DNA への^[3H]チミジンの取り込み
- ⑧肝及び消化管各部位の GSH 濃度に対するホルペットの影響：単回胃内投与試験

①～⑦ではラット及びマウスとも 21 日間混餌（原体：0、50 及び 5,000 ppm）投与により実施された。平均検体摂取量は、50 及び 5,000 ppm 投与群のラットで約 3 及び 300 mg/kg 体重/日、マウスで約 7 及び 700 mg/kg 体重/日であった。

① 肝及び消化管各部位における脂質過酸化に対する影響

SD ラット（一群雄 8 匹）及び ICR マウス（一群雄 8 匹）を用いた 21 日間混餌（原体：0、50 及び 5,000 ppm）投与後の肝並びに消化管各部位を用いて、組織中のミクロソームタンパク量、粘膜細胞の脂質過酸化状態の指標であるマロンジアルデヒド濃度、平均体重及び各臓器の平均重量が測定された。

結果は表 62～64 に示されている。

ミクロソームタンパク量は対照群と投与群でラット及びマウスとも差が認められなかったが、ホルペット投与群の動物ではマロンジアルデヒド濃度は対照群に対し十二指腸で減少した。臓器重量に関しては、5,000 ppm 投与群のラットで肝絶対重量減少、十二指腸絶対重量増加が認められ、5,000 ppm 投与群のマウスで胃及び十二指腸絶対重量増加が認められた。（参照 72、73、81）

表 62 ミクロソームタンパク量

投与群	ラット					マウス				
	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸
50 ppm	96	88	109	114	95	94	91	152	131	105
5,000 ppm	102	111	131*	105	104	97	87	145**	113**	103

注) 対照群の値を 100 とした比率 (%) で示した。

Williams t 検定 * : p<0.05 ** : p<0.01

表 63 マロンジアルデヒド濃度

投与群	ラット					マウス				
	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸
50 ppm	94	78	60	65	108	78	90	83	78	101
5,000 ppm	98	67	30*	74	80	110	81**	44*	72	92

注) 対照群の値を 100 とした比率 (%) で示した。

Williams t 検定 *: p<0.05 ** : p<0.01

表 64 体重及び臓器絶対重量

投与群	ラット						マウス					
	体重	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	体重	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸
50 ppm	102	104	107	104	107	98	98	100	113	100	82	92
5,000 ppm	91	87*	107	139*	128	91	95	93	125*	120	131*	100

注) 対照群の値を 100 とした比率 (%) で示した。

Williams t 検定 *: p<0.05

② 肝及び消化管各部位における GSH ペルオキシダーゼ活性に対する影響

SD ラット (一群雄 8 匹) 及び ICR マウス (一群雄 8 匹) を用いた 21 日間混餌 (原体: 0、50 及び 5,000 ppm) 投与後の肝臓及び消化管各部位を用いて、組織中のタンパク量及び粘膜細胞中の GSH ペルオキシダーゼの活性が測定された。

結果は表 65 に示されている。

ラットでは、総 GSH ペルオキシダーゼ活性 (主としてセレン (Se) 依存性) に対する影響は認められなかった。5,000 ppm 投与群の Se 依存性 GSH ペルオキシダーゼ活性が胃で低下し、同群で Se 非依存性 GSH ペルオキシダーゼ活性が十二指腸及び空腸で上昇した。マウスでは、5,000 ppm 投与群の Se 非依存性 GSH ペルオキシダーゼ活性が空腸及び回腸で上昇したため、回腸では総 GSH ペルオキシダーゼ活性の上昇が認められた。(参照 72、73、81)

表 65 GSH ペルオキシダーゼ活性

		ラット					マウス				
		肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸
50 ppm	Se 依存性	94	81	106	97	99	99	101	97	99	88
	Se 非依存性	70	364	78	167	7	111	83	100	500	0
	合計	89	87	106	100	95	104	93	94	100	88
5,000 ppm	Se 依存性	98	78*	86	89	101	92	162	103	94	112
	Se 非依存性	65	307	411*	1,120*	264	121	74	308	1,770*	1,070*
	合計	93	85	118	114	109	104	127	110	107	130*

注) 対照群を 100 とした比率 (%) で示した。

Williams t 検定 *: p<0.05

③ 血液、肝及び消化管各部位における GSH 濃度に対する影響

SD ラット（一群雄 8 匹）及び ICR マウス（一群雄 8 匹）を用いた 21 日間混餌（原体：0、50 及び 5,000 ppm）投与後の血液、肝臓及び消化管各部位を用いて、組織中の非タンパク性チオール（主として GSH）濃度が測定された。

GSH 濃度は表 66 に示されている。

ラットでは、5,000 ppm 投与群で胃の組織中 GSH 濃度は減少し、十二指腸、空腸及び回腸の組織中 GSH 濃度は増加した。

マウスでは、5,000 ppm 投与群で肝の組織中 GSH 濃度は減少し、十二指腸、空腸及び回腸の組織中 GSH 濃度は増加した。（参照 72、73、81）

表 66 GSH 濃度

投与群	ラット						マウス					
	血液	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	血液	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸
50 ppm	96	99	93	116**	108	96	116	98	96	117	109	93
5,000 ppm	111	98	76**	218**	216**	152**	94	75**	102	261**	272**	199**

注) 対照群を 100 とした比率 (%) で示した。

Williams t 検定 ** : p<0.01

④ 肝及び消化管各部位における GST 活性に対する影響

SD ラット（一群雄 8 匹）及び ICR マウス（一群雄 8 匹）を用いた 21 日間混餌（原体：0、50 及び 5,000 ppm）投与後の肝臓及び消化管各部位において、組織中タンパク質量、組織重量が測定された。また、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンにより生成した S-(2,4)-ジニトロフェニルを指標として、GST の活性が測定された。

結果は表 67 に示されている。

ラットでは、5,000 ppm 投与群の肝臓、胃、十二指腸、空腸及び回腸で増加し、マウスでは、胃、十二指腸、空腸及び回腸で増加が認められた。（参照 72、73、81）

表 67 GST 活性

投与群	ラット					マウス				
	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸
50 ppm	111	113	95	108	97	110	99	131	115	108
5,000 ppm	121**	128**	563**	448**	155**	119	147**	317**	466**	224**
	(122**)	-	(590**)	(440**)	(147**)	-	(143**)	(304**)	(502**)	(213**)

注) 対照群を 100 とした比率 (%) で示した。() は各組織中の総活性で、対照群を 100 とした比率 (%)

Williams t 検定 ** : p<0.01

⑤ 肝及び消化管各部位におけるモノオキシゲナーゼ酵素系に対する影響

SD ラット（一群雄 16 匹）及び ICR マウス（一群雄 80 匹）を用いた 21 日間混餌（原体：0、50 及び 5,000 ppm）投与後の肝臓、胃、十二指腸、空腸及び回腸を用いて、組織中タンパク質量、P450、AH 及び ECOD 活性が測定された。

P450 については、ラット及びマウスとも肝臓以外の組織では測定方法の感度が低く定量できなかつた。肝臓では対照群との間に差は認められなかつた。

ラットの AH 活性については肝臓のみ、ECOD 活性については肝臓及び空腸で測定されたが、検体投与による影響は認められなかつた。それ以外の組織では検出限界未満であった。マウスの AH 及び ECOD 活性は、胃及び空腸以外の組織で測定可能で、5,000 ppm 投与群における十二指腸及び空腸で AH 及び ECOD 活性の増加が認められた一方、肝ミクロソームの AH 活性は有意に低かつた。

ラットでは検体投与によるモノオキシゲナーゼ酵素系への影響は認められなかつたのに対し、マウスでは検体投与による十二指腸及び空腸由来の粘膜細胞におけるミクロソーム酸化酵素活性の上昇が示唆された。（参照 72、73、81）

⑥ 消化管内の pH 測定

SD ラット（一群雄 12 匹）及び ICR マウス（一群雄 12 匹）を用いた 21 日間混餌（原体：0、50 及び 5,000 ppm）投与後、投与 21 日後に消化管各部位を用いて、内部 pH が測定された。

消化管内の pH は表 68 に示されている。

ラットの 5,000 ppm 投与群における空腸、マウスの 5,000 ppm 投与群における十二指腸及び空腸の pH は、有意に低下した。（参照 72、73、81）

表 68 消化管内の pH

投与群	ラット				マウス			
	胃	十二指腸	空腸	回腸	胃	十二指腸	空腸	回腸
0 ppm	4.17	6.05	6.62	7.24	4.07	6.39	7.17	8.03
50 ppm	4.01	6.15	6.60	7.27	4.32	6.38	7.28	8.21
5,000 ppm	3.77	6.17	6.47**	7.22	3.69	6.08*	6.84**	8.00

Williams t 検定 * : p<0.05, ** : p<0.01

⑦ 消化管各部位の粘膜 DNA への³Hチミジンの取り込み

SD ラット（一群雄 6 匹）及び ICR マウス（一群雄 6 匹）に 21 日間混餌（原体：0、50 及び 5,000 ppm）投与した後、投与 21 日後に³Hチミジンを腹腔内

投与し、投与 1、3 及び 6 時間後の肝、胃、十二指腸、空腸及び回腸を採取して（各群 2 匹）、消化管各部位の³H]チミジンの取り込みが測定された。

投与 6 時間後の消化管各部位の粘膜における³H]チミジンの取り込みは表 69 及び 70 に示されている。

対照群では、投与 1 及び 3 時間後の³H]チミジンの取り込みが、肝臓及び胃で少なく、下部消化管で高かったことから、正常な生理条件下において下部消化管の細胞回転率が高いことが考えられた。検体投与による消化管各部位への³H]チミジンの取り込みに影響は認められなかった。（参照 72、73、81）

表 69 投与 6 時間後の消化管各部位の粘膜 DNA における³H]チミジンの取り込み (dpm/μgDNA)

投与群	ラット					マウス				
	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓
0 ppm	230	468	489	616	34.7	561	1,300	866	1,860	31
50 ppm	131	522	596	494	25.6	487	1,240	643	1,360	23
5,000 ppm	147	222	447	431	22.8	431	1,340	637	1,190	21

表 70 投与 6 時間後の消化管各部位の粘膜 DNA における³H]チミジンの取り込み比

投与群	ラット					マウス				
	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓
0 ppm	6.6	13.4	14.0	17.7	1	18.0	42.1	27.9	60.0	1
50 ppm	3.8	15.0	17.2	14.2	0.7	15.7	39.9	20.7	43.9	0.7
5,000 ppm	4.2	6.4	12.9	12.4	0.7	13.9	43.3	20.5	38.3	0.7

注) ラット及びマウスそれぞれで、対照群 (0 ppm) の肝の数値を 1 として示したものの。

⑧ 肝及び消化管各部位の GSH 濃度に対する影響：単回胃内投与試験

SD ラット（一群雄 15 匹）及び ICR マウス（一群雄 30 匹）に非標識ホルペットを単回経口投与（マウス、ラットとも 0、7.6、72 及び 668 mg/kg 体重¹²⁾）した後、投与 0.5、1、2、6 及び 24 時間後における肝臓及び消化管各部位の GSH 濃度が測定された。また、陽性対照として、組織の GSH を欠乏させる薬剤であるジエチルマレイン酸 (DEMA) 600 mg/kg 体重投与群が設けられた。

肝臓及び消化管各部位における投与 24 時間後の GSH 濃度は表 71 に示されている。

ラットでは 668 mg/kg 体重投与群の肝臓で投与 24 時間後に GSH 濃度の減少が認められた。十二指腸では 72 及び 668 mg/kg 体重投与群で投与直後に GSH 濃度が減少し、投与 6 及び 24 時間後には増加が認められた。空腸では全投与群

¹²⁾ それぞれ、ラットにホルペットを 0、50、500 及び 5,000 ppm で混餌投与した場合の、ホルペット一日検体摂取量に相当する量。

で投与 1 時間後まで GSH 濃度は減少し、投与 6 及び 12 時間後に 72 並びに 668 mg/kg 体重投与群で有意な増加が認められた。回腸では GSH 濃度の減少は認められなかったが、投与 6 及び 24 時間後には GSH 濃度の増加が認められた。

マウスでは 668 mg/kg 体重/日投与群の肝臓でホルペット投与 24 時間後に GSH 濃度が減少した。十二指腸及び空腸では 72 及び 668 mg/kg 体重投与群で、回腸では 668 mg/kg 体重投与群で、投与直後には GSH 濃度が減少し、6 及び 24 時間後には上昇が認められた。(参照 72、73、81)

表 71 投与 24 時間後における GSH 濃度

投与量 (mg/kg 体重)	ラット					マウス				
	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓
7.6	89	100	96	98	105	101	102	103	92	105
72	95	129**	113*	106	108	101	130*	122*	110	86
668	103	164**	154**	177**	64**	92	178**	205**	157**	58**
陽性対照 (DEMA)	102	113	129*	101	50*	121	148**	116	120	84*

注) それぞれ対照群の GSH 濃度を 100 とした数値で示した。
Student t 及び Williams t 検定 * : p<0.05、** : p<0.01

(3) マウスにおける十二指腸腺腫及び腺癌発現頻度増加の発生機序についての考察

その他の試験 [14. (2)] から、GSH がホルペットの分解及び無毒化に関与している可能性が示された。ラット及びマウスの種差については明確にならなかったが、腫瘍の発生機序については、ホルペットを高用量で投与した場合は、十二指腸に到達したホルペット又は代謝物が、グルタチオン及び他のチオール基を枯渇させることにより小腸絨毛上皮細胞に損傷を与え、先端部分からの脱落及び絨毛の短縮を促進し、陰窩細胞の増殖及び幹細胞の過形成を増加させ、継続的な過形成が DNA 修復能を上回った結果、形質転換細胞の発現頻度が増大し、その中の自然発生性の DNA 損傷を有する細胞が、十二指腸の腺腫及び癌の発生頻度の増加を引き起こすと考えられている。食品安全委員会はこの考察を支持する。(参照 86)

(4) ホルペットの腸内微生物叢に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

ホルペットのウサギの腸内微生物叢における代表的な嫌氣的細菌 (*Bacteroides* sp. 及び *Enterococcus faecalis*) 及び酵母 (*Candida albicans*) における MIC が測定された。

Bacteroides sp.、*Enterococcus faecalis* 及び *Candida albicans* の MIC は、それぞれ 20~50、50~500 及び 5 µg/mL であった。(参照 89)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ホルペット」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識されたホルペットのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたホルペットの雄ラットの吸収率は、少なくとも 89%であった。投与後 48 時間で尿及び糞中へ 92.3%¹⁴C-TAR~97.0%¹⁴C-TAR が排泄され、主に尿中に排泄された。

¹⁴C で標識されたホルペットの畜産動物（ヤギ）を用いた動物体内運命試験の結果、肝臓、腎臓及び乳汁中に未変化のホルペットは認められず、10%TRR を超えて認められた成分は、代謝物 C 並びに C、D 及び E の混合物であった。

¹⁴C で標識されたホルペットを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能中には未変化のホルペットが認められたほか、代謝物 B、C、D 及び D の抱合体が 10%TRR を超えて認められた。

ホルペット及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ホルペットの最大残留値は、ぶどうの 4.75 mg/kg、代謝物 B の最大残留値は、ぶどうの 0.29 mg/kg であった。

各種毒性試験の結果から、ホルペット投与による影響は、主に消化管（前胃角化亢進：ラット、十二指腸粘膜過形成：マウス）に認められた。神経毒性及び繁殖能に対する影響は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、十二指腸腺腫及び腺癌の発生頻度の増加が認められたが、遺伝毒性試験の結果を総合的に勘案した結果、ホルペットは *in vitro* では遺伝毒性を示すが、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられ、腫瘍発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ウサギを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性の認められる用量で水頭症（側脳室拡張）及び胃の異常が認められたが、母動物に毒性が発現しない用量では胎児に影響は認められなかった。生殖発生毒性に関する無毒性量は 10 mg/kg 体重/日であった。ラットを用いた発生毒性試験においては催奇形性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として代謝物 B、C、D 及び D の抱合体が認められたが、代謝物 B、C 及び D はラットにおいても検出されることから、農産物中の暴露評価対象物質をホルペット（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 72 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 73 に示されている。

ラットにおいて 90 日間亜急性毒性試験①で無毒性量が設定できなかったが、より低い用量で長期間実施された 2 年間慢性毒性試験及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で無毒性量が得られている。マウスにおいて 2 年間発がん性試験①及び②で無毒性量が設定できなかったが、より低い用量で実施された 2 年間発がん性

試験③で無毒性量が得られている。イヌにおいて 90 日亜急性毒性試験で無毒性量が設定できなかったが、より低い用量で実施された 1 年間慢性毒性試験②で無毒性量が得られている。したがって、これらの動物種における無毒性量の最小値は得られていると考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験②、ラットを用いた発生毒性試験①並びにウサギを用いた発生毒性試験①及び②の 10 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 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) とした。

ホルペット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無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験②の 10 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は胎児の奇形 (水頭症) であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量 (ARfD) は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ホルペットの単回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、ARfD は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験 (イヌ) ② 発生毒性試験 (ラット) ① 発生毒性試験 (ウサギ) ①及び②
(期間)	1 年間 (イヌ) ② 妊娠 6~19 日 (ラット) ① 妊娠 7~19 日 (ウサギ) ① 妊娠 6~28 日 (ウサギ) ②
(投与方法)	カプセル経口投与 (イヌ) 強制経口投与 (ラット及びウサギ)
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

※一般の集団

ARfD	設定の必要なし
------	---------

※妊婦又は妊娠している可能性のある女性

ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験②
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6~28 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日

(安全係数)

100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

参考

<JMPR>

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) 慢性毒性試験 (イヌ) 発生毒性試験(ラット及びウサギ)
(期間)	2年間(ラット) 1年間(イヌ) 妊娠6~19日(ラット) 妊娠6~28日(ウサギ)
(投与方法)	混餌投与(ラット) カプセル経口投与(イヌ) 強制経口投与(ラット及びウサギ)
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

※一般の集団に対して

ARfD	設定せず
------	------

※妊婦又は妊娠している可能性のある女性

ARfD	0.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠6~28日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<米国>

cRfD	0.09 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌

(無毒性量) 9 mg/kg 体重/日
(不確実係数) 100

※一般の集団に対して

aRfD 設定せず

※13～49歳の女性に対して

aRfD 0.1 mg/kg 体重/日
(aRfD 設定根拠資料) 発生毒性試験
(動物種) ウサギ
(期間) 妊娠 6～28 日
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 10 mg/kg 体重/日
(不確実係数) 100

<EFSA>

ADI 0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料) 慢性毒性試験
(動物種) イヌ
(期間) 1年間
(投与方法) カプセル経口投与
(無毒性量) 10 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

ARfD 0.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料) 発生毒性試験
(動物種) ウサギ
(期間) 妊娠 6～28 日
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 20 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

(参照 74～78、86～90)

表 72 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ①				参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会	
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0, 2,000, 4,000, 8,000 ppm	雌雄：—	雌雄：160	/	雌雄：—	雌雄：—
		雄：0, 116, 233, 456 雌：0, 126, 252, 482	雌雄：角化亢進等	雌雄：体重増加抑制		雌雄：前胃のび慢性角化亢進等	雌雄：前胃の過角化症等
ラット	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0, 2,500, 5,000, 10,000 ppm	/	/	/	雄：181 雌：397	雄：181 雌：397
		雄：0, 181, 363, 701 雌：0, 201, 397, 790	/	/	/	雌雄：体重増加抑制等 (亜急性神経毒性は認められない)	雌雄：体重増加抑制等 (亜急性神経毒性は認められない)
ラット	2年間 慢性毒性 試験	0, 250, 1,500, 5,000 ppm	雌雄：10	雄：12 雌：15	/	雄：12.4 雌：15.7	雄：12.4 雌：15.7
		雄：0, 12.4, 83.2, 296 雌：0, 15.7, 104, 359	雌雄：食道及び胃角化亢進等 (発がん性は認められない)	雌雄：食道及び胃角化亢進等	雌雄：前胃のび慢性角化亢進	雌雄：食道の過角化症等	
ラット	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 200, 800, 3,200 ppm	雌雄：40	雌雄：9	/	雄：40.0 雌：50.5	雄：40.0 雌：50.5
		雄：0, 9.93, 40.0, 161 雌：0, 12.5, 50.5, 207	雌雄：角化亢進等 (発がん性は認められない)	雌雄：胃角化亢進等 (発がん性は認められない)	雌雄：前胃の角化亢進、棘細胞増生等 (発がん性は認められない)	雌雄：胃粘膜の病変等 (発がん性は認められない)	

		無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	米国	EU	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
	2年間 発がん性 試験	0、500、1,000、2,000 ppm	雌雄：25 雌雄：胃角化亢進 等	雌雄：25 雌雄：胃角化亢進 等	△	雄：27.6 雌：33.5 雌雄：前胃上皮の過角 化症等 (発がん性は認められ ない)
		雄：0、27.6、54.8、108 雌：0、33.5、66.5、133				
	2世代 繁殖試験 ①	0、200、800、3,600 ppm	親動物：40 親動物：体重増加 抑制 (繁殖能に対する 影響は認められな い)	親動物及び児動 物：35 繁殖性：35 親動物及び児動 物：体重増加抑制 繁殖性：雄で繁殖 能低下	親動物及び児動 物：18 繁殖能：180以 上	親動物及び児動物 P雄：59.1 P雌：73.2 F ₁ 雄：90.6 F ₁ 雌：94.8 親動物及び児動物：体 重増加抑制 (繁殖能に対する影響 は認められない)
		P雄：0、14.4、59.1、263 P雌：0、18.1、73.2、315 F ₁ 雄：0、22.0、90.6、421 F ₁ 雌：0、23.4、94.8、434				

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾						
動物種	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR (無毒性量に言及 していない) 親：胃の病変 (繁殖能に対する 影響は認められな い)	米国	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
2 世代 繁殖試験 ②	0、250、1,500、5,000 ppm		親動物 雄：19.1 雌：22.5 見動物 雄：112 雌：134 親動物 雌雄：胃角化亢進 等 見動物 雌雄：低体重 (繁殖能に対する 影響は認められな い)		親動物及び見動物 P 雄：18.9 P 雌：22.5 F ₁ 雄：25.2 F ₁ 雌：28.4 親動物 雌雄：前胃の角化亢進 等 見動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物及び見動物 P 雄：18.9 P 雌：22.5 F ₁ 雄：25.2 F ₁ 雌：28.4 親動物 雌雄：前胃の過角化症 等 見動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響 は認められない)
	P 雄：0、18.9、112、370 P 雌：0、22.5、133、436 F ₁ 雄：0、25.2、150、520 F ₁ 雌：0、28.4、168、565					
発生毒性 試験①	0、10、60、360	母動物：10 母動物：体重増加 抑制	母動物：10 胎児：60 母動物：体重増加 抑制 胎児：恥骨、座骨 の未骨化	母動物：10 胎児：360	母動物：10 胎児：360 母動物：体重増加抑制 等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	母動物：10 胎児：360 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ①						
動物種	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	米国	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
発生毒性 試験②	0、150、550、2,000	母動物及び胎児： — 胎児：骨格異常 (催奇形性が認め られた)	母動物：150 胎児：・ 母動物：体重増加 抑制等 胎児：小型化等	/	母動物：150 胎児：150 母動物：妊娠子宮重量 減少等 胎児：骨化遅延等 (催奇形性は認められ ない)	母動物：150 胎児：・ 母動物：妊娠子宮重量 減少等 胎児：頭頂間骨骨化遅 延等 (催奇形性は認められ ない)
発生毒性 試験③	0、20、100、800	/	/	/	母動物：100 胎児：800 母動物：体重増加抑制 等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	母動物：100 胎児：800 母動物：体重増加抑制 等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)

		無毒性量 (mg/kg 体重/日) ①					
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	米国	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
マウス	2年間 発がん性 試験①	0、1,000、3,500、7,000 ppm	雌雄：－ (十二指腸腺腫及 び腺癌増加)	雌雄：－ 雌雄；前胃の角化 亢進等 (雌で悪性リンパ 腫発生)	雌雄：20 (十二指腸で腫 瘍が増加)	雌雄：－ 雌雄：前胃粘膜のび浸 性角化亢進等 (雌雄で十二指腸の癌 並びに腺腫及び癌の合 計、雌で前胃粘膜乳頭 腫並びに乳頭腫及び癌 の合計が増加)	雌雄：－ 雌雄：前胃粘膜のび浸 性過角化症等 (雌雄で十二指腸の癌 及び雌で前胃粘膜乳頭 腫が増加)
		雄：0、123、564、1,260 雌：0、141、608、1,300					
マウス	2年間 発がん性 試験②	0、1,000、5,000、12,000 ppm	雌雄：－	雄：93.0 雌：95.5 十二指腸腺癌発 生、貧血等		雌雄：－ 雌雄：十二指腸粘膜過 形成 (雌雄で十二指腸の腺 癌、腺腫及び腺癌の合 計、雄で空腸の腺癌、 雌で空腸の腺腫及び腺 癌の合計が増加)	雄：－ 雌：－ 雌雄：十二指腸粘膜過 形成 (雌雄で十二指腸の腺 癌及び腺腫、雄で空腸 の腺癌が増加)
		雄：0、93.0、502、1,280 雌：0、95.5、515、1,280					

無毒用量 (mg/kg 体重/日) ①						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	米国	EU	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
ウサギ	2年間 発がん性 試験③	0, 150, 450, 1,350 ppm	雌雄：16 十二指腸過形成	/		雄：46.7 雌：51.3 雄：体重増加抑制等 雌：胃の角化棘細胞増生等 (上部消化管に腫瘍増加)
		雄：0, 16.2, 46.7, 151 雌：0, 16.0, 51.3, 154				母動物物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：第13肋骨等 (催奇形性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0, 10, 40, 160	母動物、胎児及び 催奇形性：10	母動物：40 胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：13肋骨	母動物物及び胎児：10 母動物：体重減少増加抑制等 胎児：水頭症等 (母動物に毒性の認められる用量で催奇形性が認められた)	母動物物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：体重減少傾向 (催奇形性は認められない)
		0, 10, 20, 60	母動物物及び胎児：10 催奇形性：29	母動物物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：水頭症等	母動物物及び胎児：10 母動物：体重減少増加抑制等 胎児：水頭症等 (母動物に毒性の認められる用量で催奇形性が認められた)	母動物物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：体重減少傾向 (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会	
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、20、50、500	/	/	/	雌雄：—	雌雄：50
						雌雄：小葉中心性肝細 胞空胞化	雌雄：体重減少等
	1年間 慢性毒性 試験①	0、325、650、1,300	/	/	雄：— 雌：325 雄：TP減少等 雌：体重増加抑制等	雌雄：325 雌雄：体重増加抑制等	
1年間 慢性毒性 試験②	0、10、60、120	雌雄：10 雌雄：体重増加抑 制等	雌雄：10 雌雄：体重増加抑 制等	雌雄：10 雌雄：体重増加 抑制等	雌雄：10 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：10 雌雄：体重増加抑制等	
ADI (cRfD)			NOAEL：10 SF：100 ADI：0.1	NOAEL：9 UF：100 cRfD：0.09	NOAEL：10 SF：100 ADI：0.1	NOAEL：10 SF：100 ADI：0.1	NOAEL：10 SF：100 ADI：0.1
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 イヌ1年間 慢性毒性試験② ラット発生毒性試 験① ウサギ発生毒性試 験①及②	ラット2年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	イヌ1年間 慢性毒性試験	イヌ1年間 慢性毒性試験② ラット発生毒性試験① ウサギ発生毒性試験① 及②	イヌ1年間 慢性毒性試験② ラット発生毒性試験① ウサギ発生毒性試験① 及②

一：無毒性量設定できず 斜線：試験記載なし SF：安全係数 cRfD：慢性参照用量
1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 73 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等
(妊婦又は妊娠している可能性のある女性)

動物種	試験	投与量 (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 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、10、40、160	母動物：40 母動物：着床後胚損失率増加
	発生毒性 試験②	0、10、20、60	胎児：10 胎児：水頭症
ARfD			NOAEL：10 SF：100 ARfD：0.1
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験②

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾ 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	化学名
B	1 <i>H</i> -イソインドール-1,3-(2 <i>H</i>)-ジオン
C	2-カルバモイル-5-ヒドロキシ-安息香酸
D	1,2-ベンゼンジカルボン酸
E	1,3-イソベンゾフランジオン
F	3-ヒドロキシフタルイミド
G	4-ヒドロキシフタルイミド
H	2-シアノ安息香酸
I	2-チオキソ-4-チアゾリジンカルボン酸
J	トリクロロメチルスルフェン酸
K	トリクロロメチルメルカプタン
L	チオホスゲン
原体混在物 A	

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
AH	アニリンヒドロキシラーゼ
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-ブromo-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
CDK	サイクリン依存性キナーゼ
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
DEMA	ジエチルマレイン酸
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and Chemical industry 植物成長の段階を表す
ECOD	エトキシクマリン O-デエチラーゼ
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
GSH	還元型グルタチオン
GST	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PCNA	増殖細胞核抗原
P450	チトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
Seg	分葉核好中球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド

略称	名称
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
$T_{1/2}$	半減期
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ホルペット		代謝物B	
					最高値	平均値	最高値	平均値
あずき (乾燥子実) 2004年度	2	1.6	3	7	0.08	0.04	/	/
				14	0.09	0.04		
				21	0.01	0.01*		
たまねぎ (鱗茎) 2000年度	2	2.7	5	3	0.06	0.03*	<0.01	<0.01
				7	0.02	0.01*	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
トマト (果実) 2002-2003 年度	4	2.7~4.0	3	1	2.50	1.10	/	/
				3	3.01	0.80		
				7	1.44	0.46		
				14	0.52	0.25		
きゅうり (果実) 2000-2004 年度	6	2.0~3.3	3	1	2.34	1.35	0.06	0.04
				3	1.44	0.74	0.03	0.02
				7	0.60	0.28	0.01	0.01*
				14	0.29	0.09	<0.01	<0.01
メロン (可食部) 2002年度	2	3.3~4.0	3	3	0.07	0.04*	/	/
				7	0.03	0.02*		
				14	0.04	0.02*		
ぶどう (果実) 2001年度	3	2.5~3.5	1	45	2.89	1.31	0.10	0.04*
				60	3.25	1.31	0.09	0.04*
			2	45	4.75	2.44	0.23	0.08*
				60	3.52	1.62	0.29	0.08*

- ・一部に検出限界未満 (<0.01) を含むデータの平均値は 0.01 として計算し、*印を付した。
- ・剤型は全て 80%水和剤を用いた。
- ・全てのデータが検出限界未満の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。
- ・/: 該当なし

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示題 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示 499 号）
- 2 農薬抄録ホルペット（殺菌剤）：アリストライフサイエンス（株）、2009 年、未公表
- 3 [¹⁴C-カルボニル] ホルペットのラットにおける代謝運命：Huntingdon Research Centre Ltd.（英）、1974 年、未公表
- 4 [¹⁴C-カルボニル] ホルペットのラットにおける代謝運命：Chevron Chemical Co.（米）、1980 年、未公表
- 5 [¹⁴C-ベンゼン環] ホルペットのラットにおける代謝運命（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre Ltd.（英）、1991 年、未公表
- 6 [¹⁴C-トリクロロメチル] ホルペットのヤギにおける代謝運命-1（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英）、1997 年、未公表
- 7 [¹⁴C-トリクロロメチル] 及び [¹⁴C-ベンゼン環] ホルペットのヤギにおける代謝運命-2（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英）、1997 年、未公表
- 8 [¹⁴C-カルボニル] ホルペットのトマトにおける代謝試験：Chevron Chemical Co.（米）、1980 年、未公表
- 9 [¹⁴C-ベンゼン環] ホルペットのばれいしょにおける代謝試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英）、1999 年、未公表
- 10 [¹⁴C-ベンゼン環] ホルペットのぶどうにおける代謝試験（GLP 対応）：Pharmaco Lsr Ltd.（英）、Landis International Inc.（米）、Research For Hire（米）、1994 年、未公表
- 11 [¹⁴C-ベンゼン環] ホルペットのアボカドにおける代謝試験（GLP 対応）：PTRL West Inc.（米）、Landis International Inc.（米）、1994 年、未公表
- 12 [¹⁴C-ベンゼン環] ホルペットの冬小麦における分布および代謝（GLP 対応）：Pharmaco Lsr Ltd.（英）、1995 年、未公表
- 13 [¹⁴C-ベンゼン環] ホルペットのキャベツにおける代謝試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英）、2004 年、未公表
- 14 [¹⁴C-カルボニル] ホルペットの好氣的土壌代謝試験：Chevron Chemical Co.（米）、1976 年、未公表
- 15 [¹⁴C-ベンゼン環] ホルペットの好氣的土壌中運命試験（GLP 対応）：ABC Laboratories, Inc.（米）、1991 年、未公表
- 16 [¹⁴C-カルボニル] ホルペットの嫌氣的土壌代謝試験：Chevron Chemical Co.（米）、1980 年、未公表
- 17 [¹⁴C-ベンゼン環] ホルペットの好氣的/嫌氣的土壌中運命試験：ABC Laboratories, Inc.（米）、1991 年、未公表
- 18 [¹⁴C-カルボニル] ホルペットの加水分解試験（GLP 対応）：Pharmacology and Toxicology Research Laboratory（米）、1988 年、未公表

- 19 [14C-トリクロロメチル] ホルペットの加水分解試験 (GLP 対応) : PTRL-West. Inc. (米)、1992年、未公表
- 20 [14C-カルボニル] ホルペットの水中光分解 (GLP 対応) : Pharmacology and Toxicology Research Laboratory (米)、1989年、未公表
- 21 ホルペットの水中光分解試験 (GLP 対応) : PTRL-West. Inc. (米)、2004年、未公表
- 22 ホルペットの土壌残留試験成績 : (株) 化学分析コンサルタント、2000年~2001年、未公表
- 23 ホルペットの作物残留試験成績 : (財) 残留農薬研究所、2000年~2004年、未公表
- 24 ホルペットの作物残留試験成績 : 日本エコテック (株)、2000年~2004年、未公表
- 25 マウスにおける一般状態及び行動に対する作用 - (GLP 対応) : (株) パナファーム・ラボラトリーズ、2002年、未公表
- 26 ラットの呼吸機能に及ぼす影響試験 - (GLP 対応) : (株) パナファーム・ラボラトリーズ、2002年、未公表
- 27 ラットの血圧及び心拍数に及ぼす影響 - (GLP 対応) : (株) パナファーム・ラボラトリーズ、2002年、未公表
- 28 ラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Sefepharm Laboratories Limited (英)、1992年、未公表
- 29 ウサギを用いた急性経皮毒性試験 : Chevron Environmental Health Center (米)、1982年、未公表
- 30 ラットを用いた急性経皮毒性試験 (限界試験) (GLP 対応) : Sefepharm Laboratories Limited (英)、1992年、未公表
- 31 ラットを用いた腹腔内投与急性毒性試験 (GLP 対応) : Pharmatox Forschung und Beratung GmbH (独)、1983年、未公表
- 32 ラットを用いた急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Pharmaco-LSR (英)、1993年、未公表
- 33 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (GLP 対応) : Pharmaco-LSR (英)、1993年、未公表
- 34 ウサギにおける眼一次刺激性試験 (GLP 対応) : Sefepharm Laboratories Limited (英)、1992年、未公表
- 35 モルモットにおける皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Pharmaco-LSR (英)、1993年、未公表
- 36 ラットを用いた混餌による 90 日反復経口投与毒性試験 : Life Science Research Israel Ltd. (イスラエル国)、1982年、未公表
- 37 ラットを用いた混餌による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Hazleton Laboratories America, Inc. (米)、1981年、未公表

- 38 イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2004 年、未公表
- 39 ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : Chevron Environmental Health Center (米)、1988 年、未公表
- 40 ラットを用いた 13 週間反復経口投与神経毒性試験 : Life Science Research Israel Ltd. (イスラエル国)、1982 年、未公表
- 41 ラットを用いた 2 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Life Science Research Israel Ltd. (イスラエル国)、1989 年、未公表
- 42 イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Life Science Research Israel Ltd. (イスラエル国)、1988 年、未公表
- 43 イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bio/dynamics Inc. (米)、1986 年、未公表
- 44 ラットを用いた混餌投与による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Hazleton Laboratories America Inc. (米)、1985 年、未公表
- 45 ラットを用いた発がん性毒性試験 : Life Science Research Israel Ltd. (イスラエル国)、1985 年、未公表
- 46 マウスを用いた発がん性試験 : Life Science Research Israel Ltd. (イスラエル国)、1985 年、未公表
- 47 マウスを用いた発がん性毒性試験 : Chevron Environmental Health & Toxicology (米)、1982 年、未公表
- 48 マウスを用いた発がん性毒性試験 (GLP 対応) : Pharmaco-LSR Ltd. (英)、1994 年、未公表
- 49 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Chevron Environmental Health Center (米)、1985 年、未公表
- 50 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Life Science Research Israel Ltd. (イスラエル国)、1986 年、未公表
- 51 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Argus Research Laboratories, Inc. (米)、1983 年、未公表
- 52 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Life Science Research Israel Ltd. (イスラエル国)、1985 年、未公表
- 53 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2003 年、未公表
- 54 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Life Science Research Israel Ltd. (イスラエル国)、1985 年、未公表
- 55 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Argus Research Laboratories, Inc. (米)、1984 年、未公表
- 56 ウサギを用いたパルス投与催奇形性試験 (GLP 対応) : Argus Research Laboratories, Inc. (米)、1985 年、未公表

- 57 -1 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、1998年、未公表
- 58 -2 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Pharmaco-LSR Ltd. (英)、1993年、未公表
- 59 -3 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Pharmaco-LSR Ltd. (英)、1993年、未公表
- 60 チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Arthur D.Little,Inc. (米)、1989年
- 61 ヒトのリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Life Science Research Ltd. (英)、1987年、未公表
- 62 チャイニーズハムスターの肺由来 V79 細胞を用いた *in vitro* HGPRT 遺伝子突然変異試験 : Life Science Research Ltd. (英)、1986年、未公表
- 63 マウスを用いた小核試験 : Life Science Research Israel Ltd. (イスラエル国)、1985年、未公表
- 64 ラットを用いた *in vivo* 細胞遺伝学的試験 (GLP 対応) : EG&G/Mason Research Institute (米)、1983年、未公表
- 65 マウスを用いた体細胞突然変異試験 (GLP 対応) : Litton Bionetics,Inc. (米)、1985年、未公表
- 66 ラットを用いた *in vivo* 優性致死試験 : Standard Oil Company California (米)、1980年、未公表
- 67 マウス十二指腸を用いた *in vivo* コメットアッセイ試験 (GLP 対応) : Central Toxicology Laboratory (英)、2004年、未公表
- 68 マウスにおける 21 日間混餌投与試験 (上部消化管への影響) (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre (英)、1994年、未公表
- 69 マウスにおける 28 日間混餌投与試験 (十二指腸への影響) (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre (英)、1995年、未公表
- 70 マウスにおける 28 日間混餌投与・28 日間回復試験 (十二指腸への影響) (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre (英)、1994年、未公表
- 71 マウスにおける 28 日間混餌投与試験 (十二指腸増殖性変化) (GLP 対応) : Central Toxicology Laboratory (英)、1997年、未公表
- 72 マウス十二指腸における腫瘍発生メカニズム解明試験 (ラットを用いた試験) (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre Ltd. (英)、1991年、未公表
- 73 マウス十二指腸における腫瘍発生メカニズム解明試験 (マウスを用いた試験) (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre Ltd. (英)、1991年、未公表
- 74 JMPR: Folpet, Pesticide residues in food-1995 Evaluations. Part II. Toxicology.
- 75 US EPA: Federal Register Vol.68, No.43 (2003)
- 76 US EPA: Federal Register Vol.69, No.164 (2004)
- 77 US EPA: Reregistration Eligibility Decision FOLPET (1999)

- 78 EFSA: Scientific Report (2006) 70,1-78, Conclusion on the peer review of folpet (2006)
- 79 食品健康影響評価について (平成 17 年 12 月 13 日付け厚生労働省発食安第 1213002 号)
- 80 食品健康影響評価について (平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718035 号)
- 81 農薬抄録ホルペット (殺菌剤) : アリスタライフサイエンス (株) 、2009 年、未公表
- 82 ホルペット 食品健康影響評価に係る追加資料 : アリスタライフサイエンス (株) 、2010 年、未公表
- 83 農薬抄録ホルペット (殺菌剤) : アリスタライフサイエンス (株) 、2013 年、一部公表
- 84 ホルペットの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について (回答) : アリスタライフサイエンス (株) 、未公表
- 85 Nuclear Aberration Test in the Mouse Duodenum (GLP) : BioReliance (2001)
- 86 US EPA: Folpet: Second Report of the Cancer Assessment Review Committee (2010)
- 87 JMPR: Folpet, Pesticide residues in food – 2004. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.96-98 (2004)
- 88 JMPR: Folpet, Pesticide residues in food – 2004. Evaluations. Part II. Toxicological. p.85-94 (2004)
- 89 JMPR: Folpet, Pesticide residues in food – 2007. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.194-198 (2007)
- 90 EFSA: Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance folpet(2009)

ホルペット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. 頂いた意見・情報及び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)</p> <p>文字数制限のため3分割した</p> <p>【意見1】</p> <p>ADIは0.1mg/kg体重/日。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARFDは0.1mg/kg体重と設定されたが、すでに、32食品の残留基準が設定されているにも拘わらず、摂取推定量、短期推定摂取量も示されておらず、TMDI/ADI比やESTI/ARFD比が算出されていない。これらの数値を示し、パブコメをやりなおすべきである。</p> <p>【理由】</p> <p>マウスの発がん性試験で、胃乳頭腫、十二指腸腺癌等が認められたが、非遺伝毒性メカニズムと考えられた。また、ラットの発生毒性試験で、母体が影響を受ける用量で、仔の骨化遅延・未骨化が認められ、ウサギの発生毒性試験でも、母体に毒性の認められる用量で、仔に不完全不整骨化や水頭症（側脳室拡張）及び胃の異常が認められた。このような化学物質の摂取を出来る限り減らすために、農薬摂取量の推算是必要である。</p> <p>【意見2】</p> <p>現在設定されている2ppm以上の食品の</p>	<p>(回答)</p> <p>【意見1及び意見2について】</p> <p>食品安全委員会は、マウスを用いた発がん性試験〔評価書11.(6)～(8)〕において認められた十二指腸腺腫及び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、発生毒性試験における胎児への検体投与の影響として、ラットでは骨化遅延、未骨化等が、ウサギでは水頭症（側脳室拡張）、骨の異常等が認められていますが、いずれの試験においても無毒性量は設定できています。</p> <p>一日摂取許容量（ADI）及び急性参照用量（ARFD）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>ホルペットについては、今後、食品安全委員会の食品健康影響評価結果を踏まえ、厚生労働省において暫定基準値の見直しが行われる予定です。食品安全委員会では、ホルペットの暴露量について、厚生労働省が暫定基準値の見直しを行う際に、「暫定基準が設定された農薬</p>

残留基準は、下表のようであるが、残留試験データが判明しているのは、タマネギ、トマト、キュウリ、メロン、ブドウしかない— () 内に最大残留値を示した—。各食品について、残留基準設定の根拠となった試験データを示し、基準を再検討するよう厚労省へ申し入れられたい。

食品名	残留基準
ホップ	120ppm
ねぎ	30
セロリ	30
おうとう	30
アボカド	30
その他の果実	30
にんにく	20
かぼちや	20
いちご	20
ラズベリー	20
ブラックベリー	20
ブルーベリー	20
クランベリー	20
ハックルベリー	20
その他のベリー類	
果実	20
みかん	10
なつみかんの果実	
全体	10
レモン	10
オレンジ	10
グレープフルーツ	10
ライム	10
その他のかんきつ	
類果実	10
りんご	5
トマト	3
	(散布 14 日後 0.52ppm)
まくわうり	3
レタス	2
たまねぎ	2
	(散布 14 日後<0.01ppm)

等の食品健康影響評価の実施手順」に基づき確認することとしています。

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。

きゅうり	2	
	(散布 14 日後 0.29ppm)	
メロン類果実	2	
	(散布 14 日後 0.04ppm)	
ぶどう	2	
	(散布 60 日後 3.52ppm)	

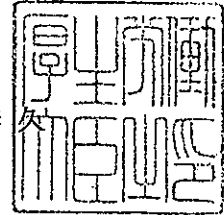
※頂いたものをそのまま掲載しています。



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 項の規定に基づくマンジプロパ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。

マンジプロパミド

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

1. 概要

(1) 品目名：マンジプロパミド [Mandipropamid (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

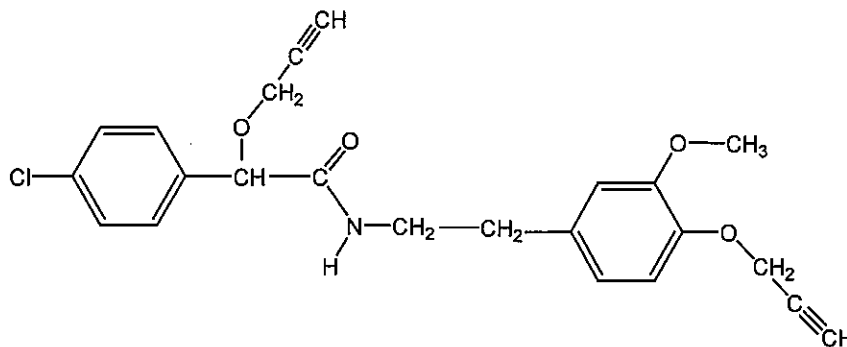
マンデルアミド系殺菌剤である。被囊胞子からの発芽管伸長、または孢子囊からの直接的な発芽管伸長を阻害し、病原菌の菌糸伸長及び孢子形成を抑制すると考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

(*RS*)-2-(4-Chlorophenyl)-*N*-[3-methoxy-4-(prop-2-yn-1-yloxy)phenethyl]-2-(prop-2-yn-1-yloxy)acetamide (IUPAC)

Benzeneacetamide, 4-chloro-*N*-[2-[3-methoxy-4-(2-propyn-1-yloxy)phenyl]ethyl]- α -(2-propyn-1-yloxy)- (CAS : No. 374726-62-2)

(4) 構造式及び物性



(ラセミ体、混合比 1:1)

分子式	$C_{23}H_{22}ClNO_4$
分子量	411.88
水溶解度	4.2 mg/L (25°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 3.2$ (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

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

また、ばれいしょに係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

(1) 国内での使用方法

① 23.3%マンジプロパミドフロアブル

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	マンジプロパミドを含む農薬の総使用回数
かんきつ	褐色腐敗病	2000倍	200～700 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
ぶどう	べと病	2000～3000倍					
ばれいしょ	疫病	375～500倍	25 L/10 a	収穫7日前まで	2回以内		2回以内
		1500～2000倍					
だいず	べと病	1500～3000倍	60～200 L/10 a	3回以内	3回以内		
あずき	茎疫病	1500～2000倍					
キャベツ はくさい	べと病	2000倍	100～300 L/10 a	収穫3日前まで	2回以内		2回以内
ブロッコリー				3回以内	3回以内		
ほうれんそう				2回以内	2回以内		
レタス 非結球レタス				3回以内	3回以内		
ねぎ				2回以内	2回以内		
たまねぎ	白色疫病 べと病	1500～2000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	3回以内	
すいか	褐色腐敗病						
なす							
トマト	疫病	2000倍	100～300 L/10 a	育苗期 生育期、 ただし収穫前日まで	2回以内	4回以内（育苗期は2回以内、 生育期は2回以内）	
ミニトマト							
ピーマン							

① 23.3%マンジプロパミドフロアブル (つづき)

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	マンジプロパミド を含む農薬の 総使用回数
いちじく	疫病	2000 倍	200~700 L/10 a	収穫前日 まで	3 回以内	散布	3 回以内
バジル	べと病		100~300 L/10 a	収穫 3 日 前まで	2 回以内		2 回以内
ホップ			200~700 L/10 a	収穫 14 日 前まで	3 回以内		3 回以内
えだまめ	茎疫病	1500~3000 倍	60~200 L/10 a	収穫 7 日 前まで			
		1500~2000 倍					

(2) 海外での使用方法

① 23.3%マンジプロパミドフロアブル (カナダ)

作物名	適用病 害虫名	1 回当たりの総 使用量	栽培期間中の 総使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法
ばれいしょ	疫病	100~150 g ai/ha	400~600 g ai/ha	収穫 14 日 前まで	4 回以内	散布
		-	3.25~6.5 g ai/100 kg 種芋	植付前	1 回以内	種芋への 塗沫処理

ai : active ingredient (有効成分)

② 23.3%マンジプロパミドフロアブル (米国)

作物名	適用病害虫名	使用量	栽培期間中の 総使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法
あぶらな科野菜 類	べと病	0.09~0.13 lb ai/A	0.52 lb ai/A	収穫前日 まで	4回以内	散布
たまねぎ にんにく				収穫7日 前まで		
うり科野菜	疫病	0.13 lb ai/A	0.52 lb ai/A	収穫当日 まで		
なす科野菜 (トマトを除 く)、オクラ	べと病	0.09~0.13 lb ai/A		収穫前日 まで		
葉菜類 (あぶらな科野 菜を除く)	青カビ病 べと病 (<i>Bremia lactucae</i> , <i>Plasmopora umbelliferarum</i> , <i>Peronospora spp.</i>)			収穫前日 まで		
トマト	疫病	0.09~0.13 lb ai/A	0.52 lb ai/A	収穫14日 前まで	4回以内 (ばれいし よの種芋へ の塗抹処理 に使用する 場合は3回 以内)	
塊茎及び球茎状 野菜						
ばれいしよ				3.25~10.0 g ai/100 kg 種芋	植付前	1回

③ 23.3%マンジプロパミドフロアブル (EU)

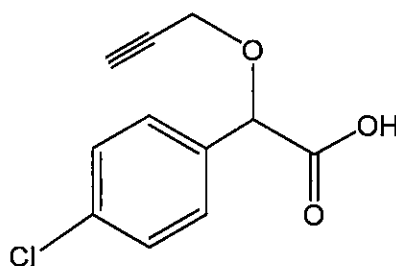
作物名	適用病害虫名	1回当たりの総使用量	栽培期間中の総使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
メロン	べと病	150 g ai/ha	600 g ai/ha	収穫3日前まで	4回以内	散布

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・マンジプロパミド
- ・2-(4-クロロフェニル)-2-プロパ-2-イニルオキシ酢酸 (以下、代謝物Sという)



代謝物 S

② 分析法の概要

i) マンジプロパミド及び代謝物 S

試料からアセトニトリル・水 (4 : 1) 混液で抽出し、C₁₈ カラム、シリカゲルカラム、HLB カラム等を用いて精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) 又は液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

または、試料からアセトニトリル・水 (4 : 1) 混液で抽出し、酢酸エチルに転溶後、アセトニトリル/ヘキサン分配を行う。フロリジルカラム、PSA カラム及びシリカゲルカラムを用いて精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) で定量する。

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

ii) マンジプロパミド

試料からアセトニトリル・水 (4 : 1) 混液で抽出し、酢酸エチル・ヘキサン (1 : 1) 混液に転溶後、グラファイトカーボン・SAX・PSA 積層カラムを用いて精製し、LC-MS で定量する。

または、試料からアセトニトリルで抽出し、C₁₈ カラムを用いて精製した後、LC-MS/MS で定量する。

あるいは、試料からアセトニトリル・水 (4 : 1) 混液で抽出し、HLB カラムを用

いて精製した後、LC-MS/MS で定量する。

定量限界：マンジプロパミド 0.005～0.05 ppm
代謝物 S 0.005 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-2 及び 1-3 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マンジプロパ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：5 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) カプセル経口

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1 年間

安全係数：100

ADI：0.05 mg/kg 体重/day

(2) ARfD 設定の必要なし

マンジプロパ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に対する最小毒性量は、ラットを用いた急性毒性試験における 5,000 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による毒性評価が行われ、2008年にADIが設定され、ARfDは設定の必要なしとされている。国際基準はブロッコリー、きゅうり等に設定されている。

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、米国においてキャベツ、オクラ等に、カナダにおいてブロッコリー、オクラ等に、EUにおいてぶどう、ホップ等に、豪州においてぶどう、畜産物等に、ニュージーランドにおいてたまねぎ、ばれいしょ等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

マンジプロパミドとする。

一部の作物残留試験において代謝物Sの分析が行われているが、残留濃度は低かったことから、代謝物Sは残留の規制対象には含めないこととした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてマンジプロパミド（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 (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	19.2
幼小児 (1~6歳)	27.7
妊婦	17.2
高齢者 (65歳以上)	22.9

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 試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

マンジプロパミド国内作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【マンジプロパミド/代謝物S】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
だいず (乾燥子実)	2	23.3%フロアブル	1500倍散布 150,200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: 0.028/(3回, 14日) 圃場B: 0.030/-
あずき (乾燥子実)	2	23.3%フロアブル	1500倍散布 150,100 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: 0.014/- 圃場B: 0.018/-
ばれいしょ (塊茎)	2	23.3%フロアブル	1500倍散布 200,300 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: <0.005/<0.005(3回, 7日) (#) ^{注2)} 圃場B: <0.005/<0.005(3回, 7日) (#)
ばれいしょ (塊茎)	2	23.3%フロアブル	375倍散布 25 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A: <0.01/- 圃場B: <0.01/-
はくさい (茎葉)	2	23.3%フロアブル	1500倍散布 250~280,300 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: 2.49/(3回, 7日) (#) 圃場B: 0.741/(3回, 7日) (#)
キャベツ (葉球)	2	23.3%フロアブル	1500倍散布 300,206.6 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: 0.275(#)/- 圃場B: 0.078/-
ブロッコリー (花蕾)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 250 L/10 a	2	7, 14, 21, 28	圃場A: 2.46/- 圃場B: 0.78/-
レタス (茎葉)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: 2.64/- 圃場B: 3.90/-
リーフレタス (茎葉)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 193.3,200 L/10 a	3	7, 14	圃場A: 3.36/- 圃場B: 9.92/-
サラダ菜 (茎葉)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 150,193.3 L/10 a	3	7, 14	圃場A: 2.65/- 圃場B: 8.55/-
たまねぎ (鱗茎)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 200,167 L/10 a	2	1, 7, 14	圃場A: <0.01/- 圃場B: <0.01/-
ねぎ (茎葉)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A: 0.50/- 圃場B: 0.13/-
トマト (果実)	2	23.3%フロアブル	1500倍散布 200,300 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A: 0.390/(3回, 7日) 圃場B: 0.655/-
ミニトマト (果実)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 300,200 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A: 0.47/(3回, 7日) 圃場B: 0.38/-
ピーマン (果実)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 200,300 L/10 a	2	1, 7, 21	圃場A: 0.90/- 圃場B: 0.66/-
なす (果実)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 300 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A: 0.81/- 圃場B: 0.30/-
すいか (果肉)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 300 L/10 a	2	1, 7, 14	圃場A: 0.03/- 圃場B: 0.01/(2回, 7日)
ほうれんそう (茎葉)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 150,200 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A: 13.9/- 圃場B: 16.6/-
えだまめ (さや)	3	23.3%フロアブル	1500倍散布 162,178~189,190 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: 1.00/- 圃場B: 0.16/- 圃場C: 0.50/-
温州みかん (果肉)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 667 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.10/(3回, 3日) 圃場B: 0.06/(3回, 3日)
温州みかん (果皮)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 667 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 3.28/- 圃場B: 4.36/-
なつみかん (果実)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 616,625 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A: 1.12/- 圃場B: 1.07/-
すだち (果実)	1	23.3%フロアブル	2000倍散布 500 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.41/-
かぼす (果実)	1	23.3%フロアブル	2000倍散布 666 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.28/(3回, 3日)

マンジプロパミド国内作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【マンジプロパミド/代謝物S】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
いちご (果実)	2	23.3%フロアブル	育苗期：2000倍散布 50 mL/株	2	151, 157, 164	圃場A：<0.01/- (2回, 151日) (#)
					78, 84, 91	圃場B：<0.01/- (2回, 78日) (#)
いちご (果実)	2	23.3%フロアブル	育苗期：2000倍散布 50 mL/株	2+2	1, 7, 14, 21	圃場A：1.92/- (4回, 1日) (#)
			生育期：2000倍散布 300 L/10 a			圃場B：0.53/- (4回, 1日) (#)
大粒種ぶどう (果実)	1	23.3%フロアブル	2000倍散布 300 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A：0.516/-
小粒種ぶどう (果実)	1	23.3%フロアブル	2000倍散布 250 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A：1.24/-
いちじく (果実)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 357, 397 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A：1.21/- (4回, 1日) (#) 圃場B：0.82/- (6回, 3日)
ソウダ (乾花)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 500, 600, 400, 500 L/10 a	3	14, 21, 28	圃場A：52.2/- 圃場B：52.8/-
パプリカ (実)	2	23.3%フロアブル	2000倍散布 200 L/10 a	2	7, 14	圃場A：19.8/- 圃場B：16.2/-

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大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。

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

マンジプロパミド海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 ^{註1)} (ppm) 【マンジプロパミド/代謝物S】	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
トマト (果実)	11	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4	1, 3	圃場A: 0.02/- 圃場B: 0.06/-
					1, 2, 3, 4	圃場C: 0.10/-
					1, 3	圃場D: 0.18/- 圃場E: 0.08/- 圃場F: 0.03/- 圃場G: 0.045/- 圃場H: 0.055/-(4回, 3日) 圃場I: 0.05/- 圃場J: 0.07/-(4回, 3日)
					1, 2, 3, 4	圃場K: 0.03/-
ピーマン (果実)	6	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4	1, 3	圃場A: 0.04/- 圃場B: 0.055/- 圃場C: 0.13/- 圃場D: 0.325/- 圃場E: 0.09/-
					1, 2, 3, 4	圃場F: 0.065/-(4回, 4日)
結球レタス (葉球) 外葉あり	5	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4	1, 7	圃場A: 2.6/- 圃場B: 8.3/-
					1, 3, 5, 7, 9	圃場C: 5.1/- 圃場D: 1.29/- 圃場E: 2.6/-(4回, 7日)
結球レタス (葉球) 外葉なし	5	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4	1, 7	圃場A: 0.93/- 圃場B: 0.16/-
					1, 3, 5, 7, 9	圃場C: 0.08/- 圃場D: 0.065/- 圃場E: 0.045/-
結球レタス (葉球) 外葉	5	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4	1, 7	圃場A: 8.4/- 圃場B: 6.4/-(4回, 7日)
					1, 3, 5, 7, 9	圃場C: 11.75/- 圃場D: 6.45/- 圃場E: 8.75/-(4回, 7日)
リーフレタス (葉)	6	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4	1, 3, 7, 9	圃場A: 7.85/- 圃場B: 3.8/- 圃場C: 5.2/-
					1, 7	圃場D: 6.75/- 圃場E: 1.5/- 圃場F: 5.1/-
ほうれんそう (葉)	6	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4	1, 7	圃場A: 10.6/-
					1, 3, 5, 7, 9	圃場B: 10.7/- 圃場C: 7.8/- 圃場D: 9.7/- 圃場E: 9.5/- 圃場F: 5.35/-
ブロッコリー (花蕾)	6	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4	1, 7	圃場A: 0.295/-
					1, 3, 5, 7, 9	圃場B: 0.385/- 圃場C: 0.46/- 圃場D: 0.325/- 圃場E: 0.285/- 圃場F: 0.585/-

マンジプロパミド海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 ^{註1)} (ppm) 【マンジプロパミド/代謝物S】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
キャベツ (葉球) 外葉あり	6	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4	1, 7	圃場A: 1.2/- 圃場B: 1.05/-
					0, 1, 3, 5, 7, 9	圃場C: 1.45/-
					1, 7	圃場D: 1.45/- 圃場E: 0.925/- 圃場F: 0.655/-
たまねぎ (鱗茎)	8	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4	0, 3, 5, 7, 9, 14, 16	圃場A: <0.01/- 圃場B: <0.01/- 圃場C: 0.03/- 圃場D: <0.01/- 圃場E: 0.01/- 圃場F: <0.01/- 圃場G: 0.015/- 圃場H: <0.01/-
					7, 14	
きゅうり (果実)	7	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4	0, 7	圃場A: 0.035/- 圃場B: 0.015/- 圃場C: 0.07/- 圃場D: 0.015/- 圃場E: <0.01/- 圃場F: 0.015/-
					0, 3, 5, 7, 9	圃場G: 0.045/-
カンタロープ (果実)	6	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4	7	圃場A: 0.02/- 圃場B: 0.07/- 圃場C: 0.06/-
					3, 5, 7, 9	圃場D: 0.07/- (4回, 3日)
					7	圃場E: 0.06/- 圃場F: 0.05/-
サマースカッ シュ (果実)	5	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4	0, 7	圃場A: 0.03/- 圃場B: 0.07/- 圃場C: 0.055/- 圃場D: 0.025/-
					0, 3, 5, 7, 9	圃場E: 0.015/-

マンジプロパミド海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【マンジプロパミド/代謝物S】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ばれいしょ (塊茎)	15	25%水和剤	0.135 lb ai/A 散布	4	0, 3, 7, 14, 21, 28, 35	圃場A : <0.01/-
						圃場B : <0.01/-
						圃場C : <0.01/-
						圃場D : <0.01/-
						圃場E : <0.01/-
						圃場F : <0.01/-
						圃場G : <0.01/-
						圃場H : <0.01/-
						圃場I : <0.01/-
						圃場J : <0.01/-
						圃場K : <0.01/-
						圃場L : <0.01/-
						圃場M : <0.01/-
						圃場N : <0.01/-
	圃場O : <0.01/-					
ばれいしょ (塊茎)	16	25%水和剤	9.9 g ai/100 kg seed種芋処理 0.34 lb ai/A散布 (合計0.54 lb ai/A)	14	14	圃場A : <0.01/0.00593
						圃場B : 0.0212/0.0126
						圃場C : 0.0202/0.0128
						圃場D : 0.0161/0.00583
						圃場E : 0.0727/0.00892(*4回, 17日)
						圃場F : 0.0308/0.005
						圃場G : 0.0227/0.005
						圃場H : 0.0561/0.005
						圃場I : <0.01/0.005
						圃場J : 0.0171/0.01
						圃場K : 0.0105/0.005
						圃場L : <0.01/0.005
						圃場M : 0.0427/0.005
						圃場N : 0.0105/0.005
	圃場O : 0.0173/0.005					
	圃場P : 0.02/0.005					

マンジプロパミド海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【マンジプロパミド/代謝物S】	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
トウモロコシ (塊茎)	10	25%水和剤	9.99 g ai/100 kg種子処理 451.9 g ai/ha散布	14+3	8, 10, 15, 18, 22	圃場A: <0.01/*<0.005(*4回*15日) (#)
			10.07 g ai/100 kg種子処理 472.4 g ai/ha散布		15	圃場B: 0.014/<0.005(#)
			10.0 g ai/100 kg種子処理 454.2 g ai/ha散布		14	圃場C: 0.0145/<0.005(#)
			10.0 g ai/100 kg種子処理 453.2 g ai/ha散布		14	圃場D: <0.01/<0.0052(#)
			10.0 g ai/100 kg種子処理 476.5 g ai/ha散布		13	圃場E: <0.01/<0.005375(#)
			10.355 g ai/100 kg種子処理 448.9 g ai/ha散布		14	圃場F: 0.0575/0.0543(#)
			10.345 g ai/100 kg種子処理 452.5 g ai/ha散布		14	圃場G: <0.01/<0.005(#)
			10.155 g ai/100 kg種子処理 453.6 g ai/ha散布		14	圃場H: 0.02/0.0235(#)
			9.95 g ai/100 kg種子処理 463.2 g ai/ha散布		15	圃場I: <0.01/<0.005(#)
			10.05 g ai/100 kg種子処理 455.0 g ai/ha散布		14	7, 10, 14, 16, 21

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。

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

マンジプロパミド海外作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【マンジプロパミド/代謝物S】	
		剤型	使用量・使用方法	回数		
リン (果肉)	7	25%水和剤	608g ai/A 散布	4	0.1, 3, 7, 14	圃場A: <0.01/-
			593g ai/A 散布		0.1, 3, 7, 14	圃場B: <0.01/-
			561g ai/A 散布		0.1, 3, 7, 14	圃場C: <0.01/-
			599g ai/A 散布		0.1, 3, 7, 14	圃場D: <0.01/-
			623g ai/A 散布		0.1, 3, 7, 14	圃場E: <0.01/-
			597g ai/A 散布		0.1, 3, 7, 13	圃場F: <0.01/-
			533g ai/A 散布		0.1, 3, 7, 14	圃場G: <0.01/-

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

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

注2) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

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		
大豆	0.2	0.2	○			0.028, 0.030	
小豆類	0.1	0.1	○			0.014, 0.018	
ばれいしょ	0.09	0.02	○・IT	0.01	0.09	米国	【<0.01-0.0727(n=16)(米国)】
さといも類(やつがしらを含む。)	0.01	0.01					
かんしょ	0.01	0.01					
やまいも(長いもをいう。)	0.01	0.01					
その他のいも類	0.01	0.01					
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	25	25		25			
かぶ類の葉	25	25		25			
クレソン	25	25		25			
はくさい	25	25	○	25			
キャベツ	3	3	○	3			
芽キャベツ	3	3			3	米国	【米国キャベツ(外葉あり)(0.655-1.45(n=6))、ブロッコリー(0.285-0.585(n=6))参照】
ケール	25	25		25			
こまつな	25	25		25			
きょうな	25	25		25			
チンゲンサイ	25	25		25			
カリフラワー	3	3			3	米国	【米国キャベツ(外葉あり)、ブロッコリー参照】
ブロッコリー	5	5	○	2			0.78, 2.46
その他のあぶらな科野菜	25	25		25			
チコリ	25	25		25			
エンダイブ	25	25		25			
しゅんぎく	25	25		25			
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	25	25	○	25			
その他のきく科野菜	25	25		25			
たまねぎ	0.1	0.1	○	0.1			
ねぎ(リーキを含む。)	7	7	○	7			
にんにく	0.05	0.05			0.05	米国	【米国たまねぎ(<0.01-0.03(n=8))参照】
その他のゆり科野菜	7	7		7			
パセリ	20	20			20	米国	【米国結球レタス(外葉あり)(1.29-8.3(n=5))、ほうれんそう(5.35-10.7(n=6))参照】
セロリ	20	20		20			
トマト	2	2	○	0.3			0.390, 0.655
ピーマン	2	2	○	1			0.66, 0.90
なす	2	2	○				0.30, 0.81
その他のなす科野菜	25	25		25			
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.3	0.3		0.2			【米国きゅうり(0.01-0.07(n=7))、かぼちゃ(0.02-0.07(n=5))、メロン類果実(0.04-0.23(n=6))参照】
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.3	0.3		0.2			【米国きゅうり、かぼちゃ、メロン類果実参照】
しろりり	0.3	0.3					【米国きゅうり、かぼちゃ、メロン類果実参照】
すいか	0.2	0.3	○				0.01, 0.03(\$)
メロン類果実	0.01	0.3					【<0.01(n=7) (EU)】
まくわうり	0.01	0.3					【<0.01(n=7) (EU)】
その他のうり科野菜	25	25		25			
ほうれんそう	25	25	○	25			

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	
オクラ	1	1			1	米国 【米国トマト(0.02-0.18(n=11))、ピーマン(0.04-0.325(n=6))参照】
しょうが えだまめ	0.01 2	0.01	申			0.16, 0.50, 1.00
その他の野菜	25	25		25		
みかん	0.3	0.3	○			0.06, 0.10
なつみかんの果実全体	3	3	○			1.07, 1.12
レモン	3	3	○			(なつみかんの果実全体、すだち、かぼす参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	3	3	○			(なつみかんの果実全体、すだち、かぼす参照)
グレープフルーツ	3	3	○			(なつみかんの果実全体、すだち、かぼす参照)
ライム	3	3	○			(なつみかんの果実全体、すだち、かぼす参照)
その他のかんきつ類果実	3	3	○			(なつみかんの果実全体、すだち(0.41)、かぼす(0.28)参照)
いちご	5	5	○			0.53, 1.92(\$)
ぶどう	3	3	○	2		0.516, 1.24(\$)
その他の果実	3	1	○・申			0.82, 1.21(いちじく)
ホップ	90	50	○・申	90		
その他のスパイス	10	10	○			3.28, 4.36(みかんの果皮)
その他のハーブ	25	25	○	25		
とうがらし(乾燥させたもの)		10		10		
干しぶどう		5		5		

「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。
 「登録有無」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートトランス申請に基づく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。
 加工食品であるとうがらし(乾燥させたもの)、干しぶどうについては、国際基準が設定されているものの、加工係数を用いて原材料中の濃度に換算した値が当該原材料の基準値案を超えないことから、基準値を設定しないこととする(加工係数:JMPRにおいて7(とうがらし)、3.91(干しぶどう)と評価されている)。

マンジプロパミド推定摂取量 (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
大豆	0.2	0.029	7.8	1.1	4.1	0.6	6.3	0.9	9.2	1.3
小豆類	0.1	0.016	0.2	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.4	0.1
ばれいしょ	0.09	0.024	3.5	0.9	3.1	0.8	3.8	1.0	3.2	0.8
さといも類 (やつがしらを含む。)	0.01	0.01	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
かんしょ	0.01	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
やまいも (長いもをいう。)	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のいも類	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	25	5.65	42.5	9.6	15.0	3.4	77.5	17.5	70.0	15.8
かぶ類の葉	25	5.65	7.5	1.7	2.5	0.6	2.5	0.6	15.0	3.4
クレソン	25	5.65	2.5	0.6	2.5	0.6	2.5	0.6	2.5	0.6
はくさい	25	5.65	442.5	100.0	127.5	28.8	415.0	93.8	540.0	122.0
キャベツ	3	0.01	72.3	0.2	34.8	0.1	57.0	0.2	71.4	0.2
芽キャベツ	3	0.755	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1
ケール	25	5.65	5.0	1.1	2.5	0.6	2.5	0.6	5.0	1.1
こまつな	25	5.65	125.0	28.3	45.0	10.2	160.0	36.2	160.0	36.2
きょうな	25	5.65	55.0	12.4	10.0	2.3	35.0	7.9	67.5	15.3
チンゲンサイ	25	5.65	45.0	10.2	17.5	4.0	45.0	10.2	47.5	10.7
カリフラワー	3	0.755	1.5	0.4	0.6	0.2	0.3	0.1	1.5	0.4
ブロッコリー	5	1.62	26.0	8.4	16.5	5.3	27.5	8.9	28.5	9.2
その他のあぶらな科野菜	25	5.65	85.0	19.2	15.0	3.4	20.0	4.5	120.0	27.1
チコリ	25	5.65	2.5	0.6	2.5	0.6	2.5	0.6	2.5	0.6
エンダイブ	25	5.65	2.5	0.6	2.5	0.6	2.5	0.6	2.5	0.6
しゅんぎく	25	5.65	37.5	8.5	7.5	1.7	65.0	14.7	62.5	14.1
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	25	5.65	240.0	54.2	110.0	24.9	285.0	64.4	230.0	52.0
その他のきく科野菜	25	5.65	37.5	8.5	2.5	0.6	15.0	3.4	65.0	14.7
たまねぎ	0.1	0.01	3.1	0.3	2.3	0.2	3.5	0.4	2.8	0.3
ねぎ (リーキを含む。)	7	0.48	65.8	4.5	25.9	1.8	47.6	3.3	74.9	5.1
にんにく	0.05	0.014	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
その他のゆり科野菜	7	0.48	4.2	0.3	0.7	0.0	1.4	0.1	8.4	0.6
パセリ	20	6.69	2.0	0.7	2.0	0.7	2.0	0.7	4.0	1.3
セロリ	20	2.7	24.0	3.2	12.0	1.6	6.0	0.8	24.0	3.2
トマト	2	0.523	64.2	16.8	38.0	9.9	64.0	16.7	73.2	19.1
ピーマン	2	0.78	9.6	3.7	4.4	1.7	15.2	5.9	9.8	3.8
なす	2	0.555	24.0	6.7	4.2	1.2	20.0	5.6	34.2	9.5
その他のなす科野菜	25	5.65	27.5	6.2	2.5	0.6	30.0	6.8	30.0	6.8
きゅうり (カーキンを含む。)	0.3	0.0293	6.2	0.6	2.9	0.3	4.3	0.4	7.7	0.8
かぼちゃ (スガッシュを含む。)	0.3	0.039	2.8	0.4	1.1	0.1	2.4	0.3	3.9	0.5
しろりり	0.3	0.3	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.3
すいか	0.2	0.03	1.5	0.2	1.1	0.2	2.9	0.4	2.3	0.3
メロン類果実	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
まくわうり	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のうり科野菜	25	5.65	67.5	15.3	30.0	6.8	15.0	3.4	85.0	19.2
ほうれんそう	25	5.65	320.0	72.3	147.5	33.3	355.0	80.2	435.0	98.3
オクラ	1	0.083	1.4	0.1	1.1	0.1	1.4	0.1	1.7	0.1
しょうが	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
えだまめ	2	0.553	3.4	0.9	2.0	0.6	1.2	0.3	5.4	1.5
その他の野菜	25	5.65	335.0	75.7	157.5	35.6	252.5	57.1	352.5	79.7
みかん	0.3	0.08	5.3	1.4	4.9	1.3	0.2	0.0	7.9	2.1
なつみかんの果実全体	3	1.095	3.9	1.4	2.1	0.8	14.4	5.3	6.3	2.3
レモン	3	0.72	1.5	0.4	0.3	0.1	0.6	0.1	1.8	0.4
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	3	0.72	21.0	5.0	43.8	10.5	37.5	9.0	12.6	3.0
グレープフルーツ	3	0.72	12.6	3.0	6.9	1.7	26.7	6.4	10.5	2.5
ライム	3	0.72	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1
その他のかんきつ類果実	3	0.72	17.7	4.2	8.1	1.9	7.5	1.8	28.5	6.8
いちご	5	1.225	27.0	6.6	39.0	9.6	26.0	6.4	29.5	7.2
ぶどう	3	0.878	26.1	7.6	24.6	7.2	60.6	17.7	27.0	7.9
その他の果実	3	1.02	3.6	1.2	1.2	0.4	2.7	0.9	5.1	1.7
ホップ	90	52.5	9.0	5.3	9.0	5.3	9.0	5.3	9.0	5.3
その他のスパイス	10	3.82	1.0	0.4	1.0	0.4	1.0	0.4	2.0	0.8
その他のハーブ	25	18	22.5	16.2	7.5	5.4	2.5	1.8	35.0	25.2
計			2355.8	527.8	1005.9	228.4	2238.8	504.5	2835.2	642.4
ADI比 (%)			85.5	19.2	121.9	27.7	76.5	17.2	101.1	22.9

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

だいこん類 (ラディッシュを含む。)、かぶ類の葉、クレソン、はくさい、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、その他のあぶらな科野菜、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)、その他のきく科野菜、たまねぎ、ねぎ (リーキを含む。)、その他のゆり科野菜、セロリ、その他のなす科野菜、その他のうり科野菜、ほうれんそう、その他の野菜、とうがらし (乾燥させたもの)、干しぶどうについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてEDI試算をした。

●: 個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値 (案) の数値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

- | | | |
|-------|--------|--|
| 平成19年 | 7月23日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：大豆、ばれいしょ、ぶどう等） |
| 平成19年 | 8月6日 | 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 |
| 平成20年 | 7月17日 | 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知 |
| 平成21年 | 6月4日 | 残留農薬基準告示 |
| 平成22年 | 2月12日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：はくさい、ピーマン、なす及びぶどう） |
| 平成22年 | 2月22日 | インポートトレランス設定の要請（ホップ） |
| 平成23年 | 3月1日 | 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 |
| 平成23年 | 2月10日 | 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知 |
| 平成24年 | 6月14日 | 残留農薬基準告示 |
| 平成25年 | 4月17日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ブロッコリー、かんきつ類等） |
| 平成25年 | 6月11日 | 厚生労働大臣から食品安全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25年 | 8月5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26年 | 8月8日 | 残留農薬基準告示 |
| 平成27年 | 12月16日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：えだまめ、いちじく等） |
| 平成28年 | 1月5日 | インポートトレランス設定の要請（ばれいしょ） |
| 平成28年 | 7月11日 | 厚生労働大臣から食品安全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 | 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)

マンジプロパミド

食品名	残留基準値	
		ppm
大豆		0.2
小豆類 ^{注1)}		0.1
ばれいしょ		0.09
さといも類(やつがしらを含む。)		0.01
かんしょ		0.01
やまいも(長いもをいう。)		0.01
その他のいも類 ^{注2)}		0.01
だいこん類(ラディッシュを含む。)	の葉	25
かぶ類の葉		25
クレソン		25
はくさい		25
キャベツ		3
芽キャベツ		3
ケール		25
こまつな		25
きょうな		25
チンゲンサイ		25
カリフラワー		3
ブロッコリー		5
その他のあぶらな科野菜 ^{注3)}		25
チョコリ		25
エンダイブ		25
しゅんぎく		25
レタス(サラダ菜及びちししゃを含む。)		25
その他のきく科野菜 ^{注4)}		25
たまねぎ		0.1
ねぎ(リーキを含む。)		7
にんにく		0.05
その他のゆり科野菜 ^{注5)}		7
パセリ		20
セロリ		20
トマト		2
ピーマン		2
なす		2
その他のなす科野菜 ^{注6)}		25
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.3
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.3
しろり		0.3
すいか		0.2
メロン類果実		0.01
まくわり		0.01
その他のうり科野菜 ^{注7)}		25
ほうれんそう		25
オクラ		1
しょうが		0.01
えだまめ		2
その他の野菜 ^{注8)}		25
みかん		0.3
なつみかんの果実全体		3

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

注2)「その他のいも類」とは、いも類のうち、ばれいしょ、さといも類、かんしょ、やまいも及びこんにゃくいも以外のものをいう。

注3)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。

注4)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チョコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

注5)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。

注6)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

注7)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろり、すいか、メロン類果実及びまくわり以外のものをいう。

注8)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

食品名	残留基準値
	ppm
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 ^{注9)}	3 3 3 3 3
いちご	5
ぶどう	3
その他の果実 ^{注10)}	3
ホップ	90
その他のスパイス ^{注11)}	10
その他のハーブ ^{注12)}	25

注9)「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10)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、マンゴ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

注11)「その他のスパイス」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。

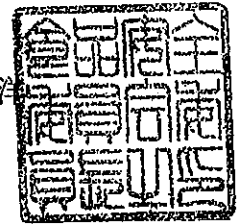
注12)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。



府食第135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7月11日付け厚生労働省発食0711第6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マンジプロパ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

マンジプロパミドの一日摂取許容量を0.05 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

マンジプロパミド

(第4版)

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.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要 約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) ラット.....	11
(2) イヌ<参考資料>.....	15
(3) ヤギ.....	15
2. 植物体内運命試験.....	17
(1) ばれいしょ①.....	17
(2) ばれいしょ②.....	18
(3) レタス.....	18
(4) トマト.....	19
(5) ぶどう.....	20
3. 土壌中運命試験.....	20
(1) 好氣的及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験①.....	20
(2) 好氣的及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験②.....	21
(3) 好氣的土壌中運命試験.....	22
(4) 土壌吸脱着試験.....	23
4. 水中運命試験.....	23
(1) 加水分解試験(緩衝液).....	23
(2) 水中光分解試験(滅菌緩衝液).....	23
(3) 水中光分解試験(滅菌自然水).....	24
5. 土壌残留試験.....	24
6. 作物残留試験.....	24

(1) 作物残留試験	24
(2) 後作物残留試験	25
(3) 推定摂取量	25
7. 一般薬理試験	25
8. 急性毒性試験	26
(1) 急性毒性試験	26
(2) 急性神経毒性試験	27
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	27
10. 亜急性毒性試験	27
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	27
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	28
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	29
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	30
(5) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	30
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	31
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	31
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	31
(3) 80週間発がん性試験(マウス)	32
12. 生殖発生毒性試験	33
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	33
(2) 発生毒性試験(ラット)	34
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	34
13. 遺伝毒性試験	35
14. その他の試験	36
(1) 肝肥大に対する検討①(ラット)	36
(2) 肝肥大に対する検討②(ラット)	38
(3) 肝肥大に対する検討③(マウス)	38
(4) 28日間免疫毒性試験(マウス)	39
III. 食品健康影響評価	40
・別紙1: 代謝物/分解物略称	46
・別紙2: 検査値等略称	47
・別紙3: 作物残留試験成績(国内)	49
・別紙4: 作物残留試験成績(海外)	54
・別紙5: 推定摂取量	56
・参照	57

<審議の経緯>

－第1版関係－

- 2007年 7月 23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：大豆、ばれいしょ、ぶどう等）
- 2007年 8月 6日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0806012 号）、関係書類の接受（参照 1～46）
- 2007年 8月 9日 第 202 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 2月 15日 第 19 回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2008年 6月 3日 第 39 回農薬専門調査会幹事会
- 2008年 6月 12日 第 242 回食品安全委員会（報告）
- 2008年 6月 12日 から 7月 11 日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2008年 7月 16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
- 2008年 7月 17日 第 247 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 47）
- 2009年 6月 4日 残留農薬基準値告示（参照 48）

－第2版関係－

- 2010年 2月 12日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：はくさい、ピーマン、なす及びぶどう）
- 2010年 2月 22日 インポートトレランス設定の要請
- 2010年 3月 1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 0301 第 1 号）、関係書類の接受（参照 49～54）
- 2010年 3月 4日 第 322 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 2月 1日 第 70 回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 2月 4日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2011年 2月 10日 第 366 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 56）
- 2012年 6月 14日 残留農薬基準値告示（参照 57）

－第3版関係－

- 2013年 4月 17日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ブロッコリー、かんきつ類等）
- 2013年 6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（厚生労働省発食安 0611 第 10 号）、関係書類の接受（参照 58～60）

- 2013年 6月 17日 第478回食品安全委員会（要請事項説明）
 2013年 8月 5日 第484回食品安全委員会（審議）
 （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 61）
 2014年 8月 8日 残留農薬基準値告示（参照 62）

－第4版関係－

- 2015年 12月 16日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：えだまめ、いちじく等）
 2015年 1月 5日 インポートトレランス設定の要請（ばれいしょ）
 2016年 7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 0711 第6号）
 2016年 7月 13日 関係書類の接受（参照 63～74）
 2016年 7月 19日 第615回食品安全委員会（要請事項説明）
 2016年 10月 17日 第58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＞

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常

*：2007年2月1日から

*：2009年7月9日から

*：2011年1月13日から

**：2007年4月1日から

(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)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 真

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

川合是彰
小林裕子
三枝順三***

布柴達男
根岸友惠
根本信雄

若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲**

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

桑形麻樹子***

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介*

西川秋佳

布柴達男

根岸友惠

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一**

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2016年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

浅野 哲

小野 敦

三枝順三

代田眞理子

清家伸康

中島美紀

長野嘉介

林 真

本間正充

與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)

平塚 明 (座長代理)

堀本政夫 (座長代理)

相磯成敏

桑形麻樹子

佐藤 洋

清家伸康

豊田武士

平林容子

本多一郎

森田 健

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 58 回農業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 142 回農業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 回農業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

マンデリック酸アミド構造を有する殺菌剤である「マンジプロパミド」(CAS No.374726-62-2)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(国内:えだまめ、いちじく等、海外:ばれいしょ)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びヤギ)、植物体内運命(ぶどう、トマト等)、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(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、マンジプロパミド投与による影響は、主に肝臓(肝細胞好酸性変化等)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をマンジプロパミド(親化合物のみ)と設定した。

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

また、マンジプロパ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に対する最小毒性量は、ラットを用いた急性毒性試験における5,000 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。

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：マンジプロパミド

英名：mandipropamid (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-(4-クロロフェニル)-*N*-[3-メトキシ-4-(プロパ-2-イニルオキシ)フェネチル]-2-(プロパ-2-イニルオキシ)アセトアミド

英名：2-(4-chlorophenyl)-*N*-[3-methoxy-4-(prop-2-ynyloxy)phenethyl]-2-(prop-2-ynyloxy)acetamide

CAS (No. 374726-62-2)

和名：4-クロロ-*N*-[2-[3-メトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)フェニル]エチル]- α -(2-プロピニルオキシ)ベンゼンアセトアミド

英名：4-chloro-*N*-[2-[3-methoxy-4-(2-propynyloxy)phenyl]ethyl]- α -(2-propynyloxy)benzeneacetamide

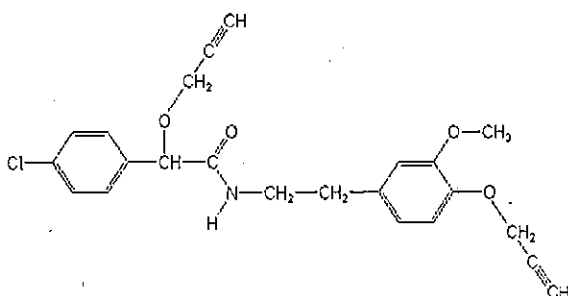
4. 分子式

$C_{23}H_{22}ClNO_4$

5. 分子量

411.88

6. 構造式



7. 開発の経緯

マンジプロパミドは、ノバルティス社（現：シンジェンタ社）により開発された

マンデリック酸アミド構造を有する殺菌剤である。本剤は卵菌類に対する高い活性を有し、被嚢孢子又は孢子嚢からの発芽管伸長を阻害し、病原菌の菌糸伸長及び孢子形成の抑制により、各種作物の疫病、べと病、褐色腐敗病等に対して高い防除効果を示すことが確認されている。海外では、オーストリア等で農薬登録されている。

国内ではだいた、トマト等に登録がなされている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：えだまめ、いちじく等）及びインポートトレランス設定（ばれいしょ）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] 及びその他の試験 [II. 14(1)c.] は、マンジプロパミドのメトキシフェニル基のフェニル環炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[met- ^{14}C]マンジプロパミド」という。）、クロロフェニル基のフェニル環炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[chl- ^{14}C]マンジプロパミド」という。）及びエチレン基の 1 位炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[eth- ^{14}C]マンジプロパミド」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）からマンジプロパミドの濃度 (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 (Alpk : AP_fSD) ラット（一群雌雄各 9 匹）に [met- ^{14}C]マンジプロパミドを 3 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）又は 300 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、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

T_{max} は、低用量群の雄で 8.5 時間、雌で 4.5 時間、高用量群の雄で 24 時間、雌で 10 時間であり、雌より雄の方が長い傾向がみられた。（参照 2）

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	3		300	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	8.5	4.5	24	10
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.055	0.064	2.16	1.81
$T_{1/2}$ (hr)	18.4	20.2	32.7	24.8
AUC (hr · $\mu\text{g/g}$)	2.41	1.18	86.9	43.0

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた総放射能回収率から糞中、消化管及び内容物中の残留放射能を減じて算出された投与後 48 時間における吸収率は、低用量で 67%~74%、高用量で 30%~45%であり、用量による吸収率の差が認められた。高用量では 20%~27%が胃腸内に残留していたことから、投与後に吸収量が飽和状態に達したため、吸収率が低下したものと考えられた。（参照 4）

② 分布

Wistar (Alpk : AP_fSD) ラット (一群雌雄各 15 匹) に[met-¹⁴C]マンジプロパミドを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は Wistar (Alpk : AP_fSD) ラット (雄 30 匹) に[met-¹⁴C]マンジプロパミドを低用量で 14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。また、尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④a.] で得られた単回経口投与群の動物を用いて、投与 168 時間後の臓器及び組織中放射能が測定された。

主要臓器及び組織中の残留放射能は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、残留放射能は肝臓及び腎臓で比較的高濃度で認められた。反復経口投与群では、投与終了直後から放射能濃度は急速に減少し、試験終了時には検出限界近くまで減少した。(参照 2~4)

表 2 主要臓器及び組織中の残留放射能

標識体	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	残留放射能濃度 (µg/g)	
				投与 8 時間後	投与 96 時間後
[met- ¹⁴ C] マンジプロ パミド	単回 経口	3	雄	肝臓(1.25)、膵臓(0.278)、 腎臓(0.264)、血漿(0.126)、 全血(0.072)	肝臓(0.094)、腎臓(0.024)、 膵臓(0.011)、脂肪(0.007)、 血漿(0.007)、全血(0.006)
			雌	肝臓(0.643)、腎臓(0.248)、 血漿(0.103)、全血(0.05)	肝臓(0.056)、腎臓(0.017)、 膵臓(0.005)、全血(0.005)、 脾臓(0.004)、血漿(0.003)
		300	雄	肝臓(46.4)、腎臓(10.4)、膵 臓(5.81)、血漿(5.12)、全血 (2.97)	肝臓(2.95)、腎臓(0.640)、 脂肪(0.287)、全血(0.257)、 膵臓(0.226)、血漿(0.169)
			雌	肝臓(27.1)、腎臓(6.95)、膵 臓(2.57)、血漿(2.65)、全血 (1.46)	肝臓(1.00)、腎臓(0.189)、 脾臓(0.052)、子宮(0.035)
				最終投与 1 日後	最終投与 28 日後
[met- ¹⁴ C] マンジプロ パミド	反復 経口	3	雄	肝臓(0.727)、腎臓(0.234)、 血漿 (0.104)、甲状腺 (0.089)、全血(0.075)	腎臓(0.014) その他定量限界以下
投与 168 時間後の残留放射能 (%TAR)					
[met- ¹⁴ C] マンジプロ パミド	単回 経口	3	雄	肝臓(0.16)、カーカス ¹ (0.10)、その他 0.01 未満	
			雌	肝臓(0.15)、カーカス(0.08)、その他 0.01 未満	
		300	雄	肝臓(0.03)、カーカス(0.01)、その他 0.01 未満	
			雌	カーカス(0.11)、肝臓(0.02)、その他 0.01 未満	
[chl- ¹⁴ C] マンジプロ パミド	単回 経口	3	雄	肝臓(0.11)、カーカス(0.08)、その他 0.01 未満	
			雌	カーカス(0.19)、肝臓(0.06)、その他 0.01 未満	
		300	雄	肝臓(0.02)、カーカス(0.02)、その他 0.01 未満	
			雌	カーカス(0.02)、肝臓(0.01)、その他 0.01 未満	

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

③ 代謝

排泄試験 [1. (1)④] で得られた尿、糞及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中における代謝物は表 3 に示されている。

尿中における主要成分は代謝物 C のグルクロン酸抱合体 (最大 40.1%TAR) 及び代謝物 C (最大 4.8%TAR) であり、未変化のマンジプロパミドは検出されなかった。

糞中における主要成分は未変化のマンジプロパミド (最大 79.0%TAR) であり、代謝物として B 及び C (グルクロン酸抱合体を含む。) が検出された。

胆汁中における主要成分は代謝物 C のグルクロン酸抱合体 (最大 41.3%TAR) 及び代謝物 C (最大 62.2%TAR) であり、未変化のマンジプロパミドは検出されなかった。

ラットにおけるマンジプロパミドの主要代謝経路は、1 つ又は 2 つの脱プロパギル化により代謝物 B 及び C を生成し、最終的にグルクロン酸抱合体を生成する経路と考えられた。(参照 5)

表 3 尿、糞及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg体重)	性別	試料	マンジプロ ロパミド	代謝物
[met- ¹⁴ C] マンジプロ ロパミド	3	雄	尿	ND	G(10.0)、C 抱合体(3.8)
			糞	21.3	C(29.2)、C 抱合体(12.9)
		雌	尿	ND	C 抱合体(40.1)、G(5.9)
			糞	11.7	C(19.0)、C 抱合体(6.0)
	300	雄	尿	ND	G(2.2)、F 抱合体(0.4)、C 抱合体(0.3)
			糞	73.4	C(9.3)、B(7.0)
		雌	尿	ND	C 抱合体(7.3)、C(1.5)、E 抱合体(0.9)、 G(0.8)、B(0.3)、F 抱合体(0.2)
			糞	70.9	B(6.7)、C(4.9)
	3	雄	尿	ND	C 抱合体(0.7)、C(0.6)、G(0.1)
			糞	13.0	C 抱合体(1.4)
			胆汁	ND	C(62.2)、G(4.6)、C 抱合体(2.5)
		雌	尿	ND	C 抱合体(9.6)、C(4.8)、G(0.1)
			糞	22.3	C(0.1)
			胆汁	ND	C 抱合体(41.3)、C(4.4)
	300	雄	尿	ND	C 抱合体(0.5)、C(0.3)
			糞	38.6	ND
			胆汁	ND	C 抱合体(22.5)、C(2.0)、G(1.8)
		雌	尿	ND	C 抱合体(24.8)、C(2.4)、G(0.9)
糞			37.2	ND	
胆汁			ND	C 抱合体(10.4)、C(1.0)	

[chl- ¹⁴ C] マンジプロ ロパミド	300	雄	尿	ND	C 抱合体(3.7)、C(1.2)、G(0.5)、E 抱合体(0.2)、B(0.2)
			糞	75.1	B(4.5)、C(1.4)
		雌	尿	ND	G(1.0)、F 抱合体(0.4)、C 抱合体(0.2)
			糞	79.0	B(4.7)、C(2.3)

注) 抱合体はグルクロン酸抱合体を指す。 ND: 検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar (Alpk: AP_fSD) ラット (一群雌雄各 4 匹) に[met-¹⁴C]マンジプロパミド若しくは[chl-¹⁴C]マンジプロパミドを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は Wistar (Alpk: AP_fSD) ラット (雄 30 匹) に[met-¹⁴C]マンジプロパミドを低用量で 14 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。また、Wistar (Alpk: AP_fSD) ラット (一群雌雄各 1 匹) に[met-¹⁴C]マンジプロパミドを低用量若しくは高用量で、又は[chl-¹⁴C]マンジプロパミドを低用量で単回経口投与して、呼気中排泄についても検討された。

尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

主要排泄経路は低用量群の雌を除き糞中であり、投与後 168 時間で糞尿中に 88.1%TAR 以上が排泄された。呼気中には ¹⁴CO₂ が投与後 48 時間で 0.2%TAR 以下排泄され、揮発性物質として排泄された放射能は検出限界以下であった。(参照 3、4)

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口								反復経口
	[met- ¹⁴ C]マンジプロパミド				[chl- ¹⁴ C]マンジプロパミド				[met- ¹⁴ C]マンジプロパミド
標識体									
投与量 (mg/kg 体重)	3		300		3		300		3
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
糞	76.5	42.9	91.0	83.5	80.5	54.8	87.0	81.6	66.4
尿	16.8	55.2	3.3	11.9	17.8	41.3	2.3	6.5	7.2
合計	93.3	98.1	94.4	95.4	98.3	96.1	89.4	88.1	73.6

注) 単回投与群では投与後 168 時間、反復投与群では投与開始後 15 日間における排泄率を示す。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar (Alpk: AP_fSD) ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[met-¹⁴C]マンジプロパミド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。

胆汁中排泄率は低用量群で 55.0%TAR~72.8%TAR、高用量群で 22.0%TAR

～28.1%TARであった。(参照4)

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(mg/kg 体重)	3		300	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	72.8	55.0	28.1	22.0
尿(ケージ洗浄液を含む)	1.5	9.6	0.9	22.2
糞	14.5	21.9	38.6	25.7
総排泄率	88.8	86.5	67.6	69.8
消化管及び内容物	0.18	4.7	26.6	20.3
カーカス	0.17	2.03	0.61	0.59
総回収率	89.1	93.2	94.8	90.7

(2) イヌ<参考資料²⁾>

イヌ(詳細不明)にマンジプロパミドを100若しくは800 mg/kg 体重/日で15日間カプセル経口投与(以下[1.(2)]において「反復投与」という。)又は3 mg/kg 体重で静脈内投与し15日後に3 mg/kg 体重で単回カプセル経口投与(以下[1.(2)]において「単回投与」という。)して動物体内運命試験が実施された。

反復投与群における最終投与後72時間の回収率は75%TAR～103%TAR、単回投与群における静脈内投与後72時間の回収率は69% TAR～87% TAR、15日後の単回経口投与後の回収率は雌雄とも87%TARであった。標識体の投与回数及び性別による回収率の違いは認められなかった。

100及び800 mg/kg 体重/日反復投与群の T_{max} は4～10及び6～10時間であり、単回経口投与群における T_{max} は雄で1時間及び雌で3時間であった。

反復投与群におけるバイオアベイラビリティは雄で44%、雌で78%であった。雌雄とも反復投与による代謝経路及び代謝速度への影響は認められなかったが、尿中代謝物の数が増加した。

投与放射能は主に糞中に排泄された。

糞中における主要成分は未変化のマンジプロパミドであり、ほかに代謝物Dのグルクロン酸抱合体、代謝物B、C及びEが認められた。尿中における主要代謝物はB及びCのグルクロン酸抱合体並びに代謝物Cの硫酸抱合体であった。ほかに代謝物B及びC並びに代謝物Dのグルクロン酸抱合体が認められた。(参照81)

(3) ヤギ

泌乳ヤギ(アルパイン種、一群雌1～2頭)に、[met-¹⁴C]マンジプロパミドを30 mg/kg 飼料又は[chl-¹⁴C]マンジプロパミドを27～45 mg/kg 飼料の用量で7日間連続強制経口投与し、乳汁を1日2回、と殺時まで経時的に採取し、最終投

²⁾ 試験条件の詳細が不明であるため、参考資料とした。

与 20 時間後に動物をと殺し、血液、胆汁、肝臓、腎臓、脂肪（大網及び腎臓周囲）及び筋肉（四肢及び腰部）を採取して、動物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 6 に、代謝物は表 7 に示されている。

投与放射能は尿及び糞中にそれぞれ 31%TAR～33%TAR 及び 47%TAR～49%TAR が排泄された。

臓器及び組織中残留放射能濃度は、肝臓及び腎臓で高かった。乳汁中の残留放射能濃度は、いずれの標識体投与群でも投与 3 日に定常状態になり、最大で 0.048%TAR (0.011 µg/g) であった。

脂肪、肝臓及び乳汁中の残留成分として未変化のマンジプロパミドが認められたほか、腎臓で代謝物 C が 15.0%TRR～17.7%TRR 認められた。ほかに代謝物 B、D、E、H 及び Y が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

ヤギにおけるマンジプロパミドの主要代謝経路は、1 つ又は 2 つの脱プロパギル化による代謝物 B、C 及び D の生成、メトキシ置換フェニル環の脱メチル化による代謝物 E、H 及び Y の生成、最終的にグルクロン酸又は硫酸抱合体を生成する経路と考えられた。（参照 76、77、81）

表 6 各試料中の放射能分布 (µg/g)

試料		[met- ¹⁴ C]マンジプロパミド		[chl- ¹⁴ C]マンジプロパミド		
		µg/g	%TAR	µg/g	%TAR	
乳汁	1 日	午前	0.007	/	0.004	0.011
		午後	0.007	/	0.004	
	3 日	午前	0.011	0.048	0.006	
		午後	0.009	/	0.004	
	7 日	午前	0.010	/	0.005	
		午後	0.010	/	0.005	
血液		0.016	0.02	0.013/0.011	0.01	
尿		150	33	74	31	
糞		228	49	249	47	
胆汁 ^a		12.4	0.05	6.2	0.02	
肝臓		0.472	0.09	0.480	0.12	
腎臓		0.121	0.01	0.136	0.01	
脂肪		0.0244	0.01	0.0174	0.01	
筋肉		0.005	0.03	0.0051	0.03	
消化管		1.3	4.07	5.2/1.4	9.4/5.4	
ケージ洗浄液		1.2	0.93	0.35/0.64	0.28/0.54	
合計		/	87.5	/	85.5/85.3	

/ : 該当なし

^a : 1 匹のデータ

表 7 各試料中の代謝物 (%TRR)

標識体	試料	マンジプロパミド	代謝物	抽出残渣
[met- ¹⁴ C] マンジプロパミド	肝臓	1.4	C(4.4/1.4)、D(1.0/2.4)、H(2.2)、Y(0.9/0.4)、E(0.8)、B(0.2/0.8)、未同定(11.5/8.5)	0
	腎臓	ND	C(15.0)、D(5.8)、B(5.6)、Y(3.3)、H(2.0)、E(1.4)、未同定(19.6)	10.8
	脂肪	77.4	未同定(5.5)	2.8
	乳汁(4日午前)	7.9	未同定(12.2)	37.8
[chl- ¹⁴ C] マンジプロパミド	肝臓	0.8	H(7.3)、C(4.1/1.2)、D(1.0/2.6)、B(1.6)、Y(1.2/0.4)、未同定(16.9/30.0)	0
	腎臓	ND	C(17.7)、D(9.3)、Y(6.5)、B(5.6)、H(4.3)、E(2.6)、未同定(27.5)	14.7
	脂肪	75.1	未同定(17.1)	3.6

注：2つの数値が記載されている代謝物における2番目の数値は抽出残渣のマイクロ波処理により抽出されたもの。

ND：検出されず 未同定：未同定代謝物

2. 植物体内運命試験

(1) ばれいしょ①

ばれいしょ(品種: Appell)にフロアブル剤に調製した[met-¹⁴C]マンジプロパミド又は[chl-¹⁴C]マンジプロパミドを1回当たり標準散布区では146~158 g ai/ha、高用量散布区では418~458 g ai/haの用量で、10~12日間隔で6回散布(総散布量891~912 g ai/ha又は2,630~2,640 g ai/ha)し、最終散布7及び21日後に塊茎、葉部及び土壌を採取して、植物体内運命試験が実施された。

標準散布区における塊茎及び葉部の残留放射能濃度は表8に示されている。

標準散布区の塊茎(外皮)では未変化のマンジプロパミドが3.5%TRR~12.8%TRR(0.002~0.008 mg/kg)、代謝物B及びCが1%TRR未確認められた。葉部では主要残留成分として未変化のマンジプロパミドが40%TRR以上認められ、代謝物B、C及びDが最大2%TRR認められた。高用量散布区でも同様の結果であった。標準散布区の各収穫期における残留放射能は最大で約0.8 mg/kgであった。

標準散布区の試料を用いて、代謝物同定及び代謝経路の詳細な検討が実施された結果、[chl-¹⁴C]マンジプロパミド処理区の塊茎(外皮及び外皮を除いた部位)において、代謝物Q(1.6%TRR~2.1%TRR)、S(10.5%TRR~12.7%TRR)及びT(6.2%TRR~7.2%TRR)が認められた。これらの代謝物は葉部で生成した後塊茎に移行・分布したものと考えられた。また、抽出残渣を過酷抽出した結果、放射能の大部分が遊離し、抽出液中の主要成分として放射性グルコースが認められ、植物中の天然成分への同化が示唆された。(参照9、10)

表 8 標準散布区における塊茎及び葉部の残留放射能濃度 (mg/kg)

標識体	[met- ¹⁴ C]マンジプロパミド			[chl- ¹⁴ C]マンジプロパミド		
	塊茎 (除外皮)	塊茎 (外皮)	葉部	塊茎 (除外皮)	塊茎 (外皮)	葉部
最終散布 7 日後	0.055	0.048	4.8	0.042	0.044	6.2
最終散布 21 日後	0.043	0.040	2.7	0.049	0.059	4.2

(2) ばれいしょ②

ばれいしょ (品種: Russet Norkotah G3) 塊茎片に[met-¹⁴C]マンジプロパミド又は[chl-¹⁴C]マンジプロパミドを 0.00628 g ai/種芋の用量で散布した後、プランター内に植付けし、処理 183 日後に塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

塊茎中の残留放射能分布及び代謝物は表 9 に示されている。

残留放射能の主要成分として、未変化のマンジプロパミド及び代謝物 S がそれぞれ最大 11.5%TRR 及び 42.9%TRR 認められた。ほかに代謝物 B 及び C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。(参照 65)

表 9 塊茎中の残留放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

代謝物 同定法 ^a	標識化合物	残留 放射能	マンジ プロパミド	抽出性放射能				抽出 残渣
				B	C	S	未同定 代謝物	
方法 1	[met- ¹⁴ C]マンジ プロパミド	0.024	0.003 (10.9)	0.001 (2.9)	<0.001 (1.4)	/	0.005 (27.1) ^b	0.012 (50.5)
	[chl- ¹⁴ C]マンジ プロパミド	0.054	0.003 (5.5)	0.001 (1.2)	ND	0.022 (40.1)	0.014 (24.7) ^c	0.013 (23.6)
方法 2	[met- ¹⁴ C]マンジ プロパミド	0.024	0.003 (11.5)	ND	ND	/	0.005 (30.8) ^d	0.012 (50.5)
	[chl- ¹⁴ C]マンジ プロパミド	0.054	0.004 (7.0)	ND	ND	0.023 (42.9)	0.011 (23.3) ^e	0.013 (23.6)

() : %TRR / : 該当なし ND : 検出されず

a : 方法 1 は C18 カラム、方法 2 はフェニルカラムを用いた逆相 HPLC 法

b : 13 種類以上の代謝物を含み、各成分はいずれも 5.8%TRR (0.001 mg/kg) 以下

c : 7 種類以上の代謝物を含み、各成分はいずれも 6.6%TRR (0.004 mg/kg) 以下

d : 11 種類以上の代謝物を含み、各成分はいずれも 5.9%TRR (0.001 mg/kg) 以下

e : 12 種類以上の代謝物を含み、各成分はいずれも 8.1%TRR (0.004 mg/kg) 以下

(3) レタス

レタス (品種: Little Gem) にフロアブル剤に調製した[met-¹⁴C]マンジプロパミド又は[chl-¹⁴C]マンジプロパミドを発芽 44 及び 51 日後に 1 回当たり 136~160 g ai/ha の用量で 2 回散布 (総散布量 274~315 g ai/ha) し、最終散布 3 及び 14 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

レタス試料中における残留放射能濃度は表 10 に示されている。

散布 3 及び 14 日後の試料中の未変化のマンジプロパミドはそれぞれ 92.5%TRR～93.5%TRR 及び 82.4%TRR～89.3%TRR であった。代謝物として B (0.3%TRR～1.1%TRR) 及び C (0.3%TRR～1.0%TRR) が認められた。未同定画分を酵素 (ドリセラゼ) 処理したところ、代謝物 B、C、D 及び H がいずれも 0.4%TRR 以下認められた。(参照 8)

表 10 レタス試料中における残留放射能濃度 (mg/kg)

標識体	[met- ¹⁴ C]マンジプロパミド	[chl- ¹⁴ C]マンジプロパミド
最終散布 3 日後	4.44 (4.16)	3.09 (2.86)
最終散布 14 日後	2.70 (2.41)	1.39 (1.15)

() 内は未変化のマンジプロパミドの濃度

(4) トマト

トマト (品種 : Cristal F1) にフロアブル剤に調製した [eth-¹⁴C]マンジプロパミドを移植 37 日後から 1～2 週間間隔で 1 回当たり 147～295 g ai/ha の用量で 4 回散布 (総散布量 867 g ai/ha) し、最終散布直後、3、7、14 及び 28 日後に果実 (成熟及び未成熟) 及び葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

果実及び葉部における残留放射能濃度は表 11 に示されている。

成熟果実では、69.0%TRR～87.0%TRR が表面に残留し、果実中に浸透移行した放射能は抽出性放射能で最大 25.5%TRR、非抽出性放射能で最大 5.6%TRR であった。

また、葉 1 枚当たりに 7.5 µg ai 散布し、散布直後、3、7、14 及び 28 日後に採取した葉では、60.7%TRR～98.9%TRR が表面に残留し、葉中に浸透移行した放射能は最大 17.0%TRR であった。

果実及び葉部における主要成分として、未変化のマンジプロパミドがいずれの採取時期においても 53.0%TRR 以上認められた。代謝物として、B、C、D、K 及び L が認められたが、いずれも 4%TRR 未満であった。(参照 7)

表 11 果実及び葉部における残留放射能濃度 (mg/kg)

試料	成熟果実	未成熟果実	葉部
最終散布直後	0.945 (0.760)	/	18.2 (13.9)
最終散布 3 日後	0.813 (0.637)	/	18.7 (13.9)
最終散布 7 日後	0.608 (0.455)	/	23.0 (17.4)
最終散布 14 日後	0.465 (0.356)	/	22.2 (17.4)
最終散布 28 日後	0.328 (0.200)	0.034 (0.018)	9.29 (6.08)

() 内は未変化のマンジプロパミドの濃度

/ : 該当なし

(5) ぶどう

ぶどう (品種 : Blauburgubder) にフロアブル剤に調製した[met-¹⁴C]マンジプロパミド又は[chl-¹⁴C]マンジプロパミドを 1 回当たり標準散布区では 146~151 g ai/ha、高用量散布区では 411~464 g ai/ha の用量で 10~12 日の間隔で 6 回散布 (総散布量 876~894 g ai/ha 又は 2,560~2,650 g ai/ha) し、標準散布区では最終散布直後、14 及び 28 日後、高用量散布区では最終散布 28 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。

標準散布区における果実及び葉部の残留放射能濃度は表 12 に示されている。

果実では、いずれの採取時期においても 79%TRR~89%TRR が表面上に分布していた。

各採取時期の残留放射能の主要成分は未変化のマンジプロパミドであり、標準散布区の果実では散布直後で 79.0%TRR~80.2%TRR、散布 28 日後で 53.6%TRR~59.2%TRR であった。葉部では未変化のマンジプロパミドは散布直後で 69.2%TRR~76.1%TRR、28 日後で 55.7%TRR~60.0%TRR であった。散布 28 日後の果実及び葉部から両標識体に共通の代謝物として B、C、D、I、Q 及び R が認められ、[chl-¹⁴C]マンジプロパミド散布区ではクロロフェニル環のみを有する代謝物 M 及び T が認められたが、いずれも 4%TRR 未満であった。また、高用量散布区でも残留放射能の主要成分は未変化のマンジプロパミドであり、代謝物についても標準散布区と同様の結果であった。(参照 6)

表 12 標準散布区における果実及び葉部の残留放射能濃度 (mg/kg)

標識体 試料	[met- ¹⁴ C]マンジプロパミド		[chl- ¹⁴ C]マンジプロパミド	
	果実	葉部	果実	葉部
最終散布直後	2.12	67.0	1.32	59.3
最終散布 14 日後	1.03	59.0	1.33	48.6
最終散布 28 日後	1.08	35.6	0.91	29.5

植物におけるマンジプロパミドの主要代謝経路は、①1 つ又は 2 つのプロパギル基の脱離による代謝物 B、C 及び D の生成とその後の糖抱合体の生成、②メトキシフェニル環のメチル基の脱離による代謝物 H の生成、③アミド結合の加水分解によるメトキシフェニル環を含む化合物とクロロフェニル環を含む化合物への開裂による代謝物 S の生成を経た、低分子化及び抱合体の形成又は CO₂ の生成及び植物中天然成分への同化であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験①

シルト質壤土 (スイス) の土壌水分を最大容水量の 40%に調整し、[met-¹⁴C]マンジプロパミドを 0.4 mg ai/kg 乾土となるよう添加し、20.3±0.3°C の暗条件下で 120 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験及び添加処理後 30 日間

好氣的条件下でインキュベートした後湛水条件とし、窒素ガスを通気し、120日間インキュベートする好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。また、土壌を滅菌処理し、好氣的条件下で120日間インキュベートする滅菌土壌中運命試験が実施された。

残留放射能の分布は表13に示されている。

好氣的条件下では、マンジプロパミドは急速に分解し、推定半減期は19.2日であった。主要分解物は $^{14}\text{CO}_2$ で、試験終了時点で7.1% TARに達した。その他の分解物としてBが認められ、試験開始14日後に2.9% TARに達した後、120日後に0.7% TARに減少した。未同定画分には13種類の微量分解物(合計で最大2.4% TAR)が認められた。120日後の非抽出放射能は45.4% TARに達し、フルボ酸、フミン酸及びフミン画分にそれぞれ10.3% TAR、12.7% TAR及び20.6% TAR分布していた。

好氣的/嫌氣的湛水条件では、試験開始から30日間の好氣的条件下で未変化のマンジプロパミドは42.4% TARまで減少し、嫌氣的湛水条件下で120日後に21.5% TARまで減少した。嫌氣的条件下でのマンジプロパミドは緩慢に分解し、推定半減期は158日であった。主要分解物は $^{14}\text{CO}_2$ (最大16.5% TAR)で、その他の分解物としてBのみが同定され、試験終了時点で4.6% TAR認められた。未同定画分には15種類の微量分解物(合計で最大9.8% TAR)が認められた。試験終了時点での非抽出放射能は37.1% TARに達し、フルボ酸、フミン酸及びフミン画分にそれぞれ8.5% TAR、10.8% TAR及び16.7% TAR分布していた。

好氣的滅菌条件では、マンジプロパミドの分解はほとんど認められなかった。(参照11)

表13 残留放射能の分布(%TAR)

試験条件	マンジプロパミド	$^{14}\text{CO}_2$	分解物 B	未同定画分*	土壌残渣
好氣的	4.1 (120日後)	最大 37.1 (120日後)	最大 2.9 (14日後)	最大 2.4 (30日後)	45.4 (120日後)
好氣的/嫌氣的 湛水	21.5 (120日後)	最大 16.5 (62日後)	最大 4.6 (120日後)	最大 9.8 (120日後)	37.1 (120日後)
好氣的滅菌	92.7 (120日後)	最大 0.03 (30日後)		最大 0.7 (7、120日後)	2.57 (120日後)

*: 未同定分解物の合計。

(2) 好氣的及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験②

シルト質壤土(スイス)に[chl- ^{14}C]マンジプロパミドを0.4 mg ai/kg 乾土となるよう添加し、 $20.3 \pm 0.3^\circ\text{C}$ の暗条件下で120日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験及び添加処理後30日間好氣的条件下でインキュベートした後湛水条件とし、窒素ガスを通気し、120日間インキュベートする好氣的/嫌氣的湛水土壌

中運命試験が実施された。

残留放射能の分布は表 14 に示されている。

好氣的条件では、マンジプロパミドは急速に分解し、推定半減期は 26.1 日であった。主要分解物は $^{14}\text{CO}_2$ で、試験終了時点で 35.9%TAR に達し、その他の分解物は B、W 及び X (各 3.2%TAR 以下) であった。未同定画分には 7 種類の微量分解物 (各 1.1%TAR 以下) が認められた。120 日後の非抽出放射能は 40.1%TAR に達し、うちフルボ酸、フミン酸及びフミン画分にそれぞれ 5.4%TAR、4.6%TAR 及び 28%TAR が分布していた。

好氣的/嫌氣的湛水条件では、試験開始から 30 日間の好氣的条件下で未変化のマンジプロパミドは 35.9%TAR まで減少し、嫌氣的湛水条件下で 120 日後に 28.4%TAR まで減少した。嫌氣的湛水条件下でのマンジプロパミドは緩慢に分解し、推定半減期は 179 日であった。主要分解物は $^{14}\text{CO}_2$ (処理 120 日後で 17.4%TAR) で、土壤中分解物 B は嫌氣的湛水条件下の 4 日後に 3.8%TAR、120 日後に 2.0%TAR 認められた。分解物 W は 14 日後に 0.3%TAR 検出され、120 日後に 1.1%TAR に達した。分解物 X は 7 日後に 1.2%TAR、120 日後に 0.8%TAR 検出された。未同定画分には 7 種類の微量分解物 (各 0.9%TAR 以下) が認められた。過酷抽出後の土壤残渣について分画したところ、フルボ酸、フミン酸及びフミン画分にそれぞれ 4.8%TAR、3.5%TAR 及び 21%TAR 分布していた。(参照 12)

表 14 残留放射能の分布 (%TAR)

試験条件	マンジプロパミド	$^{14}\text{CO}_2$	分解物 B	未同定画分*	土壤残渣
好氣的	7.2 (120 日後)	35.9 (120 日後)	最大 3.2 (14 日後)	最大 3.0 (90 日後)	40.1 (120 日後)
好氣的/嫌氣的 湛水	28.4 (120 日後)	17.4 (120 日後)	最大 3.8 (4 日後)	最大 6.0 (120 日後)	34.6 (120 日後)

* : 未同定分解物の合計。

(3) 好氣的土壤中運命試験

シルト質壤土 (スイス) 及び壤質砂土 (ドイツ) の土壤水分を最大容水量の 40% に調整し、[eth- ^{14}C]マンジプロパミドを 0.2~1.5 mg ai/kg 乾土となるよう添加し、20±2°C の暗条件下で 120 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

シルト質壤土及び壤質砂土でのマンジプロパミドの推定半減期は、最低用量区 (0.2 mg ai/kg 処理区) で 12.6 及び 38.9 日、最高用量区 (1.5 mg ai/kg 処理区) で 36.5 及び 131 日を示し、両土壤でのマンジプロパミドの分解速度は、低用量では速やかで、高用量では緩慢であった。両土壤ともに鏡像異性体の選択的な分解が認められ、R 体は S 体よりも速やかに分解したが、その傾向は処理量が低い

ほど顕著であった。いずれの処理区においても処理直後の R 体/ S 体比はほぼ 1.0 であったが、120 日後にシルト質壤土で 0.77~0.90 及び壤質砂土で 0.53~0.87 となった。

120 日間の $^{14}\text{CO}_2$ の累積発生率は低用量区ほど高く、高用量区で低くなった(シルト質壤土で 30.3% TAR ~44.2% TAR 、壤質砂土で 9.0% TAR ~15.5% TAR)。同様に 120 日後の非抽出放射能も低用量区で高く、高用量区で低くなった(シルト質壤土で 34.3% TAR ~43.6% TAR 、壤質砂土で 19.4% TAR ~40.6% TAR)。

土壌抽出物中には未変化のマンジプロパミド並びに分解物 B 及び C のほか、いくつかの未同定分解物が生成したが、いずれもシルト質壤土で 6% TAR 未満、壤質砂土で 4% TAR 未満であった。(参照 13)

(4) 土壌吸脱着試験

[$\text{met-}^{14}\text{C}$]マンジプロパミドを用いて、1 種類の国内土壌(火山灰土・砂壤土：群馬)及び 4 種類の海外土壌(壤土：スイス、壤質砂土：ドイツ、シルト質壤土：フランス及びシルト質壤土：スイス)における土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 12.6~53.2、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{adsoc} は 535~1,290、脱着係数 K_{des} は 17.0~86.8、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K_{desoc} は 829~2,080 であった。

以上の結果から、マンジプロパミドの吸着性は中~強程度であると考えられた。(参照 14、15)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験(緩衝液)

pH 5 (クエン酸緩衝液)、7 (リン酸緩衝液) 及び 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に [$\text{eth-}^{14}\text{C}$]マンジプロパミドを 0.98 mg/L となるよう添加し、25 °C で 32 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。予備試験では pH 4 のクエン酸緩衝液も用い、50 °C で最長 7 日間インキュベートした。

回収放射能は未変化のマンジプロパミドとして検出され、試験期間を通じて 10% TAR 以上の分解は認められなかった。マンジプロパミドは、加水分解に対して安定であると考えられた。(参照 16)

(2) 水中光分解試験(滅菌緩衝液)

pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に [$\text{met-}^{14}\text{C}$]マンジプロパミドを 1.0 mg/L となるよう添加し、25±1°C で 336 時間キセノンアークランプ(光強度：29.9 W/m²、波長：300~400 nm)を照射して水中光分解試験が実施された。

照射 48 時間後に残存していた未変化のマンジプロパミドは 36.6% TAR であり、推定半減期は 33.5 時間(東京春季太陽光換算で 5.4 日)であった。

光分解により $^{14}\text{CO}_2$ が 16.2% TAR (照射終了時) 生成したほか、多数の未同定

分解物が生成したが、試験期間を通じて 5%TAR を超える分解物は認められなかった。さらに少なくとも 10 種類の高極性分解物が生成したが、いずれも濃度が低く同定できなかった。一方、暗所対照区ではマンジプロパミドの分解は認められなかった。(参照 17)

(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

滅菌自然水 (池水: 英国、pH 7.02) に [chl-¹⁴C]マンジプロパミドを 1.01 mg/L となるよう添加し、24.0~24.8°C で 168 時間キセノンアークランプ (光強度: 47.8 W/m²、波長: 300~400 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

照射 24 時間後に残存していた未変化のマンジプロパミドは 44.9%TAR であり、推定半減期は 20.4 時間 (東京春季太陽光換算で 4.9 日) であった。

光分解により ¹⁴CO₂ が 7.8%TAR (照射終了時) 生成したほか、多数の分解物が生成した。分解物 B は最大 4.3%TAR、C は最大 4.5%TAR (いずれも照射 16 時間後) 生成したが、照射終了時には検出限界未満であった。

水中光分解における主要分解経路は、プロパギル基の脱離と考えられた。(参照 18)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土 (茨城) 及び沖積土・埴壤土 (高知) を用いて、マンジプロパミド及び分解物 B を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及びほ場) が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 19)

表 15 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期(日)	
			マンジプロパミド	マンジプロパミド+B
容器内試験	1.0 mg/kg	火山灰土・軽埴土	約 78	約 102
		沖積土・埴壤土	約 219	約 241
ほ場試験	1,000 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	約 101	約 98
		沖積土・埴壤土	約 27	約 27

*: 容器内試験では純品、ほ場試験では 250 g/L フロアブル剤を使用

6. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、野菜、果実等を用いて、マンジプロパミドを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。ばれいしょについては、代謝物 S も分析対象化合物とされた。

結果は別紙 3 に示されている。マンジプロパミドの最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫したホップ (乾花) の 53.5 mg/kg であった。代謝物 S は全て定量限界 (0.005 mg/kg) 未満であった。

海外において、ホップ及びばれいしょを用いてマンジプロパミド及び代謝物 S を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。マンジプロパミドの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫したホップ（乾花）の 11.2 mg/kg であった。代謝物 S の最大残留値は最終散布 14 日後に収穫したばれいしょ（塊茎）の 0.0139 mg/kg であった。（参照 20、52、53、60、66、67）

（2）後作物残留試験

かぶ及びほうれんそう（前作物：トマト）を用いて、マンジプロパミド及び代謝物 B を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

マンジプロパミド及び代謝物 B の残留値は、いずれも定量限界（0.01mg/kg）未満であった。（参照 21）

（3）推定摂取量

別紙 3 の国内の作物残留試験成績に基づき、マンジプロパ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 16 に示されている（別紙 5 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からマンジプロパ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 16 食品中から摂取されるマンジプロパミドの推定摂取量

	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 (µg/人/日)	397	204	452	486

7. 一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 22）

表 17 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の 概要
中枢 神経 系	一般状態 (Irwin 法 /FOB)	Wistar (Alpk : AP ₁ SD) ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	体温				2,000	—	影響なし
呼吸 器 系	呼吸数、 1 回換気量、 分時換気量	Wistar (Alpk : AP ₁ SD) ラット	雄 6	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
循環 器 系	血圧、 心拍数、 心電図	ビーグル犬	雄 4	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
腎 機 能	尿量、pH、 ナトリウム、 カリウム	Wistar (Alpk : AP ₁ SD) ラット	雄 6	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

注) 全ての試験において溶媒は 0.5%MC 水溶液が用いられた。

— : 最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

マンジプロパミド (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。(参照 23~25、49、50)

表 18 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	SD ラット 雌 3 匹	/		5,000 mg/kg 体重投与群 : 肛門生殖器部位の汚れ(1 例 : 投与 5 時間後) 死亡例なし
経皮	Wistar(Alpk : AP ₁ SD)ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	皮膚刺激性が認められたが、その後回復した。 死亡例なし
吸入	Wistar(Alpk : AP ₁ SD)ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		流涎及び上部気道に刺激性徴候が認められたが、その後回復した。 死亡例なし
		>5.19	>5.19	

/ : 実施せず

^a : 上げ下げ法による評価。溶媒は 35%コーン油を使用。

代謝物 S を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 19 に示されている。

表 19 急性毒性試験結果概要 (代謝物 S)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	SD ラット 雌 11 匹	/		円背位、嗜眠、立毛、眼瞼下垂、下痢、呼吸数減少、呼吸困難、運動失調、四肢蒼白、排尿過多、脱水症状、削瘦、腹部膨満及びつま先歩行 2,000 mg/kg 体重で死亡例

/ : 実施せず

^a : 上げ下げ法による評価。溶媒はラッカセイ油を使用。

(2) 急性神経毒性試験

Wistar (Alpk : AP₁SD) ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、200、600 及び 2,000 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与による影響が認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 26)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ (雌雄) を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対してごく軽度の刺激性が認められた。

CBA マウス (雌雄、局所リンパ節試験法) 及び Dunkin-Hartley モルモット (雌雄、Maximization 法) を用いた皮膚感作性試験が実施された。結果はいずれも陰性であった。(参照 27~30)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar (Alpk : AP₁SD) ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、500、3,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	3,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.2	41.1	260	435
	雌	8.9	44.7	260	444

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雌雄で自発運動量に有意な変化がみられたが、一過性の変化であったことから、偶発的な変化と考えられた。

500 ppm 投与群の雄で肝比重量³増加がみられたが、同群では肝臓に関連する血液生化学的及び病理組織学的な変化が認められないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄: 41.1 mg/kg 体重/日、雌: 44.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 31)

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 及び Neu 減少 ・ 門脈周囲性肝細胞好酸性変化亢進を伴う肝細胞肥大 ・ 尿細管好塩基性変化増加[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ TP 増加
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び食餌効率低下(投与 1~4 週以降) ・ MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・ Alb 及び TP 増加 ・ 肝絶対及び比重量、腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht、MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・ Alb、T.Chol 及び GGT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 門脈周囲性肝細胞好酸性変化亢進を伴う肝細胞肥大
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300、800、2,000 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	800 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	37.2	98.0	248	624
	雌	47.3	128	316	801

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雄、300 ppm 及び 800 ppm 投与群の雌で MCV 及び MCH の減少がみられたが、その他の赤血球関連項目に影響が認められないことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

³ 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

2,000 ppm 以上投与群の雌で脾絶対及び比重量減少がみられたが、病理組織学的検査で関連する所見が認められないことから、毒性影響ではないと考えられた。

800 ppm 投与群の雌雄で観察された肝比重量増加については、肝障害を示唆する生化学的変化が観察されないこと及び比重量のみの増加であることから、毒性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肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm (雄: 98.0 mg/kg 体重/日、雌: 128 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 32)

表 23 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少(投与 2 日)及び体重増加抑制(投与 3 週以降) ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ 門脈周囲性肝細胞好酸性変化亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少(投与 13 週)
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少(投与 13 週) ・ 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少(投与 2 日)及び体重増加抑制(投与 13 週) ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 門脈周囲性肝細胞好酸性変化亢進
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、5、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

400 ppm 投与群の雄で WBC 及び Neu 減少がみられた。そのほか、血液学的検査で統計学的に有意な変化がみられたが、用量相関性がみられないこと、一貫した経時的変化がみられないこと、及び関連する検査項目に変動がみられないことから、投与による変化とは考えられなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞褐色色素沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 33)

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
400 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC 及び Neu 減少 ・精巣絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・ALP 増加 ・小葉中心性肝細胞空胞化
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・Chol 及び ALP 増加 ・小葉中心性肝細胞及びクッパ一細胞褐色色素（ポルフィリン^a）沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞及びクッパ一細胞褐色色素（ポルフィリン^a）沈着 ・Chol 増加
25 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：偏光下での観察において複屈折が認められた。

（4）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar (Alpk: AP_fSD) ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,500 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		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.4	37.3	193
	雌	8.4	41.0	207

2,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制（投与 10 週以降）及び食餌効率低下（投与 5～8 週）、2,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められた。

FOB、中枢及び末梢神経系の神経病理学的検査において、投与による影響は認められなかった。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：37.3 mg/kg 体重/日、雌：41.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 34）

（5）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5～6 日/週）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

検体投与による一般毒性（体重変化、摂餌量、FOB、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、病理組織学的検査等）への影響は認められなかった。

投与局所における局所刺激作用では、全ての投与群で紅斑、浮腫及び落屑が認められた。紅斑及び浮腫は試験期間を通じて認められ、落屑は投与 3～15 日に認められた。

本試験において、全身に対する無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、局所投与に対する無毒性量は雌雄とも 250 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 75、81)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、5、40 及び 400 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 26 に示されている。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 35)

表 26 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 (投与 4~12 週) ・ALT 増加 ・肝比重量増加	・体重増加抑制 (投与 11~18 週) ・ALT 増加
40 mg/kg 体重/日以上	・PLT 増加 ・ALP 増加 ・肝色素 (ポルフィリン ^a) 沈着	・ALP 増加 ・肝色素 (ポルフィリン ^a) 沈着
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

^a: 偏光下での観察において複屈折が認められた。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar (Alpk: AP₁SD) ラット (一群雌雄各 64 匹、うち中間と殺群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、250 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 27 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 27 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	250 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.0	15.2	61.3
	雌	3.5	17.6	69.7

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雄では、慢性腎症の程度増強、大腿骨及び胸骨の線維性骨異栄養症、上皮小体過形成の発生頻度増加等が観察されたが、これらの変化を併発する個体が増加したことから、大腿骨及び胸骨の線維性骨異栄養症、上皮小体過形成の増加については、慢性腎症に伴う二次性上皮小体機能亢進による二次的な毒性変化である可能性が考えられた。

250 ppm 以上投与群の雌で腎比重量増加がみられたが、関連する病理組織学的

変化がみられなかったことから、毒性影響ではないと考えられた。

250 ppm 投与群の雌で中間と殺時に肝比重量が増加したが、門脈周囲性肝細胞好酸性変化の有意な増加がみられなかったこと、GGT の変化など肝障害に関連する変化がみられていないことから、毒性影響ではないと考えられた。

1,000 ppm 投与群の雄で膵臓の腺房細胞腺癌が観察されたが、その発生頻度 (2/64) は背景データ (0/123~1/64) と同程度であり、腺房細胞腺腫及び腺房細胞過形成の増加は観察されなかったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。したがって、検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雄で門脈周囲性肝細胞好酸性変化等、雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (雄 : 15.2 mg/kg 体重/日、雌 : 17.6 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 36)

表 28 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び食餌効率低下(投与 1~4 週、5~8 週、1~13 週) ・ GGT 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 門脈周囲性肝細胞好酸性変化 ・ 慢性腎症程度増強 ・ 大腿骨及び胸骨線維性骨異栄養症増加 ・ 上皮小体過形成増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 80 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、500 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 80 週間発がん性試験が実施された。

表 29 80 週間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.6	55.2	223
	雌	13.2	67.8	285

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

500 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量増加がみられたが、同群では肝臓に関

連する病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄: 55.2 mg/kg 体重/日、雌: 67.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 37)

表 30 80 週間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 19~67 週)及び食餌効率低下(投与 9~13 週) ・肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 4 週以降)及び食餌効率低下(投与 1~4 週) ・肝絶対及び比重量増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar (Alpk: AP_rSD) ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、250 及び 1,500 ppm: 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 31 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	1,500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	4.4	21.8	139
		雌	4.7	23.4	140
	F ₁ 世代	雄	4.9	23.9	154
		雌	5.2	25.6	156

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、親動物では 1,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が、児動物では 1,500 ppm 投与群で体重増加抑制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で 250 ppm (P 雄: 21.8 mg/kg 体重/日、P 雌: 23.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 23.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 25.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 38)

表 32 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群		親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,500 ppm	・副腎、肝、腎及び甲状腺絶対及び比重量増加	・腎、卵巣絶対重量及び比重量増加	・体重増加抑制、摂餌量減少及び食餌効率低下 ・副腎及び肝絶対及び比重量増加	・副腎、腎及び肝絶対及び比重量増加
	250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,500 ppm	・体重増加抑制		・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 (雌)	
	250 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar (Alpk: AP₅SD) ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 4~20 日に強制経口 (原体 : 0、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群で外表/内臓の異常所見を伴う胎児の発生率が上昇したが、その頻度は低く、腹発生率及び個別の異常を有する胎児数には統計学的有意差がなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群においても母動物及び胎児に検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 39)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 4~28 日に強制経口 (原体 : 0、50、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では検体投与による影響は認められず、250 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で骨化不全 (歯突起骨化不全) が認められたため、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

なお、母動物に影響が認められない 250 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児において歯突起骨化不全の発生率が上昇したが、単回投与により胎児の一部骨化不全が生ずるとは考え難いことから、単回投与による影響とは判断されなかった。(参照 40)

13. 遺伝毒性試験

マンジプロパミド（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験及び小核試験が実施された。

試験結果は表 33 に示されているとおり、全て陰性であったことから、マンジプロパミドに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 41～45）

表 33 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2P、WP2P <i>uvrA</i> 株)	100~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 マウスリンフォーマ細胞 (L5178YTK+/-)	1~4,120 µg/mL(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 ヒト末梢血リンパ球細胞	①10~100 µg/mL (+/-S9、3 時間処理、 65 時間培養後標本作製) ②2.5~25 µg/mL (-S9、20 時間処理、 48 時間培養後標本作製) 5~50 µg/mL (+S9、3 時間処理、65 時間培養後標本作製)	陰性
in vivo /in vitro	UDS 試験 Wistar (Alpk : AP ₅ SD) ラット(肝細胞) (一群雄 3 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与後 2 及び 16 時間で標本作製)	陰性
in vivo	小核試験 Wistar (Alpk : AP ₅ SD) ラット(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与後 24 及び 48 時間で標本作製)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として植物由来の代謝物 S の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球細胞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。

結果は表 34 に示されている。代謝物 S のヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下で染色体異常細胞数の増加が用量相関性をもって認められ陽性と判断された。しかし、in vivo で実施された小核試験が陰性であったことから、代謝物 S に生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 51、68～70）

表 34 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物 S)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2P、WP2PuvrA)	100~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y)	①140.4~2,246 µg/mL (+/-S9) ②280.8~2,246 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 ヒト末梢血リンパ球細胞	①734.2~2,250 µg/mL (+/-S9、4 時間処理、 18 時間培養後標本作製) ②419.8~2,250 µg/mL (-S9、22 時間処理後 標本作製) 734.2~2,250 µg/mL (+S9、4 時間処理、18 時間培養後標本作製)	陽性 ^a
in vivo	小核試験 NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雄 7 匹、溶媒対照群 及び陽性対照群は雄各 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与後 24 時間 で標本作製。2,000 mg/kg 体重投与群のみ投与後 48 時間にも標本作製)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : ドナー1 の試験結果は陰性であったが、ドナー2 の試験において、734.2 µg/mL 以上の代謝活性化系非存在下で染色体異常細胞数が増加した。

1.4. その他の試験

(1) 肝肥大に対する検討① (ラット)

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] 及びラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験併合試験 [11. (2)] において、肝臓 (重量増加、肝細胞肥大等) への影響が認められたため、ラットを用いた肝肥大検討試験が実施された。

a. 肝細胞増殖、アポトーシス及び肝酵素誘導能の検討 (14 日間投与)

Wistar (Alpk : AP₁SD) ラット (一群雄 10 匹、6.5 週齢) を用いた混餌 (原体 : 0 及び 5,000 ppm) 投与による肝細胞増殖、アポトーシス及び肝酵素誘導能が検討された。

検体投与群で認められた変化は表 35 に示されている。

表 35 肝細胞増殖、アポトーシス及び肝酵素誘導能の検討（14日間投与）で認められた変化

投与群	雄
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ TG 減少 ・ GDH、PROD 及び GST 増加・非タンパク性スルフヒドリル減少(投与 4 日後) ・ 肝絶対^a及び補正重量⁴増加 ・ 肝細胞アポトーシス数増加(投与 4 日後) ・ α-、μ-及びπ-クラス GST 活性上昇

a: 投与 15 日後のみ

b. 肝細胞増殖、アポトーシス及び肝酵素誘導能の検討（28日間投与）

Wistar (Alpk: AP_fSD) ラット（一群雌雄各 5 匹、5 週齢）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 3,000 ppm）投与による肝細胞増殖、アポトーシス及び肝酵素誘導能が検討された。

各投与群で認められた変化は表 36 に示されている。

表 36 肝細胞増殖、アポトーシス及び肝酵素誘導能の検討（28日間投与）で認められた変化

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 2~22 日)及び摂餌量減少(投与 1 日後) ・ T.Chol 増加 ・ TG、ALP 及び AST 減少 ・ PROD 及び総 GST 増加 ・ 16β-テストステロン水酸化亢進 ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 門脈周囲性肝細胞肥大(1/5 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少(投与 1 日) ・ T.Chol、TP 及び GGT 増加 ・ ALP 及び AST 減少 ・ PROD、総 GST 及び非タンパク性スルフヒドリル増加 ・ α-、μ-及びπ-クラス GST 活性増加 ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 門脈周囲性肝細胞肥大(4/5 例)
500 ppm 以上	・ α -及び μ -クラス GST 活性増加	500 ppm 以下
100 ppm	影響なし	影響なし

c. 肝ミクロソームによる代謝 (*in vitro*)

無処置の Wistar (Alpk: AP_fSD) ラット（雄 10 匹）及び [14. (1)b.] のマンジプロパミド 3,000 ppm 投与群の雄から肝ミクロソームを調製し、NADPH の存在下又は非存在下でマンジプロパミドの肝臓における代謝が *in vitro* で検討された。

NADPH 存在下において、無処置対照肝ミクロソームに[met-¹⁴C]マンジプロパミドを添加したところ、代謝物 B 及び C を含む 4 種類以上の代謝物が生成した。NADPH 非存在下では代謝物は認められなかった。

無処置対照肝ミクロソームとマンジプロパミド投与群肝ミクロソームにおける代謝は、定量的にも定性的にも類似していた。

⁴ 最終体重値を共変量として調整した平均値をいう（以下同じ。）。

両ミクロソーム中いずれにおいても、P450 阻害剤のプロアジフェンを前処理に用いた場合には、代謝物 B 及び C の生成量がともに減少した。(参照 71)

(2) 肝肥大に対する検討② (ラット)

Wistar (Alpk: AP_fSD) ラット (一群雌 10 匹、6.5 週齢) を用いた 14 日間混餌 (原体: 0 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 37 参照) 投与による肝細胞増殖及びアポトーシス誘導能が検討された。

表 37 肝肥大に対する検討② (ラット) の平均検体摂取量

投与群		5,000 ppm		
投与期間		3 日	7 日	14 日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	345	452	474

本試験において、検体投与群では、摂餌量減少 (投与 1~2 日)、T.Chol 増加並びに肝絶対及び補正重量増加が認められた。病理組織学的検査では投与に関連した所見は認められず、肝細胞増殖能亢進及び肝細胞アポトーシス数増加は認められなかった。(参照 72)

(3) 肝肥大に対する検討③ (マウス)

C57BL/10J_f/CD-1 マウス (一群雌雄各 5 匹) を用いた 28 日間混餌 (原体: 0、800、2,000 及び 5,000 ppm) 投与による肝細胞増殖、アポトーシス及び肝酵素誘導能が検討された。

各投与群で認められた変化は表 38 に示されている。

また、C57BL/10J_f/CD-1 マウス (一群雌雄各 5 匹) にマンジプロパミドを 28 日間混餌 (原体: 0、700、2,100 及び 7,000 ppm) 投与⁵して得られた肝臓を用いて、P450 量並びに PROD、EROD 及び GST 活性が測定された。

その結果、700 ppm 以上投与群の雌で PROD 増加、2,100 ppm 以上投与群の雄で PROD 及び GST 活性、雌で GST 活性増加が認められた。(参照 73)

⁵ マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (2)] のための用量設定試験として実施された。

表 38 肝肥大に対する検討③ (マウス) で認められた変化

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 4 週) ・ T.Chol 増加 ・ ALP 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1~4 週) ・ T.Chol 増加 ・ AST 及び GGT 増加 ・ ALP 減少 ・ 7α-テストステロン水酸化亢進 ・ α-及びπ-クラス GST 活性上昇
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 門脈周囲性肝細胞好酸性変化亢進 ・ PROD 増加 ・ 総 GST 及びμ-クラス GST 活性増加 ・ 非タンパク性スルフヒドリル量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対重量増加 ・ 門脈周囲性肝細胞好酸性変化亢進 ・ アンドロステンジオン亢進 ・ μ-クラス GST 活性増加
800 ppm 以上	800 ppm 影響なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ PROD 増加 ・ 肝補正重量増加

以上のことから、マンジプロパミド投与による肝臓への影響は、PROD、GST 等の肝薬物代謝酵素の誘導であると考えられた。肝細胞増殖及び肝細胞アポトーシス数増加は認められなかった。

(4) 28 日間免疫毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300、1,000 及び 3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 39 参照) 投与し、投与 25 日にヒツジ赤血球を静脈内注射して 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照として、シクロホスファミドを 1 日 1 回強制経口 (10 mg/kg 体重/日) 投与する群が設定された。

表 39 28 日間免疫毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	56	187	649

本試験において、いずれの投与群においても SRBC-IgM 特異抗体並びに脾臓及び胸腺の重量変化を含め、検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 3,000 ppm (649 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下で免疫毒性は認められなかった。(参照 74)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「マンジプロパミド」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（国内：えだまめ、いちじく等、海外：ばれいしょ）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したマンジプロパミドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後 48 時間における吸収率は、低用量で 67%~74%、高用量で 30%~45%であった。臓器及び組織中の残留放射能は肝臓及び腎臓で比較的高濃度で認められた。投与後 168 時間における糞中排泄率は 43% TAR ~91% TAR 、尿中排泄率は 2% TAR ~55% TAR であり、低用量群の雌を除き、主に糞中に排泄された。糞中放射能の主要成分は未変化のマンジプロパミドであり、尿中では代謝物 C の抱合体であった。

^{14}C で標識したマンジプロパミドの泌乳ヤギを用いた動物体内運命試験の結果、未変化のマンジプロパミドが脂肪で 75.1% TRR ~77.4% TRR 認められ、10% TRR を超える代謝物として腎臓で C が認められた。

^{14}C で標識したマンジプロパミドを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のマンジプロパミドであり、10% TRR を超える代謝物として S が認められた。

野菜、果実等を用いて、マンジプロパミド及び代謝物 S（ばれいしょのみ）を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。国内における試験では、マンジプロパミドの最大残留値はホップ（乾花）の 53.5 mg/kg であった。代謝物 S については全て定量限界未満であった。海外における試験では、マンジプロパミドの最大残留値はホップ（乾花）の 11.2 mg/kg、代謝物 S の最大残留値はばれいしょ（塊茎）の 0.0139 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、マンジプロパミド投与による影響は、主に肝臓（肝細胞好酸性変化等）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10% TRR を超える代謝物として S が認められた。代謝物 S は、急性経口毒性試験においてその毒性はマンジプロパミドより強かったが、遺伝毒性試験の結果から、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられ、作物残留試験において残留量は低かったことから、農産物中の暴露評価対象物質をマンジプロパミド（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 40 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 41 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、マンジプロパ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に対する最小毒性量は、ラットを用いた急性毒性試験における 5,000 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。

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

参考

<JMPR、2008 年>

ADI	0.2 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	15.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

<EFSA、2012 年>

ADI	0.15 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	15.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

<米国、2016 年>

cRfD	0.05 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験

(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD 設定の必要なし

<オーストラリア、2011年>

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	カプセル経口
(無影響量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

<カナダ、2009年>

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

(参照 75、76、78~81)

表 40 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、 3,000、5,000 ppm	雄：41.1 雌：44.7	雄：260 雌：260	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
		雄：0、8.2、41.1、 260、435 雌：0、8.9、44.7、 260、444			
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、100、500、2,500 ppm	雄：37.3 雌：41.0	雄：193 雌：207	雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (神経毒性は認められない)
		雄：0、7.4、37.3、 193 雌：0、8.4、41.0、 207			
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、50、250、1,000 ppm	雄：15.2 雌：17.6	雄：61.3 雌：69.7	雄：門脈周囲性肝細胞 好酸性変化等 雌：肝絶対及び比重量 増加 (発がん性は認められない)
		雄：0、3.0、15.2、 61.3 雌：0、3.5、17.6、 69.7			
2 世代 繁殖試験	0、50、250、1,500 ppm	親動物及び児動物 P 雄：21.8 P 雌：23.4 F ₁ 雄：23.9 F ₁ 雌：25.6	親動物及び児動物 P 雄：139 P 雌：140 F ₁ 雄：154 F ₁ 雌：156	親動物：肝絶対及び比 重量増加等 児動物：体重増加抑制 等 (繁殖能に対する影 響は認められない)	
	P 雄：0、4.4、21.8、 139 P 雌：0、4.7、23.4、 140 F ₁ 雄：0、4.9、23.9、 154 F ₁ 雌：0、5.2、25.6、 156				
発生毒性 試験	0、50、200、1,000	母動物及び 胎児：1,000	母動物及び 胎児：—	親動物及び児動物： 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、300、800、 2,000、5,000 ppm	雄：98.0 雌：128	雄：248 雌：316	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
		雄：0、37.2、98.0、 248、624 雌：0、47.3、128、 316、801			

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
	80 週間 発がん性 試験	0、100、500、2,000 ppm	雄：55.2 雌：67.8	雄：223 雌：285	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
		雄：0、10.6、55.2、 223 雌：0、13.2、67.8、 285			
ウサギ	発生毒性 試験	0、50、250、1,000	母動物：1,000 胎児：50	母動物：一 胎児：250	母動物：毒性所見なし 胎児：骨化不全増加 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、5、25、100、400	雄：25 雌：25	雄：100 雌：100	雌雄：小葉中心性肝細 胞褐色色素沈着等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、5、40、400	雄：5 雌：5	雄：40 雌：40	雌雄：ALP 増加等
ADI			NOAEL：5 SF：100 ADI：0.05		
ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験		

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

—：最小毒性量は設定できなかった。

備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

表 41 単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	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 ¹⁾ (mg/kg 体重)
ラット	急性毒性試験	5,000	雌：－ 雌：肛門生殖器部位の汚れ(投与 5 時間後)
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。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-N[2-(3-メトキシ-4-プロパ-2-イニルオキシフェニル)エチル]アセトアミド
C	2-(4-クロロフェニル)-N[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]-2-プロパ-2-イニルオキシアセトアミド
D	2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-N[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]アセトアミド
E	2-(4-クロロフェニル)-N[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]-2-プロパ-2-イニルオキシアセトアミド
F	2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-N[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド
G	2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-N[2-(4-グルクロニル-3-メトキシフェニル)エチル]アセトアミド
H	2-(4-クロロフェニル)-N[2-(3-ヒドロキシ-4-プロパ-2-イニルオキシフェニル)エチル]-2-プロパ-2-イニルオキシアセトアミド
I	(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-2-プロパ-2-イニルオキシアセチルアミノ]エチル}-2-メトキシフェノキシ)酢酸
K	2-(4-クロロフェニル)-N{2-[3-メトキシ-4-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-ヒドロキシメチルテトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]エチル}-2-プロパ-2-イニルオキシアセトアミド
L	2-(4-クロロフェニル)-N{2-[3-メトキシ-4-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-マロニルメチルテトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]エチル}-2-プロパ-2-イニルオキシアセトアミド
M	2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド
Q	4-クロロ安息香酸
R	4-クロロフェニル-ヒドロキシ酢酸
S	2-(4-クロロフェニル)-2-プロパ-2-イニルオキシ酢酸
T	2-(4-クロロフェニル)-2-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-ヒドロキシメチルテトラヒドロピラン-2-イルオキシ)酢酸
W	3-(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-2-プロパ-2-イニルオキシアセチルアミノ]エチル}-2-メトキシ)フェノキシ-1-プロパノール
X	3-(4-{2-[2-(4-クロロフェニル)-2-プロパ-2-イニルオキシアセチルアミノ]エチル}-2-メトキシ)フェノキシ-1-プロペン-1-オール
Y	2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-N[2-(3-ヒドロキシ-4-プロパ-2-イニルオキシフェニル)エチル]アセトアミド (JMPR 評価書略称：SYN518495)

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
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
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
GDH	グルタミン酸脱水素酵素
GGT	γ -グルタミルトランスフェラーゼ [= γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -GTP)]
GST	グルタチオン-Sトランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
P450	チトクローム P450
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
SRBC	ヒツジ赤血球
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール

TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

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)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (露地・乾燥子実) 2005年度	2	250~330 ^{SC}	3	7	0.021	0.020	0.016	0.016
				14	0.028	0.028	0.021	0.021
				21	0.010	0.010	0.008	0.008
				7	0.031	0.030	0.027	0.027
				14	0.014	0.014	0.014	0.014
				21	0.006	0.006	0.009	0.008
あずき (露地・乾燥子実) 2005年度	2	107~250 ^{SC}	3	7	0.014	0.014	0.012	0.012
				14	0.013	0.013	0.010	0.010
				21	0.010	0.010	0.006	0.006
				7	0.019	0.018	0.016	0.016
				14	0.011	0.010	0.009	0.009
				21	0.005	0.005	<0.005	<0.005
ばれいしょ (露地・塊茎) 2005年度	2	330~500 ^{SC a}	3 ^a	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ばれいしょ (露地・塊茎) 2007年度	2	167 ^{SC}	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
はくさい (露地・茎葉) 2005年度	2	417~500 ^{SC a}	3	7	2.49	2.49	1.98	1.96
				14	0.707	0.706	0.454	0.452
				21	0.255	0.253	0.165	0.161
				7	0.407	0.406	0.792	0.741
				14	0.440	0.434	0.282	0.278
				21	0.104	0.103	0.036	0.036
キャベツ (露地・葉球) 2004年度	2	344~500 ^{SC a}	3	7	0.278	0.275	0.275	0.272
				14	0.208	0.206	0.073	0.072
				21	0.087	0.084	0.006	0.006
				7	0.067	0.066	0.081	0.078
				14	0.035	0.034	0.083	0.077
				21	0.010	0.010	0.005	0.005
ブロッコリー (露地・花蕾) 2007~2008年度	2	312 ^{SC}	2	7	2.50	2.46	1.96	1.94
				14	1.00	1.00	0.73	0.72
				21	0.49	0.48	0.42	0.42
				28	0.12	0.12	0.10	0.10
				7	0.78	0.78	0.67	0.66
				14	0.37	0.36	0.55	0.54
21	0.29	0.29	0.15	0.15				
28	0.17	0.17	0.11	0.10				

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)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
レタス (施設・茎葉) 2005~2006年度	2	250 ^{SC}	3	7	2.70	2.64	0.565	0.552
				14	0.155	0.154	0.125	0.120
				21	0.014	0.013	<0.005	<0.005
				7	3.99	3.90	3.19	3.16
				14	1.90	1.86	2.11	2.10
				21	0.364	0.362	0.228	0.222
リーフレタス (施設・茎葉) 2010年度	2	242~250 ^{SC}	3	3 ^a	5.94	5.92		
				7	3.44	3.36		
				14	0.20	0.20		
				3 ^a	14.9	14.7		
				7	10.0	9.92		
				14	1.87	1.86		
サラダ菜 (施設・茎葉) 2010年度	2	188~242 ^{SC}	3	3 ^a	9.29	8.92		
				7	2.68	2.65		
				14	0.35	0.34		
				3 ^a	17.1	16.9		
				7	8.67	8.55		
				14	1.61	1.60		
たまねぎ (露地・鱗茎) 2007~2008年度	2	209~250 ^{SC}	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ねぎ (露地・茎葉) 2007年度	2	250 ^{SC}	2	7	0.50	0.50	0.28	0.28
				14	0.03	0.03	0.05	0.05
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.13	0.13	0.10	0.10
				14	0.07	0.07	0.06	0.06
				21	0.03	0.03	0.02	0.02
トマト (施設・果実) 2005年度	2	330~500 ^{SC}	3	1	0.308	0.306	0.325	0.324
				7	0.242	0.236	0.396	0.390
				14	0.294	0.280	0.160	0.153
				1	0.425	0.410	0.656	0.655
				7	0.497	0.477	0.367	0.364
				14	0.392	0.388	0.315	0.302
ミニトマト (施設・果実) 2006年度	2	250~375 ^{SC}	3	1	0.38	0.38	0.39	0.38
				7	0.32	0.32	0.47	0.47
				14	0.23	0.22	0.37	0.37

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)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
				1	0.38	0.38	0.27	0.27
				7	0.31	0.30	0.25	0.24
				14	0.24	0.23	0.20	0.20
ピーマン (施設・果実) 2007年度	2	250~375 ^{SC}	2	1	0.81	0.81	0.90	0.90
				7	0.33	0.32	0.39	0.38
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	0.68	0.66	0.64	0.62
				7	0.43	0.43	0.40	0.40
				21	0.22	0.22	0.19	0.18
なす (施設・果実) 2006年度	2	375 ^{SC}	3	1	0.79	0.78	0.82	0.81
				7	0.241	0.21	0.27	0.26
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	0.30	0.30	0.28	0.28
				7	0.04	0.04	0.10	0.09
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
すいか (施設・果実) 2007年度	2	375 ^{SC}	2	1	<0.01	<0.01	0.03	0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ほうれんそう (施設・茎葉) 2008年度	2	188~250 ^{SC}	2	3	13.9	13.9	12.2	12.2
				7	7.77	7.74	9.54	9.40
				14	2.43	2.40	2.67	2.58
				3	14.9	14.9	16.8	16.6
				7	10.9	10.9	12.0	12.0
				14	7.54	7.48	5.20	5.19
えだまめ (露地・さや) 2013年度	3	270 ^{SC} 317 ^{SC} 297~315 ^{SC}	3	7	1.01	1.00		
				14	0.58	0.58		
				21	0.34	0.33		
				7	0.16	0.16		
				14	0.14	0.14		
				21	0.05	0.05		
温州みかん (施設・果肉) 2010年度	2	834 ^{SC}	3	1	0.05	0.04	0.05	0.05
				3	0.04	0.04	0.10	0.10
				7	0.01	0.01	0.07	0.06
				1	0.05	0.05	0.02	0.02
				3	0.06	0.06	0.03	0.02
				7	0.05	0.05	0.02	0.02
温州みかん (施設・外果皮) 2010年度	2	834 ^{SC}	3	1	2.98	2.94	3.35	3.28
				3	2.89	2.88	2.95	2.91
				7	2.79	2.74	2.34	2.30

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)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
				1	4.38	4.36	2.43	2.42
				3	3.53	3.49	3.04	3.03
				7	3.59	3.58	2.83	2.81
なつみかん (露地・果実) 2011年度	2	770~781 ^{SC}	3	1	/	/	1.13	1.12
				3	/	/	0.73	0.72
				7	/	/	0.81	0.80
				14	/	/	0.85	0.84
				1	/	/	1.08	1.07
				3	/	/	1.06	1.04
				7	/	/	0.80	0.79
				14	/	/	0.74	0.74
すだち (露地、無袋・果実) 2011年度	1	625 ^{SC}	3	1	/	/	0.41	0.41
				3	/	/	0.36	0.36
				7	/	/	0.28	0.28
かぼす (露地、無袋・果実) 2011年度	1	833 ^{SC}	3	1	/	/	0.23	0.22
				3	/	/	0.28	0.28
				7	/	/	0.27	0.27
いちご (施設・果実) 2007~2009年度	2	育苗期； 0.00625 g ai/株 ^{SC}	2	151	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				157	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				164	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				78	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		育苗期； 0.00145 g ai/株 ^{SC} 生育期；375	4 (育苗期 2回 散布)	1	2.00	1.92	1.57	1.53
				7	1.16	1.14	1.21	1.20
				14	0.45	0.44	0.38	0.38
				21	0.13	0.12	0.20	0.20
				1	0.49	0.49	0.54	0.53
				7	0.19	0.19	0.21	0.21
				14	0.13	0.12	0.13	0.12
				21	0.05	0.05	0.05	0.05
大粒種ぶどう (施設・果実) 2005年度	1	375 ^{SC}	3	7	0.529	0.516	0.488	0.472
				14	0.455	0.452	0.445	0.440
				21	0.338	0.334	0.384	0.370
小粒種ぶどう (施設・果実) 2005年度	1	312 ^{SC}	3	7	1.27	1.24	1.16	1.13
				14	0.921	0.888	0.728	0.704
				21	0.746	0.716	0.534	0.522
いちじく (露地・果実) 2012年度	2	446~496 ^{SC}	3	1	/	/	1.24	1.21
				3	/	/	1.01	1.01
				7	/	/	0.67	0.66
				14	/	/	0.42	0.42
				1	/	/	0.76	0.76
				3	/	/	0.82	0.82
				7	/	/	0.43	0.43
				14	/	/	0.28	0.28
ホップ (露地・乾花)	2	625~750 ^{SC} 500~625 ^{SC}	3	14	52.6	52.2	/	/
				21	42.0	41.6	/	/
				28	8.57	8.54	/	/

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)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
2013年度				14	53.5	52.8	/	/
				21	23.2	22.8		
				29	13.2	13.1		

- 注) ・SC:フロアブル剤
- ・ばれいしょでは代謝物Sについても測定されたが、全ての試料で定量限界 (0.005 mg/kg) 未満であった。
 - ・希釈後の濃度、液量及び使用時期 (PHI) が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合には、[△]を付した。
 - ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外) >

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値 (mg/kg)	
					マンジプロパミド	代謝物 S
ばれいしょ (塊茎) 2014年	10	10 g ai/100 kg ^{SC} 種いも処理 150 ^{SC} ×3 散布	4	8 ^a	<0.01	<0.005
				10 ^a	<0.01	<0.005
				15	<0.01	<0.005
				18	<0.01	<0.005
				22	<0.01	<0.005
				15	0.018	<0.005
				14	0.019	<0.005
				14	<0.01	0.0072
				13 ^a	<0.01	0.0060
				14	0.064	0.0099
				14	<0.01	<0.005
				14	0.030	0.0052
				15	<0.01	<0.005
				7 ^a	<0.01	<0.005
				10 ^a	<0.01	<0.005
				14	<0.01	<0.005
16	<0.01	<0.005				
21	<0.01	<0.005				
ばれいしょ (塊茎) 2014年	16	10 g ai/100 kg ^{SC} 種いも処理 124 ^{SC} ×3 散布	4	14	<0.01	0.00611
				14	0.0323	0.0139
				12	0.0304	0.0135
				13	0.0169	0.00603
				7 ^a	0.244	0.0140
				10 ^a	0.0511	0.0113
				14	0.0428	0.00903
				17	0.0727	0.00830
				21	0.0379	<0.005
				14	0.0515	<0.005
				14	0.0268	<0.005
				14	0.0655	<0.005
				14	<0.01	<0.005
				14	0.0242	0.0111
				15	0.0109	<0.005
				7 ^a	<0.01	<0.005
				10 ^a	<0.01	<0.005
				14	<0.01	<0.005
				17	<0.01	<0.005
				21	<0.01	<0.005
12	0.0503	<0.005				
12	0.0109	<0.005				
14	0.0246	<0.005				
14	0.0218	<0.005				
ホップ (乾花) 2005~2006年	3	151 ^{SC}	3	7	6.2	
				9	3.9	
				14	0.03	
				16	1.2	
				7	4.6	
				14	4.6	

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値 (mg/kg)	
					マンジプロパミド	代謝物 S

注) SC : フロアブル剤

- ・ 定量限界未満のデータの場合は定量限界値に<を付して記載した。
- ・ 使用時期 (PHI) が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合には ◻ を付した。

<別紙5：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 (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)
大豆	0.03	39.0	1.17	20.4	0.61	31.3	0.94	46.1	1.38
小豆類	0.018	2.4	0.04	0.8	0.01	0.8	0.01	3.9	0.07
ブロッコリー	2.46	5.2	13.0	3.3	8.25	5.5	13.8	5.7	14.3
レタス	9.92	9.6	95.2	4.4	43.7	11.4	113	9.2	91.3
ねぎ	0.50	9.4	4.70	3.7	1.85	6.8	3.40	10.7	5.35
トマト	0.655	32.1	21.0	19.0	12.5	32	21.0	36.6	24.0
ピーマン	0.90	4.8	4.32	2.2	1.98	7.6	6.84	4.9	4.41
なす	0.81	12.0	9.72	2.1	1.70	10.0	8.10	17.1	13.9
すいか	0.03	7.6	0.23	5.5	0.17	14.4	0.43	11.3	0.34
ほうれんそう	16.6	12.8	212	5.9	97.9	14.2	236	17.4	289
えだまめ	1.00	1.7	1.70	1.0	1.00	0.6	0.60	2.7	2.70
みかん	0.10	17.8	77.6	16.4	71.5	0.6	2.62	26.2	114
なつみかん	1.12	1.3	1.46	0.7	0.78	4.8	5.38	2.1	2.35
その他のかんきつ	0.41	5.9	2.42	2.7	1.11	2.5	1.03	9.5	3.90
いちご	1.92	5.4	10.4	7.8	15.0	5.2	9.98	5.9	11.3
ぶどう	1.24	8.7	10.8	8.2	10.2	20.2	25.1	9.0	11.2
その他の果実	1.21	1.2	1.45	0.4	0.48	0.9	1.09	1.7	2.06
ホップ	52.8	0.1	5.28	0.1	5.28	0.1	5.28	0.1	5.28
その他のスパイス	4.36	0.1	0.44	0.1	0.44	0.1	0.44	0.2	0.87
合計			397		204		452		486

注) ・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうちマンジプロパミドの最大値を用いた(参照 別紙3)。

- ・「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マンジプロパミドの推定摂取量(µg/人/日)
- ・レタスについて、レタス、リーフレタス及びサラダ菜のうち、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、トマト及びミニトマトのうち、残留値の高いトマトの値を用いた。
- ・その他のかんきつについてすだち及びかぼすのうち、残留値の高いすだちの値を用いた。
- ・その他の果実については、いちじくの値を用いた。
- ・その他のスパイスについては、みかんの皮の値を用いた。
- ・ばれいしょ、たまねぎは全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。
- ・はくさい及びキャベツについては、登録された使用方法を逸脱した試験による成績のため、摂取量の計算に用いなかった。

<参照>

- 1 農薬抄録 マンジプロパミド (殺菌剤) : シンジェンタ ジャパン株式会社、2007年、一部公表
- 2 ラットにおける代謝試験 (血中濃度および組織内分布) (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 3 ラットにおける代謝試験 (組織内分布および排泄) (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 4 ラットにおける代謝試験 (吸収、分布および排泄) (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 5 ラットにおける代謝試験 (代謝物同定および代謝経路の検討) (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 6 ぶどうにおける代謝試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2003年、未公表
- 7 トマトにおける代謝試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2003年、未公表
- 8 レタスにおける代謝試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2005年、未公表
- 9 ばれいしょにおける代謝試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2003年、未公表
- 10 ばれいしょにおける代謝試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2005年、未公表
- 11 好氣的、好氣的/嫌氣のおよび好氣的滅菌条件下における土壌代謝試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2003年、未公表
- 12 好氣的、好氣的/嫌氣のおよび好氣的滅菌条件下における土壌代謝試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2003年、未公表
- 13 好氣的条件下における土壌代謝試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2002年、未公表
- 14 土壌吸脱着試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2003年、未公表
- 15 土壌吸脱着試験 (火山灰土壌) (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2005年、未公表
- 16 加水分解運命試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2002年、未公表
- 17 滅菌緩衝液中における光分解運命試験 (GLP 対応) : Syngenta Jealott's Hill International Research Centre (英国)、2003年、未公表
- 18 滅菌自然水中における光分解運命試験 (GLP 対応) : Syngenta Jealott's Hill International Research Centre (英国)、2003年、未公表
- 19 土壌残留性試験成績 : シンジェンタ ジャパン株式会社、2004年、未公表

- 20 作物残留性試験：シンジェンタ ジャパン株式会社、2005年、未公表
- 21 後作物残留性試験：シンジェンタ ジャパン株式会社、2005年、未公表
- 22 マンジプロパミドにおける薬理試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2006年、未公表
- 23 ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Product Safety Laboratories（米国）、2004年、未公表
- 24 ラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2004年、未公表
- 25 ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2003年、未公表
- 26 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory、2005年、未公表
- 27 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2004年、未公表
- 28 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2004年、未公表
- 29 マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節試験法）（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 30 モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2004年、未公表
- 31 ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 32 マウスを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 33 ビーグル犬を用いた90日反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 34 ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 35 ビーグル犬を用いた1年間反復経口投与試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 36 ラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 37 マウスを用いた飼料混入投与による80週間発がん性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 38 ラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005年、未公表
- 39 ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology

- Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 40 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 41 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 42 マウスリンホーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 43 ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2002年、未公表
- 44 ラットの肝を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 45 ラットの骨髄細胞を用いた小核試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 46 食品健康影響評価について(平成 19 年 8 月 6 日付け厚生労働省発食安第 0806012 号)
- 47 食品健康影響評価の結果の通知について(平成 20 年 7 月 17 日付け府食第 794 号)
- 48 食品、添加物等の規格基準(昭和 34 年厚生省告示第 370 号)の一部を改正する件(平成 21 年 6 月 4 日付け厚生労働省告示第 325 号)
- 49 農薬抄録 マンジプロパミド(殺菌剤) : シンジェンタ ジャパン株式会社、平成 21 年 12 月 18 日改訂、一部公表
- 50 SYN500003 (代謝物 S、植物における代謝物) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories (英国)、2006年、未公表
- 51 SYN500003 (代謝物 S、植物における代謝物) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2006年、未公表
- 52 マンジプロパミドの作物残留試験成績(国内)、シンジェンタ ジャパン株式会社、未公表
- 53 マンジプロパミドの作物残留試験成績(海外)、シンジェンタ ジャパン株式会社、未公表
- 54 食品健康影響評価について(平成 22 年 3 月 1 日付け厚生労働省発食安 0301 第 1 号)
- 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)
- 56 食品健康影響評価の結果の通知について(平成 23 年 2 月 10 日付け府食第 127 号)
- 57 食品、添加物等の規格基準(昭和 34 年厚生省告示第 370 号)の一部を改正する件(平成 24 年 6 月 14 日付け厚生労働省告示第 390 号)
- 58 食品健康影響評価について(平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 10 号)
- 59 農薬抄録マンジプロパミド: シンジェンタ ジャパン株式会社、2013 年 2 月 15 日改訂、一部公表

- 60 マンジプロパミドの作物残留性試験成績：シンジェンタ ジャパン株式会社、2013年、未公表
- 61 食品健康影響評価の結果の通知について（平成25年8月5日付け府食第642号）
- 62 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成26年厚生労働省告示第323号）
- 63 食品健康影響評価について（平成28年7月11日付け厚生労働省発生食0711第6号）
- 64 農薬抄録マンジプロパミド：シンジェンタ ジャパン株式会社、2014年10月30日改訂、一部公表
- 65 Mandipropamid ¹⁴C-Mandipropamid-Metabolism in Potatoes Following Seed Piece Treatment. (GLP 対応) : PTRL West (米国)、Syngenta Crop Protection LLC (米国)、Excel Research Service, Inc (米国)、2014年、未公表
- 66 マンジプロパミドの作物残留試験成績（国内）、シンジェンタ ジャパン株式会社、2012年、2013年、未公表
- 67 マンジプロパミドの作物残留試験成績（海外）、シンジェンタ ジャパン株式会社、2014年、未公表
- 68 SYN500003（代謝物S、植物における代謝物）のマウスリンホーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験（GLP 対応）：Harlan CCR（独国）、2013年、未公表
- 69 SYN500003（代謝物S、植物における代謝物）のヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：Harlan CCR（独国）、2013年、未公表
- 70 SYN500003（代謝物S、植物における代謝物）のマウス骨髄細胞を用いた小核試験（GLP 対応）：Harlan CCR（独国）、2013年、未公表
- 71 Effect on the Liver Following Dietary Administration in the Rat (GLP 非対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2006年、未公表
- 72 Investigation of Cell Proliferation in the Liver in Female Rats (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2006年、未公表
- 73 Effect on the Liver Following Dietary Administration in the Mouse (GLP 非対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2006年、未公表
- 74 Mandipropamid A 28 Day Immunotoxicity Study by Oral (Dietary) Administration in Mice using Sheep Red Blood Cells as the Antigen (GLP 対応) : Charles River (英国)、2011年、未公表
- 75 JMPR①：“Mandipropamid” Inventory of evaluations performed by the Joint Meeting on Pesticide Residues. P 173~196 (2008)
- 76 JMPR②：“Mandipropamid” Pesticide residues in food 2008, Evaluations 2008, Part II - Toxicological. p. 235~249 (2008)
- 77 JMPR③：“Mandipropamid” Pesticide residues in food 2008, Evaluations 2008, Part I - Residues. p. 1223~1339 (2008)
- 78 EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the

- active substance mandipropamid (2012)
- 79 EPA : "Mandipropamid" Human Health Risk Assessment For Amended Use of the Fungicide on Potato, to Replace the Established Tolerance in Tuberous and Corn Vegetable Subgroup 1C, and to Revise the Established Tolerance in Potato Wet Peel (2016)
- 80 APVMA : Public Release Summary on the evaluation of the new active MANDIPROPAMID in the product REVUS® FUNGICIDE (2011)
- 81 Health Canada : Evaluation Report Mandipropamid Technical Fungicide (2009)

マンジプロパミド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5分割する。</p> <p>【意見1】 ADIは0.05mg/kg体重/日と設定されたが、現行のマンジプロパミドの残留基準をみると、ホップの50ppmをトップに42食品が2ppm以上である。これらの基準のほとんどは、残留試験の最大残留値よりも高く設定されており、基準を見直すよう、厚労省に申し入れるべきである。</p> <p>[理由] 1、たとえば、下記の食品では、ホップを除き、残留データより高い残留基準が設定され、推定摂取量の算出に際しては、その曝露量は表のようである。 残留実態が低いならば、残留基準をそれに見合うようにすべきである。</p> <table border="1" data-bbox="215 1646 790 1973"> <thead> <tr> <th>食品名</th> <th>残留基準</th> <th>残留試験データより推定曝露量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>・ホップ</td> <td>50ppm</td> <td>2事例で最大残留値は53.5ppm 52.8ppm</td> </tr> <tr> <td>・だいこん類の葉</td> <td>25</td> <td>残留データなし、国際基準援用</td> </tr> <tr> <td>・かぶ類の葉</td> <td>25</td> <td>同上</td> </tr> <tr> <td>・クレソン</td> <td>25</td> <td>残留データなし、国際</td> </tr> </tbody> </table>	食品名	残留基準	残留試験データより推定曝露量	・ホップ	50ppm	2事例で最大残留値は53.5ppm 52.8ppm	・だいこん類の葉	25	残留データなし、国際基準援用	・かぶ類の葉	25	同上	・クレソン	25	残留データなし、国際	<p>(回答)</p> <p>【意見1及び2について】 食品安全委員会は、今回設定した一日摂取許容量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）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。 食品からのマンジプロパミドの推定摂取量については、評価書[6.(3)]に記載のとおり、登録に基づく使用方法から、マンジプロパ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算出を行ったものです。算出に当たっては、登録に基づく使用方法による各試験区のうち、最大値を示す条件での平均残留値を用いております。その際、全データが定量限界未満である又は登録された使用方法を逸脱した試験である作物については、摂取量の計算に用いておりません。 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>
食品名	残留基準	残留試験データより推定曝露量														
・ホップ	50ppm	2事例で最大残留値は53.5ppm 52.8ppm														
・だいこん類の葉	25	残留データなし、国際基準援用														
・かぶ類の葉	25	同上														
・クレソン	25	残留データなし、国際														

基準援用

・はくさい 25 2事例で、最大残留値は2.49ppm

・ケール 25 残留データなし、国際基準援用

・こまつな 25 同上

・きょうな 25 同上

・チンゲンサイ 25 同上

・チコリ 25 同上

・エンダイブ 25 同上

・しゅんぎく 25 同上

・レタス 25 2事例で、最大残留値は3.99ppm 9.92 サラダは最大残留値は17.1ppm

・ほうれんそう 25 2事例で、最大残留値は14.9ppm 16.6

・パセリ 20 残留データなし。レタスなどの国際基準援用

・セロリ 20 アメリカでの最大残留値は5.7ppm

・その他のスパイス 10 みかん果皮の最大残留値は4.36ppm 4.36

・ねぎ 7 2事例で、最大残留値は0.54ppm 0.5

・ブロッコリー 5 2事例で、最大残留値は2.50ppm 2.46

・いちご 5 3事例で、最大残留値は1.925ppm 1.92

・キャベツ 3 2事例で、最大残留値は0.275ppm

・芽キャベツ 3 アメリカでの最大残留値は0.25ppm

・カリフラワー 3 残留データなし。キャベツなどの基準援用

・なつみかんの果実全体 3 2事例で、最大残留値は1.12ppm 1.12

・レモン 3 残留データなし。なつみかん果実の基準援用

・オレンジ 3 同上

・グレープフルーツ 3 同上

・ライム 3 同上

- ・その他のかんきつ類 3 同上 0.41
- ・ブドウ 3 2 事例で、最大残留値は 1.24ppm 1.24
- ・トマト 2 2 事例で、最大残留値は 0.655ppm 0.655
- ・ピーマン 2 2 事例で、最大残留値は 0.9ppm 0.9
- ・なす 2 2 事例で、最大残留値は 0.81ppm 0.81

2、現行のキャプタンの残留基準をもとに、食品ごとの TMDI を算出し、対 ADI を提示すべきであるが、19 食品の推定摂取量 TMDI しか推算されていない、その中では、ハウレンソウ、レタスからの摂取が多い。

【意見 2】

意見 1 で述べたように、マンジプロパミドの残留基準は高い値が目立ち、全般的に見直すよう、厚労省へ申し入れるべきである。

[理由]

1、厚労省の推定では、国民平均の TMDI の対 ADI 比は 88.9%、幼小児で 140.3%、高齢者では 96.1%であり、目安としている 80%を超える。特に、はくさい、ほうれんそうの寄与率が高い。

2、はくさい。こまつな、レタス、ほうれんそうほかで、残留基準 25ppm でなく、残留量を 5.65ppm として、EDI が推算されている。

3、残留実態調査を示した上で、基準を強化すべきである。

以上

※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 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 穉山 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 項の規定に基づくメタアルデヒ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。

メタアルデヒド

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、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：メタアルデヒド [Metaldehyde (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤（軟体動物駆除剤）

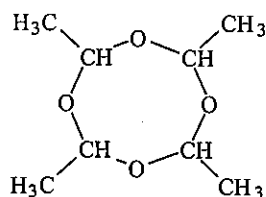
ナメクジ類、カタツムリ類及び淡水性リンゴガイ科巻貝の経口吸収及び腹足部からの接触吸収により、麻痺を誘発するとともに粘液分泌を促し収縮させることで、殺虫効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

2, 4, 6, 8-Tetramethyl-1, 3, 5, 7-tetraoxacyclooctane (IUPAC)

1, 3, 5, 7-Tetroxocane, 2, 4, 6, 8-tetramethyl- (CAS : No. 108-62-3)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_8H_{16}O_4$
分子量	176.21
水溶解度	0.222 g/L (19.9~23.0°C、pH 6.4)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 0.12$ (19.9~20.1°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名となっているものについては、今回農薬取締法（昭和23年法律第82号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

(1) 国内での使用方法

① 30.0%メタアルデヒドフロアブル

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	メタアルデヒドを 含む農薬の 総使用回数	
かんきつ（み かんを除く）	ナメジ類 カブリ類	200倍	200～700 L/10 a	収穫30日 前まで	3回 以内	散布	6回以内 (散布は 3回以内)	
みかん							6回以内 (散布及び株 元散布は合 計3回以内 (ただし、株 元散布は2回 以内))	
キャベツ		200～ 500倍	100～300 L/10 a	収穫14日 前まで			6回以内 (散布は3回 以内)	
レタス							500倍	6回以内 (散布は3回 以内)
非結球レタス								

② 10.0%メタアルデヒド粒剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	メタアルデヒドを 含む農薬の 総使用回数
稲	スクミリンゴガイ	1～4 kg/10 a	収穫60日前 まで	2回 以内	散布	2回以内
れんこん		4 kg/10 a	収穫45日前 まで			

③ 5.0%メタアルデヒド粒剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	メタアルデヒドを 含む農薬の 総使用回数
稲	スミシロコガイ	2～4 kg/10 a	収穫 60 日前 まで	2 回 以内	散布	2 回以内
		1～2 kg/10 a				
		0.7～1.4 kg/10 a	移植後、ただ し収穫 90 日 前まで		湛水 散布	

④ 3.5%メタアルデヒド粒剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	メタアルデヒドを 含む農薬の 総使用回数
みかん	カタツムリ類	1～2.5 kg/10 a	収穫 30 日前 まで	2 回 以内	株元 散布	6 回以内 (散布及び株 元散布は合 計 3 回以内 (ただし、株 元散布は 2 回 以内))
	アフリカマイマイ	2.5 kg/10 a				
キャベツ	カタツムリ類	1～2.5 kg/10 a	収穫 14 日前 まで			
	アフリカマイマイ					
レタス	ナメクジ類 カタツムリ類 アフリカマイマイ					

⑤ 3.0%メタアルデヒド粒剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	メタアルデヒドを含む農 薬の総使用回数
はくさい	ナメジ類 カツムリ類	3 kg/10 a	収穫3日 前まで	2回 以内	株元 散布	6回以内（株元散布 は2回以内）
いちご	ナメジ類		収穫前日 まで			
キャベツ レタス	ナメジ類 カツムリ類	1~3 kg/10 a	収穫14日 前まで			6回以内（散布及び 株元散布は合計3回 以内（ただし、株元 散布は2回以内）
みかん	カツムリ類		収穫30日 前まで			

⑥ 3.0%メタアルデヒド・3.0%NAC粒剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	メタアルデヒドを 含む農薬の 総使用回数
キャベツ	ネリムシ類 ダシゴムシ コオキ ナメジ類 カツムリ類	3 kg/10 a	収穫14日 前まで	2回 以内	株元 散布	6回以内（散 布及び株元 散布は合計3 回以内（た だし、株元 散布は2回以内）
	ダシゴムシ コオキ ナメジ類 カツムリ類	3~4 kg/10 a (1 m ² 当 たり3~4g)		3回 以内		
はくさい	ナメジ類 カツムリ類		収穫21日 前まで			6回以内

(2) 海外での使用方法（豪州）

50 g/kg メタアルデヒド粒剤

作物名	適用 病害虫名	1回当たりの 使用量	使用時期	使用回数	使用方法
穀類 豆類 オリーブ	ナメジ類 カツムリ類	8 kg/ha (400 g ai/ha)	収穫7日前 まで	-	全面土壌散布

ai:active ingredient (有効成分)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・メタアルデヒド

② 分析法の概要

【国内】

試料からアセトンで抽出し、ジクロロメタンに転溶する。フロリジルカラム又は多孔性ケイソウ土カラム、アルミナカラム及びフロリジルカラムを用いて精製した後、水素炎イオン化検出器付きガスクロマトグラフ (GC-FID) で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及びグラファイトカーボン・フロリジル連結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、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) 又は液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、クロロホルムに転溶する。グラファイトカーボン・SAX・PSA 積層カラム及びグラファイトカーボン・フロリジル連結カラムを用いて精製した後、アセトニトリル/ヘキサン分配し、シクロヘキシルシリル化シリカゲル (CH) 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。

または、試料からアセトンで抽出し、C₁₈カラムを用いて精製した後、LC-MS/MS で定量する。

あるいは、試料にリン酸緩衝液 (pH 7.0) 及び1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液を加えてアセトンで抽出し、クロロホルムに転溶する。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、LC-MS/MS で定量する。

定量限界：0.01~0.05 ppm

【海外】

試料からジクロロメタンで抽出し、GC-MS を用いて定量する。

または、試料からジクロロメタンで抽出し、アセトニトリル/ヘキサン分配後、再びジクロロメタンへ転溶し、GC-MS を用いて定量する。

定量限界：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1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1-2を参照。

4. 魚介類への推定残留濃度

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

(1) 水産動植物被害予想濃度

本剤が水田及び水田以外のいずれの場合においても使用されることから、水田 PECTier2^{注2)} 及び非水田 PECTier1^{注3)} を算出したところ、水田 PECTier2 は 5.9 ppb、非水田 PECTier1 は 0.17 ppb となったことから、水田 PECTier2 の 5.9 ppb を採用した。

(2) 生物濃縮係数

本剤は、魚類濃縮性試験が実施されているが、総放射能として分析されているため、メタアルデヒドとしての実測値は得られていない。このため、オクタノール/水分配係数 ($\log_{10}Pow=0.12$) から相関式 ($\log_{10}BCF=0.80 \times \log_{10}Pow-0.52$) を用いて $BCF=0.4$ と算出された。

(3) 推定残留濃度

(1) 及び (2) の結果から、水産動植物被害予測濃度 : 5.9 ppb、BCF : 0.4 とし、下記のとおり推定残留濃度が算出された。

$$\text{推定残留濃度} = 5.9 \text{ ppb} \times (0.4 \times 5) = 11.8 \text{ ppb} \approx 0.011 \text{ ppm}$$

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

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

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

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

5. ADI 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メタアルデヒ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：2.2 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：0.022 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、雌で肝細胞腺腫が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

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、メタアルデヒドに遺伝毒性はないものと考えられた。

(2) ARfD

無毒性量：30 mg/kg 体重/day
(動物種) イヌ
(投与方法) 強制経口
(試験の種類) 慢性毒性試験
安全係数：100
ARfD：0.3 mg/kg 体重

6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてかんきつ類、レタス等に、カナダにおいてトマト、キャベツ等に、EUにおいてパセリ、綿実等に、豪州において穀類、野菜類等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

メタアルデヒドとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてメタアルデヒド（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 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 (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	26.7
幼小児 (1~6 歳)	48.8
妊婦	19.9
高齢者 (65 歳以上)	27.7

注) 各食品の平均摂取量は、平成 17~19 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^{注)}。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。

メタアルデヒ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)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
水稻 (玄米)	2	10.0%粒剤	散布 6 kg/10 a	2	80	圃場A:<0.05 (#)注2)
					76	圃場B:<0.05 (#)
	2	10.0%粒剤	散布 4 kg/10 a	2	29, 44, 59	圃場A:0.29 (2回, 59日) 圃場B:0.44 (2回, 59日)
はくさい (茎葉)	2	10.0%粒剤 + 5.0%粒剤	散布 4 kg/10 a + 2 kg/10 a	2	59, 74, 88	圃場A:0.21 (2回, 74日)
					58, 73, 88	圃場B:0.27 (2回, 58日)
キャベツ (茎葉)	2	30.0%フロアブル	株元散布 3 kg/10 a	2	3, 7, 14, 21, 28, 42	圃場A:0.08 (2回, 7日) 圃場B:0.16 (2回, 42日) 圃場C:0.06 (2回, 42日)
キャベツ (葉球)	2	3.0%粒剤 + 30.0%フロアブル	株元散布 3 kg/10 a + 200倍散布 200~205 L/10 a	3	3, 7, 14, 21	圃場A:0.46 圃場B:0.80
レタス (茎葉)	2	30.0%フロアブル	200倍散布 150 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:0.68 圃場B:1.46
					3.0%粒剤 + 30.0%フロアブル	株元散布 3 kg/10 a 200倍散布 231~286 L/10 a
リーフレタス (茎葉)	2	30.0%フロアブル	500倍散布 177~182 L/10 a	3	14, 21, 30	圃場A:1.18 圃場B:<0.01
サラダ菜 (茎葉)	2	30.0%フロアブル	500倍散布 167又は154 L/10 a	3	14, 21, 28	圃場A:0.03 圃場B:0.03
れんこん (地下茎)	2	10.0%粒剤	散布 4 kg/10 a	2	45, 60, 90	圃場A:0.37 圃場B:0.12
温州みかん (果肉)	2	30.0%フロアブル	100倍散布 500, 360~490 L/10 a	3	7, 14, 21, 30, 60	圃場A:<0.05 (3回, 30日) (#) 圃場B:<0.05 (3回, 30日) (#)
温州みかん (果皮)	2	30.0%フロアブル	100倍散布 500, 360~490 L/10 a	3	7, 14, 21, 30, 60	圃場A:0.11 (3回, 60日) (#) 圃場B:0.22 (3回, 30日) (#)
みかん (果肉)	2	3.0%粒剤 + 30.0%フロアブル	株元散布 3 kg/10 a + 200倍散布 504~667 L/10 a	3	3, 7, 14, 21, 28, 42	圃場A:<0.01 (3回, 28日) 圃場B:0.02 (3回, 28日)
みかん (果皮)	2	3.0%粒剤 + 30.0%フロアブル	株元散布 3 kg/10 a + 200倍散布 504~667 L/10 a	3	3, 7, 14, 21, 28, 42	圃場A:<0.01 (3回, 28日) 圃場B:0.14 (3回, 28日)
なつみかん (果実)	2	30.0%フロアブル	200倍散布 665, 586 L/10 a	3	7, 14, 28	圃場A:0.06 (3回, 28日) 圃場B:0.30 (3回, 28日)
すだち (果実)	1	30.0%フロアブル	200倍散布 500~525 L/10 a	3	7, 14, 28	圃場A:0.07 (3回, 28日)
かぼす (果実)	1	30.0%フロアブル	200倍散布 617 L/10 a	3	7, 14, 28	圃場A:<0.01 (3回, 28日)
いちご (果実)	2	3.0%粒剤	株元散布 3 kg/10 a	2	1, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 50, 57	圃場A:0.23 (2回, 42日)
					1, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 56, 63	圃場B:0.03 (2回, 28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。

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

メタアルデヒド作物残留試験一覧表 (豪州)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		
小麦 (穀粒)	4	50 g/kg粒剤	480 g ai/ha 全面土壌散布	4	104	圃場A:<0.05
					103	圃場B:<0.05
					67	圃場C:<0.05
						圃場D:<0.05
	4	50 g/kg粒剤	900 g ai/ha 全面土壌散布	4	104	圃場A:<0.05 (#) 注2)
					103	圃場B:<0.05 (#)
					67	圃場C:<0.05 (#)
						圃場D:<0.05 (#)
なたね (種子)	2	50 g/kg粒剤	480 g ai/ha 全面土壌散布	4	91	圃場A:<0.05
					96	圃場B:<0.05
	2	50 g/kg粒剤	900 g ai/ha 全面土壌散布	4	91	圃場A:<0.05 (#)
					96	圃場B:<0.05 (#)

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

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

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	1	1	○			0.29,0.44
小麦	0.2	0.2				【<0.05(n=4)(豪州)】
とうもろこし	0.2	0.2				【豪州小麦参照】
はくさい	0.5		○・申			0.06,0.08,0.16(\$)
キャベツ	3	3	○			0.65,1.50
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	3	3	○			0.68,1.46
その他の野菜	1		申			0.12,0.37(\$)(れんこん)
みかん	0.2	0.2	○			<0.05(#),<0.05(#)
なつみかんの果実全体	0.7	0.7	○			0.06,0.30(\$)
レモン	0.7	0.7	○			(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。)	0.7	0.7	○			(なつみかんの果実全体参照)
グレープフルーツ	0.7	0.7	○			(なつみかんの果実全体参照)
ライム	0.7	0.7	○			(なつみかんの果実全体参照)
その他のかんきつ類果実	0.7	0.7	○			(なつみかんの果実全体参照)
いちご	0.7	0.1	申			0.03,0.23(\$)
なたね	0.2	0.2				【<0.05(n=2)(豪州)】
その他のスパイス	0.7	0.7	○			0.11(#),0.22(\$)(#) (みかんの果皮)
魚介類	0.02	0.02				推:0.011

「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、申請の範囲内で試験が行われていない。

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

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

メタアルデヒド推定摂取量 (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。)	1	164.2	85.7	105.3	180.2
小麦	0.2	12.0	8.9	13.8	10.0
とうもろこし	0.2	0.9	1.1	1.2	0.9
はくさい	0.5	8.9	2.6	8.3	10.8
キャベツ	3	72.3	34.8	57.0	71.4
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	3	28.8	13.2	34.2	27.6
その他の野菜	1	13.4	6.3	10.1	14.1
みかん	0.2	3.6	3.3	0.1	5.2
なつみかんの果実全体	0.7	0.9	0.5	3.4	1.5
レモン	0.7	0.4	0.1	0.1	0.4
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.7	4.9	10.2	8.8	2.9
グレープフルーツ	0.7	2.9	1.6	6.2	2.5
ライム	0.7	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のかんきつ類果実	0.7	4.1	1.9	1.8	6.7
いちご	0.7	3.8	5.5	3.6	4.1
なたね	0.2	1.2	0.7	1.1	0.9
その他のスパイス	0.7	0.1	0.1	0.1	0.1
魚介類	0.02	1.9	0.8	1.1	2.3
計		324.2	177.2	256.2	341.7
ADI比 (%)		26.7	48.8	19.9	27.7

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

TMDI試算値: 基準値案×各食品の平均摂取量

メタアルデヒド推定摂取量(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 (%)
米(玄米)	米	1	○ 0.365	2.3	1
小麦	小麦	0.2	○ 0.05	0.1	0
とうもろこし	スイートコーン	0.2	0.2	2.3	1
はくさい	はくさい	0.5	0.5	6.5	2
キャベツ	キャベツ	3	3	28.6	10
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	3	3	16.9	6
	非結球レタス類	3	3	12.1	4
	レタス	3	3	17.2	6
その他の野菜	ずいき	1	1	10.1	3
	もやし	1	1	2.3	1
	れんこん	1	1	6.2	2
	そら豆(生)	1	1	2.9	1
みかん	みかん	0.2	0.2	1.9	1
なつみかんの果実全体	なつみかん	0.7	0.7	8.7	3
レモン	レモン	0.7	0.7	1.5	1
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	0.7	0.7	6.6	2
	オレンジ果汁	0.7	0.7	7.0	2
グレープフルーツ	グレープフルーツ	0.7	0.7	12.0	4
	きんかん	0.7	0.7	1.7	1
その他のかんきつ類果実	ぼんかん	0.7	0.7	7.4	2
	ゆず	0.7	0.7	1.1	0
	すだち	0.7	0.7	1.1	0
	いちご	いちご	0.7	0.7	2.7

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。

メタアルデヒド推定摂取量(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 (%)
米(玄米)	米	1	○ 0.365	4.0	1
小麦	小麦	0.2	○ 0.05	0.1	0
とうもろこし	スイートコーン	0.2	0.2	4.8	2
はくさい	はくさい	0.5	0.5	7.8	3
キャベツ	キャベツ	3	3	46.9	20
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	3	3	29.5	10
	非結球レタス類	3	3	41.7	10
	レタス	3	3	26.5	9
その他の野菜	もやし	1	1	4.2	1
	れんこん	1	1	10.3	3
みかん	みかん	0.2	0.2	5.5	2
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	0.7	0.7	18.9	6
	オレンジ果汁	0.7	0.7	12.5	4
いちご	いちご	0.7	0.7	7.6	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15年12月19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：稲）
平成15年12月25日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成17年11月29日	残留農薬基準告示
平成18年7月18日	厚生労働大臣から残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について追加要請
平成19年7月19日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成20年4月30日	残留農薬基準告示
平成20年7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（適用拡大：みかん及びレタス）並びに魚介類に係る基準値設定依頼
平成20年12月9日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成21年2月5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22年8月10日	残留農薬基準告示
平成22年8月4日	農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：キャベツ）
平成22年9月9日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成23年6月23日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成24年8月20日	残留農薬基準告示
平成25年3月7日	インポートトレランス申請（いちご）
平成25年4月5日	農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：水稲及びかんきつ）
平成25年6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25年12月2日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成26年11月17日	残留農薬基準告示

- 平成27年11月24日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：はくさい、れんこん等）
- 平成28年 7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
- 平成29年 2月14日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成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]

- 稲山 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)

メタアルデヒド

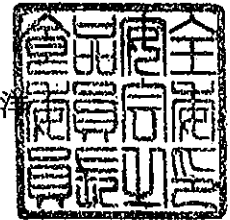
食品名	残留基準値	
	ppm	
米(玄米をいう。)	1	
小麦	0.2	注1)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
とうもろこし	0.2	
はくさい	0.5	注2)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。
キャベツ	3	
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	3	注3)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。
その他の野菜 ^{注1)}	1	
みかん	0.2	
なつみかんの果実全体	0.7	
レモン	0.7	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.7	
グレープフルーツ	0.7	
ライム	0.7	
その他のかんきつ類果実 ^{注2)}	0.7	
いちご	0.7	
なたね	0.2	
その他のスパイス ^{注3)}	0.7	
魚介類	0.02	



府 食 第 7 1 号
平成 29 年 2 月 14 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 7 月 11 日付け厚生労働省発生食 0711 第 7 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メタアルデヒドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添 1 のとおりです。

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

記

メタアルデヒドの一日摂取許容量を 0.022 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.3 mg/kg 体重と設定する。

農薬評価書

メタアルデヒド (第5版)

2017年2月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	9
I. 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	10
5. 分子量.....	10
6. 構造式.....	10
7. 開発の経緯.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) 吸収.....	11
(2) 分布.....	11
(3) 代謝.....	13
(4) 排泄.....	13
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) 水稻.....	13
(2) てんさい.....	14
(3) みかん.....	14
(4) いちご.....	15
(5) レタス<参考資料>.....	15
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	16
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	16
(3) 好氣的/嫌氣的土壌中運命試験.....	17
(4) 土壌吸着試験.....	17
4. 水中運命試験.....	17
(1) 加水分解試験①.....	17
(2) 加水分解試験②.....	18
(3) 水中光分解試験.....	18

5. 土壌残留試験.....	18
6. 作物等残留試験.....	19
(1) 作物残留試験.....	19
(2) 魚介類における最大推定残留値.....	19
(3) 推定摂取量.....	19
7. 一般薬理試験.....	20
8. 急性毒性試験.....	21
(1) 急性毒性試験.....	21
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	23
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	24
10. 亜急性毒性試験.....	24
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	24
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	25
(3) 6か月間亜急性毒性試験(イヌ).....	26
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	27
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	27
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	27
(3) 18か月間発がん性試験(マウス).....	30
12. 生殖発生毒性試験.....	31
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	31
(2) 発生毒性試験(ラット).....	32
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	32
13. 遺伝毒性試験.....	32
14. その他の試験.....	33
(1) ラットを用いた <i>in vivo</i> 中期肝発がん性試験.....	33
(2) 文献における各種試験.....	34
(3) 各試験における神経症状.....	35
III. 食品健康影響評価.....	37
・別紙1: 検査値等略称.....	43
・別紙2: 作物残留試験成績(国内).....	44
・別紙3: 作物残留試験成績(海外).....	49
・別紙4: 推定摂取量.....	52
・参照.....	53

<審議の経緯>

—第1版関係—

- 1959年 6月 8日 初回農薬登録（非食用作物）
- 2003年 12月 19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：稲）
- 2003年 12月 25日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1225009号）（参照1～50）
- 2003年 12月 26日 関係書類の接受
- 2004年 1月 8日 第26回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年 2月 25日 第7回農薬専門調査会
- 2005年 4月 12日 追加資料受理（参照51）
- 2005年 8月 31日 第35回農薬専門調査会
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照52）
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣から残留基準設定（暫定基準）に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第0718001号）（参照53）
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 9月 29日 追加資料受理（参照54）
- 2007年 2月 19日 第8回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2007年 3月 28日 第14回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 5月 24日 第191回食品安全委員会（報告）
- 2007年 5月 24日 から6月22日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2007年 7月 13日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 7月 19日 第199回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照55）
- 2008年 4月 30日 残留農薬基準告示（参照56）

—第2版関係—

- 2008年 7月 15日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：みかん及びレタス）、魚介類に係る基準値設定依頼
- 2008年 12月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1209004号）、関係書類の接受（参照57～59）
- 2008年 12月 20日 第266回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年 1月 21日 第47回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 2月 3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
- 2009年 2月 5日 第272回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照60）
- 2010年 8月 10日 残留基準告示（参照61）

—第3版関係—

2010年 8月 4日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び
基準値設定依頼（適用拡大：キャベツ）

2010年 9月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価に
ついて要請（厚生労働省発食安 0909 第 10 号）

2010年 9月 13日 関係書類の接受（参照 62～67）

2010年 9月 16日 第 348 回食品安全委員会（要請事項説明）

2011年 5月 13日 第 72 回農薬専門調査会幹事会

2011年 6月 21日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2011年 6月 23日 第 387 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 68）

2012年 8月 20日 残留基準告示（参照 69）

－第 4 版関係－

2013年 3月 7日 インポートトレランス設定の要請（いちご）

2013年 4月 5日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び
基準値設定依頼（適用拡大：水稻及びかんきつ）

2013年 6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（厚生労働省発食安 0611 第 12 号）

2013年 6月 12日 関係書類の接受（参照 70～73）

2013年 6月 17日 第 478 回食品安全委員会（要請事項説明）

2013年 9月 26日 追加資料受理（参照 74）

2013年 10月 21日 第 491 回食品安全委員会（追加資料説明）

2013年 11月 19日 第 98 回農薬専門調査会幹事会

2013年 11月 26日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2013年 12月 2日 第 496 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 75）

2014年 11月 17日 残留農薬告示（参照 76）

－第 5 版関係－

2015年 11月 24日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び
基準値設定依頼（適用拡大：はくさい、れんこん等）

2016年 7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 0711 第 7 号）

2016年 7月 13日 関係書類の接受（参照 77～79）

2016年 7月 19日 第 615 回食品安全委員会（要請事項説明）

2016年 10月 7日 第 57 回農薬専門調査会評価第二部会

2016年 10月 31日 第 141 回農薬専門調査会幹事会

2016年 11月 15日 第 629 回食品安全委員会（報告）

2016年 11月 16日 から 12 月 15 日まで 国民からの意見・情報の募集

2017年 1月 25日 第 144 回農薬専門調査会幹事会

2017年 2月 8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 2月 14日 第 638 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>

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

(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

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明

太田敏博

津田洋幸

吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

廣瀬雅雄 (座長代理)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎

布柴達男

根岸友惠

林 眞

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 眞 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三***

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友惠

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)

林 眞 (座長代理)

相磯成敏

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

平塚 明

福井義浩

藤本成明

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

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

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

* : 2011年3月1日まで
 ** : 2011年3月1日から
 *** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
 西川秋佳* (座長代理)
 三枝順三 (座長代理**)
 赤池昭紀

上路雅子
 永田 清
 長野嘉介
 本間正充

松本清司
 山手丈至**
 吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
 赤池昭紀 (座長代理)
 相磯成敏

津田修治
 福井義浩
 堀本政夫

山崎浩史
 義澤克彦
 若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
 松本清司 (座長代理)
 泉 啓介

桑形麻樹子
 腰岡政二
 根岸友惠

藤本成明
 細川正清
 本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
 納屋聖人 (座長代理)
 浅野 哲

小野 敦
 佐々木有
 田村廣人

永田 清
 八田稔久
 増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
 長野嘉介 (座長代理*;
 座長**)

川口博明
 代田眞理子

根本信雄
 森田 健

山手丈至 (座長代理**)
 井上 薫**

玉井郁巳

與語靖洋

* : 2013年9月30日まで
 ** : 2013年10月1日から

(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 98 回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	西川秋佳	林 真
------	------	-----

<第 57 回農業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 141 回農業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 144 回農業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

エタナール重合体の殺虫剤である「メタアルデヒド」(CAS No.108-62-3)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(はくさい、れんこん等)の成績が新たに提出された。

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、いちご等)、作物等残留、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(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、メタアルデヒド投与による影響は主に肝臓(肝細胞肥大等)及び神経系(運動失調等:ラット及びイヌ)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

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、雌で肝細胞腺腫が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をメタアルデヒド(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の2.2 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0.022 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、メタアルデヒ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に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量30 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0.3 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：メタアルデヒド

英名：metaldehyde (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2,4,6,8-テトラメチル-1,3,5,7-テトラオキサシクロオクタン

英名：2,4,6,8-tetramethyl-1,3,5,7-tetraoxacyclooctane

CAS (No.108-62-3)

和名：2,4,6,8-テトラメチル-1,3,5,7-テトラオキサシクロオクタン

英名：2,4,6,8-tetramethyl-1,3,5,7-tetraoxacyclooctane

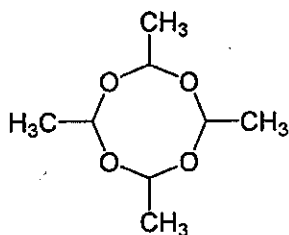
4. 分子式

$C_8H_{16}O_4$

5. 分子量

176.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

メタアルデヒドはナメクジ、カタツムリ類への殺虫効果を持つエタナール重合体の農薬であり、我が国ではこれまで稲、レタス、みかん等への登録がなされている。外国においてはドイツ、スイス、オーストリア及びイギリス等で登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：はくさい、れんこん等）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、メタアルデヒドの全炭素を¹⁴Cで均一に標識したものの(以下「¹⁴C-メタアルデヒド」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)からメタアルデヒドの濃度(mg/kg又はµg/g)に換算した値として示した。

検査値等略称は別紙1に示されている。

1. 動物体内運命試験

SDラット(一群雌雄各5匹)に¹⁴C-メタアルデヒドを10 mg/kg体重(以下[1.]において「低用量」という。)若しくは100 mg/kg体重(以下[1.]において「高用量」という。)で単回経口投与又は非標識体を低用量で14日間反復経口投与後、15日目に¹⁴C-メタアルデヒドを低用量で単回経口投与(以下[1.]において「反復投与」という。)し、動物体内運命試験が実施された。(参照2、54)

(1) 吸収

① 血中濃度推移

低用量単回投与群における C_{max} は、投与1~4時間後で5.8~6.4 µg/mLであった。T_{1/2}は、雄で3.4時間、雌で8.8時間であった。

② 吸収率

排泄試験[1.(4)]で得られた投与後168時間の尿、呼気、組織及びカーカス¹中放射能の合計から、メタアルデヒドの経口投与後の吸収率は91.5%~102%と算出された。

(2) 分布

各投与群の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表1に示されている。

¹組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ。)

表 1 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

群	投与量	性別	T _{max} 時*	投与 168 時間後
単回投与	10 mg/kg 体重	雄	胃(24.5)、脾臓(9.32)、前立腺(8.36)、肝臓(7.59)、腎臓(7.13)、肺(6.86)、小腸(6.79)、精囊(6.34)、脳(5.63)、心臓(5.33)、精巣(5.06)、盲腸(4.67)、脊髄(4.64)、血液(4.46)	脊髄(2.04)、肝臓(1.69)、脂肪(1.69)、坐骨神経(1.18)、脳(0.950)、肺(0.888)、精囊(0.878)、腎臓(0.833)、脾臓(0.824)、カーカス(0.822)、骨(0.755)、胃(0.746)、精巣(0.672)、前立腺(0.657)、心臓(0.549)、筋肉(0.542)、大腸(0.496)、血液(0.460)
		雌	胃(31.0)、肝臓(8.29)、子宮(7.93)、脾臓(7.83)、卵巣(7.75)、肺(7.60)、腎臓(7.07)、小腸(6.72)、脳(6.17)、血液(6.09)	坐骨神経(2.13)、脂肪(2.03)、肝臓(1.87)、卵巣(1.79)、脊髄(1.54)、子宮(1.34)、肺(1.29)、脾臓(0.996)、腎臓(0.913)、カーカス(0.824)、脳(0.814)、骨(0.722)、胃(0.640)、盲腸(0.574)、心臓(0.507)、血液(0.431)
	100 mg/kg 体重	雄		坐骨神経(38.9)、脂肪(28.9)、肝臓(22.3)、脊髄(21.5)、精囊(12.2)、前立腺(11.3)、肺(11.3)、腎臓(11.0)、脾臓(10.9)、脳(8.96)、カーカス(8.82)、胃(7.97)、骨(7.93)、大腸(6.96)、精巣(6.95)、心臓(6.00)、筋肉(5.88)、血液(5.25)
		雌		卵巣(24.9)、脂肪(24.1)、子宮(15.7)、肺(14.5)、肝臓(12.5)、坐骨神経(12.5)、脾臓(10.9)、腎臓(10.9)、脊髄(10.7)、カーカス(8.18)、胃(7.23)、小腸(6.76)、脳(6.39)、盲腸(6.28)、大腸(6.20)、心臓(5.81)、骨(5.64)、筋肉(5.09)、血液(4.02)
反復投与	10 mg/kg 体重	雄		坐骨神経(2.07)、肝臓(1.89)、脂肪(1.76)、脊髄(1.48)、精囊(1.47)、胃(1.34)、腎臓(1.23)、脾臓(1.18)、肺(1.18)、骨(1.01)、前立腺(0.89)、カーカス(0.821)、脳(0.72)、心臓(0.71)、精巣(0.65)、小腸(0.63)、血液(0.578)
		雌		坐骨神経(2.42)、脂肪(1.83)、肝臓(1.76)、卵巣(1.52)、胃(1.23)、肺(1.19)、腎臓(1.02)、子宮(1.01)、脊髄(0.957)、脾臓(0.939)、骨(0.751)、カーカス(0.738)、小腸(0.663)、盲腸(0.626)、脳(0.563)、心臓(0.521)、大腸(0.501)、筋肉(0.450)、血液(0.390)

*: 低用量の雄で投与 2 時間後、雌で 3 時間後、高用量投与群及び反復投与群では試料を採取せず。

(3) 代謝

体内分布試験[1. (2)]で得られた低用量単回投与群の投与 2~3 時間後の血漿及び排泄試験[1. (4)]で得られた尿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。糞中代謝物については試料中に存在する放射能が低かったため、分析は行われなかった。

尿中代謝物としてはいずれの投与群でもいくつかの極性代謝物が検出されたが、未変化のメタアルデヒドは検出されなかった。

血漿中代謝物としては、未変化のメタアルデヒド及びアセトアルデヒドのみが検出された。その濃度は T_{max} 時に未変化のメタアルデヒドが 4.90~7.37 $\mu\text{g/mL}$ 、アセトアルデヒドが 0.62~1.14 $\mu\text{g/mL}$ であった。また $T_{1/2}$ 時では、未変化のメタアルデヒドが 1.42~2.42 $\mu\text{g/mL}$ 、アセトアルデヒドが 0.80~1.37 $\mu\text{g/mL}$ であった。

メタアルデヒドは体内に吸収された後、アセトアルデヒドに分解され、最終的に、 CO_2 として排泄されるものと考えられた。

(4) 排泄

投与方法及び投与量にかかわらず、投与後 48 時間以内に 71.7% TAR ~92.9% TAR が呼気中に排泄された。投与後 168 時間での尿中排泄率は 2.55% TAR ~5.05% TAR 、糞中排泄率は 2.49% TAR ~2.84% TAR であった。また、呼気中への排泄は 78.0% TAR ~98.4% TAR を占め、これらの揮発性成分の大部分 (94%~95%) は $^{14}\text{CO}_2$ であった。組織及びカーカスには 7.27% TAR ~10.7% TAR が認められた。

表 2 投与後 168 時間の尿、糞、組織及びカーカス並びに揮発成分中残存率 (% TAR)

投与群	10 mg/kg 体重 単回投与		100 mg/kg 体重 単回投与		10 mg/kg 体重 反復投与	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	3.27	4.14	3.44	5.05	2.55	3.46
糞	2.78	2.68	2.49	2.84	2.73	2.65
組織及び カーカス	10.7	9.71	10.4	8.47	8.77	7.27
揮発性成分	98.4	93.0	89.0	78.0	90.7	85.2

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

水稻 (品種: コシヒカリ) の第 3 葉期の幼苗を移植 1 週間後の田面水中に ^{14}C -メタアルデヒドを約 5 kg ai/ha の用量で処理し、114 日後の登熟期に玄米、もみ殻、稲わら及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

玄米、もみ殻、稲わら及び根部における残留放射能濃度は 0.591、0.554、0.649 及び 0.879 mg/kg であった。また、同じ温室内で栽培した対照区の植物体でも 0.096~0.174 mg/kg 認められたため、メタアルデヒドが土壌中で分解され $^{14}\text{CO}_2$ となり、植物体に取り込まれることが考えられた。

玄米中の残留放射能のほとんど (92%TRR) が抽出残渣に存在し、 α -アミラーゼ処理で 43%TRR、プロテアーゼ処理で 26%TRR が可溶化したことから、 ^{14}C -メタアルデヒドの ^{14}C がデンプン、タンパク質等の構成元素として玄米中に取り込まれたと考えられた。また、稲わら中においては 83%TRR が抽出残渣に存在し、リグニン及びセルロース画分から合計 19%TRR が回収された。

稲わら抽出液中の放射能成分 (17%TRR) には、未変化のメタアルデヒドは検出されなかった。脂溶性から水溶性にわたる多様な放射能成分が認められたことから、メタアルデヒドは様々な極性の成分に代謝されていることが示されたが、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

メタアルデヒドは水田土壌中で分解あるいは水稻体内に吸収され、 $^{14}\text{CO}_2$ や低分子代謝物を経て様々な植物体構成成分となると考えられた。(参照 5)

(2) てんさい

てんさい (品種 : remolacha) に、液剤に調製した ^{14}C -メタアルデヒドを約 15 kg ai/ha (実用最高処理濃度の 10 倍量) の用量で、定植列から 22.9 cm 離し、平行かつ線状に土壌散布し、処理 48 日後に根部、葉部、メタアルデヒド処理土壌及び周辺土壌を採取して、植物体内運命試験が実施された。

根部、葉部、処理土壌及び周辺土壌における平均残留放射能濃度は、それぞれ 0.61、2.87、1,100 及び 2.13 mg/kg であった。抽出性残留放射能は、植物体内、処理土壌中及び周辺土壌中でそれぞれ 40%TRR~48%TRR、99%TRR 及び 64%TRR であり、全て未変化のメタアルデヒドであった。総回収率は約 13%TRR であった。

メタアルデヒドは過剰に土壌散布された場合に、てんさいの根部及び葉部に若干量移行する可能性があるものの、その大部分が $^{14}\text{CO}_2$ として気化するものと考えられた。(参照 4、51)

(3) みかん

みかん (品種 : 青島) 全体に ^{14}C -メタアルデヒドを 15 kg ai/ha の用量で散布し、処理直後、1 及び 2 か月後の果実 (果肉及び果皮) 並びに葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

処理直後には、0.46%TRR が果実及び葉の洗浄液に認められた。洗浄液中放射能の主要成分は未変化のメタアルデヒドであり、果実及び葉の洗浄液からそれぞれ 25.4%TRR (6.61 mg/kg) 及び 67.8%TRR (133 mg/kg) 認められた。果実

抽出液中の放射能はごく僅かで、未変化のメタアルデヒドは果肉で 0.01 mg/kg、果皮で 0.190 mg/kg 認められた。

処理 1 か月後では、放射能は果実及び葉の洗浄液で 0.01% TAR、果実の抽出液で 0.04% TAR 認められた。残留放射能濃度は、果肉で 1.48 mg/kg、果皮で 1.0 mg/kg であった。未変化のメタアルデヒドは果肉及び果皮の抽出液中にそれぞれ 1.7% TRR (0.040 mg/kg) 及び 2.6% TRR (0.194 mg/kg) 認められた。

処理 2 か月後では、放射能は果実及び葉の洗浄液で 0.01% TAR、果実の抽出液で 0.09% TAR 認められた。残留放射能濃度は、果皮で 0.038 mg/kg であり、果肉では検出されなかった。未変化のメタアルデヒドは果皮の抽出液中に 0.038 mg/kg 認められた。

いずれの試料においても代謝物は同定されなかった。

みかんに散布したメタアルデヒドは、大部分が土壌に落下し、植物に残留する量は少量であった。残留した放射能の多くは散布後 1 か月で消失し、一部は植物に吸収され、 $^{14}\text{CO}_2$ や他の低分子代謝物を経て様々な植物体構成成分となると考えられた。(参照 6)

(4) いちご

いちご² (品種不明) に、液剤に調製した ^{14}C -メタアルデヒドを約 1.5 kg ai/ha の用量で、茎葉から 22.9 cm 離し、定植列に平行かつ点状に土壌散布し、処理 1、7、14、28、42、56、70、84 及び 98 日後に果実、葉及び土壌を採取して、植物体内運命試験が実施された。

放射能濃度は処理 56 日後に最も高く、果実で 0.015 mg/kg、葉で 0.018 mg/kg であった。果実及び葉の洗浄液からはいずれの時期においても放射能はほとんど検出されなかった。

試験終了時における土壌の平均放射能濃度は、深さ 15.2 cm までで 0.653 mg/kg、それより深い層では 0.001 mg/kg であった。また、土壌中からの放射能回収率は散布 70 日後の時点で 47.3% TAR であった。処理スポットからは 75.1% TAR が回収された。

植物体に認められた放射能は、メタアルデヒドが土壌で分解されて生成した $^{14}\text{CO}_2$ が空気を介して移行したものであり、メタアルデヒドは、土壌中では処理部位から垂直又は水平方向にほとんど浸透しないと考えられた。(参照 3、51)

(5) レタス<参考資料³>

レタス(品種: lechuga)に液剤に調製した ^{14}C -メタアルデヒドを約 15 kg ai/ha

² 土壌処理したメタアルデヒドの作物への移行を観察するために草丈の低いいちごを選択した。

³ 処理放射能に対する総回収率が過大 (262% TAR、167% TAR 等) であったこと、作物からの回収率が低値 (20% TAR~80% TAR) であり、試験手法に何らかの問題があると考えられたため参考資料とした。

(実用最高処理濃度の 10 倍量) の用量で、定植列から 22.9 cm 離し、平行かつ線状に土壌散布後、処理 28 日後に内葉、外葉、メタアルデヒド処理土壌及び周辺土壌を採取して、植物体内運命試験が実施された。

内葉、外葉、処理土壌及び周辺土壌における平均残留放射能濃度はそれぞれ 2.36、2.44、1,530 及び 3.90mg/kg であった。各試料中抽出性残留放射能は 90%TRR 以上であり、全て未変化のメタアルデヒドであった。総回収率は 22%TAR であった。

メタアルデヒドは過剰に土壌散布された場合に、レタスの内葉及び外葉に若干量移行する可能性があるものの、その大部分が $^{14}\text{CO}_2$ として気化するものと考えられた。(参照 7)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

壤土(米国)に ^{14}C -メタアルデヒドを 10.5 mg/kg 乾土となるように添加し、25°Cの暗条件下で最長 365 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。

365 日後では 74.3%TAR が水酸化カリウム水溶液中に捕集され、そのうちの 86.5%が炭酸バリウムとして沈殿したことから、メタアルデヒドの主要分解物は $^{14}\text{CO}_2$ (64.3%TAR) であると考えられた。また、水酸化カリウム水溶液中にも 5.31%TAR が認められたことから、 $^{14}\text{CO}_2$ 以外の揮発性分解物も存在すると考えられた。

処理 30、59 及び 120 日後のエチレングリコール捕集液には 2.5%TAR～5.8%TAR が認められ、濃縮の過程でそのうちの 55.4%～71.9%が消失したが、抽出液から未変化のメタアルデヒド並びにメタアルデヒド及びアセトアルデヒドの縮合体と推定される未知分解物が検出された。

土壌のメタノール抽出物(365 日後で 4.0%TAR)からは未変化のメタアルデヒド(0.6%TAR)、アセトアルデヒド(3.3%TAR)及びパラアルデヒド(0.4%TAR、59 日後のみ)が認められた。非抽出放射能は経時的に増加し、6 か月以降は 15.1%TAR～17.3%TAR の範囲で一定となった。メタアルデヒドの土壌中推定半減期は 67.2 日であった。

メタアルデヒドは好氣的条件下の土壌中で直接又はパラアルデヒド及びアセトアルデヒドを経由して $^{14}\text{CO}_2$ に分解されるものと考えられた。(参照 8)

(2) 好氣的土壌中運命試験②

シルト質壤土(ドイツ)、埴壤土(ドイツ)及び砂壤土(ドイツ)に ^{14}C -メタアルデヒドを 4.8 mg/kg 乾土となるように添加し、20 °Cの暗条件下で最長 200 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。

いずれの土壌でも抽出放射能は急速に減少し、砂壌土で処理 100 日後に 0.9% TAR、微砂質壤土及び埴壌土で処理 200 日後に 1.6% TAR 及び 1.3% TAR 認められ、大部分が未変化のメタアルデヒドであった。

抽出性のメタアルデヒドの推定半減期は微砂質壤土で 5.33 日、埴壌土で 43.1 日、砂壌土で 9.89 日であった。埴壌土の処理 50 及び 70 日後のデータは特異的に高いため、これらを除いて計算した推定半減期は 9.62 日であった。(参照 9)

(3) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験

壤土(米国)に ^{14}C -メタアルデヒドを 10.2 mg/kg 乾土となるように添加し、好氣的条件下、25℃の暗条件下で 30 日間インキュベートし、その後、湛水状態とし、窒素気流下の嫌氣的条件下でさらに最長 60 日間インキュベートして、好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

好氣的状態の 30 日間にメタノール抽出放射能は 87.8% TAR に減少し、水酸化カリウム水溶液に 8.31% TAR、エチレングリコール捕集液に 2.06% TAR、非抽出画分に 10.4% TAR 認められた。

湛水により放射能の大半は水層に移行し、65.7% TAR~73.3% TAR の範囲で変動した。水酸化カリウム水溶液に捕集される放射能はほとんど増加せず、90 日後で 9.48% TAR であった。また、90 日後に未変化のメタアルデヒド及びアセトアルデヒドが 68.4% TAR 及び 7.00% TAR、45 日後にパラアルデヒドが 0.87% TAR 認められた。メタアルデヒドの推定半減期は好氣的条件下で 166 日、嫌氣的条件下で 222 日であった。

メタアルデヒドは、嫌氣的条件下の土壌中でパラアルデヒド及びアセトアルデヒドに分解されるものと考えられた。(参照 10)

(4) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [洪積土・埴壌土 (茨城)、沖積鈣質土 (高知)、細粒グライ土 (石川) 及び洪積土・埴壌土 (和歌山)] を用いて、メタアルデヒドの土壌吸着試験が実施された。

細粒グライ土の有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 31.2 であった。他の土壌においては水層での残存率が 90% 以上であり、土壌層への吸着性が弱く、高次試験の実施は不可能であった。(参照 11)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

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) の各緩衝液に、メタアルデヒドを 5 mg/L となるように添加し、25 及び 40℃の暗条件下で最長 60 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

メタアルデヒドは、pH 4 の 25 及び 40°C で分解が認められ、推定半減期はそれぞれ 15 日及び 37 時間であった。pH 7 及び 9 では分解率が小さく、推定半減期を求めることができなかった。（参照 12）

(2) 加水分解試験②

pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（トリス緩衝液）、pH 7（HEPES 緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に、¹⁴C-メタアルデヒドをそれぞれ 23.1、25.0、23.1 及び 25.5 mg/L となるように添加し、25°C 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。

メタアルデヒドは各緩衝液中で安定であり、30 日間の試験期間中に顕著な分解が認められなかったため、正確な推定半減期を算出することができなかった。（参照 13）

(3) 水中光分解試験

pH 7 の HEPES 緩衝液に、¹⁴C-メタアルデヒドを 31.6 mg/L（非光増感試験）又は 28.0 mg/L（光増感試験）になるように添加し、25±1°C で最長 30 日間キセノン光（光強度：269 W/m²、測定波長：300～750 nm）を照射して、水中光分解試験が実施された。

いずれの条件下でもメタアルデヒドの分解は認められず、推定半減期は光照射区で 526 日（増感区）及び 1,110 日（非増感区）、暗所対照区で 2,220 日（増感区）及び 1,380 日（非増感区）であった。（参照 14）

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（①長野、②鹿児島）、火山灰土・埴土（熊本）、洪積土・壤土（愛知）、洪積土・埴土（鹿児島）、火山灰土・砂壤土（鹿児島）、沖積土・埴壤土（宮崎）及び細粒灰色低地土・埴土（佐賀）を用いて、メタアルデヒドを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。推定半減期は表 3 に示されている。（参照 15、16）

表3 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験		濃度	土壌	推定半減期（日）
容器内試験	畑地条件	25 mg /kg [*]	火山灰土・壤土①	125
			洪積土・壤土	105
		1.0 mg ai/kg ^D	火山灰土・壤土②	6
			洪積土・埴土	8
	湛水条件	6.0 mg/kg [*]	細粒灰色低地土・埴土	140
			火山灰土・埴土	200
ほ場試験	畑地土壌	2.1 kg ai/ha ^{WP}	火山灰土・壤土①	4
			洪積土・壤土	3
		2.7 kg ai/ha ^G	火山灰土・砂壤土	≤1
			沖積土・埴壤土	8
	水田土壌	6 kg ai/ha ^G	細粒灰色低地土・埴土	≤1
			火山灰土・埴土	≤1

*：容器内試験は純品を使用。D：粉剤、WP：水和剤、G：粒剤

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

穀類、野菜、果実等を用いて、メタアルデヒドを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。国内での試験結果については別紙2及び海外での試験結果については別紙3にそれぞれ示されている。

国内におけるメタアルデヒドの最大残留値は最終散布14日後に収穫したキャベツの1.50 mg/kgであった。

海外におけるメタアルデヒドの最大残留値は最終散布0日後に収穫したいちごの0.13 mg/kgであった。（参照17～19、58、63、71、73、79）

(2) 魚介類における最大推定残留値

メタアルデヒドの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

メタアルデヒドの水産PECは5.9 µg/L、BCFは1（計算値）、魚介類における最大推定残留値は0.030 mg/kgであった。（参照59）

(3) 推定摂取量

別紙2の国内における作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、メタアルデヒ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4に示されている（別紙4参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からメタアルデヒ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、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表4 食品中より摂取されるメタアルデヒド推定摂取量

	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 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	102	51.0	79.7	107

7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表5に示されている。(参照20)

表5 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	ICR マウス 雄 3	0、10、30、 100 (経口)	30	100	100 mg/kg 体重：啼鳴、接触刺激反応亢進、自発運動及び探索行動低下並びに体姿勢異常
	ヘキソバルビタール睡眠	ICR マウス 雄 8	0、10、30、 100 (経口)	100	—	影響なし
	痙攣誘発作用	ICR マウス 雄 10	0、3、10、30、 100 (経口)	3	10	30 mg/kg 体重以上：強直性屈曲及び伸展痙攣 10 mg/kg 体重：痙攣誘発傾向
	体温	SD ラット 雄 6	0、30、100、 300 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重：体温低下
循環器系	血圧、心拍数	SD ラット 雄 6	0、10、30、 100、300 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重：徐脈

自律神経系	瞳孔径	SD ラット	雄 6	0、30、100、 300 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重：瞳孔径縮小、死亡例 (1例)
消化器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 8	0、10、30、 100 (経口)	30	100	腸管輸送能亢進
骨格筋系	懸垂動作	ICR マウス	雄 8	0、10、30、 100 (経口)	100	—	影響なし
血液系	血液凝固、PT、APTT	SD ラット	雄 6	0、30、100、 300 (経口)	300	—	影響なし

・溶媒：0.5%MC水溶液

—：最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

メタアルデヒド (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 6 に示されている。(参照 21~27、64)

表 6 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット① ^a 雌雄各 5 匹	283	283	雌雄：100、200、400、800 mg/kg 体重 400 mg/kg 体重以上：強直性痙攣及び運動失調 400 mg/kg 体重：昏睡 200 mg/kg 体重以上：流涎過多、眼瞼下垂、全身の振戦、眼周囲・鼻吻部及び口周囲の赤色/褐色着色、多尿及び下痢 100 mg/kg 体重以上：円背位、嗜眠、立毛及び呼吸数減少、肺の赤色変化、肝の暗色化又は斑紋状の蒼白、脾の蒼白、腎の暗色変化、腺胃上皮及び大腸の出血 (死亡動物で認められた変化) 雌雄：200 mg/kg 体重以上で死亡例

	SD ラット② ^b 雄 10 匹	750		<p>雄：0、316、562、1,000、1,780、3,160 mg/kg 体重</p> <p>3,160 mg/kg 体重：啼鳴、体重増加 1,780 mg/kg 体重：微細振戦 1,000 mg/kg 体重：食殺行動 562 mg/kg 体重以上：振戦、側臥位、多尿、及び眼及び鼻孔からの出血 562 mg/kg 体重：常同行動（頭部の揺れ） 316 mg/kg 体重以上：自発運動増加、興奮性増大、間代性・強直性痙攣、跳躍性痙攣、挙尾反応、強迫性かじり行動、跳躍性歩行、円背位、運動失調、腹臥位、被毛の逆立て及び乱れ、流涎、軟便及び赤色の軟便、糞便減少、呼吸数増加及び後肢の引きずり</p> <p>肺の鬱血、浮腫、胃粘膜・腸粘膜の赤色斑、腸内の出血（死亡動物で認められた変化）</p> <p>雄：316 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
	SD ラット③ ^b 雌 10 匹		383	<p>雌：0、178、316、562、1,000 mg/kg 体重</p> <p>1,000 mg/kg 体重：痛み及び耳反射の消失 562 mg/kg 体重以上：強迫性かじり行動、跳躍性歩行、横臥位及び流涎 316 mg/kg 体重以上：自発運動増加、振戦、跳躍性痙攣、円背位、眼出血及び啼鳴 178 mg/kg 体重以上：刺激に対する反応性増大、間代性・強直性痙攣、挙尾反応、運動失調、被毛の逆立てや乱れ、呼吸数増加及び後肢の引きずり</p> <p>雌：178 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
	BKW マウス ^a 雌雄各 5 匹	411	443	<p>雌雄：304、400、526、693、912、1,200 mg/kg 体重</p> <p>1,200 mg/kg 体重：強直性痙攣 693 mg/kg 体重以上：呼吸数減少及び全身の振戦 526 mg/kg 体重以上：眼瞼下垂、四肢の蒼白 400 mg/kg 体重以上：円背位、嗜眠、立毛、運動失調 304 mg/kg 体重（雌）：体重増加抑制及び体重低下（投与後 1~2 週）</p> <p>肺の赤色変化、肝の暗色化又は斑紋状の蒼白、脾の蒼白、腎の暗色変化、腺胃上皮及び大腸の出血（死亡動物で認められた変化）</p> <p>雌雄：400 mg/kg 体重以上で死亡例</p>

腹腔内	SD ラット ^b 雄 10 匹	422		自発運動及び興奮の増大、振戦、間代性・強直性痙攣、跳躍性痙攣、挙尾反応、跳躍性歩行、円背位、運動失調、腹臥位、側臥位、被毛の逆立てや乱れ、流涎、多尿、軟便、眼及び鼻からの出血、呼吸数増加、後肢の引きずり、体重の増加、肺の鬱血、胃及び小腸粘膜の発赤、腸間膜血管の拡張 雌雄：316 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット ^c 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	軽度の嗜眠、立毛、肝及び脾の暗色化、腎の蒼白又は斑紋形成 死亡例なし
経皮	SD ラット ^d 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	死亡例で肺中に血液、皮下の血管新生（処理部位） 雌：2,000 mg/kg 体重で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 4 匹	LC ₅₀ (mg/L)		軽度の呼吸困難及びくしゃみ、体重減少、頻繁なまばたき、無色の鼻汁分泌、無気力状態、眼周囲赤茶色分泌物、鼻及び口周囲無色排出物、肺の充血及び胸腔内胸膜液貯留 雌：15 mg/L で死亡例
		>15	>15	

a：ラッカセイ油、b：0.5%MC水溶液、c：水、d：液体パラフィン

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、75、150 及び 250 mg/kg 体重/日）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 7 に示されている。神経病理学的検査では検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、150 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で立毛、行動能力障害等が認められたが、致死量以上又は致死量に近い用量であることから、一般状態の悪化による変化である可能性が高いと考えられた。本試験の無毒性量は、雌雄とも 75 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 74）

表7 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
250 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦（投与1日） ・体温上昇（投与1日） ・握力低下（投与1日） 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（5例）（投与1日） ・運動性低下、運動失調、筋緊張の低下及び強直性痙攣（投与1日） ・正向性反射低下及び足指/尾部の圧迫刺激に対する反応性低下（投与1日） ・体温上昇（投与1日）
150 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛、針金上の行動能力障害（投与1日） ・下痢（投与1日） 	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛、針金上の行動能力障害、歩行障害、振戦及び肢の回転中抵抗減少（投与1日） ・下痢（投与1日）
75 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対する軽微な刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 28～30、65）

Hartley モルモットを用いた Buehler 法による皮膚感作性試験及び CBA/Ca 系マウスを用いた局所リンパ節増殖法（LLNA 法）による皮膚感作性試験が実施され、皮膚感作性は認められなかった。（参照 31、66）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、250、750 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 8 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 8 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	750 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.9	59.8	198
	雌	22.5	68.9	231

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

本試験において 750 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：18.9 mg/kg 体重/日、雌：22.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 32）

表 9 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・ 個体別肝比重量 ⁴ 増加 [§]	・ 死亡（1 例） ・ 体重増加抑制（投与 1 週） ・ 摂餌効率低下 [§] （投与 1 週） ・ 個体別肝比重量増加 [§]
750 ppm 以上	・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ 小葉中心性肝細胞肥大
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 10 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19.0	53.7	178	560	1,920
	雌	23.7	69.5	235	742	2,300

各投与群で認められた主な所見は表 11 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：19.0 mg/kg 体重/日、雌：23.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 33、51）

表 11 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	・ 死亡（5 例） ・ 体重増加抑制（投与 1 週） ・ 肝細胞質空胞化	・ 肝慢性炎症、肝細胞質空胞化及び肝細胞壊死
3,000 ppm 以上		・ 死亡（3,000 ppm 投与群 2 例及び 10,000 ppm 投与群 1 例） ・ 体重増加（投与 4 週以降）
1,000 ppm 以上	・ 肝急性炎症、肝細胞壊死及び肝細胞肥大	・ 肝細胞肥大
300 ppm 以上	・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞核大小不同	・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞核大小不同
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

⁴体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

(3) 6か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、60 及び 90 mg/kg 体重/日 : 平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		20 mg/kg 体重/日	60 mg/kg 体重/日	90 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20.2	61.5	91.8
	雌	19.7	62.2	86.7

本試験において、60 mg/kg 体重/日以上投与群の雄において前立腺及び精巣のび慢性萎縮が認められ、雌では毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雄で 20.2 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 86.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 34、51)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、500 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 13 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 13 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		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	36	178
	雌	8	41	192

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

2,500 ppm 投与群の雌の 1 例 (投与 22 日にて切迫と殺) で後肢機能の低下、呼吸促迫、湿った被毛、肛門/性器周辺の赤褐色着色がみられたが、この症状は投与初期の大量摂取による毒性に起因する脊髄の損傷が原因と考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で自発運動量の増加等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 7 mg/kg 体重/日、雌 : 8 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 35)

表 14 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
2,500 ppm	・後肢握力増加（投与 4 週）	・切迫と殺（1 例、投与 22 日）
500 ppm 以上	・自発運動量増加（投与 2 週）	・驚愕反応増加 [§] （投与 12 週） ・自発運動量増加（投与 12 週）
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：驚愕反応増加は 2,500 ppm 投与群においては有意差なし。

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、10、30 及び 90 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 15 に示されている。

本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で死亡が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 36、51）

表 15 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
90 mg/kg 体重/日	・運動失調、運動性低下、嘔吐、振戦、痙攣及び流涎（投与 1 日以降） ・APTT 延長 ・ALP 及び GGT 増加 ・肝比重量増加 ・精巣巨細胞を伴う精巣上皮限局性萎縮又は変性及び前立腺萎縮	・運動失調、運動性低下、嘔吐、振戦、痙攣及び流涎（投与 1 日以降） ・ALP 及び GGT 増加 ・肝比重量増加 ・死亡（死因：化膿性気管支肺炎、投与 260 日）
30 mg/kg 体重/日以上	・死亡（死因：不明、投与 322 日）	・死亡（死因：間質性肺炎、投与 282 日）
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 60 匹、対照群 2 群）を用いた混餌（原体：0、50、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 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 16 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	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	44.0	224
	雌	3.0	60.4	314

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に、歩行異常に関する症状及び発現時

期は表 18 に、肝細胞腺腫及び癌の発生数は表 19 に、肝細胞肥大の発生数は表 20 にそれぞれ示されている。

腫瘍性病変として、5,000 ppm 投与群の雌において、肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生数が増加した。

50 ppm 投与群の雄において、肝細胞肥大は対照群 1 と比較して発生数が有意に増加したが、対照群 2 と比較した場合には有意差がないこと及び肝臓の比重量の増加が伴わないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝細胞肥大等、雌で T.Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄 : 2.2 mg/kg 体重/日、雌 : 3.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 37、51)

(発がんメカニズムの検討に関しては[14. (1)]を参照)

表 17 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・運動失調 ・甲状腺傍ろ胞細胞過形成及び腎尿細管拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・運動失調及び後肢不全麻痺 ・MCV 及び MCH 減少 ・TP 及び Glob 増加 ・A/G 比減少 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大、脾ヘモジデリン沈着及び肺水腫
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与1週以降) ・肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与1週以降) ・T.Chol 増加
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 18 歩行異常に関する症状及び発現時期

性別	雄					雌				
	0 対照 1	50	1,000	5,000	0 対照 2	0 対照 1	50	1,000	5,000	0 対照 2
低調な運動量	16 [295-728]	8 [393-710]	13 [557-713]	11 [283-718]	4 [477-722]	7 [456-729]	11 [421-704]	11 [323-729]	9 [421-728]	13 [462-729]
脚の不全麻痺	6 [666-728]	3 [575-728]	4 [609-722]	3 [565-728]	2 [407-722]	0	0	1 [428-429]	4 [274-686]	0
脚の全麻痺	0	1 [708-722]	0	0	1 [708]	0	0	0	1 [484-485]	0
運動失調	4 [516-591]	3 [554-702]	2 [568-660]	8 [489-715]	4 [407-722]	6 [464-666]	9 [422-729]	8 [344-725]	11 [435-728]	5 [530-729]
振戦	3 [646-691]	1 [714]	2 [635-646]	4 [564-663]	1 [587]	2 [358-582]	3 [574-680]	1 [565]	3 [609-678]	0
間代性痙攣	0	0	0	1 [630]	0	0	1 [715-728]	0	0	0
ヘリコプタリング	1 [604-610]	1 [708]	0	2 [393-505]	0	0	1 [652-708]	0	1 [603-666]	2 [463-576]
回転	4 [484-728]	1 [631]	1 [610-631]	6 [456-718]	0	2 [421-593]	5 [446-652]	3 [477-666]	2 [435-624]	1 [468]
平伏	6 [406-680]	4 [340-714]	2 [575-691]	7 [406-722]	4 [481-615]	3 [481-582]	11 [547-725]	8 [349-715]	3 [548-609]	5 [468-723]
頭部の傾斜	8 [516-728]	4 [528-702]	2 [575-660]	6 [365-718]	0	6 [400-729]	11 [441-729]	10 [505-729]	4 [421-708]	8 [435-729]

注) []内は観察された最初の日-最後の日。

表 19 肝細胞腺腫及び癌の発生数

性別	雄					雌				
	0 対照 1	50	1,000	5,000	0 対照 2	0 対照 1	50	1,000	5,000	0 対照 2
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
肝細胞腺腫	1	0	0	0	0	1	1	0	6*	0
肝細胞癌	2	4	4	2	0	1	1	0	1	0
肝細胞腺腫 + 肝細胞癌	3	4	4	2	0	2	2	0	7*	0

Fisher の直接確率法 * : 対照群 2 と比較して p<0.05

表 20 肝細胞肥大の発生数

性別	雄					雌				
	0 対照 1	50	1,000	5,000	0 対照 2	0 対照 1	50	1,000	5,000	0 対照 2
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	58
肝細胞肥大	0	6 ^a	20 ^{bd}	38 ^{bd}	2	5	0 ^c	11	36 ^{bd}	5

Fisher の直接確率法 ^a : 対照群 1 と比較して $p < 0.05$ 、^b : 対照群 1 と比較して $p < 0.01$ 、
^c : 対照群 2 と比較して $p < 0.05$ 、^d : 対照群 2 と比較して $p < 0.01$

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹、対照群 2 群) を用いた混餌 (原体 : 0、25、100 及び 300 ppm : 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 21 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	100 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4	16	49
	雌	5	20	60

300 ppm 投与群の雌雄で肝細胞肥大が認められた。300 ppm 投与群の雄の肺腺癌に有意差が認められたが、その発生率は 10% で、背景データの範囲内⁵にあることから、投与に起因するとは考えられなかった (表 22 参照)。

表 22 肺腺癌の発生数

性別	雄				
	0 対照 1	25	100	300	0 対照 2
投与量 (ppm)					
検体数	60	60	60	60	60
肺腺癌	0	2	1	6*	3
発生率 (%)	0.0	3.0	1.6	10.0	5.0

Fisher の直接確率法 (* : 対照群 1 と比較して $p < 0.05$)

本試験において、300 ppm 投与群の雌雄で肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 16 mg/kg 体重/日、雌 : 20 mg/kg 体重/日) であ

⁵ 当該試験機関はすでに閉鎖され、データ入手が不可能であったため、動物供給会社から入手したデータによると、ICR (CD-1) マウス (雄) の肺腺癌の背景データ 26 施設 (一群雄 47~60 匹、総試験動物数 1,102 匹) では、肺腺癌の総発生数 81 例 (1~16 例/試験)、平均発生率 7.2% (1.7%~26.0%/試験) であった。

ると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 38、51)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 28 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、1,000 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 23 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.4	69	138
		雌	4.2	81	160
	F ₁ 世代	雄	3.2	65	134
		雌	4.0	81	164

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、親動物では 2,000 ppm 投与群の雌雄 (F₁) で肝比重量増加及び雌 (P) で後肢麻痺等が認められ、児動物では 2,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は、親動物の雌雄とも 1,000 ppm (P 雄 : 69 mg/kg 体重/日、P 雌 : 81 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 65 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 81 mg/kg 体重/日)、児動物の雄で本試験の最高用量 2,000 ppm、雌で 1,000 ppm (F₁ 雄 : 138 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 81 mg/kg 体重/日、F₂ 雄 : 134 mg/kg 体重/日、F₂ 雌 : 81 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 39、51、54)

表 24 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群		親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2,000 ppm	2,000 ppm 以下 毒性所見なし	・後肢麻痺 (投 与 110 日) ・脊椎骨折/ 脱臼 ・脊髓出血/ 壊死	・肝比重量増加	・肝絶対及び比 重量増加
	1,000 ppm 以下		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2,000 ppm	2,000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制	2,000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制
	1,000 ppm 以下		毒性所見なし		毒性所見なし

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、25、50、75 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物の 150 mg/kg 体重/日投与群で死亡 (6 例)、体重減少 (妊娠 6~9 日)、摂餌量の減少 (妊娠 6~9 日)、腎盂拡張、水腎症及び脊椎傍出血が認められた。また、同投与群の妊娠 6 又は 7 日に運動失調及び頻呼吸が認められた。

胎児において投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。

本試験において、母動物の 150 mg/kg 体重/日投与群で体重減少等が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響が認められなかったため、無毒性量は母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 150 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 40、51)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、10、40 及び 80 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与する発生毒性試験が実施された。予備試験において、100 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において、検体投与によると考えられる母動物の死亡例が認められたことから、80 mg/kg 体重/日を最高用量として試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児とも検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 80 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 41)

13. 遺伝毒性試験

メタアルデヒド原体の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y) を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 25 に示されており、全て陰性であったことから、メタアルデヒドに遺伝毒性はないと考えられた。(参照 42~47)

表 25 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Escherichia coli</i> [WP2、WP67 (<i>uvrA</i> , <i>polA</i>)、CM871 (<i>uvrA</i> , <i>recA</i> , <i>lexA</i>) 株]	100~10,000 µg/mL (+/-S9) (2 及び 18 時間処理)	陰性
	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	①0.26~160 µg/プレート (+/-S9) ②4~32 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株)	①50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y)	20~200 µg/mL (-S9) 20~167 µg/mL (+S9) (2 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	20~200 µg/mL (-S9) 20~167 µg/mL (+S9) (2 時間処理後 16 時間で標本作製)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	BKW マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	25、50、100 mg/kg 体重 (単回経口投与) (100 mg/kg 体重投与群: 投与 24、48 及び 72 時間後に標本作製。25 及び 50 mg/kg 体重投与群: 投与 24 時間後に標本作製。)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験

(1) ラットを用いた *in vivo* 中期肝発がん性試験

Fischer ラット (一群雄 15 匹: イニシエーション処置群、一群 9 匹: 非イニシエーション処置群) を用い、中期肝発がん性試験が実施された。イニシエーターとして *N*-ニトロソジエチルアミンを単回腹腔内 (200 mg/kg 体重) 投与した 2 週間後にメタアルデヒドを混餌 (原体: 0、200、1,000 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与した。陽性対照としてフェノバルビタール (PB) を 5,000 ppm で混餌投与した。非イニシエーション処置群にはメタアルデヒドを混餌 (原体: 0 又は 5,000 ppm) 投与した。いずれも混餌投与期間は 6 週間とした。

表 26 ラットを用いた *in vivo* 中期肝発がん性試験の検体摂取量

投与群	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	15	73	355

試験期間中に1例の死亡がみられたが、検査のための肝部分切除に起因する衰弱であり、検体投与に関連した死亡例はなかった。

イニシエーション処置群のメタアルデヒドの1,000 ppm 投与群に体重増加がみられた。

イニシエーション処置群のメタアルデヒドの全ての投与群及びPB投与群、非イニシエーション処置群のメタアルデヒドの5,000 ppm 投与群において、肝絶対及び比重量の増加がみられた。

混餌投与開始から3週間後に全ての生存動物について、3つの肝葉から4~5 mmの厚さの切片を採取し、胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST-P)陽性細胞巢の定量的解析が行われた。GST-P陽性細胞巢は、イニシエーション処置群の動物には発現したが、イニシエーション非処置群の動物にはみられなかった。イニシエーション処置群のメタアルデヒド5,000 ppm 投与動物の肝の単位面積当たりのGST-P陽性細胞巢の個数及び面積は対照群に比べ有意に増加したが、1,000 ppm以下の群では影響が認められなかった。イニシエーション処置後PB投与群の数及び面積は対照群に比べ有意に増加した。

メタアルデヒドは5,000 ppm (355 mg/kg体重/日)の高用量ではラットに対して肝腫瘍のプロモーション作用を有していると考えられた。(参照48、51)

(2) 文献における各種試験

ラットを用いたメタアルデヒドの混餌(0、200、1,000及び5,000 ppm)投与による慢性毒性及び繁殖試験(非GLP)に関する文献が採録されている。

2年間慢性毒性/発がん性試験において、5,000 ppm投与群の雌で後肢麻痺及び脊椎を横断する病変が、1,000及び200 ppm投与群の雌雄で後肢麻痺及び脊椎前彎症が認められた(表27参照)。発がん性は認められなかった。無毒性量は200 ppm未満であった。

表27 慢性毒性/発がん性試験(ラット)でみられた後肢麻痺症状の初発日/瀕死状態日

投与量(ppm)	雄	雌
5,000	/	19/28
		641/641
		625/676
		659/665
		559/629
1,000	657/665	652/713
200	569/574	/

3世代繁殖試験において、5,000 ppm 投与群の P、F₁及び F₂の雌で死亡（各 13、15 及び 10/20 例）、後肢麻痺（分娩直前、分娩中及び分娩直後）、脊髄の外傷性変化、児動物の生存率及び哺育率の低下が、1,000 ppm 投与群の F₁及び F₂の雌で死亡（各 1 及び 3/20 例）及び後肢麻痺が認められた。無毒性量は親動物で 200 ppm、児動物で 1,000 ppm であった。（参照 49）

(3) 各試験における神経症状

メタアルデヒドの神経症状（原体の GLP 対応試験のみ）を総括し、表 28 及び 29 に示した。ラット、マウス又はイヌの一連の毒性試験では、メタアルデヒド投与による神経症状として急性期では主に円背位、嗜眠、振戦、強直性痙攣、運動失調及び昏睡がみられ、亜急性期から慢性期では自発運動量の増加、驚愕反応の増加、後肢麻痺、運動失調、振戦及び間代性痙攣/痙攣等が認められた。（参照 55）

表 28 各試験における無毒性量、神経症状に係る最小毒性量及び主な毒性所見

毒性試験		無毒性量 (mg/kg 体重/日)	神経症状に係る最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量でみられた 主な所見（神経症状）
急性毒性試験 (経口・ラット)	雄	—	200	円背位、立毛、嗜眠及び呼吸数減少、流涎、眼瞼下垂、振戦、排尿、下痢、
	雌	—	200	
急性毒性試験 (経口・マウス)	雄	304	526	円背位、嗜眠、立毛及び運動失調、眼瞼下垂
	雌	—	400	
急性神経毒性試験 (経口・ラット)	雄	75	—	神経毒性に関連する所見なし
	雌	75	—	
90日間亜急性毒性試験 (混餌・ラット)	雄	18.9	—	神経毒性に関連する所見なし
	雌	22.5	—	
90日間亜急性毒性試験 (混餌・マウス)	雄	19.0	—	神経毒性に関連する所見なし
	雌	23.7	—	
6か月間亜急性毒性試験 (混餌・イヌ)	雄	20.2	—	神経毒性に関連する所見なし
	雌	86.7	—	
90日間亜急性神経毒性試験 (混餌・ラット)	雄	7	36	自発運動量増加
	雌	8	41	自発運動量増加及び驚愕反応増加
1年間慢性毒性試験 (混餌・イヌ)	雄	10	90	運動失調、運動性低下、嘔吐、振戦、痙攣及び流涎
	雌	10	90	運動失調、運動性低下、嘔吐、振戦、痙攣及び流涎
2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (混餌・ラット)	雄	2.2	224	運動失調
	雌	3.0	314	運動失調及び脚不全麻痺

18 か月間発がん性試験 (混餌・マウス)	雄	16	—	神経毒性に関連する所見なし
	雌	20	—	
2 世代繁殖試験 (混餌・ラット)	P 雄	69	—	神経毒性に関連する所見なし
	P 雌	81	160	後肢麻痺
	F ₁ 雄	65	—	神経毒性に関連する所見なし
	F ₁ 雌	81	—	神経毒性に関連する所見なし
発生毒性試験 (強制経口・ラット)	母動物	75	150	運動失調及び頻呼吸
発生毒性試験 (強制経口・ウサギ)	母動物	80	—	神経毒性に関連する所見なし

—：無毒性量及び神経毒性に係る最小毒性量は設定できなかった。

表 29 一般薬理試験にみられた症状及び作用量

試験の種類	動物種		最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	概要
一般状態	マウス	雄	30	100	啼鳴、接触刺激反応亢進、 自発運動及び探索行動低下並びに体姿勢異常
ヘキソバルビ タール睡眠	マウス	雄	100	—	影響なし
痙攣誘発作用	マウス	雄	3	10	痙攣誘発
体温	ラット	雄	100	300	体温低下
血圧、心拍数	ラット	雄	100	300	除脈
瞳孔径	ラット	雄	100	300	瞳孔径縮小
腸管輸送能	マウス	雄	30	100	腸管輸送能亢進
懸垂動作	マウス	雄	100	—	影響なし
血液凝固、 PT、APTT	ラット	雄	300	—	影響なし

—：最小作用量は設定できなかった。

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「メタアルデヒド」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（はくさい、れんこん等）の成績が新たに提出された。

¹⁴C で標識されたメタアルデヒドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたメタアルデヒドの吸収及び排泄は速やかであり、吸収率は 91.5%～102%と算出された。投与後 48 時間で大部分の放射能が主に呼吸を介して排泄された。体内では脊髄、坐骨神経、脂肪、肝臓等に分布する傾向が認められた。

¹⁴C で標識されたメタアルデヒドの植物体内運命試験の結果、土壌処理後未変化のメタアルデヒドが若干量植物体に移行する可能性があるものの、大部分が土壌中で CO₂ に分解された後、植物体に吸収され、植物体構成成分に取り込まれるものと考えられた。

メタアルデヒドを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、国内でのメタアルデヒドの最大残留値はキャベツの 1.50 mg/kg であった。海外でのメタアルデヒドの最大残留値はいちごの 0.13 mg/kg であった。また、魚介類におけるメタアルデヒドの最大推定残留値は 0.030 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、メタアルデヒドによる影響は主に肝臓（肝細胞肥大等）及び神経系（運動失調等：ラット及びイヌ）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

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、雌で肝細胞腺腫が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラット、マウス又はイヌの一連の毒性試験では、メタアルデヒド投与による神経症状として急性期では主に円背位、嗜眠、振戦、強直性痙攣、運動失調及び昏睡がみられ、亜急性期から慢性期では自発運動量の増加、驚愕反応の増加、後肢麻痺、運動失調、振戦及び間代性痙攣/痙攣等が認められたことから、メタアルデヒドは神経系へ影響を及ぼすと考えられた。これらの影響は、メタアルデヒドの中樞神経系全般に対する作用と考えられ、主に脊髄に対してシナプス後抑制機構を抑制して、反射性興奮を高め、骨格筋に強直性痙攣を連続的に発生させることで脊椎の変形又は外傷を引き起こしたと考えられる。さらに加えて、この変形脊椎が脊髄損傷などの二次的病変を誘発したものと考えられた。

メタアルデヒドの神経毒性発現機序については、メタアルデヒドの投与により神経系の MAO の上昇を惹起し、脳内の抑制性神経伝達物質である GABA の濃度低下を引き起こす。また、NA、5-HT についてもメタアルデヒド投与とアセトアルデヒドへの代謝に関連して減少し、GABA の濃度低下が同時並行的に起こることにより、結果的に痙攣誘発の閾値を低下させていると考えられた。また、メタアルデヒドは急速にアセトアルデヒドに代謝されること、神経毒性は高用量を投与して血漿

中濃度が一定以上に増加するような状況下で発現すること、また神経系の器質的変化を伴っていないことから本剤の体内からの消失とともに正常に回復すると考えられた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中における暴露評価対象物質をメタアルデヒド（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 30 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 31 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ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.2 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 0.022 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、メタアルデヒ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に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験における無毒性量 30 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 0.3 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.022 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	2.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

参考

<EPA (2013 年) >

cRfD	0.10 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	強制経口投与

(無毒性量) 10 mg/kg 体重/日
(不確実係数) 100

aRfD 0.30 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料) 慢性毒性試験
(動物種) イヌ
(期間) 1 年間
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 30 mg/kg 体重/日
(不確実係数) 100

<EFSA (2010 年) >

ADI 0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料) 慢性毒性試験
(動物種) ラット
(期間) 2 年間
(投与方法) 混餌
(無毒性量) 2 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

ARfD 0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料) 慢性毒性試験
(動物種) イヌ
(期間) 1 年間
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 30 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

(参照 81、82)

表 30 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、250、750、2,500 ppm	雄：18.9 雌：22.5	雄：59.8 雌：68.9	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大
		雄：0、18.9、59.8、198 雌：0、22.5、68.9、231			
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、100、500、2,500 ppm	雄：7 雌：8	雄：36 雌：41	雌雄：自発運動量増加等
		雄：0、7、36、178 雌：0、8、41、192			
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、50、1,000、5,000 ppm	雄：2.2 雌：3.0	雄：44.0 雌：60.4	雄：肝細胞肥大等 雌：T.Chol 増加等
		雄：0、2.2、44.0、224 雌：0、3.0、60.4、314			
2 世代繁殖試験	0、50、1,000、2,000 ppm	親動物 P 雄：69 P 雌：81 F ₁ 雄：65 F ₁ 雌：81 児動物 F ₁ 雄：138 F ₁ 雌：81 F ₂ 雄：134 F ₂ 雌：81	親動物 P 雄：138 P 雌：160 F ₁ 雄：134 F ₁ 雌：164 児動物 F ₁ 雄：— F ₁ 雌：160 F ₂ 雄：— F ₂ 雌：164	親動物 雌雄：肝比重量増加等 児動物 雌：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	
	発生毒性試験	0、25、50、75、150	母動物：75 胎児：150	母動物：150 胎児：—	母動物：体重減少等 児動物：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、100、300、1,000、3,000、10,000 ppm	雄：19.0 雌：23.7	雄：53.7 雌：69.5	雌雄：肝比重量増加等
		雄：0、19.0、53.7、178、560、1,920 雌：0、23.7、69.5、235、742、2,300			
	18 か月間発がん性試験	0、25、100、300 ppm	雄：16 雌：20	雄：49 雌：60	雌雄：肝細胞肥大 (発がん性は認められない)
		雄：0、4、16、49 雌：0、5、20、60			
ウサギ	発生毒性試験	0、10、40、80	母動物：80 胎児：80	母動物：— 胎児：—	母動物及び胎児：毒性所見なし (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 ¹⁾
イヌ	6 か月間亜急性毒性試験	雄：0、20.2、61.5、91.8 雌：0、19.7、62.2、86.7	雄：20.2 雌：86.7	雄：61.5 雌：-	雄：前立腺及び精巣のび慢性萎縮
	1 年間慢性毒性試験	雄：0、10、30、90 雌：0、10、30、90	雄：10 雌：10	雄：30 雌：30	雌雄：死亡
ADI			NOAEL：2.2 SF：100 ADI：0.022		
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 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

¹⁾：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

-：最小毒性量は設定できなかった。

表 31 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 ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験 (体温)	0、30、100、300	100 雄：体温低下
	一般薬理試験 (血圧、心拍数)	0、10、30、100、300	100 雄：除脈
	一般薬理試験 (瞳孔径)	0、30、100、300	100 雄：瞳孔径縮小
	急性毒性試験①	100、200、400、800	— 円背位、嗜眠、立毛等
	急性毒性試験②	雄：0、316、562、 1,000、1,780、3,160	— 雄：円背位、運動失調等
	急性毒性試験③	雌：0、178、316、 562、1,000	— 雌：間代性及び強直性痙攣、運動失調等
	急性神経毒性試験	0、75、150、250	75 雌雄：立毛、行動能力障害等
	発生毒性試験	0、25、50、75、150	75 母動物：運動失調及び頻呼吸
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、10、30、100	30 雄：啼鳴、接触刺激反応亢進等
	急性毒性試験	304、400、526、693、 912、1,200	雄：304、雌：— 雄：円背位、運動失調等 雌：体重増加抑制及び体重低下
イヌ	1年間慢性毒性 試験	0、10、30、90	30 雌雄：運動失調等
ARfD			NOAEL：30 SF：100 ARfD：0.3
ARfD 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験

ARfD：急性参照用量、SF：安全係数、NOAEL：無毒性量

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

—：無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BCF	生物濃縮係数
C _{max}	最高濃度
DEN	N-ジエチルニトロソアミン (ジエチルニトロソアミン)
GABA	γ-アミノ酪酸
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP))
Glob	グロブリン
GST-P	胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
5-HT	セロトニン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MAO	モノアミンオキシダーゼ
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	平均赤血球容積
NA	ノルアドレナリン
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
TRR	総残留放射能

<別紙2：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (kg ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 1997年	6.0 ^G	1	2	80	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				76	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稻 (稻わら) 1997年	6.0 ^G	1	2	80	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				76	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稻 (玄米) 2011年	4.0 ^G	1	2	29 ^a	/	/	1.41	1.40
				44 ^a	/	/	0.60	0.59
				59 ^a	/	/	0.30	0.29
		1	2	29 ^a	/	/	3.02	3.00
				44 ^a	/	/	0.71	0.70
				59 ^a	/	/	0.44	0.44
水稻 (稻わら) 2011年	4.0 ^G	1	2	29 ^a	/	/	0.48	0.48
				44 ^a	/	/	0.93	0.89
				59 ^a	/	/	0.13	0.13
		1	2	29 ^a	/	/	0.58	0.56
				44 ^a	/	/	0.34	0.33
				59 ^a	/	/	0.24	0.24
水稻 (玄米) 2012年	4.0 ^G +1.0 ^G	1	2	59 ^a	/	/	0.18	0.17
				74	/	/	0.22	0.21
				88	/	/	0.04	0.04
		1	2	58 ^a	/	/	0.28	0.27
				73	/	/	0.25	0.24
				88	/	/	0.24	0.24
水稻 (稻わら) 2012年	4.0 ^G +1.0 ^G	1	2	59 ^a	/	/	0.04	0.04
				74	/	/	0.06	0.06
				88	/	/	<0.01	<0.01
		1	2	58 ^a	/	/	0.07	0.07
				73	/	/	0.07	0.07
				88	/	/	0.07	0.07

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (kg ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい (露地) (茎葉) 2013年	0.9 ^G	1	2	3			0.07	0.07
				7			0.09	0.08
				14			0.08	0.08
				21			0.08	0.08
				28			0.03	0.03
				42			<0.01	<0.01
		1	2	3			0.03	0.03
				7			0.07	0.07
				14			0.05	0.05
				21			0.03	0.02
				28			0.03	0.03
				42			0.16	0.16
		1	2	3			0.01	0.01
				7			0.02	0.02
				14			0.02	0.02
				21			0.04	0.04
				28			0.04	0.04
				42			0.06	0.06
キャベツ (露地) (葉球) 2000年	5.25 ^{WP}	1	3	3 ^a	1.20	1.17	0.91	0.91
				7 ^a	1.08	1.04	0.79	0.77
				14	0.67	0.65	0.53	0.48
		1	3	3 ^a	2.39	2.36	1.75	1.70
				7 ^a	1.93	1.86	1.98	1.96
				14	1.50	1.50	1.14	1.11
キャベツ (露地) (葉球) 2013年	0.9 ^{G+} 3~3.08 ^{WP}	1	3	3 ^a			0.34	0.34
				7 ^a			0.42	0.42
				14 ^a			0.46	0.46
				21 ^a			0.40	0.40
		1	3	3 ^a			0.85	0.84
				7 ^a			1.25	1.24
				14 ^a			0.83	0.80
				21 ^a			0.48	0.48

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (kg ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
レタス (施設) (茎葉) 1998年	2.25 ^{WP}	1	3	1 ^a	2.84	2.77	6.27	6.26
				3 ^a	1.26	1.24	3.62	3.57
				7 ^a	1.07	1.04	1.79	1.77
				14	0.71	0.68	0.31	0.28
		1	3	1 ^a	9.36	9.20	6.04	5.96
				3 ^a	3.70	3.62	4.05	3.98
				7 ^a	1.65	1.60	1.62	1.59
				14	1.06	1.02	1.47	1.46
レタス (施設) (茎葉) 2013年	0.9 ^G + 3.47~ 4.29 ^{WP}	1	3	3 ^a			0.87	0.86
				7 ^a			1.20	1.19
				14 ^a			1.31	1.27
				21 ^a			1.06	1.06
		1	3	3 ^a			0.88	0.88
				7 ^a			0.85	0.84
				14 ^a			0.98	0.97
				21 ^a			0.45	0.44
れんこん (露地) (地下茎) 2012年	4.0 ^G	1	2	45			0.38	0.37
				60			0.30	0.30
				90			0.10	0.10
		1	2	45			0.12	0.12
				60			0.03	0.02
				90			0.04	0.04
温州みかん (施設) (果肉) 1997年	15 ^{WP}	1	3	7 ^a	0.53	0.52	0.07	0.06
				14 ^a	0.18	0.18	<0.05	<0.05
				21 ^a	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				30	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	14.7 ^{WP}	1	3	7 ^a	0.07	0.06	<0.05	<0.05
				14 ^a	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21 ^a	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				30	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
10.8 ^{WP}								

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (kg ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
温州みかん (果皮) 1997年	15 ^{WP}	1	3	7 ^a	4.70	4.58	5.36	5.18	
				14 ^a	2.62	2.61	3.03	3.00	
				21 ^a	1.69	1.68	<0.05	<0.05	
				30	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
				60	0.06	0.06	0.12	0.11	
				7 ^a	0.49	0.48	0.43	0.41	
	14.7 ^{WP}	1	3	14 ^a	0.27	0.26	0.18	0.16	
				21 ^a	0.41	0.40	0.18	0.18	
				30	0.12	0.11	0.24	0.22	
				60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
				10.8 ^{WP}					
みかん (施設) (果肉) 2013年	0.9 ^G + 7.56~ 10.0 ^{WP}	1	3	3 ^a			<0.01	<0.01	
				7			<0.01	<0.01	
				14			<0.01	<0.01	
				21			<0.01	<0.01	
				28			<0.01	<0.01	
				42			<0.01	<0.01	
みかん (施設) (果肉) 2013年	0.9 ^G + 7.56~ 10.0 ^{WP}	1	3	3 ^a			0.02	0.02	
				7			0.02	0.02	
				14			0.03	0.03	
				21			0.02	0.02	
				28			0.02	0.02	
				42			<0.01	<0.01	
みかん (施設) (外果皮) 2013年	0.9 ^G + 7.56~ 10.0 ^{WP}	1	3	3 ^a			0.01	0.01	
				7			<0.01	<0.01	
				14			<0.01	<0.01	
				21			<0.01	<0.01	
				28			<0.01	<0.01	
				42			<0.01	<0.01	
			1	3	3 ^a			0.15	0.14
					7			0.21	0.20
					14			0.29	0.29
					21			0.20	0.20
					28			0.14	0.14
					42			0.04	0.04

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (kg ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん (露地) (果実全体) 2012年	9.97 ^{WP}	1	3	7 ^a	0.14	0.14	0.16	0.16
				14 ^a	0.10	0.10	0.10	0.10
				28 ^a	0.07	0.06	0.06	0.06
	8.79 ^{WP}	1	3	7 ^a	0.28	0.27	0.36	0.36
				14 ^a	0.19	0.18	0.23	0.22
				28 ^a	0.23	0.23	0.31	0.30
すだち (露地) (果実全体) 2012年	7.5~ 7.87 ^{WP}	1	3	7 ^a			0.39	0.38
				14 ^a			0.22	0.22
				28 ^a			0.07	0.07
かぼす (露地) (果実全体) 2012年	9.25 ^{WP}	1	3	7 ^a			0.20	0.20
				14 ^a			0.06	0.06
				28 ^a			<0.01	<0.01
いちご (施設) (果実) 2012年	0.9 ^G	1	2	1			0.04	0.04
				3			0.06	0.06
				7			0.09	0.09
				14			0.19	0.19
				21			0.18	0.18
				28			0.19	0.19
				35			0.18	0.18
				42			0.23	0.23
				50			0.10	0.10
		57			0.04	0.04		
		1	2	1			0.01	0.01
				3			0.02	0.02
				7			0.02	0.02
				14			0.02	0.02
				21			0.02	0.02
				28			0.03	0.03
				35			0.03	0.03
				42			0.03	0.03
56					0.03	0.03		
63			0.02	0.02				

- ・ G : 粒剤、WP : 水和剤
- ・ 農薬の使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を付した。
- ・ 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に < を付して記載した。

<別紙 3 : 作物残留試験成績 (海外) >

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (kg ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
いちご (果実) 2009年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
				5	nd
				7	nd
				10	nd
いちご (果実) 2009年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
				5	nd
				7	nd
				10	nd
いちご (果実) 2009年	0.231 ^G	1	3	0	<0.01
				3	<0.01
				5	<0.01
				7	<0.01
				10	<0.01
いちご (果実) 2010年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
いちご (果実) 2010年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
いちご (果実) 2010年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
いちご (果実) 2010年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
いちご (果実) 1999年	0.480 ^G	1	6	0	<0.05
				3	<0.05
				5	<0.05
				7	<0.05
				10	<0.05
	0.900 ^G		0	0.07	
			3	0.11	
			5	0.09	
			7	0.09	
			10	0.05	
いちご	0.480 ^G	1	4	0	0.07

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (kg ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
(果実) 1999年	0.900 ^G		4	0	0.13
いちご (果実) 1999年	0.480 ^G	1	5	0	<0.05
				3	<0.05
				5	<0.05
				7	<0.05
				10	<0.05
	0.900 ^G		0	<0.05	
			3	<0.05	
			5	<0.06	
			7	<0.05	
			10	<0.05	
いちご (果実) 1999年	0.480 ^G	1	4	0	<0.05
	0.900 ^G		4	0	<0.05
いちご (果実) 2000年	0.480 ^G	1	6	0	<0.05
				3	<0.05
				5	<0.05
				7	<0.05
				10	<0.05
	0.900 ^G		0	<0.05	
			3	<0.05	
			5	<0.05	
			7	<0.05	
			10	<0.05	
いちご (果実) 2000年	0.480 ^G	1	4	0	<0.05
	0.900 ^G		4	0	<0.05
いちご (果実) 2000年	0.480 ^G	1	5	0	<0.05
				3	<0.05
				5	<0.05
				7	<0.05
				10	<0.05
	0.900 ^G		0	<0.05	
			3	<0.05	
			5	<0.05	
			7	<0.05	
			10	0.06	

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (kg ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
いちご (果実) 2000年	0.480 ^G	1	4	0	<0.05
	0.900 ^G		4	0	<0.05
いちご (果実) 2009年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
				5	nd
				7	nd
				10	nd
いちご (果実) 2009年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
				5	nd
				7	nd
				10	nd
いちご (果実) 2009年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
				5	nd
				7	nd
				10	nd
いちご (果実) 2009年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	0.01
				5	<0.01
				7	<0.01
				10	nd
いちご (果実) 2010年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
いちご (果実) 2010年	0.231 ^G	1	3	0	0.03
				3	nd
いちご (果実) 2010年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
いちご (果実) 2010年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd

・ G : 粒剤
・ nd : 未検出

<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 (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)
米	0.24	164	39.4	85.7	20.6	105	25.3	180	43.3
はくさい	0.16	17.7	2.83	5.1	0.82	16.6	2.66	21.6	3.46
キャベツ	1.5	24.1	36.2	11.6	17.4	19.0	28.50	23.8	35.7
レタス	1.46	9.6	14.0	4.4	6.42	11.4	16.6	9.2	13.4
その他の 野菜	0.37	13.4	4.96	6.3	2.33	10.1	3.74	14.1	5.22
みかん	0.03	17.8	0.53	16.4	0.49	0.6	0.02	26.2	0.79
いちご	0.23	5.4	1.24	7.8	1.79	5.2	1.20	5.9	1.36
その他の スパイス	0.29	0.10	0.03	0.10	0.03	0.10	0.03	0.2	0.06
魚介類	0.03	93.1	2.79	39.6	1.19	53.2	1.60	115	3.44
合計			102		51.0		79.7		107

- ・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最大の平均残留値を用いた（参照別紙2）。
- ・「ff」：平成17年～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照78）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メタアルデヒドの推定摂取量（μg/人/日）
- ・その他の野菜については、れんこんの値を用いた。
- ・その他のスパイスについては、みかんの果皮の値を用いた。

<参照>

- 1 農薬抄録メタアルデヒド（ナメクジ駆除剤）：ロンザジャパン株式会社、2003年、一部公表
- 2 ラット体内における代謝試験（GLP 対応）：Biological Test Center（米）、1992年、未公表
- 3 いちごにおける代謝試験（GLP 対応）：Biological Test Center（米）、1991年、未公表
- 4 てんさいにおける代謝試験（GLP 対応）：PTRL East, Inc.（米）、1996年、未公表
- 5 水稻における代謝試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、1999年、未公表
- 6 みかんにおける代謝試験（GLP 対応）：第一化学薬品（株）薬物動態研究所、1999年、未公表
- 7 レタスにおける代謝試験（GLP 対応）：PTRL East, Inc.（米）、1996年、未公表
- 8 好氣的土壌における代謝試験 1（GLP 対応）：Analytical Biochemistry Laboratories（米）、1990年、未公表
- 9 好氣的土壌における代謝試験 2（GLP 対応）：Battelle Europe（独）、1991年、未公表
- 10 嫌氣的土壌における代謝試験（GLP 対応）：Analytical Biochemistry Laboratories（米）、1990年、未公表
- 11 土壌吸着係数：化学分析コンサルタント、1998年、未公表
- 12 加水分解性（GLP 対応）：化学分析コンサルタント、2001年、未公表
- 13 新ガイドラインによる加水分解性試験：Analytical Bio-chemistry Laboratories Inc.（米）、1989年、未公表
- 14 水中光分解性試験（GLP 対応）：Analytical Bio-chemistry Laboratories Inc.（米）、1989年、未公表
- 15 土壌残留試験：サンケイ化学（株）、1972～1998年、未公表
- 16 土壌残留試験：（株）化学分析コンサルタント、1998年、未公表
- 17 作物残留試験：（財）日本食品分析センター、1998～1999年、未公表
- 18 作物残留試験：（株）化学分析コンサルタント、1998年、未公表
- 19 作物残留試験：サンケイ化学（株）、1999年、未公表
- 20 メタアルデヒドの薬理試験：三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 21 ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：SafePharm Laboratories（英）、1987年、未公表
- 22 ラットを用いた急性経口毒性試験 1：Institut fur Biologische Forschung（独）、1973年、未公表
- 23 ラットを用いた急性経口毒性試験 2：Institut fur Biologische Forschung（独）、1973

- 年、未公表
- 24 マウスを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories (英)、1990年、未公表
 - 25 ラットを用いた急性腹腔内毒性試験 : Institut fur Biologische Forschung (独)、1973年、未公表
 - 26 ラットを用いた急性経皮毒性試験 : Huntingdon Research Centre (英)、1974年、未公表
 - 27 ラットを用いた急性吸入毒性試験 : Huntingdon Research Centre (英)、1973年、未公表
 - 28 ウサギを用いた眼一次刺激性試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories (英)、1990年、未公表
 - 29 ウサギを用いた眼一次刺激性試験 : Institut fur Biologische Forschung (独)、1974年、未公表
 - 30 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 : Hazleton Laboratories (英)、1983年、未公表
 - 31 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Consumer Product Testing (米)、1984年、未公表
 - 32 ラットを用いた90日間反復投与毒性試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories (英)、1998年、未公表
 - 33 マウスを用いた亜急性毒性試験 (GLP 対応) : Bushy Run Research Center (米)、1990年、未公表
 - 34 イヌを用いた26週間反復経口投与毒性試験 : Laboratorium fur Pharmakologie und Toxikologie (独)、1980、1991年、未公表
 - 35 ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories (英)、2003年、未公表
 - 36 イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Laboratory of Pharmacology and Toxicology (独)、2003年、未公表
 - 37 ラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Bushy Run Research Center (米)、1992年、未公表
 - 38 マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : Bushy Run Research Center (米)、1993年、未公表
 - 39 ラットを用いた繁殖試験 (GLP 対応) : Bushy Run Research Center (米)、1993年、未公表
 - 40 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Bushy Run Research Center (米)、1990年、未公表
 - 41 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Bushy Run Research Center (米)、1990年、未公表

- 42 細菌を用いた DNA 損傷試験 (GLP 対応) : Life Science Research (英)、1992 年、未公表
- 43 細菌を用いた復帰突然変異原性試験 : チューリッヒ大学及びスイス連邦技術高等学校付属毒性研究所 (スイス)、1981 年、未公表
- 44 細菌を用いた復帰突然変異原性試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories (英)、1998 年、未公表
- 45 マウスリンホーマを用いた前進突然変異原性試験 (GLP 対応) : NOTOX C.V. (蘭)、1986 年、未公表
- 46 チャイニーズハムスターの卵巣由来細胞 (CHO) を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験 (GLP 対応) : NOTOX C.V. (蘭)、1986 年、未公表
- 47 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories (英)、1990 年、未公表
- 48 ラットを用いた *in vivo* 中期肝発がん性試験 (GLP 対応) : 大雄会医科学研究所、2004 年、未公表
- 49 H.G.Verschuuren et al., LONG-TERM TOXICITY AND REPRODUCTION STUDIES WITH METALDEHYDE IN RATS. *Toxicology*, 4(1975) 97-115
- 50 食品健康影響評価について (平成 15 年 12 月 25 日付け厚生労働省発食安第 1225009 号)
- 51 メタアルデヒドの安全性評価資料の追加提出について : ロンザジャパン株式会社、2005 年、未公表
- 52 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号)
- 53 食品健康影響評価について (平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718001 号)
- 54 メタアルデヒドの安全性評価資料の追加提出について : ロンザジャパン株式会社、2006 年、未公表
- 55 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 19 年 7 月 19 日付け府食第 701 号)
- 56 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 20 年 4 月 30 日付け平成 20 年厚生労働省告示第 296 号)
- 57 食品健康影響評価について (平成 20 年 12 月 9 日付け厚生労働省発食安第 1209004 号)
- 58 メタアルデヒドのレタス・みかん作物残留性試験成績 : サンケイ化学株式会社、2008 年、未公表
- 59 メタアルデヒドの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 60 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 21 年 2 月 5 日付け府食第 133 号)
- 61 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 22 年 8 月 10 日付け平成 22 年厚生労働省告示第 326 号)

- 62 農薬抄録、メタアルデヒド（ナメクジ駆除剤）：ロンザジャパン株式会社、平成22年7月1日改訂、一部公表
- 63 メタアルデヒドのキャベツ作物残留性試験成績：サンケイ化学株式会社、2009年、未公表
- 64 メタアルデヒドのラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Phycher Bio Development（仏）、2008年、未公表
- 65 メタアルデヒドのウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Phycher Bio Development（仏）、2008年、未公表
- 66 メタアルデヒドの皮膚感作性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences（英）、2007年、未公表
- 67 食品健康影響評価について（平成22年9月9日付け厚生労働省発食安0909第10号）
- 68 食品健康影響評価の結果の通知について（平成23年6月23日付け府食第525号）
- 69 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成24年8月20日付け平成24年厚生労働省告示第484号）
- 70 食品健康影響評価について（平成25年6月11日付け厚生労働省発食安0611第12号）
- 71 メタアルデヒドの海外作物残留試験成績（いちご）
- 72 農薬抄録メタアルデヒド：ロンザジャパン株式会社、平成25年2月27日改訂、一部公表
- 73 メタアルデヒド作物残留試験成績（水稻、なつみかん、すだち、かぼす）：サンケイ化学株式会社、2013年
- 74 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Laboratory of Pharmacology and Toxicology（独）、2009年、未公表
- 75 食品健康影響評価の結果の通知について（平成25年12月2日付け府食第966号）
- 76 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成26年11月17日付け平成26年厚生労働省告示第409号）
- 77 食品健康影響評価について（平成28年7月11日付け厚生労働省発食安0711第7号）
- 78 農薬抄録メタアルデヒド：ロンザジャパン株式会社、平成26年9月2日改訂、一部公表
- 79 メタアルデヒド作物残留試験成績（はくさい、れんこん及びいちご）：ロンザジャパン株式会社、2012～2013年、未公表
- 80 平成17～19年の食品摂取頻度・摂餌量調査（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）
- 81 US EPA：Metaldehyde；Pesticide Tolerances. Federal Register Vol.78，No.229（2013）

82 EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metaldehyde (2010)

メタアルデヒド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11月16日～平成28年12月15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1】 文字数制限のため2分割して投稿する。</p> <p>(意見1) 厚労省が設定した現行のメタアルデヒドの食品別残留基準の資料では、TMDI総量は、国民平均298.7、幼小児163.7、妊婦234.7、高齢者313.2μg/人/日であり、貴委員会の農薬評価書における推定摂取量は、上の区分に対応して、102、51.0、79.7、107μg/人/日である。残留基準は、残留実態を反映させ、もっと低く設定するよう厚労省に申し入れられたい。</p> <p>[理由] 1、厚労省の残留基準設定に関する資料によると、米(残留基準1ppm)の総TMDIへの寄与率が一番大きく、キャベツ(3ppm)、レタス(3ppm)がこれに続いている。 2、メタアルデヒドによるラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験で、メスで肝細胞腺腫が増加している。非遺伝毒性メカニズムと考えられているが、他の発がん性物質、放射能の影響が不明で</p>	<p>【回答1】</p> <p>(意見1について) 食品安全委員会は、メタアルデヒドにおける肝細胞腺腫の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難いことから、評価に当たり閾値を設定できると考えました。 また、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。 今後、食品安全委員会の食品健康影響評価結果を踏まえ、厚生労働省において必要に応じて残留基準値の検討がなされるものと考えられます。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>

あり、がん患者への影響もわからないため、このような物質の摂取は出来る限り減らすべきである。そのために、残留基準を低くすることは国民の安心・安全につながる。

(意見2)

ARfD を欧米なみの 0.3 mg/kg 体重としているが、メタアルデヒドの代謝物のひとつに、アセトアルデヒドがあり、これを含め、再検討すべきである。

[理由]

酒に弱いヒトは、エタノールの代謝物アセトアルデヒドの分解能が低いとされている。

(意見2について)

食品安全委員会は、ARfD の設定に当たって、考慮すべき代謝物/分解物については、「農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方」(平成 25 年 6 月 27 日農薬専門調査会決定)に基づき検討しています。

アセトアルデヒドについては、植物体内運命試験において検出されなかったことから考慮する必要がないと判断しました。また、動物体内運命試験において、血漿中でアセトアルデヒドが検出されていることから、メタアルデヒドを用いた毒性試験成績において、アセトアルデヒドによる影響も含まれていると考えられます。

ARfD の設定に当たっては、人種、健康、生活状況、年齢等のあらゆる人の個人差を考慮して安全係数を設定しています。

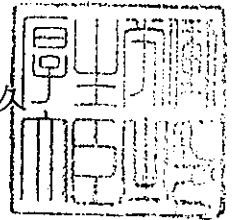
※頂いたものをそのまま掲載しています。



厚生労働省発食安 0331 第1号
平成 27 年 3 月 31 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 ケトプロフェン
農薬 シモキサニル
農薬 フェノチオカルブ
農薬 プロパクロール
農薬 メタフルミゾン
農薬 メソトリオン
動物用医薬品及び飼料添加物 モランテル

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 穉山 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 27 年 3 月 31 日付け厚生労働省発食安 0331 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 項の規定に基づくメタフルミゾ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。

メタフルミゾン

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、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：メタフルミゾン [Metaflumizone (ISO)]

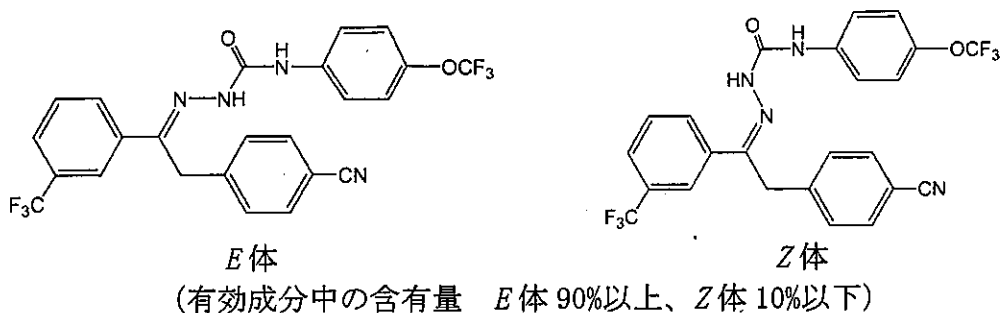
(2) 用途：殺虫剤

トリフルオロメトキシフェニル環を有する殺虫剤である。昆虫の神経細胞のナトリウムイオンチャンネルに作用し、神経系の情報伝達を阻害することにより殺虫効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

(*EZ*)-2-[2-(4-Cyanophenyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethylidene]-*N*-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]hydrazine-1-carboxamide (IUPAC)
 Hydrazinecarboxamide, 2-[2-(4-cyanophenyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethylidene]-*N*-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-
 (CAS : No. 139968-49-3)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₂₄ H ₁₆ F ₆ N ₄ O ₂
分子量	506.40
水溶解度	メタフルミゾン : 1.79 × 10 ⁻⁶ g/L (20°C) <i>E</i> 体 : 1.07 × 10 ⁻⁶ g/L (20°C) <i>Z</i> 体 : 1.87 × 10 ⁻⁶ g/L (20°C)
分配係数	<i>E</i> 体 : log ₁₀ Pow = 5.1 (pH 5) <i>Z</i> 体 : log ₁₀ Pow = 4.4 (pH 5)

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。

作物名、使用時期となっているものについては、農薬取締法(昭和23年法律第82号)に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

国内での使用方法

(1) 25.0%メタフルミゾンフロアブル

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	メタフルミゾンを含む農薬の総使用回数					
キャベツ	コガ アオムシ キスジノミハムシ	1000倍	100~300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内					
	ハマダラメイガ ハスモンヨトウ オオタバコガ ヨウムシ ウラハ類	1000~ 2000倍										
はくさい	コガ アオムシ ハマダラメイガ キスジノミハムシ ダイコンサルハムシ	1000倍						ヨウムシ ハスモンヨトウ ガバラハチ				
	ヨウムシ ハスモンヨトウ ガバラハチ											
レタス	ハスモンヨトウ オオタバコガ	1000~ 2000倍						100~300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	散布	2回以内
非結球レタス												
ブロッコリー												
非結球あぶらな 科葉菜類	コガ キスジノミハムシ	1000倍						ハスモンヨトウ	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
	ハスモンヨトウ	2000倍										
だいこん	キスジノミハムシ	1000倍						ハマダラメイガ ヨウムシ ガバラハチ	収穫7日 前まで	2回以内	散布	2回以内
	ハマダラメイガ ヨウムシ ガバラハチ	1000~ 2000倍										
えだまめ だいず	ハスモンヨトウ	1000~ 2000倍	ハスモンヨトウ アヲノメイガ	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内					
しょうが	ハスモンヨトウ アヲノメイガ											

(1) 25.0%メタフルミゾンフロアブル (つづき)

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	メタフルミゾンを含 む農薬の 総使用回数
かんしょ	ハスモンヨトウ ナジノシタバ ヨツモンカメノコハムシ	1000～ 2000倍	100～300 L/10 a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内
さといも	ハスモンヨトウ	1000倍	200～700 L/10 a				
うめ	ケムシ類 ケシキイ類						
とうもろこし	アヲノメイガ	1000～ 2000倍	100～300 L/10 a				
アスパラガス	ハスモンヨトウ		100～800 L/10 a				
ごぼう			100～300 L/10 a				
トマト ミニトマト							
ピーマン	オオハコガ						
なす	オオハコガ ニジユウヤホシテントウ ハスモンヨトウ	100～300 L/10 a					
にんじん	ハスモンヨトウ ヒョウタンゾウムシ類	1000倍	2回以内				
ねぎ	シロイモジヨトウ						
ほうれんそう	シロホノメイガ ハスモンヨトウ	1000～ 2000倍					

(2) 19.0%メタフルミゾン・12.0%トルフェンピラドフロアブル

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	メタフルミゾンを含 む農薬の 総使用回数
キャベツ	コガ アオムシ ヨトウムシ ハスモンヨトウ オオハコガ ウバ類 ハイマダラノメイガ アブラムシ類 ネギアザミウマ	1000倍	100～300 L/10 a	収穫14日 前まで	2回以内	散布	3回以内
はくさい	コガ アオムシ ヨトウムシ ハイマダラノメイガ アブラムシ類 ナメコリハエ ネギアザミウマ						

(2) 19.0%メタフルミゾン・12.0%トルフェンピラドフロアブル (つづき)

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	メタフルミゾン を含む農薬の 総使用回数
ねぎ	シイモシヨウ ネギコガ ネギアザミヤ	1000倍	100~300 L/10 a	収穫3日 前まで	2回以内	散布	2回以内
だいこん	コナガ アオムシ ハイダバラメダ ヨウムシ アブラムシ類 キスジノミハムシ ナメグリバエ	1500倍		収穫14日 前まで			
レタス	オオタバコガ アブラムシ類 ナメグリバエ ハスモンヨウ	1000~ 1500倍		収穫3日 前まで			
	ヨウムシ ウバ類	1500倍					
非結球レタス	オオタバコガ アブラムシ類 ナメグリバエ	1000~ 1500倍		収穫14日 前まで			
	ハスモンヨウ ヨウムシ ウバ類	1500倍					

(3) 0.20%メタフルミゾン粒剤

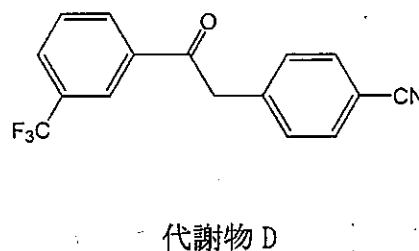
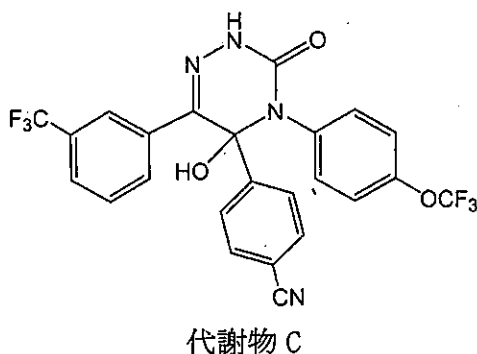
作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	メタフルミゾン を含む農薬の 総使用回数
キャベツ はくさい	コオキ類 ネギムシ類 ハスモンヨウ	3~6 kg/10 a	収穫7日 前まで	3回以内	株元 散布	3回以内
だいこん	ネギムシ類			2回以内		2回以内
ブロッコリー 非結球レタス ねぎ						2回以内
レタス だいず えだまめ				3回以内		3回以内
アスパラガス いちご			ハスモンヨウ			
にんじん	ネギムシ類 ハスモンヨウ					
	コオキ類	6 kg/10 a				
ごぼう	ネギムシ類	3~6 kg/10 a				

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・メタフルミゾン (*E*体)
- ・メタフルミゾン (*Z*体)
- ・4-[5-(トリフルオロメチル)-3-オキソ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジソン-5-イル]ベンゾニトリル (以下、代謝物 C という)
- ・*p*-[*m*-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾニトリル (以下、代謝物 D という)



② 分析法の概要

試料からメタノール・水 (7 : 3) 混液で抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄した後、酢酸エチル・ヘキサン混液に転溶する。PSA カラムを用いて、メタフルミゾン及び代謝物 D 並びに代謝物 C の画分に分画する。メタフルミゾンと代謝物 D 画分はシリカゲルカラムで、代謝物 C 画分はグラファイトカーボンカラム及びシリカゲルカラムを用いて精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) で定量する。

または、メタフルミゾン及び代謝物 D について、試料からメタノール・水 (7 : 3) 混液で抽出し、C₁₈ カラム又は PSA カラムを用いて精製する。次に、PSA カラム、PSA・シリカゲル連結カラム、シクロヘキシルシリル化シリカゲルカラム及び PSA・シリカゲル連結カラム、あるいは HLB カラム及び PSA カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) 又は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 及び代謝物 D の分析値については、それぞれ換算係数 0.9731 及び 1.7507 を用いて親化合物に換算する。

定量限界 メタフルミゾン (*E*体及び *Z*体) : 0.01~0.05 ppm

代謝物 C : 0.05 ppm

代謝物 D : 0.018~0.09 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. 魚介類への推定残留濃度

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

(1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が非水田においてのみ使用されることから、非水田 PECtier1^{注2)} を算出したところ、非水田 PECtier1 は 0.028 ppb となった。

(2) 生物濃縮係数

ベンゾニトリル環の炭素を¹⁴Cで標識したメタフルミゾン (第一濃度区 : 0.04 ppb、第二濃度区 : 0.40 ppb) を用いた42日間の取込期間及び56日間の排泄期間を設定したブルーギルの魚類濃縮性試験が実施された。メタフルミゾンの分析結果からBCFk^{注3)} = 7900と算出された。

(3) 推定残留濃度

(1) 及び (2) の結果から、メタフルミゾンの水産動植物被害予測濃度 : 0.028 ppb、BCF : 7900とし、下記のとおり推定残留濃度が算出された。

$$\text{推定残留濃度} = 0.028 \text{ ppb} \times (7900 \times 5) = 1106 \text{ ppb} = 1.106 \text{ ppm}$$

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

注2) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。

注3) BCFk : 被験物質の取込速度定数と排泄速度定数から求められたBCF。

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

5. 畜産物への推定残留濃度

(1) 家畜残留試験 (動物飼養試験)

乳牛における残留試験

乳牛に対して、メタフルミゾンが飼料中濃度として0.2、1.0、5.5及び16.5 ppmに相当する量を含むゼラチンカプセルを45日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるメタフルミゾン (E体及びZ体) 含量を測定した (定量限界 : 0.02 ppm)。また、乳については、投与開始1、3、5、8、12、15、18、21、25、28、32、36、

40、42及び45日後に搾乳したものを測定した(定量限界：0.01 ppm)。結果については表1を参照。

表1. 乳牛の組織中の残留濃度 (ppm)

	0.2 ppm投与群	1.0 ppm投与群	5.5 ppm投与群	16.5 ppm投与群
筋肉	<0.02 (最大) <0.02 (平均)	<0.02 (最大) <0.02 (平均)	<0.02 (最大) <0.02 (平均)	0.0625 (最大) 0.0444 (平均)
脂肪	<0.02 (最大) <0.02 (平均)	0.0429 (最大) 0.0273 (平均)	0.182 (最大) 0.1533 (平均)	0.864 (最大) 0.5657 (平均)
肝臓	<0.02 (最大) <0.02 (平均)	<0.02 (最大) <0.02 (平均)	<0.02 (最大) <0.02 (平均)	0.0586 (最大) 0.0417 (平均)
腎臓	<0.02 (最大) <0.02 (平均)	<0.02 (最大) <0.02 (平均)	<0.02 (最大) <0.02 (平均)	0.0531 (最大) 0.0424 (平均)
乳	<0.01 (平均)	<0.01 (平均)	0.0137 (平均)	0.0423 (平均)

上記の結果に関連して、JMPRでは乳牛及び肉牛におけるMDB^(注)はいずれも0.13 ppm、飼料作物の作物残留試験の中央値 (Supervised Trials Median residue : STMR) を用いて求めた乳牛及び肉牛におけるSTMR dietary burden をいずれも0.13 ppm と評価している。

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

(2) 推定残留濃度

乳牛について、MDB 又はSTMR dietary burdenと各試験における投与量から、畜産物中の推定最大残留濃度と平均的な残留濃度を算出した。結果についてはメタフルミゾン (E体及びZ体の和) で表した。表2を参照。

表2. 畜産物中の推定残留濃度 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.013 (0.013)	0.013 (0.013)	0.013 (0.013)	0.013 (0.013)	0.0065 (0.0065)

上段：最大残留濃度 (ppm) 下段：平均的な残留濃度 (ppm)

6. 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メタフルミゾ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：12 mg/kg 体重/day

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

安全係数：100

ADI：0.12 mg/kg 体重/day

(参考) 評価に供された遺伝毒性試験において染色体異常試験で陽性であったが、*in vivo*試験を含む他の全ての試験で陰性であったことから、メタフルミゾン[®]は生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

(2) ARfD 設定の必要なし

メタフルミゾ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は認められなかったことから、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

7. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価が行われ、2009 年に ADI が設定され、ARfD は設定の必要なしとされている。国際基準はレタス、トマト等に設定されている。

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、米国においてかんきつ類、ナッツ類等に、EU においてはくさい、畜産物等に基準値が設定されている。

8. 基準値案

(1) 残留の規制対象

農産物にあつてはメタフルミゾン (E体及びZ体) 及び代謝物Dとし、畜水産物にあつてはメタフルミゾン (E体及びZ体) とする。

作物残留試験においてメタフルミゾン (E体)、メタフルミゾン (Z体) 及び代謝物Dの分析が行われており、一部の作物残留試験では代謝物Cの分析も行われているが、代謝物Cの残留濃度はメタフルミゾン (E体)、メタフルミゾン (Z体) 及び代謝物Dと比較して低い値であることから、代謝物Cは残留の規制対象に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メタフルミゾン (E体及びZ体) 及び代謝物D、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてメタフルミゾン (E体及びZ体) 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 (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	43.1
幼小児 (1~6歳)	60.6
妊婦	39.9
高齢者 (65歳以上)	52.0

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

メタフルミゾン作物残留試験一覧表

農作物	試験回数	試験条件				最大残留量 (ppm) (注1)	各化合物の残留量 (ppm) 【メタフルミゾン(1体)/メタフルミゾン(2体)/代謝物C/代謝物D】
		剤型	使用量 - 使用方法	回数	経過日数		
らぶらみんシ (果菜)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.04 圃場B: <0.04	圃場A: <0.01 / <0.01 / <0.01 / <0.01 圃場B: <0.01 / <0.01 / <0.01 / <0.01
木乃由らぶらみんシ (果菜)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.04 圃場B: <0.04	圃場A: <0.01 / <0.01 / <0.01 / <0.01 圃場B: <0.01 / <0.01 / <0.01 / <0.01
だいず (乾燥子実)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200, 170 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.18 (3回, 3日) 圃場B: 0.18	圃場A: *0.05 / *0.10 / <0.02 (*3回, 3日) 圃場B: 0.06 / 0.10 / <0.02
2	0.20%粒剤	6 kg/10 a 株元散布	2	1, 3, 7	圃場A: <0.04 圃場B: <0.04	圃場A: <0.01 / <0.01 / <0.02 圃場B: <0.01 / <0.01 / <0.02	
さといも (塊菜)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 166, 167 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.04 圃場B: <0.04	圃場A: <0.01 / <0.01 / <0.02 圃場B: <0.01 / <0.01 / <0.02
かんしょ (塊根)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200, 150 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: <0.04 圃場B: <0.04	圃場A: <0.01 / <0.01 / <0.02 圃場B: <0.01 / <0.01 / <0.02
だいこん (根)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 300 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.2 圃場B: <0.2	圃場A: <0.05 / <0.05 / <0.09 圃場B: <0.05 / <0.05 / <0.09
2	1.0%粒剤	3 kg/10 a 株元散布	2	1, 3, 7	圃場A: <0.2 (2回, 7日) (H) 圃場B: <0.2 (2回, 7日) (H)	圃場A: <0.05 / <0.05 / <0.09 (2回, 7日) (H) 圃場B: <0.05 / <0.05 / <0.09 (2回, 7日) (H)	
だいこん (葉)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 300 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 19.2 圃場B: 21.1	圃場A: 6.14 / 10.2 / 3.10 圃場B: 5.94 / 10.6 / 4.63
2	1.0%粒剤	3 kg/10 a 株元散布	2	1, 3, 7	圃場A: <0.2 (2回, 7日) (H) 圃場B: <0.2 (2回, 7日) (H)	圃場A: <0.05 / <0.05 / <0.09 (2回, 7日) (H) 圃場B: <0.05 / <0.05 / <0.09 (2回, 7日) (H)	
だいこん (つまみ菜)	1	0.20%粒剤	6 kg/10 a 全面散布	2	8	圃場A: <0.04	圃場A: <0.01 / <0.01 / <0.018
だいこん (間引菜)	1	0.20%粒剤	6 kg/10 a 全面散布	2	14	圃場A: <0.04	圃場A: <0.01 / <0.01 / <0.018
はくさい (葉菜)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 250~350, 150~200 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 16.6 (3回, 3日) 圃場B: 2.7	圃場A: 1.88 / 3.36 / <0.05 / 1.01 (3回, 3日) 圃場B: 1.04 / *1.60 / <0.05 / 0.67 (*3回, 3日)
2	1.0%粒剤	6 kg/10 a 株元散布	3	1, 3, 7	圃場A: <0.2 (3回, 7日) (H) 圃場B: <0.2 (3回, 7日) (H)	圃場A: <0.05 / <0.05 / <0.09 (3回, 7日) (H) 圃場B: <0.05 / <0.05 / <0.09 (3回, 7日) (H)	
キャベツ (葉球)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 300~367, 200 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 3.0 圃場B: 1.4 (3回, 3日)	圃場A: 1.14 / 1.74 / <0.05 / 0.25 (3回, 3日) 圃場B: 0.42 / 0.74 / <0.05 / *0.28 (*3回, 3日)
2	1.0%粒剤	6 kg/10 a 株元散布	3	1, 3, 7	圃場A: <0.2 (3回, 7日) (H) 圃場B: <0.2 (3回, 7日) (H)	圃場A: <0.05 / <0.05 / <0.09 (3回, 7日) (H) 圃場B: <0.05 / <0.05 / <0.09 (3回, 7日) (H)	
こまつな (葉菜)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 13.6 圃場B: 28.3 (3回, 3日)	圃場A: 4.90 / 8.59 / <0.140 圃場B: 12.6 / *16.4 / <0.52 (*3回, 3日)
みずな (葉菜)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200, 160 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 16.3 圃場B: 30.4	圃場A: 6.90 / 9.24 / <0.280 (*3回, 7日) 圃場B: 14.2 / 16.0 / <0.168
チンゲンサイ (葉菜)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 180, 170 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 2.66 (3回, 3日) 圃場B: 3.46	圃場A: 1.28 / *1.42 / <0.105 (*3回, 3日, **3回, 7日) 圃場B: 1.58 / 1.86 / <0.053 (*3回, 3日)
ブロッコリー (花蕾)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 300 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 5.2 圃場B: 3.5	圃場A: 3.16 / 1.92 / <0.09 圃場B: 1.75 / 1.64 / <0.14 (*2回, 3日)
2	1.0%粒剤	3 kg/10 a 株元散布	2	1, 3, 7	圃場A: <0.2 (2回, 1日) (H) 圃場B: <0.2 (2回, 1日) (H)	圃場A: <0.05 / <0.05 / <0.09 (2回, 1日) (H) 圃場B: <0.05 / <0.05 / <0.09 (2回, 1日) (H)	
ゴボウ (根)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 150, 170 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.04 圃場B: <0.04	圃場A: <0.01 / <0.01 / <0.01 圃場B: <0.01 / <0.01 / <0.01
2	0.20%粒剤	6 kg/10 a 株元散布	2	1, 3, 7	圃場A: <0.04 圃場B: <0.04	圃場A: <0.01 / <0.01 / <0.01 圃場B: <0.01 / <0.01 / <0.01	
レタス (葉菜)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 300, 250 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 7.65 圃場B: 3.47 (3回, 3日)	圃場A: 3.62 / 3.98 / <0.10 (*3回, 3日) 圃場B: *1.85 / *1.62 / <0.04 (*3回, 3日, **3回, 7日)
2	0.20%粒剤	6 kg/10 a 株元散布	2	1, 3, 7	圃場A: <0.04 圃場B: <0.04	圃場A: <0.01 / <0.01 / <0.02 圃場B: <0.01 / <0.01 / <0.02	
リーフレタス (葉菜)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200, 250 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 7.41 (2回, 3日) 圃場B: 33.7	圃場A: 3.89 / *3.64 / <0.089 (*2回, 3日, **2回, 7日) 圃場B: 15.6 / 17.9 / <0.35 (*2回, 3日)
2	1.0%粒剤	3 kg/10 a 株元散布	2	1, 3, 7	圃場A: <0.2 (2回, 1日) (H) 圃場B: <0.2 (2回, 1日) (H)	圃場A: <0.05 / <0.05 / <0.09 (2回, 1日) (H) 圃場B: <0.05 / <0.05 / <0.09 (2回, 1日) (H)	
サラダ菜 (葉菜)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 26.4 圃場B: 35.1	圃場A: 13.8 / 12.2 / <0.980 (*2回, 3日) 圃場B: 16.0 / *18.7 / <2.00 (*2回, 3日, **2回, 7日)
2	1.0%粒剤	3 kg/10 a 株元散布	2	1, 3, 7	圃場A: <0.2 (2回, 1日) (H) 圃場B: <0.2 (2回, 1日) (H)	圃場A: <0.05 / <0.05 / <0.09 (2回, 1日) (H) 圃場B: <0.05 / <0.05 / <0.09 (2回, 1日) (H)	
パセリ (葉菜)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 3.6 (2回, 3日) 圃場B: 2.2	圃場A: 1.46 / 2.17 / <0.372 (*2回, 3日) 圃場B: 0.53 / 0.60 / <0.09
2	0.20%粒剤	6 kg/10 a 株元散布	2	1, 3, 7	圃場A: <0.2 (2回, 1日) (H) 圃場B: <0.2 (2回, 1日) (H)	圃場A: <0.05 / <0.05 / <0.09 (2回, 1日) (H) 圃場B: <0.05 / <0.05 / <0.09 (2回, 1日) (H)	
パセリ (葉菜)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200, 190 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 10.22 圃場B: 20.21	圃場A: 0.68 / 0.112 / <0.62 圃場B: 0.11 / 0.03 / <0.02
2	0.20%粒剤	6 kg/10 a 株元散布	2	1, 3, 7	圃場A: <0.04 圃場B: <0.04	圃場A: <0.01 / <0.01 / <0.02 圃場B: <0.01 / <0.01 / <0.02	
パセリ (葉菜)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 190, 175 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.04 圃場B: 10.09	圃場A: <0.01 / <0.01 / <0.01 圃場B: 0.06 / 0.03 / <0.02 (*3回, 7日)
2	0.20%粒剤	6 kg/10 a 株元散布	2	1, 3, 7	圃場A: <0.04 圃場B: <0.04	圃場A: <0.01 / <0.01 / <0.02 圃場B: <0.01 / <0.01 / <0.02	
ミニ (果実)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 250, 240 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 2.79 圃場B: 2.39	圃場A: 1.26 / 1.40 / <0.11 (*3回, 3日) 圃場B: 1.18 / 1.16 / <0.07
レーモン (果実)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 230, 232 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 2.78 圃場B: 2.85	圃場A: 1.10 / 1.66 / <0.02 圃場B: 1.46 / 1.38 / <0.02
なす (果実)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 300, 282 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.78 (3回, 3日) 圃場B: 1.22	圃場A: *0.39 / *0.38 / <0.02 (*3回, 3日) 圃場B: 0.61 / 0.59 / <0.02
ほうれんそう (葉菜)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200, 157.9 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 51.8 圃場B: 25.4	圃場A: 18.5 / 22.4 / <0.92 (*3回, 3日) 圃場B: 10.8 / *16.4 / <0.88 (*3回, 7日)
しょうが (塊茎)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 185, 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.04 圃場B: 0.06	圃場A: <0.01 / <0.01 / <0.02 圃場B: 0.02 / 0.02 / <0.02

メタフルミゾン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1)	各化合物の残留量 (ppm) 【メタフルミゾン(E体)/メタフルミゾン(Z体)/代謝物C/代謝物D】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
えだまめ (さや)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200, 190 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 5.24 圃場B: 4.08	圃場A: 2.22/2.94/-/0.08 圃場B: 1.61/2.45/-/0.02
	2	0.2%粒剤	6 kg/10 a株元散布	2	1, 3, 7, 14	圃場A: <0.04 圃場B: <0.04	圃場A: <0.01/<0.01/-/<0.02 圃場B: <0.01/<0.01/-/<0.02
えだまめ (果実)	2	25.0%フロアブル	1000倍散布 200, 190 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 2.68 圃場B: 4.48	圃場A: 1.02/1.48/7/0.16 圃場B: 1.96/2.54/7/0.05(3回/3日)
えだまめ (果実)	2	0.2%粒剤	6 kg/10 a株元散布	2	1, 3, 7, 14	圃場A: <0.04 圃場B: <0.04	圃場A: <0.01/<0.01/7/<0.02 圃場B: <0.01/<0.01/7/<0.02

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留量は、メタフルミゾン本体 (E体)、メタフルミゾン (Z体) 及び代謝物Dをメタフルミゾンに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

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農薬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) -: 分析せず。

注3) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

注4) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
とうもろこし	0.2		申			<0.04,<0.04(とうもろこし) /<0.04,<0.04(未成熟とうもろこし)
大豆	0.5	0.5	○			0.18,0.18
ばれいしょ	0.02	0.02		0.02		
さといも類(やつがしらを含む。)	0.2	0.2	○			<0.04,<0.04
かんしょ	0.2	0.2	○			<0.04,<0.04
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.5	0.5	○			<0.2,<0.2
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	30	40	○			19.2,21.1
はくさい	10	10	○	6		2.7,5.6
キャベツ	5	5	○			1.4,3.0
芽キャベツ	0.8	0.8		0.8		
ケール	40	40	○			(みずな参照)
こまつな	40	40	○			13.6,28.3(\$)
きょうな	40	40	○			16.3,30.4(\$)(みずな)
チンゲンサイ	10	10	○			2.66,3.48
ブロッコリー	10	10	○			3.49,5.17
その他のあぶらな科野菜	40	40	○			(みずな参照)
ごぼう	0.2		申			<0.04,<0.04
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	50	50	○	7		26.4,35.1(\$)(サラダ菜)
ねぎ(リーキを含む。)	10		申			1.2,3.6(\$)
アスパラガス	0.7		申			0.21,0.22
にんじん	0.3		申			<0.04,0.09
トマト	5	0.6	申	0.6		2.39,2.73(ニトマト)
ピーマン	5	0.6	申	0.6		2.78,2.85
なす	3	0.6	申	0.6		0.78,1.22(\$)
その他のなす科野菜	0.6	0.6		0.6		
ほうれんそう	70		申			25.4,51.8(\$)
しょうが	0.3	0.3	○			<0.04,0.06(\$)
えだまめ	10	10	○			4.08,5.24
うめ	10		申			2.68,3.49
いちご	0.2		申			<0.04,<0.04
その他のハーブ	40	40	○			(みずな参照)
牛の筋肉	0.02	0.02		0.02		
豚の筋肉	0.02	0.02		0.02		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02	0.02		0.02		
牛の脂肪	0.02	0.02				【推:0.013】
豚の脂肪	0.02	0.02				【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02	0.02				【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.02	0.02		0.02		
豚の肝臓	0.02	0.02		0.02		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02	0.02		0.02		
牛の腎臓	0.02	0.02		0.02		
豚の腎臓	0.02	0.02		0.02		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.02	0.02		0.02		
牛の食用部分	0.02	0.02		0.02		
豚の食用部分	0.02	0.02		0.02		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02	0.02		0.02		
乳	0.01	0.01		0.01		

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	
魚介類	2	2				推:1.106
とうがらし(乾燥させたもの)		6		6		

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートライセンス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、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。

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

加工食品であるとうがらし(乾燥させたもの)については、国際基準が設定されているものの、加工係数を用いて原材料中の濃度に換算した値が当該原材料中の基準値案を超えないことから、基準値を設定しないこととする(加工係数:JMPRにおいて、10と評価されている)。

国際基準の農産物における規制対象は、メタフルミゾン(E体)及びメタフルミゾン(Z体)であり、代謝物Dを含んでいないが、今回国際基準を参照したばれいしょ、芽キャベツ、とうがらし(その他のなす科野菜類)においては、JMPR評価書より代謝物Dの残留はほとんど認められないことが確認できたため、国際基準値をそのまま採用した。

メタフルミゾン推定摂取量 (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
とうもろこし	0.2	0.9	1.1	1.2	0.9
大豆	0.5	19.5	10.2	15.7	23.1
ばれいしょ	0.02	0.8	0.7	0.8	0.7
さといも類 (やつがしらを含む。)	0.2	1.0	0.3	0.3	1.5
かんしょ	0.2	1.4	1.3	2.4	2.0
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	0.5	16.5	5.7	10.3	22.9
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	30	51.0	18.0	93.0	84.0
はくさい	10	177.0	51.0	166.0	216.0
キャベツ	5	120.5	58.0	95.0	119.0
芽キャベツ	0.8	0.1	0.1	0.1	0.1
ケール	40	8.0	4.0	4.0	8.0
ごまつな	40	200.0	72.0	256.0	256.0
きょうな	40	88.0	16.0	56.0	108.0
チンゲンサイ	10	18.0	7.0	18.0	19.0
ブロッコリー	10	52.0	33.0	55.0	57.0
その他のあぶらな科野菜	40	136.0	24.0	32.0	192.0
ごぼう	0.2	0.8	0.3	0.8	0.9
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	50	480.0	220.0	570.0	460.0
ねぎ (リーキを含む。)	10	94.0	37.0	68.0	107.0
アスパラガス	0.7	1.2	0.5	0.7	1.8
にんじん	0.3	5.6	4.2	6.8	5.6
トマト	5	160.5	95.0	160.0	183.0
ピーマン	5	24.0	11.0	38.0	24.5
なす	3	36.0	6.3	30.0	51.3
その他のなす科野菜	0.6	0.7	0.1	0.7	0.7
ほうれんそう	70	896.0	413.0	994.0	1218.0
しょうが	0.3	0.5	0.1	0.3	0.5
えだまめ	10	17.0	10.0	6.0	27.0
うめ	10	14.0	3.0	6.0	18.0
いちご	0.2	1.1	1.6	1.0	1.2
その他のハーブ	40	36.0	12.0	4.0	56.0
陸棲哺乳類の肉類	0.02	1.2	0.9	1.3	0.8
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.02	0.0	0.0	0.1	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.01	2.6	3.3	3.6	2.2
魚介類	2	186.2	79.2	106.4	229.6
計		2848.0	1199.7	2803.5	3498.1
ADI比 (%)		43.1	60.6	39.9	52.0

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

TMDI試算値: 基準値案×各食品の平均摂取量

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。

(参考)

これまでの経緯

平成18年	2月22日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：はくさい、キャベツ）
平成18年	2月27日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年	8月29日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成21年	9月28日	残留農薬基準告示、初回農薬登録
平成23年	2月7日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、さといも等）並びに基準値設定依頼（魚介類）
平成23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24年	2月16日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年	5月15日	残留農薬基準告示
平成26年	2月7日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：とうもろこし、アスパラガス等）
平成26年	3月20日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成26年	6月24日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成27年	3月31日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年	4月21日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成28年	11月14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	5月23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	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)

メタフルミゾン

食品名	残留基準値	
	ppm	
とうもろこし	0.2	※今回基準値を設定するメタフルミゾンとは、農産物にあつてはメタフルミゾン(E体)、メタフルミゾン(Z体)及び代謝物D【p-[m-(トリフルオロメチル)フェナシル]ベンゾニトリル】をメタフルミゾンに換算したものの和をいい、畜水産物にあつてはメタフルミゾン(E体)及びメタフルミゾン(Z体)の和をいう。
大豆	0.5	
ばれいしょ	0.02	
さといも類(やつがしらを含む。)	0.2	
かんしょ	0.2	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.5	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	30	
はくさい	10	
キャベツ	5	
芽キャベツ	0.8	
ケール	40	
こまつな	40	
きょうな	40	
チンゲンサイ	10	
ブロッコリー	10	
その他のあぶらな科野菜 ^{注1)}	40	
ごぼう	0.2	
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	50	
ねぎ(リーキを含む。)	10	
アスパラガス	0.7	
にんじん	0.3	
トマト	5	
ピーマン	5	
なす	3	
その他のなす科野菜 ^{注2)}	0.6	
ほうれんそう	70	
しょうが	0.3	
えだまめ	10	
うめ	10	
いちご	0.2	
その他のハーブ ^{注3)}	40	
牛の筋肉	0.02	
豚の筋肉	0.02	
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注4)} の筋肉	0.02	
牛の脂肪	0.02	
豚の脂肪	0.02	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02	
牛の肝臓	0.02	
豚の肝臓	0.02	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02	
牛の腎臓	0.02	
豚の腎臓	0.02	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.02	

食品名	残留基準値
	ppm
牛の食用部分 ^{注5)}	0.02
豚の食用部分	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02
乳	0.01
魚介類	2

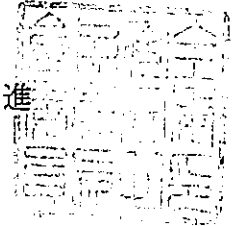
注5)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府 食 第 479 号
平成 26 年 6 月 24 日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 26 年 3 月 20 日付け厚生労働省発食安 0320 第 6 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メタフルミゾンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

メタフルミゾンの一日摂取許容量を 0.12 mg/kg 体重/日と設定する。

別添

農薬評価書

メタフルミゾン (第3版)

2014年6月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) 吸収.....	10
(2) 分布（単回投与）.....	11
(3) 代謝.....	12
(4) 排泄.....	13
(5) 反復投与後の分布・代謝・排泄.....	14
(6) 28日間反復投与による脂肪組織への分布及び代謝.....	16
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) キャベツ.....	16
(2) トマト.....	17
(3) ワタ.....	17
3. 土壌中運命試験.....	18
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	18
(2) 土壌吸着試験.....	19
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験.....	19
(2) 水中光分解試験（蒸留水及び自然水）.....	20
5. 土壌残留試験.....	20
6. 作物等残留試験.....	21
(1) 作物残留試験.....	21

(2) 後作物残留試験	21
(3) 魚介類における最大推定残留値	21
(4) 推定摂取量	22
7. 一般薬理試験	22
8. 急性毒性試験	23
(1) 急性毒性試験	23
(2) 急性神経毒性試験	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
10. 亜急性毒性試験	24
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	24
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	25
(3) 28日間亜急性毒性試験(イヌ) <参考資料>	26
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	26
(5) 90日間亜急性毒性試験(ラット、Z-異性体)	26
(6) 90日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物C)	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(イヌ)	28
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	29
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	30
12. 生殖発生毒性試験	30
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	30
(2) 発生毒性試験(ラット)	32
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	33
13. 遺伝毒性試験	33
Ⅲ. 食品健康影響評価	36
別紙1: 代謝物/分解物略称	40
別紙2: 検査値等略称	41
別紙3: 作物残留試験成績	42
別紙4: 推定摂取量	57
参照	59

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 2006年 2月 22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：はくさい、キャベツ）
- 2006年 2月 27日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0227001号）
- 2006年 2月 28日 関係書類の接受（参照1～41）
- 2006年 3月 2日 第133回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 9月 6日 第4回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2007年 12月 18日 追加資料受理（参照42）
- 2008年 5月 9日 第15回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2008年 6月 24日 第40回農薬専門調査会幹事会
- 2008年 7月 17日 第247回食品安全委員会（報告）
- 2008年 7月 17日 から8月15日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2008年 8月 26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
- 2008年 8月 28日 第252回食品安全委員会（報告）
- 2008年 8月 29日 厚生労働大臣へ通知（参照43）
- 2009年 9月 28日 残留農薬基準告示（参照44）、初回農薬登録

－第2版関係－

- 2011年 2月 7日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、さといも等）並びに基準値設定依頼（魚介類）
- 2011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（厚生労働省発食安0322第10号）
- 2011年 3月 25日 関係書類の接受（参照45～53）
- 2011年 4月 28日 第380回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 1月 13日 第79回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 2月 13日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 2月 16日 第419回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照55）
- 2013年 5月 15日 残留農薬基準告示（参照56）

－第3版関係－

- 2014年 2月 7日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：とうもろこし、アスパラガス等）
- 2014年 3月 20日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0320第6号）

2014年 3月 25日 関係書類の接受 (参照 57~62)
 2014年 3月 31日 第509回食品安全委員会 (要請事項説明)
 2014年 6月 24日 第519回食品安全委員会 (審議)
 (同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭 (委員長)	寺田雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉直子 (委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子 (委員長)	小泉直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村一正	野村一正	三森国敏 (委員長代理)
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨

江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三
林 眞 (座長代理*)	佐々木有
赤池昭紀	代田眞理子****
石井康雄	高木篤也
泉 啓介	玉井郁巳
上路雅子	田村廣人
臼井健二	津田修治
江馬 眞	津田洋幸
大澤貫寿	出川雅邦
太田敏博	長尾哲二
大谷 浩	中澤憲一
小澤正吾	納屋聖人
小林裕子	成瀬一郎***

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有
林 眞 (座長代理)	代田眞理子
相磯成敏	高木篤也
赤池昭紀	玉井郁巳
石井康雄	田村廣人
泉 啓介	津田修治
今井田克己	津田洋幸
上路雅子	長尾哲二
臼井健二	中澤憲一*
太田敏博	永田 清
大谷 浩	納屋聖人

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**

小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三^{1***}

西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄

吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

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

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

¹ 第15回農薬専門調査会確認評価第一部会に参考人として出席

要 約

トリフルオロメトキシフェニル環を有する殺虫剤である「メタフルミゾン」(CAS No. 139968-49-3) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(とうもろこし、アスパラガス等)の成績等が新たに提出された。

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(キャベツ、トマト等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、メタフルミゾン投与による影響は主に体重(増加抑制)、血液(貧血)及び肝臓(小葉中心性肝細胞肥大等)に認められた。神経毒性、発がん性、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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメタフルミゾン(E-異性体及びZ-異性体)及び代謝物D、魚介類中の暴露評価対象物質をメタフルミゾン(E-異性体及びZ-異性体)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の12 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0.12 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：メタフルミゾン

英名：metaflumizone (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(EZ)-2'-[2-(4-シアノフェニル)-1-(α,α,α -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)カルバニロヒドラジド

英名：(EZ)-2'-[2-(4-cyanophenyl)-1-(α,α,α -trifluoro-*m*-tolyl)ethylidene]-4-(trifluoromethoxy)carbanilohydrazide

CAS(No. 139968-49-3)

和名：2-[2-(4-シアノフェニル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチリデン]-*N*-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ヒドラジンカルボキサミド

英名：2-[2-(4-cyanophenyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethylidene]-*N*-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]hydrazinecarboxamide

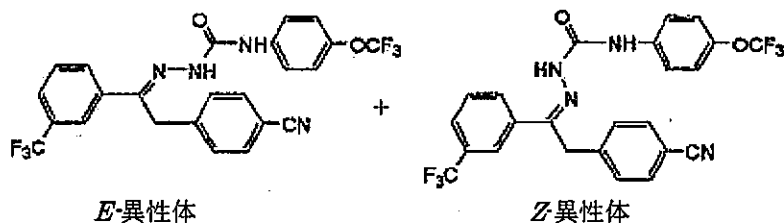
4. 分子式

$C_{24}H_{16}F_6N_4O_2$

5. 分子量

506.4

6. 構造式



(原体中の含有率 *E*異性体：90%以上、*Z*異性体：10%以下)

7. 開発の経緯

メタフルミゾン[®]は、1989年に日本農薬株式会社により開発されたトリフルオロメトキシフェニル環を有する殺虫剤である。本剤は、昆虫の神経細胞のNa⁺チャンネルに作用し、神経系での情報伝達を阻害すると考えられる。合成ピレスロイド系殺虫剤とは異なる作用機構でインドキサカルブと同様に電位依存性Na⁺チャンネルに作用すると考えられる。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：とうもろこし、アスパラガス等）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、メタフルミゾンのベンゾニトリル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[ben- ^{14}C]メタフルミゾン」という。）及びトリフルオロメトキシフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[trf- ^{14}C]メタフルミゾン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からメタフルミゾンに換算した値（ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又は $\mu\text{g}/\text{g}$ ）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示した。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[ben- ^{14}C]メタフルミゾン若しくは[trf- ^{14}C]メタフルミゾンを低用量（30 mg/kg 体重）又は高用量（1,000 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

$T_{1/2}$ は、[ben- ^{14}C]メタフルミゾン及び[trf- ^{14}C]メタフルミゾンでそれぞれ 38~48 時間及び 139~402 時間であった。[ben- ^{14}C]メタフルミゾンの低用量投与群では血中濃度推移に雌雄間の差はなく、 C_{max} は、雄及び雌でそれぞれ 0.15 及び 0.18 mg/L、その T_{max} はそれぞれ投与 10 及び 12 時間後であった。[trf- ^{14}C]メタフルミゾンの低用量投与群では C_{max} は[ben- ^{14}C]メタフルミゾン投与時より高く、雄で 15 時間後に 0.30 mg/L、雌で 23 時間後に 0.22 mg/L であった。 $T_{1/2}$ も雄で 139 時間、雌で 325 時間と長く、[ben- ^{14}C]メタフルミゾンに比べ 3~7 倍であった。これは、トリフルオロメトキシフェニル環を有する[trf- ^{14}C]メタフルミゾンの代謝物が、血球成分と吸着又は結合した結果と推定された。（参照 2）

表 1 全血中薬物動態学的パラメータ

標識体	[ben- ^{14}C]メタフルミゾン				[trf- ^{14}C]メタフルミゾン			
	30		1,000		30		1,000	
投与量(mg/kg 体重)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	10	12	32	27	15	23	48	23
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	0.146	0.183	1.67	2.18	0.304	0.224	3.95	6.43
$T_{1/2}$ (hr)	44	48	38	42	139	325	230	402
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr · $\mu\text{g}/\text{mL}$)	8.5	9.0	82.3	76.5	66.1	102	1,460	2,550

② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (4) ②] より得られた、投与後 72 時間の胆汁、尿中及びカーカス²中の残存放射能から算出された吸収率は、少なくとも低用量投与群で

² 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

2.7~7.3%、高用量投与群で0.8~1.9%であった。

(2) 分布 (単回投与)

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に[ben-¹⁴C]メタフルミゾン若しくは[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与時には、消化管、肝臓、脂肪、副腎、甲状腺、脾臓及び腎臓に高濃度の放射能が認められた。消化管及び脂肪を除くほとんど全ての組織及び臓器中の残留放射能濃度は、投与量に関わらず雌雄ともに血液の T_{max} 付近で最高値となり、以後経時的に減少し、投与 168 時間後には、大部分の組織及び臓器中放射能は 0.1% TAR 未満に減衰した。しかし、脂肪中の放射能濃度は最終投与 48 時間後 (低用量投与群)、又は 168 時間後 (高用量投与群) まで増加し続けた。

[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与時には、消化管、脂肪、肝臓、副腎、脾臓、甲状腺及び腎臓に高濃度の放射能が認められた。ほとんどの組織及び臓器中の残留放射能濃度は、投与量に関わらず雌雄ともに血液の T_{max} 付近で最高値となった。肝臓及び血漿中の放射能濃度は、初期の時点で最高値となった。(参照 2)

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	標識体	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
30	[ben- ¹⁴ C] メタフル ミゾン	雄	消化管(4.72), 肝(3.93), 脂肪(3.65), 副腎(2.75), 甲状腺(1.57), 脾(1.49), 腎(1.29), 脾(0.54), 骨髄(0.47), 血漿(0.19), 血液(0.11)	脂肪(4.99), 肝(1.59), 脾(0.91), 副腎(0.71), 消化管(0.34), 甲状腺(0.33), 腎(0.31), 脾(0.14), 骨髄(0.10), 血液(0.03), 血漿(0.02), 赤血球(0.02)
		雌	消化管(4.84), 脂肪(3.89), 肝(3.04), 副腎(2.85), 腎(1.11), 甲状腺(1.02), 骨髄(0.43), 脾(0.41), 血漿(0.13), 血液(0.09), 赤血球(0.06)	脂肪(6.96), 肝(1.34), 副腎(1.12), 消化管(0.54), 甲状腺(0.40), 腎(0.37), 脾(0.20), 骨髄(0.16), 血漿(0.03), 血液(0.03), 赤血球(0.03)
	[trf- ¹⁴ C] メタフル ミゾン	雄	脂肪(4.92), 消化管(4.84), 副腎(2.91), 肝(2.70), 脾(2.17), 甲状腺(1.58), 腎(1.55), 脾(0.67), 骨髄(0.60), 赤血球(0.45), 血液(0.33), 血漿(0.26)	脂肪(2.12), 赤血球(0.52), 血液(0.31), 肝(0.18), 副腎(0.17), 脾(0.14), 消化管(0.14), 腎(0.14), 胸腺(0.13), 甲状腺(0.10), 脾(0.08), 骨髄(0.05), 血漿(0.01)
		雌	脂肪(6.53), 副腎(5.08), 肝(3.47), 消化管(3.47), 脾(2.60), 甲状腺(2.01), 腎(1.87), 脾(0.81), 骨髄(0.57), 赤血球(0.34), 血液(0.33), 血漿(0.14)	脂肪(4.23), 皮膚(0.69), 消化管(0.46), 副腎(0.45), 赤血球(0.43), 甲状腺(0.32), 脾(0.31), 血液(0.30), 肝(0.28), 腎(0.24), 脾(0.12), 骨髄(0.09), 血漿(0.02)
1000	[ben- ¹⁴ C] メタフル ミゾン	雄	脂肪(34.7), 肝(18.7), 消化管(14.1), 副腎(12.1), 脾(11.8), 甲状腺(4.62), 腎(3.28), 脾(1.94), 骨髄(1.49), 血漿(0.42), 血液	脂肪(73.3), 肝(22.8), 脾(11.4), 副腎(9.58), 甲状腺(5.02), 腎(4.41), 消化管(4.41), 骨髄(2.67), 脾(2.02), 血漿(0.73), 血液(0.55),

[trf- ¹⁴ C] メタフル ミゾン	雌	(0.37), 赤血球(0.31)	赤血球(0.49)
		消化管(141), 脂肪(56.0), 肝(28.0), 副腎(22.9), 脾(18.9), 甲状腺(7.36), 腎(6.48), 骨髓(4.48), 脾(3.81), 血漿(1.02), 血液(0.71), 赤血球(0.51)	脂肪(93.2), 肝(36.2), 副腎(25.0), 脾(22.1), 消化管(15.8), 腎(10.0), 胸腺(9.96), 骨髓(9.38), 甲状腺(7.85), 肺(7.79), 脾(5.72), 血漿(1.31), 赤血球(1.20), 血液(1.15)
	雄	脂肪(85.7), 消化管(19.6), 副腎(17.6), 肝(14.2), 脾(10.9), 赤血球(9.30), 肺(8.99), 腎(7.57), 血液(6.31), 脾(4.37), 骨髓(2.47), 血漿(1.75)	脂肪(13.6), 赤血球(10.0), 血液(6.66), 副腎(2.13), 肺(1.88), 肝(1.65), 脾(1.60), 甲状腺(1.33), 腎(1.19), 消化管(1.10), 脾(1.06), 骨髓(0.69), 血漿(0.25)
	雌	消化管(96.6), 脂肪(33.3), 副腎(18.1), 肝(16.5), 赤血球(10.4), 甲状腺(6.60), 腎(5.95), 血液(4.62), 下垂体(4.26), 骨髓(3.83), 脾(3.71), 脾(2.67), 血漿(2.37)	脂肪(31.6), 赤血球(6.18), 血液(3.97), 副腎(3.91), 消化管(3.10), 肝(2.29), 甲状腺(2.01), 腎(1.60), 脾(1.21), 脾(0.87), 骨髓(0.66), 血漿(0.21)

- 1) 低用量投与群、[ben-¹⁴C]メタフルミゾンは 10 時間後、[trf-¹⁴C]メタフルミゾンは 12 時間後。
 高用量投与群、[ben-¹⁴C]メタフルミゾンは 36 時間後、[trf-¹⁴C]メタフルミゾンは 12 時間後。
 2) [ben-¹⁴C]メタフルミゾンは 168 時間後、[trf-¹⁴C]メタフルミゾンは 288 時間後。

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (4)①] で得られた糞及び胆汁中排泄試験 [1. (4)②] で得られた尿及び胆汁中の代謝物について、代謝試験が実施された。

尿及び胆汁中における代謝物は表 3 に示されている。

糞中における主要成分は未変化のメタフルミゾンであり、92%TRR 以上を占めた。

尿中からは、未変化のメタフルミゾンは検出されず、主要代謝物として [ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群では I 及び L が、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン低用量投与群では P 及び E が、高用量投与群では O がそれぞれ検出された。

胆汁からは、未変化のメタフルミゾンは検出されず、主要代謝物として [ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群では I が、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群では Q、S 及び T (いずれも 0.2% TAR 未満) がそれぞれ検出された。(参照 2)

表 3 尿及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	部位	代謝物
[ben- ¹⁴ C] メタフルミ ゾン	30	雄	尿	F(0.04), I(0.03), J(0.03), L(0.17), その他(0.03)
			胆汁	I(1.56), F(0.56), J(0.50), D(0.17), K(0.12), L(0.10), その他(0.69)
		雌	尿	L(0.21), I(0.16), J(0.05), F(0.01), その他(0.07)
			胆汁	I(0.93), F(0.60), J(0.29), D(0.10), L(0.09), K(0.08), その他(0.61)
	1,000	雄	尿	I(0.09), L(0.08), F(0.01), J(0.01), その他(0.01)
			胆汁	I(0.68), J(0.16), K(0.06), D(0.05), F(0.03), L(0.03), その他(0.29)

[trf- ¹⁴ C] メタフルミ ゾン	30	雌	尿	I(0.18), L(0.11), J(0.03), F(0.02), その他(0.06)
			胆汁	I(0.31), J(0.08), D(0.04), K(0.03), L(0.02), F(0.01), その他(0.21)
		雄	尿	P(0.16), E(0.10), N(0.03), O(0.02), M(0.01), その他(0.08)
			胆汁	T(0.11), S(0.10), Q(0.03), その他(0.56)
	1,000	雌	尿	E(0.16), P(0.15), N(0.02), O(0.01), M(0.00), その他(0.06)
			胆汁	T(0.08), S(0.05), Q(0.02), その他(0.35)
		雄	尿	O(0.18), P(0.10), E(0.03), M(0.01), N(0.01), その他(0.07)
			胆汁	S(0.04), Q(0.02), T(0.02), その他(0.22)
雌	尿	O(0.24), P(0.08), E(0.02), M(0.02), N(0.00), その他(0.04)		
	胆汁	S(0.03), T(0.02), Q(0.01), その他(0.14)		

以上、メタフルミゾンはラットに投与されると、そのほとんどは未変化のメタフルミゾンとして糞中に排泄された。体内に吸収されたメタフルミゾンの主要代謝経路は、①ヒドラジンカルボキサミド部分の加水分解により *p*(トリフルオロメトキシ)アニリン(E) 及びフェナシルベンゾニトリル誘導体(D)の生成及び②ベンゾニトリル環又はトリフルオロメトキシフェニル環の水酸化であると考えられた。①の反応の後、さらにマロン酸、シュウ酸、グリシン又はグルクロン酸との抱合体形成が、一方、②の反応の後では、メタフルミゾン分子内のフッ素1原子がグルタチオン抱合される経路がそれぞれ考えられた。(参照2)

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [ben-¹⁴C]メタフルミゾン若しくは [trf-¹⁴C]メタフルミゾンを低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。投与後 168 時間までの尿、糞及びケージ洗浄液を採取し、放射能濃度を測定した。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

性、投与量及び標識位置の違いにかかわらず投与放射能は主に糞中に排泄された。(参照2)

表 4 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体 投与量(mg/kg 体重)	[ben- ¹⁴ C]メタフルミゾン				[trf- ¹⁴ C]メタフルミゾン			
	30		1,000		30		1,000	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿*	0.87	0.74	2.20	2.27	1.5	1.08	3.11	2.09
糞	95.0	94.4	112	103	89.3	88.6	89.9	92.3

* : ケージ洗浄液を含む。

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄 4 匹）に [ben-¹⁴C]メタフルミゾン若しくは [trf-¹⁴C]メタフルミゾンを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁、尿、消化管及びカーカスにおける放射能は表 5 に示されている。いずれの性、投与量及び標識体においても、投与後 72 時間に回収された総放射能は総投与放射能（TAR）の 10%未満であった。投与量によらず、吸収されたメタフルミゾンの大部分は胆汁中へ排泄されたが、その量は低用量及び高用量で、それぞれ 0.9~4.7%TAR 及び 0.2~1.3%TAR であった。尿中への排泄率は非常に低く、低用量、高用量ともに 0.5%TAR 未満であった。（参照 2）

表 5 投与後 72 時間の胆汁、尿、消化管及びカーカスにおける放射能 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	胆汁	尿*	消化管	カーカス
[ben- ¹⁴ C] メタフルミゾン	30	雄	4.7	0.3	0.0	2.3
		雌	3.7	0.5	0.1	2.4
	1,000	雄	1.3	0.2	0.0	0.4
		雌	0.7	0.4	0.0	0.3
[trf- ¹⁴ C] メタフルミゾン	30	雄	1.2	0.5	0.0	1.0
		雌	0.9	0.3	0.0	1.7
	1,000	雄	0.3	0.3	0.0	0.3
		雌	0.2	0.3	0.0	0.3

*：ケージ洗浄液を含む。

(5) 反復投与後の分布・代謝・排泄

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に [ben-¹⁴C]メタフルミゾン又は [trf-¹⁴C]メタフルミゾンを、低用量で 14 日間反復経口投与した。試験期間中、定期的に尿、糞及びケージ洗浄液を採取した。[ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群については、最終投与後 168 時間まで、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群については、288 時間まで定期的に解剖し、臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

14 日間反復投与後の尿、糞及び組織中放射能濃度は表 6 に、14 日間反復投与後の主要組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

投与した放射能の大部分（71.5~89.9%TAR）は糞中から回収され、尿（ケージ洗浄液を含む。）からも 1.6~4.7%TAR の少量の放射能が検出された。組織中には、と殺時間に依存して 1.1~15.2%TAR の放射能が検出された。

主要な臓器・組織中の残留放射能分布において、[ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群で、最終投与 168 時間後に放射能濃度の高かった組織は、脂肪、肝臓、膵臓、卵巣（雌）、副腎、皮膚及び消化管であった。最終投与 168 時間後において、雌

では雄よりも組織中に残存する放射能が高かった。

[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群で最終投与 288 時間後に放射能濃度の高かった組織は、脂肪、赤血球、血液、皮膚及び副腎であった。

標識位置に関わらず、放射能が高濃度で維持された組織は脂肪であった。
[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群では[ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群に比べ、赤血球及び血液に高濃度の放射能が検出された。

放射能濃度の高かった組織、すなわち筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び血漿中の放射能を抽出、分析した。いずれの組織においても、抽出率には顕著な性差あるいは標識位置による差は認められなかった。組織中に残存する放射能を抽出すると、大部分が未変化のメタフルミゾンとして存在した。未変化のメタフルミゾン以外にもいくつかの代謝物が検出されたが、いずれも微量成分であった。14 日間反復投与後の筋肉、肝、腎、脂肪及び血漿中のメタフルミゾン濃度を、単回投与の結果と比較すると、30 mg/kg 体重の用量ではそれぞれ 26 (筋肉)、13 (肝臓)、13 (腎臓)、43 (脂肪) 及び 26 (血漿) 倍高かった。投与後 168 時間においてこれらの臓器を含めて全ての臓器・組織中放射能は顕著に減衰した。(参照 2)

表 6 14 日間反復投与後の尿、糞及び組織中放射能濃度(%TAR)

標識体		[ben- ¹⁴ C]メタフルミゾン					
性別		雄			雌		
試料		尿*	糞	組織	尿*	糞	組織
最終 投与後時間 (hr)	10	2.7	71.5	15.2	4.3	76.3	9.6
	48	3.4	82.5	4.7	4.7	80.7	4.3
	168	3.1	88.1	1.8	4.2	81.0	3.3
標識体		[trf- ¹⁴ C]メタフルミゾン					
性別		雄			雌		
試料		尿*	糞	組織	尿*	糞	組織
最終 投与後時間 (hr)	12	3.0	82.1	6.2	2.1	79.0	10.2
	168	3.2	87.7	1.7	2.0	88.4	2.4
	288	3.4	88.1	1.1	1.6	89.9	1.4

*: ケージ洗浄液を含む。

表 7 14 日間反復投与後の主要組織における残留放射能濃度(µg/g)

標識体	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
[ben- ¹⁴ C] メタフルミ ゾン	雄	脂肪(153), 副腎(47.6), 消化管(40.2), 脾 (29.6), 肝(20.3), 甲状腺(13.3), 腎(11.4), 骨 髄(7.19), 脾(6.34), 皮膚(4.63), 血漿(1.64), 血液(1.32), 赤血球(1.16)	脂肪(69.0), 肝(13.9), 脾(10.4), 副腎(7.17), 皮膚(4.39), 消化管(3.55), 甲状腺(2.63), 腎 (2.52), 脾(1.37), 筋肉(1.34), 骨髄(1.30), 赤 血球(0.44), 血液(0.42), 血漿(0.21)

	雌	脂肪(144), 骨髄(69.2), 副腎(53.1), 脾(39.8), 子宮(38.0), 卵巣(32.4), 消化管(25.2), 甲状腺(17.8), 腎(15.9), 脾(10.1), 肝(5.30), 血漿(2.55), 血液(2.06), 赤血球(1.69), 皮膚(1.37)	脂肪(95.2), 皮膚(22.0), 肝(16.1), 脾(14.8), 卵巣(13.4), 副腎(12.3), 子宮(8.63), 消化管(7.76), 甲状腺(5.72), 骨髄(5.12), 腎(4.80), 脾(2.54), 赤血球(0.62), 血液(0.56), 血漿(0.40)
[trf- ¹⁴ C] メタフルミ ゾン	雄	脂肪(56.5), 副腎(17.0), 脾(15.1), 消化管(12.9), 肝(11.8), 赤血球(11.2), 皮膚(9.38), 血液(8.62), 腎(6.23), 脾(4.22), 骨髄(3.10), 血漿(1.14)	脂肪(32.2), 赤血球(10.6), 血液(6.56), 副腎(3.01), 皮膚(2.93), 肝(2.39), 消化管(2.38), 腎(1.81), 脾(1.71), 骨髄(1.00), 血漿(0.21)
	雌	脂肪(58.9), 肝(23.4), 消化管(18.2), 赤血球(17.9), 脾(16.3), 皮膚(15.1), 卵巣(14.2), 血液(12.6), 子宮(12.6), 腎(12.5), 脾(7.28), 副腎(6.81), 骨髄(6.81), 血漿(2.80)	脂肪(39.0), 赤血球(7.22), 皮膚(5.89), 血液(4.90), 副腎(4.79), 消化管(4.28), 卵巣(3.66), 子宮(3.66), 脾(3.55), 肝(2.43), 腎(1.96), 脾(1.69), 骨髄(1.30), 血漿(0.23)

- 1) [ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群は 10 時間後、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群は 12 時間後。
2) [ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群は 168 時間後、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群は 288 時間後。

(6) 28 日間反復投与による脂肪組織への分布及び代謝

SD ラット (一群雌各 30 匹) に [ben-¹⁴C]メタフルミゾン又は [trf-¹⁴C]メタフルミゾンを 30 mg/kg 体重/日 (溶媒: 0.5% CMC) で 28 日間反復経口投与し、脂肪組織内分布及び代謝試験が実施された。

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群の脂肪組織では、投与開始 28 日後に最高濃度 (918 µg/g) となり、投与終了後 2 相性の減衰を示し、63 日後に 68.2 µg/g となった。初期及び終期半減期は 2.1 及び 17.0 日であった。その他の組織の放射能濃度は血球、血漿、肝臓及び腎臓において投与 28 日後に 5.35、6.67、108 及び 59.1 µg/g であり、その後 2 相性の減衰を示し、残留放射能濃度は脂肪組織より低かった。初期及び終期半減期は 1.5~2.2 及び 11.4~19.7 日であった。

[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群の脂肪組織では、投与開始 21 日後に最高濃度 (1,020 µg/g) となり、投与終了後 2 相性の減衰を示し、63 日後には 69.2 µg/g となった。初期及び終期半減期は 5.2 及び 14.6 日であった。その他の組織の放射能濃度は血球、血漿、肝臓及び腎臓において投与 28 日後に 36.8、3.31、36.0 及び 26.9 µg/g であり、その後 2 相性の減衰を示し、残留放射能濃度は脂肪組織より低かった。初期及び終期半減期は 2.3~6.2 及び 17.9~46.3 日であった。

脂肪組織中への蓄積性は認められなかった。また、代謝物は認められず、未変化のメタフルミゾンのみ認められた。(参照 48、49)

2. 植物体内運命試験

(1) キャベツ

フロアブル剤に調製した [ben-¹⁴C]メタフルミゾン又は [trf-¹⁴C]メタフルミゾンを、栽培開始 106、113、120 及び 127 日後のキャベツ (品種名: Charmant) に 280 g ai/ha 相当の用量で散布して、植物体内運命試験が実施された。最終処理 0、3 及び 7 日後に葉部を採取し、試料とした。

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン及び[trf-¹⁴C]メタフルミゾンの総残留放射能濃度は処理 3 日後でそれぞれ 9.71 及び 14.1 mg/kg、7 日後でそれぞれ 13.8 及び 14.7 mg/kg であった。両標識体とも抽出性放射能として 99.2~99.4%TRR 検出され、特にメタノール画分に 98.7~99.1%TRR 存在した。

抽出性放射能を分析した結果、未変化のメタフルミゾン (*E*-異性体及び *Z*-異性体)が 7.33~14.4 mg/kg (75.5~98.3%TRR) 検出された。メタフルミゾンの異性体比 (*E/Z*比)は処理 7 日後で 7:2~8:2 であった。主要代謝物として、D が処理 3 日及び 7 日後に、それぞれ 1.56 及び 2.09 mg/kg (16.0 及び 15.1%TRR) 検出された。ほかに代謝物 C、G 及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも 5%TRR 未満であった。(参照 3)

(2) トマト

フロアブル剤に調製した[ben-¹⁴C]メタフルミゾン又は[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを、ほ場又は温室で栽培中のトマト(品種名:Roma)に、280 g ai/ha の用量で 1 回/週の頻度で 6 回散布し、植物体内運命試験が実施された。最終処理 2 時間後及び 7 日後に成熟したトマト果実を採取し、試料とした。

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン及び[trf-¹⁴C]メタフルミゾン処理後の総残留放射能濃度は、[ben-¹⁴C]メタフルミゾン処理 2 時間後で 0.60 (ほ場)~0.78 (温室)、処理 7 日後で 0.34~0.52 mg/kg、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン処理 2 時間後で 0.39~0.40 mg/kg、処理 7 日後で 0.30 mg/kg (ほ場、温室とも)であった。両標識体ともに残留放射能の大部分(93.8~98.0%TRR)がアセトニトリル抽出画分に存在した。非抽出性画分中には 2.0~6.2%TRR しか検出されなかった。

抽出性放射能の代謝物分析の結果、両標識体ともに、未変化のメタフルミゾン (*E*-異性体及び *Z*-異性体)が最も高濃度に検出され、処理 2 時間後及び 7 日後における残留濃度はそれぞれ 0.32~0.57 mg/kg (62.4~83.7%TRR) 及び 0.20~0.38 mg/kg (59.1~82.7%TRR) であった。メタフルミゾンの異性体比 (*E/Z*比)は、いずれの標識体又は栽培条件においても処理 2 時間後で約 5:5、処理 7 日後で約 4:6 であり、処理後速やかに *E*-異性体から *Z*-異性体への異性化が生じることが示唆された。主な代謝物として D が、処理 2 時間後及び 7 日後にそれぞれ 0.08~0.12 mg/kg (12.6~15.7%TRR) 及び 0.04~0.06 mg/kg (11.5~11.9%TRR) 検出された。ほかに C、F 及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも 5%TRR 未満であった。(参照 4)

(3) ワタ

フロアブル剤に調製した[ben-¹⁴C]メタフルミゾン又は[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを、ワタ(品種名:Acala Maxxa)に 333~339 g ai/ha の用量で 1 回/週の頻度で 6 回散布して、植物体内運命試験が実施された。最終処理 21 日後に種子綿及びジントラッシュ(茎、葉、包葉などの綿繰り後の副産物)を採取し、種子綿のコツ

トンを操ってリント（長い綿毛）とアンデリントコットンシード（短い地毛が付いた状態の種子）を得て、アンデリントコットンシード及びジントラッシュを試料とした。

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン及び[trf-¹⁴C]メタフルミゾン処理 21 日後の総残留放射能濃度は、アンデリントコットンシードで 0.14~0.37 mg/kg、ジントラッシュで 29.3~19.2 mg/kg であった。また、アンデリントコットンシードでは 84.5~84.8%TRR が、ジントラッシュでは 97.0~97.2%TRR が抽出性放射能として検出された。

抽出性放射能を分析した結果、アンデリントコットンシードのメタノール抽出画分から、未変化のメタフルミゾン（*E*異性体及び*Z*異性体）、代謝物 D、F、C 及び E が検出された。いずれの標識体を処理した場合においても、未変化のメタフルミゾン（*E*異性体及び*Z*異性体）が最も多く、0.07~0.13 mg/kg（33.7~46.4%TRR）検出された。異性体比（*E/Z*比）は 4 : 5~5 : 5 であった。主要代謝物として D が、処理 21 日後に 0.06 mg/kg（16.6%TRR）検出された。ほかに代謝物 C、E、F 及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

ジントラッシュのメタノール/アセトニトリル抽出画分から、未変化のメタフルミゾン（*E*異性体及び*Z*異性体）、代謝物 D、F 及び C が検出された。処理した標識体によらず未変化のメタフルミゾン（*E*異性体及び*Z*異性体）が最も多く、12.5~14.1 mg/kg（48.1~64.7%TRR）検出された。異性体比（*E/Z*比）は、4 : 6 であった。主要代謝物はアンデリントコットンシードと同様代謝物 D であり、処理 21 日後に 3.83 mg/kg（13.1%TRR）検出された。ほかに代謝物 F、C 及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

以上の結果から植物体内におけるメタフルミゾンの主要代謝経路は、*E*異性体から*Z*異性体への異性化、ヒドラジンカルボキサミド部分の加水分解による代謝物 D の生成及びベンジル部位の水酸化による G の生成並びにこれに続く閉環による C の生成及び加水分解による F の生成であると考えられた。（参照 5）

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン又は[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを、砂壤土（Princeton, NJ [米国]）に 0.8 mg/kg 乾土（880 g ai/ha 相当）の濃度で添加し、暗条件下 20 ±2°C で 364 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。処理直後（0 日）、処理 14、28、61、100、120、187、273 及び 364 日後に土壌を採取し、分析した。

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン及び[trf-¹⁴C]メタフルミゾンの放射能の総回収率は 94.4~110%TRR であった。メタノール抽出画分の放射能は処理直後に

104~108%TARであったが、処理364日後（試験終了時）には35.7~43.0%TARに減少した。非抽出性放射能は、処理直後に0.8~1.1%TARであったが、364日後には20.8~38.1%TARに増加した。試験終了時までにはCO₂は8.2~28.6%TAR検出されたが、揮発性有機物は検出されなかった。

メタフルミゾンの推定半減期は186~209日であった。

メタフルミゾンは処理直後の100~103%TARから経時的に減少し、処理364日後には23.2~30.0%TARとなった。メタフルミゾンの異性体比（E/Z比）は、処理直後に約90:10であったが、処理364日後には約63~73:27~37に変化した。このことから、好氣的土壌条件下において、E異性体からZ異性体への変換、又はE異性体が分解しやすいことが示唆された。処理364日後に主要分解物としてCO₂が8.2~28.6%TAR、Cが7.2~7.5%TAR、Gが2.1~2.3%TAR検出された。

以上の結果から、メタフルミゾンの好氣的土壌中での主要代謝経路は、E異性体からZ異性体への異性化、ベンジル部位の水酸化（G）及び閉環による分解物Cの生成、ヒドラジンカルボキサミド部分の加水分解によるD及びHの生成を経て、最終的には土壌微生物によりCO₂まで分解されると推察された。（参照6）

（2）土壌吸着試験

メタフルミゾンの土壌吸着試験が4種類の国内土壌（宮崎、埼玉岡部、栃木及び埼玉白岡）を用いて実施された。

Freundlichの吸着係数K_{ads}は329~648、有機炭素含有率により補正した吸着係数K_{oc}は10,200~52,200であった。吸着係数は大きく、メタフルミゾンの地下水汚染の可能性はほとんどないと考えられた。（参照7）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン又は[trf-¹⁴C]メタフルミゾンをpH 4及び5（フタル酸水素カリウム緩衝液）並びに7及び9（トリス塩酸緩衝液）の各緩衝液にそれぞれ1.6 µg/Lとなるように加えた後、25°Cで、30日間（pH 5においては32日間）インキュベートし、メタフルミゾンの加水分解試験が実施された。

その結果、25°C条件下、30日後のpH 4、5、7及び9の緩衝液におけるメタフルミゾン（E異性体及びZ異性体）の残存率は、[ben-¹⁴C]メタフルミゾンにおいてはそれぞれ2.4、47.6、87.5及び85.9%TARであり、[trf-¹⁴C]メタフルミゾンにおいてはそれぞれ3.5、44.3、93.8及び86.9%TARであった。メタフルミゾンの推定半減期はpH 4、5、7及び9の緩衝液において、6~7、27~31、304~648及び218~249日であった。

メタフルミゾンは酸性条件下では加水分解され、中性及びアルカリ性条件下では比較的安定であった。主な加水分解物は[ben-¹⁴C]メタフルミゾン添加時はD

(最大 88.5 %TAR、pH 4、処理 30 日後)、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン添加時は H が緩衝液中のフタル酸カリウムと反応して生成したアミド体とイミノ体(最大合計値 73.8%TAR、pH 4、処理 14 日後)であり、その他の未同定分解物は 10%TAR 未満であった。(参照 8)

(2) 水中光分解試験(蒸留水及び自然水)

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン若しくは[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを、蒸留水(pH 5.66~5.69)又は自然水(大阪府河内長野市地下水、pH 7.88)に 0.895 µg/L となるように加えた後、25±2°Cで 15 日間キセノン光照射(光強度 96.1~104.3 W/m²、測定波長 280~800 nm)し、水中光分解試験が実施された。

蒸留水中及び自然水中において、メタフルミゾンは速やかに分解し、処理 15 日後のメタフルミゾン(E異性体及びZ異性体)の残留率は蒸留水で 5.1~23.9%TAR、自然水で 12.7~21.9%TAR であった。主要分解物として、蒸留水中及び自然水中いずれにおいても、[ben-¹⁴C]メタフルミゾンでは F 及び U、[trf-¹⁴C]メタフルミゾンでは TLC 原点及び原点付近に局在する極性分解物群が多く認められた。そのほか、照射時間の増加に伴い複数の未同定分解物の生成が認められたが、個々の分解物は 10%TAR 以下であった。また、E異性体から Z異性体への異性化が示唆された。

メタフルミゾンの推定半減期は蒸留水中で 3.7~7.1 日、自然水中で 5.4~6.7 日、自然太陽光(北緯 35° [東京]、春[4 月~6 月])下の推定半減期に換算すると、蒸留水中で 3.6~7.5 日、自然水中で 5.3~7.1 日と算出された。(参照 9)

5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土(茨城)及び沖積・埴壤土(高知)を用いて、メタフルミゾン(E異性体及びZ異性体)及び分解物 C を分析対象化合物とした土壌残留試験(容器内及びほ場試験)が実施された。結果は表 8 に示されている。(参照 10)

表 8 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	濃度*	土壌	推定半減期	
			メタフルミゾン	メタフルミゾン +分解物 C
容器内試験	0.75 mg/kg	火山灰・軽埴土	119 日	142 日
		沖積・埴壤土	51 日	53 日
ほ場試験	750 g ai/ha	火山灰・軽埴土	101 日	101 日
		沖積・埴壤土	94 日	95 日

*: 容器内試験で原体、ほ場試験で 25%フロアブル剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

はくさい、だいず等を用いて、メタフルミゾン (*E*異性体及び*Z*異性体)並びに代謝物 C 及び D を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

メタフルミゾン (*E*異性体及び*Z*異性体)並びに代謝物 C 及び D の最大残留値は、メタフルミゾン (*E*異性体) が最終散布 1 日後のほうれんそうで 19.0 mg/kg、メタフルミゾン (*Z*異性体) が最終散布 1 日後のほうれんそうで 34.1 mg/kg、代謝物 C が最終散布 3 日後のはくさいで 0.07 mg/kg、代謝物 D が最終散布 7 日後のだいこん (葉) で 4.62 mg/kg であった。(参照 11、45~47、57~61)

(2) 後作物残留試験

レタス及びだいこんを用いて、メタフルミゾン (*E*異性体及び*Z*異性体)並びに代謝物 C 及び D を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

結果は表 9 に示されている。メタフルミゾン (*E*異性体及び*Z*異性体)並びに代謝物 C 及び D の残留値は全て定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。(参照 12)

表 9 後作物残留試験成績

作物名 (栽培形態) 分析部位 実施年	試験 ほ場数	使用 量	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					メタフルミゾン <i>E</i> 異性体		メタフルミゾン <i>Z</i> 異性体		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
レタス (露地) 茎葉 2005年	1	750 g ai/ha	3	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (露地) 葉部 2005年	1	750 g ai/ha	3	111	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (露地) 根部 2005年	1	750 g ai/ha	3	111	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注) ・散布には25%フロアブル剤を使用した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

(3) 魚介類における最大推定残留値

メタフルミゾンの公共用水域における水産動植物被害予測濃度 (水産 PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

メタフルミゾンの水産 PEC は 0.028 µg/L、BCF は 7,900(魚種:ブルーギル)、魚介類における最大推定残留値は 1.11 mg/kg であった。(参照 52)

(4) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、メタフルミゾン (E 及び Z 異性体) 及び代謝物 D 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 10 に示されている。詳細は別紙 4 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からメタフルミゾン及び代謝物 D 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、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないものとの仮定の下に行った。

表 10 食品中より摂取されるメタフルミゾン及び代謝物 D の推定摂取量

	国民平均 (体重: 55.1kg)	小児(1~6歳) (体重: 16.5kg)	妊婦 (体重: 58.5kg)	高齢者(65歳以上) (体重: 56.1kg)
推定摂取量 (µg/人/日)	1,470	628	1,520	1,860

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 11 に示されている。(参照 13)

表 11 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 (Irwin 法)	ICR マウス	雄: 3 雌: 3	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	一般状態(FOB)	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	睡眠時間 (ヘキソバルビ タール睡眠)	ICR マウス	雄 8	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	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
消化器系	腸管輸送能 (炭末輸送能)	ICR マウス	雄 8	0、200、 600、2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重で炭末輸 送能の低下
腎機能	尿量・尿中電解質	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
血液	血液学的検査	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	溶血検査	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

—：最小作用量を設定できなかった。

注：経口投与の溶媒には 0.5%CMC 水溶液が用いられた。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

メタフルミゾンのラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 14~16)

表 12 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状なし 雄 1 例死亡*
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：逃避行動、過呼吸、 うずくまり、被毛の汚れ 死亡例なし
		>5.2	>5.2	

*：他の動物において死亡及び中毒症状が認められなかったため、検体投与の影響ではないと考えられた。

♂異性体及び代謝物 C 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 13 に示されている。(参照 17~18)

表 13 急性毒性試験概要(原体中異性体及び代謝物)

投与経路	化合物	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	Z異性体	SD ラット 雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	雌雄：全身状態の悪化、 呼吸困難、立毛 死亡例なし
経口	代謝物 C	Wistar ラット 雌 6 匹		>2,000	症状及び死亡例なし

(2) 急性神経毒性試験

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

本試験において、2,000 mg/kg 体重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、一般毒性及び神経毒性の無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重と考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 50)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。その結果、眼刺激性はなし、又は軽度の刺激性が認められた。皮膚刺激性は認められなかった。(参照 19~20)

Hsd Poc:DH 系モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。その結果、皮膚感作性は陰性であった。(参照 21)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 [原体：0、30、60、300 (雄) 及び 300/200 (雌) mg/kg 体重/日 (雌は投与 3 週後より 200 mg/kg 体重/日)、溶媒：0.5%CMC 水溶液] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が (2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [12. (2)] において 90 日間投与後中間と殺した動物のデータを採用) 実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

300 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与 2 週後の平均体重が対照群より 16%の低値を、体重増加量が 71%の低値を示したため、投与 3 週後からの投与量を 200 mg/kg 体重/日に変更した。同群の雌では投与 13 週後に体重増加抑制が認められた (対照群と比べ平均体重で 12%、体重増加量で 27%の減少)。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の雄に小葉中心性肝細胞肥大等が、300/200 mg/kg 体重/日投与群の雌に体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められ

たので、無毒性量は雌雄とも 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 23)

表 14 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
300(雄)、300/200(雌) mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少、網状赤血球数増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 (投与 2 週まで) ・MCV 及び網状赤血球数増加 ・AST 減少及び T.Chol 増加
60 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、6、12、30 及び 60/40/30 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験は 90 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の併合試験として実施された。すなわち、投与 90 日後のと殺動物は設定せず、投与 1 年後にと殺予定の動物から得られた投与 90 日後の検査結果 (生死、一般状態、詳細な症状観察、体重変化、摂餌量、食餌効率、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び眼科学的検査) をもって 90 日間亜急性毒性を評価した。

最高用量群においては、当初は 60 mg/kg 体重/日の濃度で投与を開始したが、嘔吐、摂餌量低下、体重増加抑制及び体重減少等著しい毒性変化がみられ、投与 49 日後から 40 mg/kg 体重/日に減じた (同群では 1 年間慢性毒性試験実施時に、投与 245 日後から投与量をさらに 30 mg/kg 体重/日に減じたので、60/40/30 mg/kg 投与群と表記した)。

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

60/40/30 mg/kg 体重/日投与群では体重及び摂餌量の減少とともに雄 1 匹及び雌 2 匹に嘔吐、運動失調、流涎、横臥位など一般状態の悪化がみられたため切迫と殺した。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐、運動失調、体重減少、摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 24)

表 15 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雌雄
60/40/30 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・全身状態の悪化 ・切迫と殺 (雄 1 匹、雌 2 匹)
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、運動失調、流涎及び横臥位 ・体重減少、体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・MCHC 減少
12 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし

(3) 28日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>

ビーグル犬 (一群雌 2 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

その結果、100 mg/kg 体重/日投与群において、嘔吐が散発的に認められた。体重は対照群より 20% 低く、体重減少及び摂餌量減少が認められた。その他の検査項目において検体投与の影響は認められなかった。(参照 22)

(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体、雄: 0、12、36、150 及び 300 mg/kg 体重/日、雌: 0、12、36 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群雄で体重増加抑制、摂餌量低下等が認められ、150 mg/kg 体重投与群の雌雄で死亡例、体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 36 mg/kg 体重/日であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 51)

表 16 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
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛、くずれ易い糞、高体温、全身状態の悪化、生殖器周囲の尿汚れ ・体重増加抑制 ・摂餌量及び摂餌効率低下 	/
150 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡例 (1 例) ・立毛、全身状態の悪化及び高体温 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡例 (1 例) ・立毛、全身状態の悪化、低体温、くずれ易い糞、うずくまり、腹部膨満及び呼吸音 ・体重増加抑制 ・摂餌量及び摂餌効率低下
36 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 90日間亜急性毒性試験 (ラット、Z-異性体)

Z-異性体の SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (Z-異性体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC 水溶液) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

雌においては、1,000 mg/kg 体重/日投与群では死亡例が、また 300 mg/kg 体重/日投与群では切迫と殺例が各 1 匹認められた。

血液生化学的検査において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄でALPが、また100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌でT.Bilが増加した。しかし、いずれも軽度な変化であり、用量相関性が不明であったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌2匹に脾臓の動脈周囲リンパ組織及び辺縁帯の細胞密度の減少が認められ、このうち1匹は死亡した。また、この死亡例及び300 mg/kg 体重/日投与群の切迫と殺例では脾臓のヘモジデリンが増加した。300 mg/kg 体重/日投与群の切迫と殺例及び1,000 mg/kg 体重/日投与群の3匹(1匹は死亡)では腸間膜リンパ節の傍皮質におけるリンパ球の壊死が認められた。これらの動物は著しい体重減少を伴っていたため、検体投与における直接的な影響ではなく、体重減少に起因する二次的変化であると考えられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で全身状態の悪化等の症状及び体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で300 mg/kg 体重/日、雌で100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照25)

表 17 90日間亜急性毒性試験(ラット、Z-異性体)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・小葉中心性肝細胞肥大	・腹臥位、歩行失調、強直性痙攣、横臥位、四肢の外転 ・運動協調性の消失
300 mg/kg 体重/日以上	300 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	・肛門生殖器の尿による汚れ(300 mg/kg 群のみ)、無排便、頭部の斜位、立毛、全身状態の悪化・自発運動量減少 ・体重増加抑制(有意差は300 mg/kg 体重/日投与群のみ) ・摂餌量減少 ・副腎比重量増加・副腎皮質(束状帯)空胞化
100 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

(6) 90日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物C)

代謝物CのSDラット(一群雌雄各10匹)を用いた強制経口(代謝物C:0、50、200及び1,000 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%CMC水溶液)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表18に示されている。

試験期間中死亡例は認められなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄全例及び雌4匹、200 mg/kg 体重/日投与群の雄1匹に軽度な流涎が投与後数分間のみ認められ検体投与の影響と考えられた。FOBにおいて、200及び1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄の立ち上がり回数が増加したが、他のFOB観察項目又は自発運動量に

変化が認められなかったため、検体投与の影響ではないと考えられた。血液学的検査において、雌の全投与群で RBC の減少、50 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群で Hb 及び Ht の減少並びに 1,000 mg/kg 体重/日投与群で PLT の増加が見られたが、いずれも軽度な変化であり、用量相関性も認められないため検体投与の影響ではないと考えられた。また、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌における副腎絶対及び比重量の増加及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雌における肝比重量の増加は、関連する病理組織学的変化が認められず、副腎においては用量相関性もないため検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で甲状腺び慢性ろ胞上皮細胞肥大、1,000 mg/kg 体重/日投与群雌で肝比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雄で 50 mg/kg 体重/日、雌で 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 26)

表 18 90 日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物 C)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・小葉中心性肝細胞肥大	・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
200 mg/kg 体重/日 以上	・甲状腺び慢性ろ胞上皮細胞肥大	毒性所見なし
50 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、6、12、30 及び 60/40/30 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

最高用量群においては、当初は 60 mg/kg 体重/日の用量で投与を開始したが、著しい毒性変化がみられたため、49 日目から 40 mg/kg 体重/日に、さらに 245 日目から 30 mg/kg 体重/日に投与量を減じた。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

血液学的検査において、60/40/30 及び 30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で多くの検査時期に形態学的な低色素性赤血球の発生頻度が増加し、MCHC の減少も認められた。12 及び 6 mg/kg 体重/日投与群雌雄で認められた MCHC の減少は、減少の程度が僅かであり、用量相関性及び赤血球の形態学的な低色素性が伴っていないだったので、検体投与の影響とは考えられなかった。60/40/30 及び 30 mg/kg 体重/日投与群の雄で認められた Hb の減少は、一過性の変化であったが、低色素性赤血球の増加と関連する変化と考えられた。雌においては、Hb の減少は、用量相関性がなく検体投与の影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査において、対照群を含めた雌雄の全投与群において、腎臓の尿細管上皮細胞色素沈着が認められた。本所見は、統計学的に有意な用量相関性

が認められ、対照群には認められていない重度の沈着が認められた 30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄については、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に MCHC 減少、低色素性赤血球増加、T.Bil 増加等、雌に嘔吐、運動失調、体重増加抑制、体重及び摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 27)

表 19 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
60/40/30 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、運動失調、流涎、横臥位、一般状態の悪化 ・切迫と殺 (2 匹) 	<ul style="list-style-type: none"> ・全身状態の悪化 ・切迫と殺 (3 匹)
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MCHC 減少、低色素性赤血球増加、Hb 減少 ・T.Bil 増加 ・腎尿細管上皮褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、運動失調、流涎、横臥位 ・切迫と殺 (2 匹) ・体重減少、体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・MCHC 減少、低色素性赤血球増加 ・T.Bil 増加
12 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 80 匹 : 3 か月後中間と殺群雌雄各 10 匹、12 か月後中間と殺群雌雄各 10 匹、最終と殺群雌雄各 60 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、30、60、300 (雄) 及び 300/200 (雌) mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC 水溶液) 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。

雌の 300 mg/kg 体重/日投与群では体重に著しい影響が認められたため、投与 3 週後から投与量を雌のみ 200 mg/kg 体重/日に変更した。雄では対照群の生存率が低下したため、全群の生存動物を投与開始 23 か月後でと殺した。

死亡率には検体投与に関連した影響は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

血液学的及び血液生化学的検査では、雄の全投与群において Hb 及び RBC の減少、60 及び 300 mg/kg 体重/日投与群における Ht の減少が認められたが、いずれも限定した検査時期に認められており、その時の対照群の値が他の時期に比べ高かったことがひとつの要因と考えられた。また、用量相関性も認められなかったため、検体投与の影響とは考えられなかった。雌の 60 及び 300/200 mg/kg 体重/日投与群における Hb、Ht 及び RBC の減少、T.Bil の増加並びに 300/200 mg/kg 体重/日投与群における MCV の増加及び MCHC の減少は、検体投与の影響と考えられた。

腫瘍性病変については、その発生頻度に検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、60 mg/kg 体重/日以上 の投与群の雄に小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞好塩基性化、雌に Hb、Ht 及び RBC 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 28)

表 20 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 (雄)、300/200 (雌) mg/kg 体重/日		<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ MCV 増加、MCHC 減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
60 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝細胞好塩基性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht 及び RBC 減少 ・ T.Bil 増加
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 65 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、100、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

血液学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群雌において網状赤血球数の増加、MCV 及び MCH の減少が認められた。同群においては、RBC、Hb 及び Ht に変化は認められず、網状赤血球数、MCV 及び MCHC の変動も正常値の範囲内ではあったが、脾臓の色素沈着増加を伴っていたので、投与による影響と考えられた。

病理組織学的検査において、脾臓の褐色色素増加の発生例が 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で増加した。この色素は Perl 染色の結果ヘモジデリンと類似の特性を示した。しかし、赤血球の破壊が増加した場合に想定される髄外造血の亢進は認められなかった。検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に脾臓褐色色素増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 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 29)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、12、30 及び 75 (50) mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

75 mg/kg 体重/日投与群の雌親動物に摂餌量減少、体重増加量抑制及び全身状態の悪化がみられ、児動物に対しても生存率の低下、体重増加抑制等の影響がみられたため、F₁児を離乳時に全例安楽致死させた。この時点で親動物への投与量を0、12、20及び50 mg/kg 体重/日に変更し、1回目と同じ方法を用いて、同じ親動物を同じ交配相手と再度、交配させて産児を得た。各世代と投与量との関係及び各世代の呼称は表 21 に示されている。

表 21 2 世代繁殖試験(ラット)における各世代と投与量との関係及び各世代の呼称

P 世代			F ₁ 世代	
親動物	F ₁ 産児	投与量 (mg/kg 体重/日)	F ₂ 産児	投与量 (mg/kg 体重/日)
P ₁ (1 回目交配)	F ₁ A	0、12、30、75	—	—
P ₂ (2 回目交配)	F ₁ B	0、12、20、50	F ₂	0、12、20、50

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

親動物に対する影響として、2 回目交配時、50 mg/kg 体重/日投与群の雌 (P₂) に、育成期間中及び妊娠期間中に全身状態悪化が認められた。同群の体重は低値で推移したが、体重増加量に影響は認められなかった。この体重低値は、P₁ 親動物において誘発された体重増加抑制に起因するものであり、50 mg/kg 体重/日の検体投与によって誘発されたものではないと考えられた。

児動物に対する影響として、2 回目交配時、50 mg/kg 体重/日投与群の児動物の死産児数が増加し、そのため出生率が低下した。同群では、母動物の授乳が不十分だったことに起因する喰殺された児動物及び計画と殺前に死亡した児動物数が増加し、それにより同群の生存率は低下した。F₁B 及び F₂ 児動物の性比、一般状態、体重変化、性成熟、剖検及び臓器重量に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物では P₂ の雌親動物の 50 mg/kg 体重/日投与群において全身状態の悪化を示す個体が増加した。P 世代の児動物では、50 mg/kg 体重/日投与群 (F₁B) において出生率及び生存率低下が認められたことから無毒性量は親動物及び児動物とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 30)

表 22 2 世代繁殖試験(ラット)で認められた所見

		投与群	親 : P ₁ 、児 : P ₁ A		
1 回 目 交 配	親動物	75 mg/kg 体重/日	雄 ・ 受胎率低下	雌 ・ 全身状態の悪化 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 受胎率低下 ・ 哺育 (授乳) 行動低下	
	児動物	75 mg/kg 体重/日	雌雄 ・ 喰殺数増加 ・ 死亡動物数増加 ・ 生存率減少 ・ 体重増加抑制		
		投与群	親 : P ₂ 、児 : F ₁ B		親 : F ₁ B、児 : F ₂
2 回 目 交 配	親動物	50 mg/kg 体重/日	雄	雌	雌雄 毒性所見なし
			50 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	・ 全身状態悪化 ・ 哺育 (授乳) 行動低下	
	20 mg/kg 体重/日以下		毒性所見なし		
	児動物	50 mg/kg 体重/日	雌雄		雌雄 毒性所見なし
・ 死産児数増加 ・ 出生率低下 ・ 喰殺数増加 ・ 死亡動物数増加					
	20 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし			

/ : F₁児を全例安楽死させたため実施できなかった。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、15、40 及び 120 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

120 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

妊娠子宮重量、黄体数、着床数、子宮内死亡率、胚・胎児死亡数、生存胎児数、胎児の性比及び胎児重量に検体投与の影響は認められなかった。

胎児において、奇形・変異が観察されたが、その発生頻度はいずれも対照群との間に有意差が認められず、また用量相関性も認められなかったので、自然発生性のもと考えられた。

本試験において、120 mg/kg 体重/日投与群において、母動物に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、胎児には検体投与の影響が認められなかったので、無毒性量は、母動物で 40 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 120 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 31)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

Chbb:HM 系ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体: 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 300 mg/kg 体重/日投与群において、4 匹に毒性徴候が認められた。このうち 2 匹が流産し切迫と殺した。2 匹は妊娠 23 及び 24 日に横臥位、歩行失調、全身状態の悪化及び無排便を示し、このうち 1 匹は瀕死状態であったため切迫と殺した。流産動物の 1 匹は、妊娠 26~28 日に横臥位、歩行失調を示し、28 日目に流産し、他の 1 匹は妊娠 22 日目に流産した。その他の親動物に関する検査項目 (体重、摂餌量及び剖検所見) 及び繁殖に関する検査項目 (黄体数、着床数、早期吸収胚数、後期吸収胚数及び生存胎仔数) に検体投与の影響は認められなかった。

胎児において、300 mg/kg 体重/日投与群の平均胎児体重が有意差はないものの、対照群より約 7%減少した。これは、同群において発育不全の胎児の割合の増加を伴っており、検体投与の影響と考えられた。外表奇形が対照群、300 及び 100 mg/kg 体重/日投与群に各 1 例認められたが、群間に有意差は認められなかった。骨格及び内臓の奇形が各群に散見されたが、いずれも自然発生性の変化と考えられた。骨格変異として、胸骨分節の不完全骨化の発生率が、300 及び 100 mg/kg 体重/日投与群において増加したが、100 mg/kg 体重/日投与群については、1 腹平均胎児数の増加による平均胎児体重の僅かな減少に関連する変化であり、偶発的なものと考えられた。一方、300 mg/kg 体重/日投与群については平均胎児体重の減少、胎児の発育不全に関連する変化であると考えられた。生存胎児数、胎盤重量及び胎児の性比に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物では横臥位、歩行失調、全身状態の悪化、流産等の毒性徴候が認められ、胎児にも発育抑制等の胎児毒性が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。なお胎児毒性は、母動物の状態の悪化に伴う変化であり、検体投与の直接作用によるものではないと考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 32)

13. 遺伝毒性試験

メタフルミゾン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由来 V79 細胞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の肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験が実施された (表 23)。

その結果、染色体異常試験では代謝活性化系非存在下で陽性 (構造的異常誘発) であったが、代謝活性化系存在下で陰性、その他の試験では全て陰性であった。以上より、*in vitro*での染色体異常誘発性は代謝活性化系を加えることにより陰性となる点、同じ指標を *in vivo*で検討する小核試験において陰性であり、

さらに UDS 試験においても陰性であった点を考え合わせると、メタフルミゾン
は生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。(参照
33~36)

表 23 遺伝毒性試験結果概要(原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	15~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	染色体異常 試験	チャイニーズハムスター 由来肺線維芽細胞 (V79)	3.125~50.0 µg/mL (-S9) 25.0~100.0 µg/mL (+S9)	陽性*
<i>in vivo</i>	小核試験	Crl:NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (2 回腹腔内投与)	陰性
	UDS 試験	CrlGlxBrIHan:WI 系 ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 代謝活性化系非存在下でのみ陽性 (構造異常誘発)

Z 異性体及び代謝物 C (植物及び土壌由来) を用いた復帰突然変異試験、代謝
物 C を用いた染色体異常試験及び小核試験が実施された。結果は表 24 に示され
ている。

その結果、代謝物 C を用いた染色体異常試験では代謝活性化系非存在下で陰性
であったが、代謝活性化系存在下で陽性 (構造的異常誘発) を示した。その他の
試験では全て陰性であった。代謝物 C では、代謝活性化系の存在下で染色体異常
誘発が認められたが、限界用量まで試験された小核試験において陰性であり、生
体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 37~40)

表 24 遺伝毒性試験結果概要 (Z-異性体及び代謝物)

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
Z-異性体	in vitro	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)	4~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 C		復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20~5,000 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由来肺線維芽細胞 (V79)	0.25~1.00 µg/mL (-S9) 1.00~12.5 µg/mL (+S9)	陽性*	
	in vivo	小核試験	CrI:NMRI マウス (骨髓細胞) (一群雄各 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (2 回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 代謝活性化系存在下でのみ陽性 (構造異常誘発)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「メタフルミゾン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（とうもろこし、アスパラガス等）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識されたメタフルミゾンを用いた動物体内運命試験において、投与された $[\text{trf-}^{14}\text{C}]$ メタフルミゾンの消失が $[\text{ben-}^{14}\text{C}]$ メタフルミゾンに比べて遅く、トリフルオロメトキシフェニル環を有する代謝物が血球成分と吸着又は結合したことが推定された。投与後 72 時間の吸収率は、少なくとも低用量投与群で 2.7~7.3%、高用量投与群で 0.8~1.9%と算出された。吸収された放射能は主に糞中に排泄され糞中で、放射能の大部分が未変化のメタフルミゾンとして排泄された。一方、吸収された放射能は肝臓、腎臓、脂肪等種々の臓器・組織に分布したが、投与終了後の減衰は概ね速やかであった。 ^{14}C で標識されたメタフルミゾンを用いた植物体内運命試験において、いずれの作物でも代謝パターンは類似していると考えられた。各作物中の主要成分は未変化のメタフルミゾン (*E*異性体及び *Z*異性体) であり、10%TRR を超過する代謝物として D が検出された。メタフルミゾン (*E*異性体及び *Z*異性体)、代謝物 C 及び D を分析対象とした作物残留試験の結果、可食部における最高値は、メタフルミゾン (*E*異性体) で 19.0 mg/kg (ほうれんそう)、メタフルミゾン (*Z*異性体) で 34.1 mg/kg (ほうれんそう)、代謝物 C で 0.07 mg/kg (はくさい)、D で 4.62 mg/kg (だいこん葉) であった。魚介類における最大推定残留値は 1.11 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、メタフルミゾン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液(貧血)及び肝臓(小葉中心性肝細胞肥大等)に認められた。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄で肝細胞好塩基性化が認められた。この病変の発現要因は不明であるが、投与群において肝腫瘍等の増殖性変化を伴っていないことから、前がん病変とは関連しない変化と考えられた。また、ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、高用量群の児動物で死産児数増加及び出生率低下、また生存率低下が認められたが、これらは、同群の親動物の全身状態悪化及び授乳行動低下に関連した変化であると考えられた。

神経毒性、発がん性、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。*Z*異性体及び代謝物 C についても、復帰突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験が実施され、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメタフルミゾン (*E*異性体及び *Z*異性体) 及び代謝物 D、魚介類中の暴露評価対象物質をメタフルミゾン (*E*異性体及び *Z*異性体) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 25 に示されている。

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、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 12 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 0.12 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.12 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	12 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 25 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重 /日)	最小毒性量 (mg/kg 体重 /日)	備考
ラット	90日間 亜急性毒 性試験	雄：0、30、60、 300 雌：0、30、60、 300/200	雄：60 雌：60	雄：300 雌：300/200	雄：小葉中心性肝細胞 肥大等 雌：体重増加抑制、摂 餌量減少等
	90日間亜 急性神経 毒性試験	雄：0、12、36、 150、300 雌：0、12、36、 150	雄：36 雌：36	雄：150 雌：150	雄：臨床症状及び死亡 例 雌：体重減少、臨床症 状及び死亡例等 (神経毒性は認められな い)
	2年間 慢性毒性 /発がん性 併合試験	雄：0、30、60、 300 雌：0、30、60、 300/200	雄：30 雌：30	雄：60 雌：60	雄：小葉中心性肝細胞 肥大、肝細胞好塩基 性化 雌：Hb、Ht 及び RBC 減少等 (発がん性は認められな い)
	2世代 繁殖試験	0、12、30、75 (50)	親動物 雌雄：20 児動物 雌雄：20	親動物 雌雄：50 児動物 雌雄：50	親動物：全身状態悪化、 哺育(授乳)行動低下 児動物：死産児数増加、 出生率低下、喰殺数 増加、死亡動物数増 加、生存率減少
	発生毒性 試験	0、15、40、120	母動物：40 胎児：120	母動物：120 胎児：-	母動物：体重増加抑 制、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	18か月間 発がん性 試験	0、100、250、 1,000	雄：250 雌：250	雄：1,000 雌：1,000	雌雄：脾臓褐色色素増 加等 (発がん性は認められな い)
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、100、 300	母動物：100 胎児：100	母動物：300 胎児：300	母動物：全身状態の悪 化、流産等 胎児：発育抑制等 (催奇形性は認められな い)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、6、12、30、 60/40/30	雄：12 雌：12	雄：30 雌：30	雄：MCHC 減少、低色 素性赤血球増加、 T.Bil 増加等 雌：嘔吐、運動失調、 体重増加抑制、体重

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
					及び摂餌量減少等

—：最小毒性量は設定できなかった。

備考：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
C	4-[5-ヒドロキシ-3-オキシ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-5-イル]ベンゾニトリル
D	<i>p</i> -[<i>m</i> -(トリフルオロメチル)フェナシル]ベンゾニトリル
E	<i>p</i> -(トリフルオロメトキシ)アニリン
F	<i>p</i> -シアノ安息香酸
G	2'-[2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(α, α, α -トリフルオロ- <i>m</i> -トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)カルバニロヒドラジド
H	<i>N</i> [4-(トリアフルオロメトキシ)フェニル]ヒドラジンカルボキサミド
I	4-[2-(β -D-グルコピランウロノシルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]ベンゾニトリル
J	2 or 3-(β -D-グルコピランウロノシルオキシ)-4-[2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]ベンゾニトリル
K	1-O-[4-(2-[3-[ジフルオロ(チオ- γ -グルタミルアラニル)メチル]フェニル]-2-オキソエチル)ベンゾイル]- β -D-グルコピランウロン酸
L	<i>N</i> (4-シアノベンゾイル)グリシン
M	5 or 2-アミノ-2 or 5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ヒドロゲンスルファート
N	5 or 2-(ホルミルアミノ)-2 or 5-(トリフルオロメトキシ)フェニル ヒドロゲンスルファート
O	3-オキシ-3-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ]プロピオン酸
P	オキシ[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ]酢酸
Q	2-O-(2-[(2-アミノ-2-カルボキシエチル)チオ](ジフルオロ)メトキシ)-4-ヒドロキシ-5-[(ヒドロキシメチル)アミノ]フェニル)- β -D-グルコピランウロン酸
S	2-O-(2-[(2-アミノ-2-カルボキシエチル)チオ](ジフルオロ)メトキシ)-5-[(ヒドロキシメチル)アミノ]フェニル)- β -D-グルコピランウロン酸
T	2-O-(2-[(2-[4-アミノ-4-カルボキシブタノイル]アミノ)-3-[(カルボキシメチル)アミノ]-3-オキソプロピル)スルファニル](ジフルオロ)メトキシ)-5-[(ヒドロキシメチル)アミノ]フェニル)- β -D-グルコピランウロン酸
U	4-シアノベンズアルデヒド

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
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 (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
AUC	薬物濃度曲線下面積
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
FOB	機能観察総合検査
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	使用量 (g ai/ha)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関						社内分析機関									
					メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (露地) [乾燥子実] H21年度	1	3	1	500sc	<0.04	0.04	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.04	0.05	0.05	<0.018	<0.018		
					0.06	0.06	0.11	0.10	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.05	0.04	0.07	0.06	<0.018	<0.018		
					<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	0.02	0.02	<0.018	<0.018		
					0.06	0.06	0.11	0.10	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.05	0.05	0.09	0.08	<0.018	<0.018		
					0.05	0.05	0.10	0.10	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.05	0.05	0.08	0.08	<0.018	<0.018		
					0.03	0.03	0.06	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.03	0.03	0.05	0.04	<0.018	<0.018		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		
だいず (露地) [乾燥子実] H21年度	1	3	3	120G	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		
さといも (露地) [塊茎] H21年度	1	3	3	415sc	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		
かんしょ (露地)	1	3	3	500sc	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		

試験圃場数		PHI (日)	回数 (回)	使用量 (g ai/ha)	残留値(mg/kg)											
					公的分析機関						社内分析機関					
					メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度 H19年度	1	1	2	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.088	<0.088
					<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.088	<0.088
					<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.088	<0.088
					<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.088	<0.088
					<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.088	<0.088
					<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.088	<0.088
					<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.088	<0.088
だいこん (露地) [根] -H19年度 430	1	1	2	300g*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.088	<0.088
					<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.088	<0.088
					<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.088	<0.088
					<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.088	<0.088
					<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.088	<0.088
					<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.088	<0.088
					<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.088	<0.088
だいこん (つまみ 菜) [茎葉] H21年度	1	8	2	120g	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	
だいこん (間引菜) [茎葉] H21年度	1	14	2	120g	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	
はくさい (露地) [茎葉]	1	3	3	625~ 875g	0.98	0.96	1.48	1.47	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.62	0.83	<0.05	0.11
					1.90	1.88	3.43	3.36	<0.05	<0.05	<0.05	1.22	1.71	<0.05	1.09	
					0.86	0.85	1.46	1.44	<0.05	<0.05	<0.05	0.84	1.30	<0.05	0.23	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度		試験圃 場数		使用量 (g ai/ha)		回数 (回)		PHI (日)		残留値(mg/kg)															
										公的分析機関					社内分析機関										
										メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
										最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
	1	375 ^{SC}	3	1	14.2	14.2	16.1	16.0					0.158	0.158					0.018	0.018					
					5.45	5.16	7.86	7.51					0.158	0.140					0.018	0.018					
					3.37	3.31	5.57	5.52					0.140	0.140					0.018	0.018					
					0.58	0.57	0.95	0.94					0.018	0.018					0.018	0.018					
リンゲン サイ (施設) [茎葉] H21年度	1	450 ^{SC}	3	1	1.29	1.28	1.03	1.02					0.04	0.04					0.90	0.90					
					1.04	1.02	1.02	1.00					0.04	0.04					0.90	1.42					
					0.96	0.92	1.06	1.02					0.07	0.06					1.23	1.32					
					0.32	0.32	0.38	0.36					0.02	0.02					0.41	0.48					
プロッコ リー [花蕾] H19年度	1	425 ^{SC}	3	1	1.62	1.58	1.91	1.86					0.04	0.04					1.50	1.50					
					0.79	0.78	1.71	1.68					0.05	0.05					1.65	1.62					
					0.44	0.44	0.98	0.96					0.04	0.04					0.93	0.92					
					0.12	0.12	0.24	0.23					<0.02	<0.02					0.17	0.25					
プロッコ リー [花蕾] H19年度	1	750 ^{SC}	2	1	3.21	3.16	1.92	1.92					<0.09	<0.09					1.24	1.24					
					1.29	1.28	1.05	1.02					<0.09	<0.09					1.57	1.54					
					0.77	0.77	0.78	0.78					<0.09	<0.09					0.20	0.18					
					1.79	1.76	1.66	1.64					<0.09	<0.09					0.34	0.40					
プロッコ リー [花蕾] H19年度	1	300 ^{G*}	2	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05					<0.09	<0.09					<0.05	<0.05					
					0.65	0.64	0.78	0.78					<0.09	<0.09					0.24	0.27					
					0.73	0.70	0.96	0.94					0.14	0.14					0.32	0.31					
					0.65	0.64	0.78	0.78					0.14	0.13					0.24	0.27					

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度		試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
						公的分析機関						社内分析機関					
						メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
リー [花蕾] H19年度	1	2	3	3		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.088	<0.088
						<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.088	<0.088
						<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.088	<0.088
						<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.088	<0.088
						<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.088	<0.088
						<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.088	<0.088
						<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.05	<0.05	<0.09	<0.09	<0.088	<0.088
レタス (施設) [莖葉] H21、H22 年度	1	3	1	3	1	2.29	2.22	2.42	2.36	0.07	0.07	3.62	4.59	3.98	0.053	0.053	
						1.65	1.62	1.81	1.80	0.10	0.10	0.50	0.73	0.72	<0.018	<0.018	
						0.58	0.58	0.81	0.78	0.09	0.09	0.36	0.50	0.44	<0.018	<0.018	
						1.75	1.71	1.33	1.32	<0.02	<0.02	1.82	1.76	1.15	0.018	0.018	
						1.86	1.83	1.64	1.62	<0.02	<0.02	1.70	1.70	1.26	<0.018	<0.018	
						1.18	1.16	1.52	1.52	0.04	0.04	1.30	1.28	1.22	<0.018	<0.018	
						13.9	13.8	12.4	12.2	0.385	0.385						
サラダ菜 [莖葉] H19年度	1	2	3	7	1	11.9	11.9	7.98	7.97	0.998	0.980						
						6.33	6.32	5.30	5.29	0.158	0.158						
						16.1	16.0	18.7	18.5	0.648	0.630						
						14.3	14.3	18.7	18.7	0.735	0.735						
						11.5	11.4	4.51	4.50	2.01	2.00						
						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018
						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018
しょうが (露地) [塊茎]	1	3	3	7	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018	
						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018	
						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度		残留値(mg/kg)																							
		試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関													
						メタフルミゾン (R-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (R-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C		代謝物 D					
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値						
H21年度	1	500SC	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018					
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018			
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018			
	えだまめ [さや] H21年度	1	500SC	3	1	2.30	2.22	3.00	2.94	0.09	0.08	2.54	2.14	3.02	2.70	0.09	0.08	2.54	2.14	3.02	2.70				
						1.27	1.20	2.32	2.23	0.09	0.08	1.36	1.18	2.43	2.04	0.09	0.08	1.36	1.18	2.43	2.04	0.088	0.070		
						0.48	0.48	0.94	0.93	0.04	0.04	1.06	1.04	1.43	1.40	0.04	0.04	0.67	0.67	1.23	1.22	0.035	0.035	0.035	0.035
						0.39	0.38	0.88	0.86	0.04	0.04	0.67	0.67	1.23	1.22	0.04	0.04	1.64	1.61	2.48	2.45	0.018	0.018	0.018	0.018
H21年度	1	475SC	3	3	0.99	0.99	1.62	1.61	0.02	0.02	0.95	0.95	1.84	1.82	0.02	0.02	0.95	0.95	1.84	1.82	0.018	0.018			
					0.96	0.92	1.70	1.68	0.02	0.02	0.74	0.72	1.66	1.62	0.02	0.02	0.74	0.72	1.66	1.62	0.018	0.018			
					0.64	0.62	1.13	1.12	<0.02	<0.02	0.55	0.54	0.96	0.95	<0.02	<0.02	0.55	0.54	0.96	0.95	<0.018	<0.018			

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度		試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)												
						公的分析機関						社内分析機関						
						メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
ミントマ ト (施設) [果実] H22年度	1	625 ^{sc}	3	1	3	0.91	0.88	0.98	0.94	0.04	0.04	1.31	1.26	1.43	1.40	0.07	0.07	
						0.88	0.86	1.43	1.36	0.07	0.07	0.82	0.82	1.19	1.16	0.12	0.11	
						0.60	0.60	1.06	1.06	0.09	0.09	0.70	0.69	1.10	1.09	0.09	0.07	
	1	623 ^{sc}	3	1	3	3	0.87	0.87	0.83	0.83	0.09	0.07	1.25	1.18	1.27	1.16	0.05	0.05
							0.80	0.77	0.91	0.89	0.09	0.07	0.72	0.68	0.71	0.66	0.05	0.05
							0.43	0.42	0.68	0.68	0.05	0.04	0.62	0.60	0.72	0.71	0.05	0.05
							0.71	0.68	1.15	1.12	<0.02	<0.02	1.13	1.10	1.76	1.66	<0.02	<0.02
なす (施設) [果実] H22年度	1	575 ^{sc}	3	3	3	0.57	0.54	1.15	1.11	<0.02	<0.02	0.70	0.68	1.35	1.28	<0.02	<0.02	
						0.34	0.33	0.76	0.74	<0.02	<0.02	0.22	0.21	0.45	0.42	<0.02	<0.02	
						1.09	1.07	1.21	1.20	<0.02	<0.02	1.47	1.45	1.39	1.38	<0.02	<0.02	
	1	705 ^{sc}	3	3	3	3	0.74	0.72	1.17	1.12	<0.02	<0.02	0.98	0.98	1.43	1.38	<0.02	<0.02
							0.52	0.52	0.91	0.89	<0.02	<0.02	0.75	0.72	1.32	1.24	<0.02	<0.02
							0.26	0.26	0.28	0.28	<0.02	<0.02	0.25	0.24	0.28	0.26	<0.02	<0.02
							0.12	0.11	0.20	0.20	<0.02	<0.02	0.38	0.38	0.40	0.38	<0.02	<0.02
1	705 ^{sc}	3	3	3	3	0.03	0.02	0.06	0.06	<0.02	<0.02	0.07	0.06	0.10	0.09	<0.02	<0.02	
						0.42	0.42	0.27	0.26	<0.02	<0.02	0.86	0.81	0.42	0.39	<0.02	<0.02	
						0.17	0.16	0.18	0.18	<0.02	<0.02	0.43	0.42	0.28	0.28	<0.02	<0.02	
1	705 ^{sc}	3	3	3	3	0.05	0.05	0.09	0.09	<0.02	<0.02	0.11	0.10	0.12	0.11	<0.02	<0.02	
						0.05	0.05	0.09	0.09	<0.02	<0.02	0.11	0.10	0.12	0.11	<0.02	<0.02	
						0.05	0.05	0.09	0.09	<0.02	<0.02	0.11	0.10	0.12	0.11	<0.02	<0.02	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度		試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
						公的分析機関						社内分析機関									
						メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ほうれん そう (施設) [茎葉] H21年度	1	500 ^{SC}		3	1	19.0	18.6	33.4	32.4			0.77	0.77	18.4	17.2	34.1	31.5	0.578	0.543		
						3	3	11.5	11.1	27.6	26.4			0.93	0.92	12.7	12.2	24.4	23.8	0.858	0.840
						3	7	6.73	6.72	17.4	17.2			0.84	0.82	6.9	6.82	15.0	14.2	0.613	0.595
						3	14	2.16	2.12	5.17	5.08			0.33	0.32	2.46	2.41	5.72	5.28	0.298	0.280
えだまめ [さや] H21年度	1	395 ^{SC}		3	1	7.72	7.42	14.8	14.2			0.45	0.45	9.50	8.90	14.8	14.5	0.175	0.175		
						3	3	7.89	7.87	16.4	16.4			0.88	0.88	5.38	5.28	12.0	11.6	0.193	0.193
						3	14	3.46	3.42	6.93	6.79			0.31	0.31	4.28	4.14	9.88	9.78	0.595	0.595
						3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018
えだまめ [さや] H21年度	1	120 ^G		3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		
						3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018
						3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018
						3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018
えだまめ [さや] H21年度	1	120 ^G		3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018		
						3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018
						3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018
						3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.018	<0.018

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)															
					公的分析機関						社内分析機関									
					メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C		代謝物 D		メタフルミゾン (E-異性体)		メタフルミゾン (Z-異性体)		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
らめ (露地) [果実] H23年度	1	833SC	3	1	1.07	1.02	1.52	1.48			0.18	0.18								
					0.76	0.74	1.16	1.13			0.10	0.10								
					0.52	0.52	0.98	0.96			0.09	0.09								
					0.14	0.14	0.28	0.28			0.02	0.02								
					1.98	1.96	1.49	1.49			0.04	0.04								
					1.25	1.22	1.59	1.54			0.05	0.05								
	1	1000SC	3	7	0.91	0.88	1.36	1.32			0.04	0.04								
					0.62	0.60	1.08	1.07			0.05	0.04								
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
いちご (施設) [果実] H23年度	1	120G	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02								

SC:フロアブル剤、G:粒剤

- ・農薬の使用量又は使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、使用量又は PHI に'を付した。
- ・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>

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1kg)		小児(1~6歳) (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1kg)	
		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)
とうもろこし	0.04	4.7	0.19	5.4	0.22	6	0.24	4.3	0.17
大豆	0.18	39	7.02	20.4	3.67	31.3	5.63	46.1	8.30
さといも	0.04	5.2	0.21	1.5	0.06	1.4	0.06	7.6	0.30
かんしょ	0.04	6.8	0.27	6.3	0.25	12.2	0.49	9.8	0.39
だいこん(葉)	21.1	1.7	35.9	0.6	12.7	3.1	65.4	2.8	59.1
だいこん(根)	0.2	33	6.60	11.4	2.28	20.6	4.12	45.7	9.14
はくさい	5.6	17.7	99.1	5.1	28.6	16.6	93.0	21.6	121
キャベツ	3.0	24.1	72.3	11.6	34.8	19	57.0	23.8	71.4
こまつな	28.3	5	142	1.8	50.9	6.4	181	6.4	181
みずな	30.4	2.2	66.9	0.4	12.2	1.4	42.6	2.7	82.1
チンゲンサイ	3.48	1.8	6.26	0.7	2.44	1.8	6.26	1.9	6.61
ブロッコリー	5.2	5.2	27.0	3.3	17.2	5.5	28.6	5.7	29.6
レタス	7.65	9.6	73.4	4.4	33.7	11.4	87.2	9.2	70.4
ねぎ	3.6	9.4	33.8	3.7	13.3	6.8	24.5	10.7	38.5
アスパラガス	0.22	1.7	0.37	0.7	0.15	1	0.22	2.5	0.55
にんじん	0.09	18.8	1.69	14.1	1.27	22.5	2.03	18.7	1.68
トマト	2.73	32.1	87.6	19	51.9	32	87.4	36.6	99.9
ピーマン	2.85	4.8	13.4	2.2	6.27	7.6	21.7	4.9	14.0
なす	1.22	12	14.6	2.1	2.56	10	12.2	17.1	20.9
ほうれんそう	51.8	12.8	663	5.9	305.62	14.2	736	17.4	901
しょうが	0.06	1.5	0.09	0.3	0.02	1.1	0.07	1.7	0.10
えだまめ	3.02	1.7	5.13	1	3.02	0.6	1.81	2.7	8.15
うめ	3.49	1.4	4.89	0.3	1.05	0.6	2.09	1.8	6.28
いちご	0.04	5.4	0.22	7.8	0.31	5.2	0.21	5.9	0.24
魚介類	1.11	93.1	103	39.6	44.0	53.2	59.1	114.8	127
合計			1,470		628		1,520		1,860

- ・残留値は、申請されている使用時期・回数メタフルミゾンのE及びZ異性体及び代謝物Dの平均含量の最大のものを用いた。
- ・「ff」：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照54)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メタフルミゾンの推定摂取量(g/人/日)
- ・妊婦及び高齢者の魚介類のffは国民平均のffを用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたメタフルミゾンの推定摂取量(mg/人/日)
- ・とうもろこし、さといも、かんしょ、だいこん(根)、ごぼう及びいちごについては、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。
- ・レタスはサラダ菜の値を用いた。

<参照>

- 1 農薬抄録メタフルミゾン（殺虫剤）（平成 19 年 10 月 25 日改訂）：日本農薬株式会社、2007 年、一部公表
- 2 ラットにおける吸収、分布、代謝、排泄試験（GLP 対応）：BASF（米国）、2002 年、未公表
- 3 キャベツにおける代謝試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2004 年、未公表
- 4 トマトにおける代謝試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2002 年、未公表
- 5 ワタにおける代謝試験（GLP 対応）：BASF（米国）、2002 年、未公表
- 6 好氣的土壌代謝試験（GLP 対応）：BASF（米国）、2002 年、未公表
- 7 土壌吸着性試験（GLP 対応）：日本農薬株式会社、2004 年、未公表
- 8 加水分解試験/加水分解運命試験（GLP 対応）：BASF（米国）、2004 年、未公表
- 9 水中光分解試験/水中光分解運命試験（GLP 対応）：日本農薬株式会社、2004 年、未公表
- 10 土壌残留試験結果：日本農薬株式会社、2002 年、未公表
- 11 作物残留試験結果：日本農薬株式会社、2006 年、未公表
- 12 後作物残留試験結果：日本農薬株式会社、2005 年、未公表
- 13 生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：環境バイリス研究所、2002 年、未公表
- 14 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：BASF（米国）、2001 年、未公表
- 15 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：BASF（米国）、2001 年、未公表
- 16 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2002 年、未公表
- 17 Z 異性体のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2002 年、未公表
- 18 代謝物 M320123(C)のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2003 年、未公表
- 19 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：BASF（米国）、2001 年、未公表
- 20 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：BASF（米国）、2001 年、未公表
- 21 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：BASF（米国）、2002 年、未公表
- 22 イヌを用いたカプセル投与による 28 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences（米国）、2002 年、未公表
- 23 ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences（米国）、2002 年、未公表
- 24 イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2004 年、未公表
- 25 Z 異性体のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2004 年、未公表
- 26 代謝物 M320123(C) のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2004 年、未公表
- 27 イヌを用いたカプセル投与による 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：BASF（独国）、2004 年、未公表
- 28 ラットを用いた強制経口投与による 24 カ月反復経口投与毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences（米国）、2003 年、未公表
- 29 マウスを用いた強制経口による 18 ヶ月間発がん性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences

- (米国)、2003年、未公表
- 30 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2004年、未公表
 - 31 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2004年、未公表
 - 32 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2004年、未公表
 - 33 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : BioReliance (米国)、2001年、未公表
 - 34 V79細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2002年、未公表
 - 35 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2004年、未公表
 - 36 ラット肝細胞を用いた *in vivo* 不定期DNA合成 (UDS) 試験、2003年、未公表
 - 37 Z異性体の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2004年、未公表
 - 38 代謝物 M320123 (C) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2003年、未公表
 - 39 代謝物 M320123 (C) の V79細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2004年、未公表
 - 40 代謝物 M320123 (C) のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2004年、未公表
 - 41 食品健康影響評価について (平成 18年 2月 27日付け厚生労働省発食安第 0227001号)
 - 42 メタフルミゾンの食品健康評価資料の追加提出 : 日本農薬株式会社、2007年、未公表
 - 43 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 20年 8月 29日付け府食第 927号)
 - 44 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34年厚生省告示 370号) の一部を改正する件 (平成 21年厚生労働省告示第 422号) について
 - 45 農薬抄録メタフルミゾン (殺虫剤) (平成 23年 1月 7日改訂) : 日本農薬株式会社、一部公表
 - 46 メタフルミゾンの作物残留試験成績① : 日本農薬株式会社、2007年、2009年、未公表
 - 47 メタフルミゾンの作物残留試験成績② : 日本農薬株式会社、2008年、2009年、未公表
 - 48 ラットを用いた反復経口投与による脂肪組織への分布試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2004年、未公表
 - 49 ラットを用いた反復経口投与による脂肪組織の代謝物分析 (GLP 対応) : BASF(独国)、2004年、未公表
 - 50 ラットを用いた単回強制経口投与による急性神経毒性試験 (GLP 対応) : BASF(独国)、2003年、未公表
 - 51 ラットを用いた3か月間反復強制経口投与による神経毒性試験 (GLP 対応) : BASF (独国)、2003年、未公表
 - 52 メタフルミゾンの魚介類における最大推定残留値に係る追加資料
 - 53 食品影響評価について (平成 23年 3月 22日付け厚生労働省発食安 0322 第 10号)
 - 54 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)
 - 55 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 24年 2月 16日付け府食第 166号)
 - 56 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34年厚生省告示 370号) の一部を改正する件 (平成 25年 5月 15日付け、厚生労働省告示第 370号) について

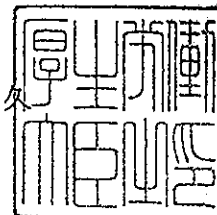
- 57 農薬抄録メタフルミゾン（殺虫剤）（平成 25 年 10 月 3 日改訂）：日本農薬株式会社、一部公表予定
- 58 メタフルミゾンの作物残留試験成績（ねぎ）：日本農薬株式会社、2007 年、未公表
- 59 メタフルミゾンの作物残留試験成績（うめ、ごぼう、にんじん）：日本農薬株式会社、2011 年、未公表
- 60 メタフルミゾンの作物残留試験成績（いちご、アスパラガス）：日本農薬株式会社、2011 年、未公表
- 61 メタフルミゾンの作物残留試験成績（未成熟とうもろこし、アスパラガス、ミニトマト等）：日本農薬株式会社、2007 年～2011 年、未公表
- 62 食品健康影響評価について（平成 26 年 3 月 20 日付、厚生労働省発食安 0320 第 6 号）



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 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 穠山 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 項の規定に基づくメピコートクロリ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。

メピコートクロリド

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

1. 概要

(1) 品目名：メピコートクロリド [Mepiquat chloride (ISO)]

(2) 用途：植物成長調整剤

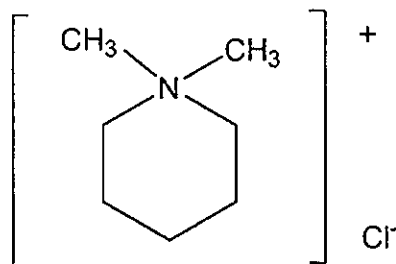
ヘテロ系の植物成長調整剤である。植物体内におけるジベレリンの生合成を阻害することにより成長を抑制すると考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

1,1-Dimethylpiperidinium chloride (IUPAC)

Piperidinium, 1,1-dimethyl-, chloride (1:1) (CAS : No. 24307-26-4)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_7H_{16}ClN$
分子量	149.66
水溶解度	>500 g/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = -3.45$ (20°C、脱イオン水)
	$\log_{10}Pow = -3.20$ (20°C、pH 4)
	$\log_{10}Pow = -3.55$ (20°C、pH 7)
	$\log_{10}Pow = -3.14$ (20°C、pH 10)

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。

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

(1) 国内での使用方法

① 44.0%メピコートクロリド液剤

作物名		使用目的	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メピコートクロリドを含む農薬の総使用回数	
ぶどう (巨峰)	露地栽培	着粒増加 新梢伸長抑制	1000 倍	300 L/10 a	新梢展開葉 7～11 枚時 (開花始期 まで)	2 回以内	散布	2 回以内	
	施設栽培		500～ 800 倍	100～150 L/10 a					
ぶどう (巨峰系 4 倍体品種) [巨峰、ピオーネを除く]									
ぶどう (2 倍体米国系品種)									
ぶどう (3 倍体品種)									
ぶどう (2 倍体欧州系品種) [シャインマスカットを除く]			1000～ 2000 倍	150 L/10 a					満開 10～ 40 日後
ぶどう (ピオーネ)			500～ 800 倍						
ぶどう (シャインマスカット)			1000～ 2000 倍	150 L/10 a					満開 10～ 40 日後
ぶどう (ピオーネ)			500 倍						
ぶどう (テラウエア)	施設栽培		新梢伸長 抑制	800～ 1000 倍					100～150 L/10 a
	露地栽培	1500～ 2000 倍		200～250 L/10 a					

(2) 海外での使用方法

① 28.0%メピコートクロリド液剤 (EU)

作物名	使用目的	使用量	本剤の使用回数	使用時期	使用方法
冬小麦 冬大麦	節間伸長抑制	457.5~610 g ai/ha	1回	止葉節が可視化できる 段階まで、または出穂まで	散布
冬小麦		305~457.5 g ai/ha + 152.5~305 g ai/ha 合計最大使用量 610 g ai/ha	1回 + 1回	止葉節が可視化できる 段階まで+止葉鞘が開く 段階まで	分割 散布
冬大麦				止葉節が可視化できる 段階まで+出穂まで	
ライ小麦		457.5~610 g ai/ha	1回	止葉節が可視化できる 段階まで、または出穂まで	散布
春大麦		305~457.5 g ai/ha			
冬ライ麦		610 g ai/ha		止葉節が可視化できる 段階まで	

ai:active ingredient (有効成分)

② 21.0%メピコートクロリド液剤 (EU)

作物名	使用目的	最大使用量	本剤の使用回数	使用時期	使用方法
冬なたね	伸長抑制	294 g ai/ha	1回	黄色蕾が確認できる 段階まで	散布

③ 9.6%メピコート液剤 (米国)

作物名	使用目的	1回あたりの 最大使用量	年間最大使用量	使用時期	使用方法
綿実	伸長抑制	0.153 lb ai/A	0.307 lb ai/A	収穫 30 日前 まで	散布

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・メピコートクロリド

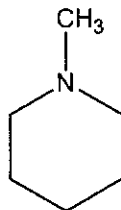
② 分析法の概要

【国内】

試料から 0.5 mol/L 塩酸・メタノール (1 : 3) 混液で抽出し、SCX カラムを用いて精製した後、イオンペア試薬 (ジピクリルアミン) を添加してジクロロメタンに転溶する。塩酸 (濃度不明) で抽出した後、ジエタノールアミン・ヘキサメチルホスホリクトリアミド混合液中で加熱することによりメピコートクロリドを 1-メチルピペリジンに変換する。蒸留して *n*-ヘキサンに捕集し、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ (GC-NPD) 又はアルカリ熱イオン化検出器付きガスクロマトグラフ (GC-FTD) で定量する。

または、試料から、0.5 mol/L 塩酸・メタノール (1 : 3) 混液で抽出し、カルボキシエチルシリル化シリカゲル (CBA) カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

定量限界 : 0.01 ppm



1-メチルピペリジン

【海外】

試料から 2 mol/L 塩酸・メタノール・水 (1 : 6 : 13) 混液で抽出し、アルミナ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。

または、0.5 mol/L 塩酸・メタノール (1 : 3) 混液で抽出し、塩基性として *n*-ヘキサン及びジクロロメタンで洗浄する。ジピクリルアミン複合体としてジクロロメタンに転溶した後、2 mol/L 塩酸で抽出する。ジクロロメタンで洗浄した後、アルミナカラムを用いて精製し、電気伝導度検出器付きイオンクロマトグラフで定量する。

定量限界 : 0.05~0.1 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 1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-2 及び 1-3 を参照。

4. 畜産物への推定残留濃度

(1) 分析の概要

- ① 分析対象の化合物
・メピコートクロリド

② 分析法の概要

試料に2 mol/L塩酸を加え、水・アセトン（1：2）混液に一晩浸漬して抽出する。ジクロロメタンで洗浄した後、1 mol/L水酸化ナトリウム溶液を加えてアルカリ性下ジピクリルアミン含有ジクロロメタンに転溶する。2 mol/L塩酸で抽出し、アルミナカラムで精製した後、電気伝導度検出器付きイオンクロマトグラフで定量する。

定量限界：0.05 ppm

(2) 家畜残留試験（動物飼養試験）

① 乳牛における残留試験

乳牛に対して、メピコートクロリドが飼料中濃度として13.0、65.0及び195.0 ppmに相当する量を含むカプセルを28日間にわたり強制経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるメピコートクロリド濃度を測定した。

表 1. 乳牛の組織中の残留濃度 (ppm)

	13.0 ppm 投与群	65.0 ppm 投与群	195.0 ppm 投与群
筋肉	<0.05 (最大)	0.12 (最大)	0.30 (最大)
	<0.05 (平均)	0.097 (平均)	0.22 (平均)
脂肪	<0.05 (最大)	0.053 (最大)	0.36 (最大)
	<0.05 (平均)	0.051 (平均)	0.16 (平均)
肝臓	0.19 (最大)	0.73 (最大)	1.6 (最大)
	0.14 (平均)	0.63 (平均)	1.3 (平均)
腎臓	0.20 (最大)	1.2 (最大)	2.4 (最大)
	0.15 (平均)	0.93 (平均)	2.2 (平均)
乳	<0.05 (平均)	<0.05 (平均)	0.91 (平均)

上記の結果に関連して、EFSAでは乳牛及び肉牛におけるMDB^{注)}をそれぞれ12.9 ppm及び30.2 ppmと評価している。また、EFSAでは豚のMDBを1.14 ppmと評価している。

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

② 産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対して、メピコートクロリドが飼料中濃度として 1.0、5.0 及び 15.0 ppm となるように 28 日間にわたり強制経口投与し、筋肉、皮膚、脂肪、肝臓及び卵に含まれるメピコートクロリド濃度を測定した（定量限界：0.05 ppm）。結果については表 2 を参照。

表 2. 産卵鶏の組織中の残留濃度 (ppm)

	1.0 ppm 投与群	5.0 ppm 投与群	15.0 ppm 投与群
筋肉	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)
皮膚	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)
脂肪	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)
肝臓	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)
卵	<0.05 (平均)	<0.05 (平均)	0.07 (平均)

上記の結果に関連して、EFSA では産卵鶏における MDB と STMR dietary burden をいずれも 0.83 ppm と評価し、産卵鶏の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び鶏卵における推定最大残留濃度と平均的な残留濃度を分析法としての定量限界を基にいずれも 0.05 mg/kg としている。

(3) 推定残留濃度

牛及び豚について、MDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定最大残留濃度を算出した。表 3-1 及び表 3-2 を参照。

表 3-1. 畜産物中の推定残留濃度；牛 (mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.05	0.05	0.2	0.2	0.05
肉牛	0.07	0.05	0.4	0.5	

表 3-2. 畜産物中推定残留濃度；豚 (mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
豚	0.004	0.004	0.02	0.02

5. 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 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたメピコートクロリ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：30 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 発達神経毒性試験

(期間) 母動物：妊娠 6 日～哺育 10 日

児動物：生後 11～21 日

安全係数：100

ADI：0.3 mg/kg 体重/day

(2) ARfD

無毒性量：30 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 発達神経毒性試験

(期間) 母動物：妊娠 6 日～哺育 10 日

児動物：生後 11～21 日

安全係数：100

ARfD：0.3 mg/kg 体重

6. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてぶどう、綿実等に、EU において穀類、なたね等に、豪州において綿実、畜産物等に、ニュージーランドにおいて穀類に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

メピコートクロリドとする。

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メピコートクロリド（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

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 (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	1.8
幼小児 (1~6 歳)	4.7
妊婦	2.3
高齢者 (65 歳以上)	1.5

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^{注)}。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。

(4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度 (暫定基準) が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

メピコートクロリ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)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
ぶどう (大粒種) (果実)	2	44.0%液剤	500倍希釈 100, 250 L/10 a	1	141	圃場A : <0.05 (#) 注2)
					116	圃場B : 0.09
	2	44.0%液剤	500倍希釈 150 L/10 a	1	100	圃場A : 0.50
					111	圃場B : 0.12
	2	44.0%液剤	500倍希釈 150 L/10 a	2	21, 28, 42, 56	圃場A : 1.42 (2回, 21日)
					21, 28, 41, 55	圃場B : 0.64 (2回, 55日)
	2	44.0%液剤	500倍希釈 150 L/10 a	1	21, 28, 42, 56	圃場A : 2.00 (1回, 42日)
					21, 28, 41, 55	圃場B : 0.51 (1回, 28日)
2	44.0%液剤	500倍希釈 100 L/10 a	1	66, 73, 80	圃場A : 0.42 (1回, 80日)	
				75, 82, 89	圃場B : 0.40 (1回, 75日)	
2	44.0%液剤	500倍希釈 100 L/10 a	2	66, 73, 80	圃場A : 0.84 (2回, 80日)	
				75, 82, 89	圃場B : 0.87 (2回, 75日)	
ぶどう (小粒種) (果実)	2	44.0%液剤	500倍希釈 150 L/10 a	1	104	圃場A : 0.18 (#)
					89	圃場B : 0.39 (#)
	2	44.0%液剤	800倍希釈 150 L/10 a	1	63, 77, 91	圃場A : 0.18 (1回, 63日) 圃場B : 0.84 (1回, 63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。

メピコートクロリド作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
冬小麦 (穀粒)	8	30.5%液剤	737~813 g ai/ha	1	70	圃場A: 0.33
					67	圃場B: 1.67 (#) 注2)
					65	圃場C: 1.10 (#)
					70	圃場D: 0.61 (#)
					65	圃場E: 0.84
					65	圃場F: 1.82 (#)
					73	圃場G: 0.59
					73	圃場H: 0.56
小麦 (穀粒)	8	30.5%液剤	734.9~817.6 g ai/ha	1	59	圃場A: 0.30
					57	圃場B: 0.20
					89	圃場C: 0.23 (#)
					57	圃場D: 0.76
					59	圃場E: 0.75 (#)
					56	圃場F: 1.00 (#)
					59	圃場G: 0.19 (#)
					59	圃場H: 0.58 (#)
大麦 (穀粒)	2	30.5%液剤	446.1, 475.8 g ai/ha (with non-ionic wetter)	1	55	圃場A: 0.64
					57	圃場B: 0.92
	1	30.5%液剤	457.5 g ai/ha (with non-ionic wetter)	1	78	圃場A: 0.29
					55	圃場A: 0.94
	2	30.5%液剤	762.5 g ai/ha	1	57	圃場B: 1.16
					53	圃場A: 0.40
	7	30.5%液剤	756.3~817.6 g ai/ha	1	53	圃場B: 0.13
					55	圃場A: 0.20
					50	圃場B: <0.05
					51	圃場C: 1.26
					49	圃場D: <0.05
					53	圃場E: 1.72
55					圃場F: 0.13	
53					圃場G: 0.76	
4	30.5%液剤	782~824 g ai/ha	1	54	圃場A: 0.09 (#)	
				56	圃場B: 0.39 (#)	
				49	圃場C: 1.04 (#)	
				58	圃場D: 0.53 (#)	

メピコートクロリド作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
なたね (種子)	5	21.0%液剤	294 g ai/ha	2	89	圃場A: 1.88(#)
					82	圃場B: 1.14(#)
					102	圃場C: 1.38(#)
					109	圃場D: 0.97(#)
					108	圃場E: 0.76(#)
	4	21.0%液剤	294 g ai/ha	2	87	圃場A: 0.61(#)
					89	圃場B: 0.47(#)
					79	圃場C: 0.21(#)
					113	圃場D: 0.61(#)
	2	21.0%液剤	294 g ai/ha	2	78	圃場A: 1.3(#)
					83	圃場B: 1.2(#)
	2	21.0%液剤	294 g ai/ha	2	84	圃場A: 1.10(#)
92					圃場B: 1.50(#)	

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。

メピコートクロリド作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
綿実 (種子)	13	4.32%液剤	0.011 lb ai/A +0.055 lb ai/A +0.066 lb ai/A	1+1+1	30	圃場A : 0.86 (#) 注2)
					30	圃場B : 1.40 (#)
					30	圃場C : 0.36 (#)
					33	圃場D : 0.48 (#)
					32	圃場E : 0.27 (#)
					30	圃場F : 1.49 (#)
					30	圃場G : 0.79 (#)
					30	圃場H : 1.66 (#)
					30	圃場I : 0.44 (#)
					30	圃場J : 0.84 (#)
					30	圃場K : 0.44 (#)
					30	圃場L : 0.43 (#)
					30	圃場M : 1.25 (#)

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

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

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		2				
小麦	3	2			3 EU	【0.08-1.82(#)(n=20)(EU)】 【<0.05-1.72(#)(n=18)(EU)】 【EU小麦参照】
大麦	4	2			4 EU	
ライ麦	3	2			3 EU	
とうもろこし		2				
そば		2				
その他の穀類	3	2			3 EU	【EU小麦参照】
すいか		2				
メロン類果実		2				
まくわうり		2				
みかん		2				
なつみかんの果実全体		2				
レモン		2				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		2				
グレープフルーツ		2				
ライム		2				
その他のかんきつ類果実		2				
りんご		2				
日本なし		2				
西洋なし		2				
マルメロ		2				
びわ		2				
もも		2				
ネクタリン		2				
あんず(アブリコットを含む。)		2				
すもも(プルーンを含む。)		2				
うめ		2				
おうとう(チェリーを含む。)		2				
いちご		2				
ラズベリー		2				
ブラックベリー		2				
ブルーベリー		2				
クランベリー		2				
ハuckleベリー		2				
その他のベリー類果実		2				
ぶどう	5	2	○・申			0.51,2.00(\$)
かき		2				
バナナ		2				
キウイ		2				
パパイヤ		2				
アボカド		2				
パイナップル		2				
グアバ		2				
マンゴー		2				
パッションフルーツ		2				
なつめやし		2				
その他の果実		2				
ひまわりの種子		2				
ごまの種子		2				
べにばなの種子		2				
綿実	2	2			2 米国	【0.3-1.6(#)(n=13)(米国)】
なたね	4	2			4 EU	【0.21-1.88(#)(n=13)(EU)】
その他のオイルシード		2				

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
きんなん		2				
くり		2				
ペカン		2				
アーモンド		2				
くるみ		2				
その他のナッツ類		2				
その他のスパイス		2				
牛の筋肉	0.09	0.1		0.09	EU	【推:0.07】
豚の筋肉	0.05	0.1		0.05	EU	【推:0.004】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.09	0.1		0.09	EU	【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.06	0.1		0.06	EU	【推:0.05】
豚の脂肪	0.05	0.1		0.05	EU	【推:0.004】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.06	0.1		0.06	EU	【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.5	0.1		0.5	EU	【推:0.4】
豚の肝臓	0.05	0.1		0.05	EU	【推:0.02】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5	0.1		0.5	EU	【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.8	0.1		0.8	EU	【推:0.5】
豚の腎臓	0.05	0.1		0.05	EU	【推:0.02】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.8	0.1		0.8	EU	【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	0.8	0.1		0.8	EU	【牛の腎臓参照】
豚の食用部分	0.05	0.1		0.05	EU	【豚の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.8	0.1		0.8	EU	【牛の腎臓参照】
乳	0.06	0.05		0.06	EU	【推:0.05】
鶏の筋肉	0.05	0.1		0.05	EU	【推:0.05】
その他の家きんの筋肉	0.05	0.1		0.05	EU	【鶏の筋肉参照】
鶏の脂肪	0.05	0.1		0.05	EU	【推:0.05】
その他の家きんの脂肪	0.05	0.1		0.05	EU	【鶏の脂肪参照】
鶏の肝臓	0.05	0.1		0.05	EU	【推:0.05】
その他の家きんの肝臓	0.05	0.1		0.05	EU	【鶏の肝臓参照】
鶏の腎臓	0.05	0.1		0.05	EU	【推:0.05】
その他の家きんの腎臓	0.05	0.1		0.05	EU	【鶏の腎臓参照】
鶏の食用部分	0.05	0.1		0.05	EU	【鶏の肝臓及び腎臓参照】
その他の家きんの食用部分	0.05	0.1		0.05	EU	【鶏の肝臓及び腎臓参照】
鶏の卵	0.05	0.05		0.05	EU	【推:0.05】
その他の家きんの卵	0.05	0.05		0.05	EU	【鶏の卵参照】

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 「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、申請の範囲内で試験が行われていない。
 (\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

(別紙3)

メピコートクロリド推定摂取量 (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
小麦	3	179.4	132.9	207.0	149.7
大麦	4	21.2	17.6	35.2	17.6
ライ麦	3	0.3	0.3	1.5	0.3
その他の穀類	3	0.6	0.3	0.3	0.9
ぶどう	5	43.5	41.0	101.0	45.0
綿実	2	0.2	0.2	0.2	0.2
なたね	4	23.6	14.8	21.6	18.4
陸棲哺乳類の肉類	0.09	5.2	3.9	5.8	3.7
陸棲哺乳類の食用部分(肉類除く)	0.8	1.1	0.6	3.8	0.7
陸棲哺乳類の乳類	0.06	15.8	19.9	21.9	13.0
家さんの肉類	0.05	1.1	0.8	1.1	0.8
家さんの卵類	0.05	2.1	1.7	2.4	1.9
計		294.1	234.0	401.9	252.2
ADI比 (%)		1.8	4.7	2.3	1.5

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

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。

メピコートクロリド推定摂取量(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 (%)
小麦	小麦	3	○ 0.6	0.8	0
大麦	大麦	4	○ 0.465	0.4	0
	麦茶	4	○ 0.465	0.4	0
ぶどう	ぶどう	5	5	67.4	20

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。

メピコートクロリド推定摂取量(短期) : 幼児(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 (%)
小麦	小麦	3	○ 0.6	1.8	1
大麦	大麦	4	○ 0.465	0.3	0
	麦茶	4	○ 0.465	0.8	0
ぶどう	ぶどう	5	5	153.1	50

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 3年 4月 1日	初回農薬登録
平成17年11月29日	残留農薬基準告示
平成25年11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25年11月24日	農林水産大臣から厚生労働大臣へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ぶどう）
平成28年 7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 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)

メピエートクロリド

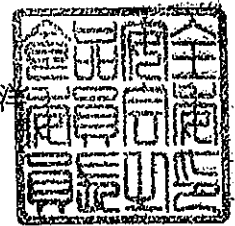
食品名	残留基準値	
	ppm	
小麦	3	
大麦	4	
ライ麦	3	
その他の穀類 ^{注1)}	3	注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。
ぶどう	5	
綿実	2	
なたね	4	
牛の筋肉	0.09	
豚の筋肉	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注2)} の筋肉	0.09	注2)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。
牛の脂肪	0.06	
豚の脂肪	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.06	
牛の肝臓	0.5	
豚の肝臓	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5	
牛の腎臓	0.8	
豚の腎臓	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.8	
牛の食用部分 ^{注3)}	0.8	注3)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
豚の食用部分	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.8	
乳	0.06	
鶏の筋肉	0.05	注4)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
その他の家きん ^{注4)} の筋肉	0.05	
鶏の脂肪	0.05	
その他の家きんの脂肪	0.05	
鶏の肝臓	0.05	
その他の家きんの肝臓	0.05	
鶏の腎臓	0.05	
その他の家きんの腎臓	0.05	
鶏の食用部分	0.05	
その他の家きんの食用部分	0.05	
鶏の卵	0.05	
その他の家きんの卵	0.05	



府食第136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7月11日付け厚生労働省発生食0711第8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メピコートクロリドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添1のとおりです。

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

記

メピコートクロリドの一日摂取許容量を0.3 mg/kg 体重/日、急性参照用量を0.3 mg/kg 体重と設定する。

農薬評価書

メピコートクロリド

2017年3月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	4
○ 要 約	8
I. 評価対象農薬の概要	9
1. 用途	9
2. 有効成分の一般名	9
3. 化学名	9
4. 分子式	9
5. 分子量	9
6. 構造式	9
7. 開発の経緯	9
II. 安全性に係る試験の概要	10
1. 動物体内運命試験	10
(1) ラット①	10
(2) ラット②	10
(3) ラット③	14
(4) 畜産動物（ヤギ及びニワトリ）	16
2. 植物体内運命試験	16
(1) わた	16
(2) ぶどう	17
3. 土壌中運命試験	17
(1) 好氣的土壌中運命試験①	17
(2) 好氣的土壌中運命試験②	17
(3) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験	18
(4) 土壌表面光分解試験	18
(5) 土壌カラムリーチング試験	18
(6) 土壌吸着試験	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（蒸留水）	19
(3) 水中光分解試験（緩衝液）	19
(4) 水中光分解試験（蒸留水/自然水）	19
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
(1) 急性毒性試験	22
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	23
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
10. 亜急性毒性試験	24
(1) 28日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	24
(2) 28日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	25
(3) 28日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	25
(4) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	26
(5) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	26
(6) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ③ (追加試験)	27
(7) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	27
(8) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	28
(9) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	29
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ①	29
(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ② (追加試験)	29
(3) 2年間慢性毒性試験 (ラット)	30
(4) 2年間発がん性試験 (ラット) ①	30
(5) 2年間発がん性試験 (ラット) ②	31
(6) 2年間発がん性試験 (マウス) ①	31
(7) 2年間発がん性試験 (マウス) ②	32
12. 生殖発生毒性試験	32
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	32
(2) 3世代繁殖試験 (ラット)	33
(3) 発生毒性試験 (ラット) ①<参考資料>	34
(4) 発生毒性試験 (ラット) ②	34
(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	35
(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	35
(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ③	35
(8) 発達神経毒性試験 (ラット)	36
13. 遺伝毒性試験	36
14. その他の試験	37
(1) ラット新生児を用いた11日間投与試験	37
(2) <i>In vitro</i> におけるニコチン受容体に対する影響試験	38
(3) <i>In vitro</i> におけるムスカリン受容体に対する親和性試験	38

Ⅲ. 食品健康影響評價	40
▪ 別紙1：代謝物/分解物略称	53
▪ 別紙2：検査値等略称	54
▪ 別紙3：作物残留試験成績	55
▪ 参照	56

<審議の経緯>

- 1991年 4月 1日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2013年 11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（厚生労働省発食安1111第9号）
- 2013年 11月 14日 関係書類の接受（参照2～5）
- 2013年 11月 18日 第494回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 11月 24日 農林水産大臣から厚生労働大臣へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ぶどう）
- 2016年 7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0711第8号）
- 2016年 7月 13日 関係書類の接受（参照6～10）
- 2016年 7月 19日 第615回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年 10月 26日 第58回農薬専門調査会評価第一部会
- 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
上安平浏子	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>

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)	上路雅子	松本清司
西川秋佳* (座長代理)	永田 清	山手丈至**

三枝順三 (座長代理**)	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで ** : 2013年10月1日から

(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
太田敏博

篠原厚子
代田眞理子

増村健一
吉田 充

<第 58 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

赤池昭紀

藤本成明

<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

ヘテロ系植物成長調整剤である「メピコートクロリド」(CAS No. 24307-26-4)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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(わた及びぶどう)、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)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代及び3世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、発達神経毒性(ラット)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、メピコートクロリド投与による影響は、主に体重(増加抑制)、腎臓(遠位尿細管上皮空胞化:イヌ)、一般状態(振戦等)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメピコートクロリド(親化合物のみ)とした。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発達神経毒性試験の30 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0.3 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、メピコートクロリ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に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発達神経毒性試験の30 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0.3 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

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：メピコートクロリド

英名：mepiquat chloride (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：1,1-ジメチルピペリジニウム=クロリド

英名：1,1-dimethylpiperidinium chloride

CAS (No.24307-26-4)

和名：1,1-ジメチルピペリジニウム=クロリド

英名：1,1-dimethylpiperidinium chloride

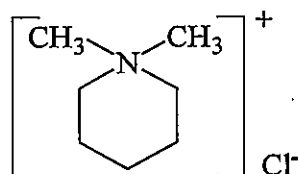
4. 分子式

$C_7H_{16}ClN$

5. 分子量

149.7

6. 構造式



7. 開発の経緯

メピコートクロリドは、1971年にBASF社（ドイツ）により開発されたヘテロ系植物成長調整剤であり、植物体内において主にジベレリンの前駆物質であるゲラニルピロリン酸からコパリルピロリン酸になる酵素反応を阻害し、ジベレリンの生合成を阻害することにより成長を抑制すると考えられている。

日本では1991年に初めて農薬登録された。ポジティブリスト導入制度に伴う暫定基準が設定されており、今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ぶどう）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、メピコートクロリドのジメチルピペリジン環の炭素を¹⁴Cで標識したもの(以下「¹⁴C-メピコートクロリド」という。)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能(質量放射能)からメピコートクロリドの濃度(mg/kg又はµg/g)に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

Wistar ラット(5匹、性別不明)に¹⁴C-メピコートクロリドを25.8 mg/kg 体重/日で7日間反復経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 分布

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表1に示されている。

最終投与4時間後での残留放射能濃度は、主に腎臓、肝臓及び筋肉に認められた。

(参照7)

表1 主要臓器及び組織における残留放射能濃度(µg/g)

試料採取時間	最終投与4時間後
残留放射能濃度	腎臓(1.75)、肝臓(1.27)、筋肉(1.08)、心臓(0.444)、脂肪(0.259)、血液(0.162)

② 代謝

組織、尿及び糞中においては未変化のメピコートクロリドのみが検出され、代謝物は検出されなかった。(参照7)

③ 排泄

尿、糞及び呼気中に、1日当たり投与量の48.0%、37.6%及び0.02%がそれぞれ排泄された。(参照7)

(2) ラット②

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット(一群雌雄各5匹)に¹⁴C-メピコートクロリドを1.2 mg/kg 体重(以下[1.(2)]において「低用量」という。)又は12 mg/kg 体重(以下[1.(2)]において「高用量」という。)で単回経口投与して、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2に示されている。

いずれの投与群においても、投与後の吸収は早く、性差は認められなかった。(参照7)

表 2 薬物動態学的パラメータ

投与量(mg/kg 体重)		1.2		12	
性別		雄	雌	雄	雌
血漿	T _{max} (hr)	0.67	0.67	1	1
	C _{max} (μg/g)	0.207	0.245	2.37	2.17
	T _{1/2} (hr)	0.56	0.60	0.56	0.51
	AUC ₀₋₉₆ (hr · μg/g)	0.599	0.719	5.81	5.31
全血	T _{max} (hr)	0.67	0.67	1	1
	C _{max} (μg/g)	0.155	0.197	1.87	1.82
	T _{1/2} (hr)	0.59	0.65	0.57	0.55
	AUC ₀₋₉₆ (hr · μg/g)	0.542	0.687	5.43	5.08

b. 吸収率

排泄試験[1. (2)④a.]で得られた尿、ケージ洗浄液、組織・臓器及びカーカス¹における残留放射能の合計から、経口投与されたメピコートクロリドの投与後 168 時間の吸収率は、低用量で少なくとも 86.0%、高用量で少なくとも 77.3%と算出された。(参照 7)

② 分布

a. 分布①

SD ラット (雌雄各 5 匹) に¹⁴C-メピコートクロリドを 83.4 mg/kg 体重/日 (雄) 又は 85.5 mg/kg 体重/日 (雌) で 7 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

臓器及び組織での蓄積は認められなかった。(参照 7)

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (μg/g)

性別	最終投与 8 時間後	最終投与 96 時間後
雄	腎臓(1.11)、副腎(0.94)、甲状腺(0.91)、カーカス (0.81)、筋肉(0.78)、肝臓(0.65)、膀胱(0.59)、皮膚(0.51)、心臓(0.44)、脾臓(0.43)、精巣(0.33)、肺(0.26)、脂肪(0.20)、血漿(0.05)、全血(0.05)	筋肉(0.15)、カーカス(0.12)、腎臓(0.06)、精巣(0.05)、皮膚(0.05)、肝臓(0.03)、副腎(0.03)、膀胱(0.03)、甲状腺(0.03)、脂肪(0.02)、心臓(0.02)、肺(0.02)、脾臓(0.02)、脳(0.01)、血漿(ND)、全血(ND)
雌	甲状腺(1.85)、腎臓(1.75)、副腎(1.75)、肝臓(1.61)、心臓(1.44)、肺(1.17)、カーカス(0.88)、筋肉(0.76)、膀胱(0.75)、皮膚(0.67)、脾臓(0.55)、子宮(0.54)、脂肪(0.38)、血漿(0.19)、全血(0.15)	皮膚(0.43)、カーカス(0.11)、腎臓(0.10)、筋肉(0.10)、甲状腺(0.08)、副腎(0.06)、肝臓(0.05)、子宮(0.03)、肺(0.03)、膀胱(0.03)、脂肪(0.02)、脾臓(0.02)、全血(0.02)、脳(0.01)、血漿(ND)

ND : 検出されず

¹ 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。)

b. 分布② (全身オートラジオグラフィー)

SD ラット (雄 1 匹) に ^{14}C -メピコートクロリドを 8.32 mg/kg 体重/日で単回経口投与又は SD ラット (雌雄各 5 匹) に ^{14}C -メピコートクロリドを 81.3 mg/kg 体重 (雄) 若しくは 85.8 mg/kg 体重/日 (雌) で 7 日間反復経口投与して、全身オートラジオグラフィーによる体内分布試験が実施された。

メピコートクロリドは投与後速やかに体内に分布し、放射能は主に肝臓、腎臓及び唾液腺に認められた。最終投与 48 時間後までに放射能はほとんど検出されなくなった。(参照 7)

③ 代謝

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

尿、糞及び胆汁中とも未変化のメピコートクロリドのみが検出され、代謝物は検出されなかった。

メピコートクロリドは、ラット体内において代謝を受けないと考えられた。(参照 7)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄 5 匹) に ^{14}C -メピコートクロリドを低用量若しくは高用量で単回経口投与若しくは単回静脈投与、又は低用量で非標識体を 14 日間反復経口投与後、 ^{14}C -メピコートクロリドを単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率並びに組織・臓器及びカーカス中残存率は、表 4 に示されている。

投与後 168 時間で 89.1%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。尿中への排泄は速やかであり、排泄パターンに、投与量、投与方法及び性別による差は認められなかった。(参照 7)

表4 投与後168時間^aの尿及び糞中排泄率並びに
組織・臓器及びカーカス中残存率(%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口		単回静脈			
	1.2		12		1.2		1.2		12	
投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)										
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	82.7	79.8	74.2	82.0	87.9	81.3	93.8	90.1	94.6	88.7
糞	15.0	10.6	14.7	13.3	8.16	8.74	2.36	4.12	1.85	5.85
ケージ洗液	3.24	7.71	3.09	2.30	2.21	7.13	2.11	3.29	4.26	6.54
組織・臓器及びカーカス*	0.05	0.16	0.04	0.10	0.08	0.08	0.07	0.16	0.11	0.28
合計	101	98.3	92.0	97.7	98.4	97.3	98.3	97.7	101	101

*: 消化管内容物を含む。

^a: 反復経口投与群では、最終投与後168時間

b. 呼気中排泄

SDラット(雄2匹)に¹⁴C-メピコートクロリドを高用量で単回経口投与して、呼気中排泄試験が実施された。

投与後48時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表5に示されている。投与後48時間に呼気中に0.20%TARが排泄された。(参照7)

表5 投与後48時間の尿、糞及び呼気中排泄率(%TAR)

試料	排泄率
尿	52.8
糞	48.9
呼気(¹⁴ C-揮発成分)	0.20
合計	102

c. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入したSDラット(一群雌雄3匹)に¹⁴C-メピコートクロリド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24時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は、表6に示されている。

性別又は投与量にかかわらず、排泄は速やかで、投与後24時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は低用量投与群で58.8%TAR~63.9%TAR、高用量投与群で54.5%TAR~59.9%TARであった。

投与後24時間の胆汁中排泄率は、低用量投与群で0.27%TAR~0.31%TAR、高用量投与群で0.23%TAR~0.24%TARであった。(参照7)

表6 投与後24時間の尿、糞及び胆汁中排泄率(%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	1.2		12	
	雄	雌	雄	雌
尿	52.6	44.4	43.5	47.4
糞	11.0	14.1	10.8	12.3
消化管	9.24	17.7	9.39	2.16
胆汁	0.27	0.31	0.24	0.23
カーカス	4.61	4.09	5.36	7.07
合計	77.7	80.6	69.3	69.2

(3) ラット③

SD ラット (一群雌雄各 8 匹) に ^{14}C -メピコートクロリドを 1.25 mg/kg 体重又は 12.1 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 分布

投与 40 分後及び 24 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

いずれの投与群においても、臓器・組織中の放射能は速やかに減衰した。雌雄とも投与 40 分後では腎臓及び肝臓で残留放射能濃度が高かった。(参照 7)

表 7 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	投与 40 分後	投与 24 時間後
1.25 mg/kg 体重	雄	腎臓(5.81)、肝臓(3.47)、甲状腺(2.60)、肺(1.72)、心臓(1.70)、下垂体(1.52)、副腎(1.18)、カーカス(0.665)、骨髓(0.427)、膵臓(0.414)、骨(0.343)、血漿(0.333)、脾臓(0.311)、全血(0.252)	下垂体(0.059)、筋肉(0.036)、カーカス(0.032)、腎臓(0.025)、精巣(0.012)、副腎(0.011)、肝臓(0.010)、骨髓(0.006)、骨(0.005)、肺(0.005)、甲状腺(0.005)、心臓(0.004)、脾臓(0.003)、膵臓(0.003)、脂肪(0.002)、血漿(0.001)、全血(0.001)
	雌	腎臓(1.82)、肝臓(1.57)、肺(0.934)、甲状腺(0.753)、副腎(0.609)、心臓(0.532)、卵巣(0.451)、下垂体(0.217)、カーカス(0.194)、血漿(0.173)、骨髓(0.156)、脾臓(0.125)、子宮(0.124)、全血(0.121)	筋肉(0.027)、カーカス(0.025)、下垂体(0.011)、腎臓(0.007)、骨(0.006)、骨髓(0.006)、副腎(0.006)、肝臓(0.005)、甲状腺(0.004)、心臓(0.003)、肺(0.003)、卵巣(0.003)、脾臓(0.002)、子宮(0.001)、膵臓(0.001)、全血(0.001)、血漿(0.000)
12.1 mg/kg 体重	雄	腎臓(26.2)、肝臓(21.6)、副腎(5.42)、下垂体(5.07)、甲状腺(4.54)、心臓(3.01)、肺(2.97)、血漿(1.70)、膵臓(1.60)、骨髓(1.52)、全血(1.17)	下垂体(0.381)、筋肉(0.306)、カーカス(0.272)、腎臓(0.150)、精巣(0.111)、副腎(0.102)、肝臓(0.082)、骨(0.056)、骨髓(0.046)、甲状腺(0.046)、心臓(0.033)、肺(0.032)、脾臓(0.020)、膵臓(0.020)、脂肪(0.012)、血漿(0.012)、全血(0.007)
	雌	肝臓(14.2)、腎臓(13.8)、心臓(6.23)、骨髓(5.02)、副腎(4.70)、甲状腺(4.19)、卵巣(4.05)、肺(3.55)、下垂体(2.70)、子宮(1.99)、血漿(1.87)、膵臓(1.62)、脾臓(1.36)、全血(1.35)	筋肉(0.215)、カーカス(0.199)、副腎(0.125)、下垂体(0.098)、腎臓(0.066)、心臓(0.030)、甲状腺(0.029)、卵巣(0.028)、骨(0.027)、骨髓(0.025)、肺(0.025)、子宮(0.018)、脾臓(0.017)、膵臓(0.014)、血漿(0.007)、全血(0.005)

② 代謝

投与 40 分後の肝臓及び腎臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。腎臓及び肝臓における代謝物は、表 8 に示されている。

肝臓、腎臓とも未変化のメピコートクロリドのみが検出され、代謝物は検出されなかった。(参照 7)

表 8 腎臓及び肝臓における代謝物(%TAR)

試料	投与量 (mg/kg 体重)	1.25		12.1	
	性別	雄	雌	雄	雌
腎臓	抽出性放射能	10.5	5.53	7.24	4.98
	メピコートクロリド	10.2 (96.9)	4.83 (87.3)	6.57 (90.8)	4.78 (96.0)
肝臓	抽出性放射能	4.00	1.39	1.82	1.04
	メピコートクロリド	3.85 (96.3)	1.40 (101)	1.79 (98.5)	0.97 (93.3)

()内は%TRR

(4) 畜産動物 (ヤギ及びニワトリ)

泌乳ヤギ (系統不明) に ^{14}C -メピコートクロリドを約 20 mg/kg 体重で投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能は、尿及び糞中に 76%TAR 排泄され、消化管に 22%TAR、組織に 2%TAR、乳に 0.1%TAR 未満認められた。

主な成分として、未変化のメピコートクロリドが組織で 78%TRR~94%TRR 及び乳汁で 44%TRR 認められた。代謝物として、B が肝臓で 6.9 $\mu\text{g/g}$ 、C が腎臓で 0.5 $\mu\text{g/g}$ 認められたほかは、いずれも 0.1 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。

産卵鶏 (系統不明) に ^{14}C -メピコートクロリドを約 20 mg/kg 体重で投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能は、排泄物中に約 90%TAR 認められ、卵及び組織ではいずれも 0.1%TAR 未満であった。腎臓 (2.8 $\mu\text{g/g}$)、肝臓 (1.3 $\mu\text{g/g}$)、卵 (1.3 $\mu\text{g/g}$) で比較的高く、脂肪及び皮膚 (0.8 $\mu\text{g/g}$) 並びに筋肉 (0.3 $\mu\text{g/g}$) で比較的低かった。

主な成分として、未変化のメピコートクロリドが、排泄物、卵及び組織で 70%TRR~99%TRR 認められた。代謝物として、C が皮膚及び筋肉で 9%TRR 認められたほか、数種類の代謝物が認められたが、僅かであり同定は行われなかった。

畜産動物で認められた代謝物 B、C 及び D は、ラットでは認められなかったが、代謝物 C 及び D は 10%TRR (0.51 $\mu\text{g/g}$) 未満であった。一方、代謝物 B は泌乳ヤギの肝臓において 40%TRR (6.9 $\mu\text{g/g}$) 認められた。(参照 9)

2. 植物体内運命試験

(1) わた

わた (品種: 不明) の開花開始 1 週間後に、 ^{14}C -メピコートクロリドを約 74 g ai/ha の用量で噴霧処理し、処理 0、1、14 及び 80 日後に植物体を採取して、植物体内運命試験が実施された。

茎葉における残留放射能濃度は、処理直後で 4.74 mg/kg、処理 1 日後で 4.09 mg/kg、処理 14 日後で 4.48 mg/kg であった。処理 80 日後の残留放射能濃度は、

茎葉で 3.47 mg/kg、種子で 3.58 mg/kg、リントで 0.11 mg/kg 及び根部で 0.58 mg/kg であり、メピコートクロリドはほとんど消失しなかった。

生育中及び最終収穫時の茎葉並びに種子においても、未変化のメピコートクロリドのみが検出された。(参照 7)

(2) ぶどう

ぶどう (品種 : Muscadine) に、 ^{14}C -メピコートクロリドを 1,120 g ai/ha の用量で開花期から 28 日間隔で 2 回処理し、2 回目処理 98 日後に果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

果実中の残留放射能濃度は 1.06 mg/kg であり、未変化のメピコートクロリドのみが検出された。(参照 7)

メピコートクロリドは、植物体内において代謝を受けないと考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

砂質壤土(ドイツ)に ^{14}C -メピコートクロリドを 0.08 mg/kg 土壌若しくは 1 mg/kg 土壌となるように混和し、好氣的条件下、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ で最長 210 日間インキュベート又は埴壤土(ドイツ)に 0.1 mg/kg 土壌となるように混和して、好氣的条件下、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で 60 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。

砂質壤土及び埴壤土において、土壌中の残留放射能は処理 30 日後には 34%TAR ~ 38%TAR に減少し、処理 60 日後には 26%TAR ~ 32%TAR に減少した。土壌抽出液には未変化のメピコートクロリドのみが認められ、処理 30 日後には 8%TAR ~ 16%TAR、処理 60 日後には 6%TAR ~ 9%TAR であった。処理直後から $^{14}\text{CO}_2$ が発生し、処理後 30 日までに 70%TAR に達した。

1 mg/kg 土壌で処理した砂質壤土における処理 210 日後の抽出残渣は 13%TAR であり、土壌に処理されたメピコートクロリドは速やかに CO_2 に分解すると考えられた。(参照 7)

(2) 好氣的土壌中運命試験②

壤質砂土(米国)に ^{14}C -メピコートクロリドを 0.265 mg/kg 土壌となるように添加し、好氣的条件下、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の暗所で 30 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。

土壌抽出液中の残留放射能は、試験開始直後の 89.2%TAR (0.236 mg/kg) から、試験終了時には 23.8%TAR (0.063 mg/kg) に減少した。

土壌抽出液中には主に未変化のメピコートクロリドが認められ、試験終了時には 10.4%TAR (0.028 mg/kg) 検出された。 $^{14}\text{CO}_2$ が処理後 30 日に 69.2%TAR 認められたほかに、分解物 B が最大 1.57%TAR (0.004 mg/kg) 認められた。

メピコートクロリドの半減期は、4.2日と推定された。(参照7)

(3) 好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命試験

壤質砂土(ドイツ)に、 ^{14}C -メピコートクロリドを1.1 mg/kg 乾土となるように添加し、好氣的条件下又は約1 cm 湛水し、窒素通気して暗所下、 $20\pm 1^\circ\text{C}$ で60日間インキュベートして好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。また、好氣的条件下において滅菌区が設けられた。

好氣的条件下において、残留放射能は処理60日後には43% TARに減少した一方、嫌氣的湛水土壌及び滅菌土壌においては、残留放射能の減少は認められなかった。土壌抽出物には、未変化のメピコートクロリドのみが認められた。(参照7)

(4) 土壌表面光分解試験

壤質砂土(ドイツ)に ^{14}C -メピコートクロリドを1 mg/kg 土壌となるように添加し、 25°C 以下、水銀ランプ(土壌表面で40,000 lx)で31日間照射して、土壌表面光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。

未変化のメピコートクロリドは、照射31日後でも減少せず、メピコートクロリドは土壌表面上で光分解しないと考えられた。(参照7)

(5) 土壌カラムリーチング試験

砂土、壤質砂土、砂壤土及び壤土(いずれもドイツ)をカラムに充填し、メピコートクロリドを375 g ai/haの用量で添加し、降雨200 mm相当の脱イオン水を加え、 $22\sim 26^\circ\text{C}$ 、流速約0.1~0.2 mL/分で溶出し、溶脱水を採取して、土壌カラムリーチング試験が実施された。

溶脱水中にメピコートクロリドは認められなかった。(参照7)

(6) 土壌吸着試験

4種類の国内土壌[埴壤土(北海道)、軽埴土(石川)、砂質埴壤土(愛知)及び砂土(宮崎)]を用いた土壌吸着試験が実施された。

各土壌における吸着係数は表9に示されている。(参照7)

表9 各土壌における吸着係数

供試土壌	K_{ads_F}	$K_{\text{ads}_{\text{Foc}}}$
埴壤土	1.71	67
軽埴土	47.8	4,690
砂質埴壤土	5.49	722
砂土	1.69	113

K_{ads_F} : Freundlichの吸着係数

$K_{\text{ads}_{\text{Foc}}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 3 (フタル酸緩衝液)、pH 5 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (トリス緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、¹⁴C-メピコートクロリドを 10 mg/L となるように添加し、25±1°Cの暗所で 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

いずれの pH においても、メピコートクロリドの分解は認められず、pH 3~9 の緩衝液中で、メピコートクロリドは加水分解しないと考えられた。(参照 7)

(2) 水中光分解試験 (蒸留水)

光増感剤としてアセトンを追加した蒸留水に、¹⁴C-メピコートクロリドを 1.37 mg/L となるように添加し、20±2°Cで、31 日間高圧水銀灯 (光強度: 47 W/m²、測定波長: 200~600 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

試験期間中にメピコートクロリドの分解は認められず、メピコートクロリドは本試験条件下で安定であると考えられた。(参照 7)

(3) 水中光分解試験 (緩衝液)

pH 7 のトリス緩衝液に ¹⁴C-メピコートクロリドを 20 mg/L となるよう添加、又は光増感剤としてアセトンを追加した pH 7 のリン酸緩衝液に ¹⁴C-メピコートクロリドを 10 mg/L となるように添加し、25±1°Cで、最長 24 日間キセノン光 (光強度: 519 W/m²、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。暗所対照区が設定された。

各抽出画分における放射能の合計は、試験期間を通じて増感剤無添加区で 97.7% TAR 以上、増感剤添加区で 94.0% TAR 以上であり、メピコートクロリド以外の分解物はいずれの試験区においても検出されなかった。

メピコートクロリドの水中光分解はほとんどなく、安定であると考えられた。(参照 7)

(4) 水中光分解試験 (蒸留水/自然水)

滅菌蒸留水及び滅菌自然水 (神奈川) に ¹⁴C-メピコートクロリドを 1.0 mg/L となるように添加し、23~25°Cで、120 時間キセノンランプ (光強度: 605 W/m²、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。

滅菌蒸留水及び滅菌自然水中のメピコートクロリドは、試験期間を通じて光照射により分解せず安定であった。(参照 7)

5. 土壌残留試験

沖積土・砂土 (秋田) 及び火山灰土・埴土 (長野) を用いて、メピコートクロリド

を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器及びほ場）が実施された。結果は表 10 に示されている。（参照 7）

表 10 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期(日)
容器内	1.84 mg/kg 乾土	沖積土・砂土	約 19
		火山灰土・埴土	約 11
ほ場	1,320 g ai/ha	沖積土・砂土	約 17
	1,760 g ai/ha	火山灰土・埴土	約 18

*：容器内試験では純品、ほ場試験では 44%液剤を使用

6. 作物残留試験

ぶどうを用いてメピコートクロリド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。

メピコートクロリドの最大残留値は、最終散布 42 日後に収穫されたぶどう（果実）の 2.05 mg/kg であった。（参照 7、8）

7. 一般薬理試験

メピコートクロリド（原体）のラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 11 に示されている。（参照 7）

表 11 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ddY マウス	雄 3 125、250、 500 (経口)	125	250	500 mg/kg 体重：痙攣、 筋緊張低下 (投与 15 分 後) 250 mg/kg 体重以上：発 声、運動性低下、挙尾、 振戦、姿勢異常、運動失 調、眼裂低下、排尿回数 増加、体温低下、呼吸低 下等 (投与 5 分後以降) 500 mg/kg 体重で全例 死亡 (投与 15~20 分後)
		NZW ウサギ	雄 3 5、15、45 (静脈内)	—	5	45 mg/kg 体重：筋緊張 低下、刺激に対する反応 消失 15 mg/kg 体重以上：自 発運動低下、運動失調、 流涎等 5 mg/kg 体重以上：瞳孔 散大、呼吸数減少 45 mg/kg 体重で死亡例 (投与 5 分後)
呼吸・循環系	呼吸・血圧・ 心拍数 (麻醉下)	NZW ウサギ	雄 6 0.04、0.2、1 (静脈内)	0.04	0.2	0.2 mg/kg 体重以上：血 圧及び心拍数低下 1 mg/kg 体重：呼吸浅薄
自律神経系	摘出回腸 (直接作用)	Hartley モルモット	雄 5 10^{-7} ~ 3×10^{-2} g/mL (<i>in vitro</i>)	3×10^{-7} g/mL	10^{-6} g/mL	10^{-6} g/mL 以上：濃度依 存的に収縮
血液系	血液凝固 作用	Wistar ラット	雄 5~6 0.3、10、30 (腹腔内)	30	—	影響なし
	溶血作用	NZW ウサギ	雄 1 0.2、0.6、2.0 mg/mL (<i>in vitro</i>)	2.0 mg/mL	—	影響なし

溶媒：経口投与；蒸留水、静脈内及び腹腔内投与；生理食塩水
—：最大無作用量又は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

メピコートクロリド原体又は工業用原液²を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 7)

表 12 急性毒性試験結果概要 (原体又は工業用原液)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	約 464	約 464	雌雄：100、200、464、1,470、2,150 mg/kg 体重 2,150 mg/kg 体重：雄；腹臥位 (投与 1 時間後) 1,470 mg/kg 体重以上：雌雄；チアノーゼ、雌； 攣縮 464 mg/kg 体重以上：雌雄；一般状態の悪化、 呼吸困難、無気力、歩行異常、自咬、雄；攣縮 (投与直後～投与 1 時間後) 雌雄：464 mg/kg 体重以上で死亡例
	NMRI マウス 雌雄各 5 匹	780	780	雌雄：100、200、464、1,470、2,150 mg/kg 体重 2,150 mg/kg 体重：雌；側臥位及び間代性痙攣 (投与直後)、振戦及び立毛 (投与 2～4 時間 後)、体重増加抑制 1,470 mg/kg 以上：雌雄；腹臥位、攣縮、脱水 症状 (投与直後～投与 4 時間後)、雄；間代性 痙攣 (投与直後) 464 mg/kg 体重以上：雌雄；一般状態の悪化、 呼吸困難、無気力、歩行異常 (投与直後～投与 4 時間後) 464 mg/kg 体重：雄；側臥位 (投与直後) 雌雄：464 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮 ^b	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^c	SD ラット 雌雄各 10 匹 (7 時間暴露)	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：0.78、3.11、3.15 mg/L 雌雄：水様又は赤色の涙及び鼻汁、閉眼、異常 呼吸、震え、無気力、粗毛等
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 (4 時間暴露)	>3.2	>3.2	雄：3.15 mg/L で死亡例 雌：3.11 mg/L 以上で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 (4 時間暴露)	>4.89	約 4.89	雌雄：2.59、4.89 mg/L 雌雄：暴露中で不規則呼吸、呼吸亢進、間欠呼 吸、眼瞼閉鎖、喘ぎ呼吸、逃避行動、暴露後で 呼吸亢進、間欠呼吸、呼吸音、腹臥姿勢、躊り

² 水分を蒸発させ原体とする前の段階のものを「工業用原液」という (以下同じ。)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
				姿勢、強直性間代性痙攣、粗毛等 雌雄：4.89 mg/L で死亡例

a: 検体は工業用原液を用いて、各濃度の水溶液を 10 mL/kg 体重の用量を投与した。

b: 検体は工業用原液を用いて、24 時間閉塞した。

c: SD ラットを用いた試験では原体を、Wistar ラットを用いた試験では工業用原液を、それぞれ鼻部暴露した。

代謝物 B を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 7)

表 13 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
			雌	
代謝物 B ^a	経口 ^b	Wistar ラット 雌 3 匹	>464	464 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし

a: メピコートクロリドの 4-ヒドロキシ体が使用された。

b: 溶媒は 0.5%CMC 水溶液

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (工業用原液: 0、58、174 及び 697 mg/kg 体重、溶媒: 再蒸留水) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

認められた臨床症状は、投与後 7 日以内に回復し、病理組織学的検査において神経組織に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、697 mg/kg 体重投与群の雌雄で自発運動量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 174 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 7)

表 14 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
697 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1例） ・立毛（一般状態、投与1～3日後） ・無抵抗、立毛（FOB）、姿勢異常、眼瞼閉鎖、呼吸異常、振戦、歩行障害、活動低下、瞳孔反射低下（投与2時間後） ・立ち上がり回数減少（投与2時間後） ・体重増加抑制（投与7日後） ・自発運動量減少（投与3.5時間後） 	<ul style="list-style-type: none"> ・無抵抗、姿勢異常、眼瞼閉鎖、呼吸異常、振戦、歩行障害、活動低下、瞳孔反射低下（投与2時間後） ・立ち上がり回数減少（投与2時間後） ・自発運動量減少（投与3.5時間後）
174 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いたメピコートクロリド原体による眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施され、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Pirbright White モルモットを用いたメピコートクロリド原体による皮膚感作性試験（Draize 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 7）

10. 亜急性毒性試験

(1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,000、2,500 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。また、回復群（一群雌雄各 10 匹、原体：0 及び 10,000 ppm 混餌投与）を設け、投与終了後 28 日間観察した。

表 15 28日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	27.0	109	268	1,060
	雌	28.3	109	280	1,000

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,500 ppm（雄：268 mg/kg 体重/日、雌：280 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7）

表 16 28日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・鎮静（投与 5～8 日以降） ・軟便（投与 2～3 週以降） ・毛繕い行動の消失（投与 2～3 週以降） ・体重増加抑制（投与 0～28 日間の累計）及び摂餌量減少 ・血清ヨウ素減少 ・胃上皮細胞層乳頭状増殖、慢性炎症、水腫及び出血性びらん 	<ul style="list-style-type: none"> ・鎮静（投与 5～8 日以降） ・軟便（投与 2～3 週以降） ・毛繕い行動の消失（投与 2～3 週以降） ・体重増加抑制（投与 0～28 日間の累計）及び摂餌量減少 ・血清ヨウ素減少 ・胃上皮細胞層出血性びらん
2,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 28日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（工業用原液：0、500、2,000 及び 8,000 ppm、平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 28日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	44	175	633
	雌	48	191	688

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、8,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm（雄：175 mg/kg 体重/日、雌：191 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7）

表 18 28日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少[§]（投与 7 日以降） ・Glu、TP、Alb、Glob 及び TG 減少 ・T.Chol 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少[§]（投与 7 日以降）
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。

(3) 28日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料³⁾＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌（工業用原液：0、6,000 及び 12,000 ppm、平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施され

³⁾ 2 用量で実施された試験のため参考資料とした。

た。

表 19 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 ^a (mg/kg 体重/日)	雌雄	185	308

^a：雌雄の平均値

本試験において、12,000 ppm 投与群の雌で死亡（1例、投与1日後）が、6,000 ppm 投与群の雌雄で流涎（投与2時間後）が認められた。（参照7）

（4）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.2	27.6	91.8	276
	雌	8.9	26.7	91.2	279

本試験において、3,000 ppm 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 1,000 ppm（雄：91.8 mg/kg 体重/日、雌：91.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照7）

（5）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（工業用原液：0、145、579、2,320 及び 4,630 ppm、平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		145 ppm	579 ppm	2,320 ppm	4,630 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10	40	163	319
	雌	12	47	188	372

本試験において、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、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 4,630 ppm（雄：319 mg/kg 体重/日、雌：372 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照7）

(6) 90日間亜急性毒性試験（ラット）③（追加試験）

90日間亜急性毒性試験（ラット）② [10. (5)] において明確な毒性を示す用量を決定できなかったため、追加試験としてWistarラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（工業用原液：0及び12,000 ppm、平均検体摂取量は表22参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表22 90日間亜急性毒性試験（ラット）③の平均検体摂取量

投与群		12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	826
	雌	951

各投与群で認められた毒性所見は表23に示されている。

本試験において、12,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも12,000 ppm未満（雄：826 mg/kg体重/日未満、雌：951 mg/kg体重/日未満）であると考えられた。（参照7）

表23 90日間亜急性毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与7日以降） ・摂餌量減少[§]（投与7日以降） ・腹臥位、側臥位、振戦、不安定歩行、よろめき歩行、神経過敏（一般状態、投与2週以降） ・振戦、運動失調、姿勢異常、呼吸異常、視覚性置き直し反応異常（神経系機能検査） ・前肢及び後肢握力低下 ・PTT延長 ・血中リン及びT.Bil増加 ・Glu、TP、Alb、Glob及びTG減少 ・尿沈査（三リン酸結晶）増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与7日以降） ・摂餌量減少[§]（投与7日以降） ・腹臥位、運動失調、振戦、不安定歩行、よろめき歩行、神経過敏（一般状態、投与2週以降） ・振戦、瞳孔径異常、運動失調、姿勢異常、呼吸異常、瞳孔反応異常（神経系機能検査） ・前肢及び後肢握力低下 ・TP、Alb及びGlob減少 ・尿中窒素及び亜硝酸塩増加

[§]：有意差検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験②及び③ [10. (5) 及び(6)] の総合評価として、無毒性量は、雌雄とも4,630 ppm（雄：319 mg/kg体重/日、雌：372 mg/kg体重/日）であると考えられた。

(7) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F1マウス（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（工業用原液：0、300、900、2,700及び8,100 ppm、平均検体摂取量は表24参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	900 ppm	2,700 ppm	8,100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	60	166	526	1,730
	雌	83	265	705	2,420

本試験において、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、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,100 ppm（雄：1,730 mg/kg 体重/日、雌：2,420 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7）

(8) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 ^a (mg/kg 体重/日)	雌雄	3.3	9.8	32.4	95.3

^a：雌雄の平均値

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、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (32.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 7）

表 26 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
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・鎮静（投与 20 分以降） ・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・RBC*、Hb* 及び Ht* 減少 ・Ret* 増加^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・鎮静（投与 20 分以降） ・体重減少（投与 1 週以降） ・RBC*、Hb* 及び Ht* 減少 ・Ret* 増加^a
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：統計学有意差は認められないが、検体投与による影響と考えられた。

*：雌雄平均の値で評価

(9) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（工業用原液：0、943、3,770 及び 7,540 ppm、平均検体摂取量は表 27 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 27 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		943 ppm	3,770 ppm	7,540 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	65.6	259	517
	雌	79.4	367	617

本試験において、7,540 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少（いずれも投与 1 週以降）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3,770 ppm（雄：259 mg/kg 体重/日、雌：367 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 7）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、200、600 及び 1,800 ppm、平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 28 1 年間慢性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	600 ppm	1,800 ppm
平均検体摂取量 ^a (mg/kg 体重/日)	雌雄	6.3	19.9	58.4

^a：雌雄の平均値

本試験において、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、雌雄とも本試験の最高用量 1,800 ppm（58.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7）

(2) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）②（追加試験）

1 年間慢性毒性試験（イヌ）① [11. (1)] において明確な毒性徴候を示す用量を設定できなかったため、追加試験としてビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 6,000 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）②の平均検体摂取量

投与群		6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	166
	雌	173

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、6,000 ppm 投与群の雌雄で流涎等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 6,000 ppm 未満（雄：166 mg/kg 体重/日未満、雌：173 mg/kg 体重/日

未満) であると考えられた。(参照 7)

表 30 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 (投与 2 時間以降) ・ALP 増加 ・腎遠位尿細管上皮空胞化^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 (投与 2 時間以降) ・MCV、MCH 及び Ret 増加 ・Glu 増加 ・腎遠位尿細管上皮空胞化^a

^a: 有意差検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験①及び② [11. (1) 及び(2)] の総合評価として、無毒性量は、雌雄とも 1,800 ppm (58.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(3) 2 年間慢性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (工業用原液: 0、290、2,320 及び 5,790 ppm、平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 31 2 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		290 ppm	2,320 ppm	5,790 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13	106	268
	雌	18	146	371

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、5,790 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,320 ppm (雄: 106 mg/kg 体重/日、雌: 146 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7)

表 32 2 年間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,790 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少 [§] (投与 7 日以降)	・体重増加抑制及び摂餌量減少 [§] (投与 7 日以降)
2,320 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 2 年間発がん性試験 (ラット) ①

SD ラット [主群: 一群雌雄各 30~100 匹、中間と殺群 (52 週後): 雌雄各 5 匹] を用いた混餌 (原体: 0、100、300、1,000、3,000 及び 9,000 ppm、平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 33 2年間発がん性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	9,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.4	18.0	62.4	186	684
	雌	7.3	21.0	71.6	212	670

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、9,000 ppm 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 3,000 ppm（雄：186 mg/kg 体重/日、雌：212 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 7）

(5) 2年間発がん性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（工業用原液：0、290、2,320 及び 5,790 ppm、平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 34 2年間発がん性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		290 ppm	2,320 ppm	5,790 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13	105	269
	雌	17	141	370

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、5,790 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（投与 7 日以降）及び摂餌量減少が、同投与群の雄で前立腺腺胞萎縮が、雌で乳腺分泌物、卵巣囊拡張、舌下腺腺房萎縮、子宮での線維化、扁平上皮過形成及び間質過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,320 ppm（雄：105 mg/kg 体重/日、雌：141 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 7）

(6) 2年間発がん性試験（マウス）①

NMRI マウス（各投与群雌雄各 50 匹、対照群雌雄各 100 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300、1,000 及び 3,000 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（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.0	48.9	169	514
	雌	21.7	65.3	226	689

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、雌雄とも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、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 3,000 ppm（雄：514 mg/kg 体重/日、雌：689 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 7）

(7) 2年間発がん性試験（マウス）②

B6C3F1 マウス [主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群（52 週）：一群雌雄各 10 匹] を用いた混餌（工業用原液：0、500、2,000 及び 7,500 ppm、平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 36 2 年間発がん性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	7,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	74	297	1,140
	雌	85	328	1,350

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、雄では 7,500 ppm 投与群で体重増加抑制（投与 63 日以降）が認められ、雌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、雄で 2,000 ppm（297 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 7,500 ppm（1,350 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 7）

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（工業用原液：0、500、1,500 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 37 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			500 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	51.2	153	499
		雌	54.0	164	530
	F ₁ 世代	雄	48.6	147	575
		雌	53.3	162	627

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

本試験において、親動物の雌雄及び児動物とも 5,000 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は親動物及び児動物とも 1,500 ppm（P 雄：153 mg/kg

体重/日、P雌：164 mg/kg 体重/日、F₁雄：147 mg/kg 体重/日、F₁雌：162 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照7)

表 38 2世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) ・肝臓脂肪蓄積低下[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦、過敏症及び運動失調(哺育期及び離乳後飼育期) ・前肢握力低下(哺育期及び離乳後飼育期) ・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) ・肝臓絶対及び比重量⁴減少 ・肝臓脂肪蓄積低下[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・後肢握力低下 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・肝臓脂肪蓄積低下^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦、過敏症及び運動失調 ・前肢及び後肢握力低下 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・Glob 減少 ・肝臓絶対及び比重量減少 ・出産児数減少^{§§} ・肝臓脂肪蓄積低下[§]
	1,500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・生後4日生存率低下(F_{1a}) ・低体重(F_{1a}、F_{1b}) ・体重増加抑制(F_{1a}、F_{1b}) ・耳介開展、耳道開通及び眼瞼開裂遅延(F_{1a}、F_{1b}) ・握り反射及び瞳孔反射低下(F_{1b}) 		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・耳道開通及び眼瞼開裂遅延 ・握り反射低下 	
	1,500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

^{§§}：有意差検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。

(2) 3世代繁殖試験(ラット)

SDラット(一群雌雄各40匹)を用いた混餌(原体：0、300、1,000及び3,000 ppm、平均検体摂取量は表39参照)投与による3世代繁殖試験が実施された。また、各世代における第2産の母動物のうち20匹を妊娠20日に帝王切開して、胎児に及ぼす影響が検討された。

⁴ 体重比重量を比重量という(以下同じ。)

表 39 3世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	24.9	83.3	257
		雌	37.1	123	384
	F ₁ 世代	雄	26.7	89.1	258
		雌	37.5	127	375
	F ₂ 世代	雄	27.0	88.5	272
		雌	37.9	129	380

本試験において、親動物、児動物及び胎児ともいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は親動物及び児動物とも本試験の最高用量 3,000 ppm (P 雄: 257 mg/kg 体重/日、P 雌: 384 mg/kg 体重/日、F₁雄: 258 mg/kg 体重/日、F₁雌: 375 mg/kg 体重/日、F₂雄: 272 mg/kg 体重/日、F₂雌: 380 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 7)

(3) 発生毒性試験（ラット）①<参考資料⁵>

SD ラット（帝王切開群：一群雌 25 匹、自然分娩群：一群雌 10 匹）の妊娠 0～20 日に混餌（原体：0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量不明）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児とも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。(参照 7)

(4) 発生毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（工業用原液：0、50、150 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）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 40 に示されている。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められ、胎児では、いずれの投与群においても検体投与による毒性所見は認められなかったため、本試験における無毒性量は、母動物で 150 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 7)

⁵ 混餌投与であり、平均検体摂取量が不明であるため参考資料とした。

表 40 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦、不安定歩行、過敏症、立毛及び側腹部の陥入(妊娠 6 日以降) ・体重増加抑制及び摂餌量減少(妊娠 6～8 日以降) 	300 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
150 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

(5) 発生毒性試験（ウサギ）①

ヒマラヤウサギ（一群雌 21～22 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、50、100 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、150 mg/kg 体重/日投与群で死亡（7 例、妊娠 8 日以降）及び体重減少（妊娠 6～12 日以降）、100 mg/kg 体重/日以上投与群で一般状態（振戦、痙攣、下痢及び無関心、妊娠 6 日以降）、流産（150 mg/kg 体重/日投与群：4 例、100 mg/kg 体重/日投与群：6 例）、体重増加抑制及び摂餌量減少（妊娠 6～12 日以降）が認められ、胎児では、150 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び胎盤重量減少が認められたので、本試験における無毒性量は、母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 7）

(6) 発生毒性試験（ウサギ）②（追加試験）

発生毒性試験（ウサギ）① [12. (5)] の追加試験として、ヒマラヤウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、75 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）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/日投与群で早産が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7）

ウサギを用いた発生毒性試験①及び② [12. (5) 及び(6)] の総合評価として、無毒性量は、母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

(7) 発生毒性試験（ウサギ）③

ヒマラヤウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（工業用原液：0、50、100 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）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、150 mg/kg 体重/日投与群で早産（1 例）、100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少/体重増加抑制（150 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 11～14 日及び 14～16 日で体重減少、100 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 11～14 日で体重

増加抑制)及び摂餌量減少(150 mg/kg 体重/日投与群:妊娠 8~9 日以降、100 mg/kg 体重/日投与群:妊娠 11~12 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 50 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 7)

(8) 発達神経毒性試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌 40 匹)の妊娠 6 日~哺育 10 日及び児動物の生後 11~21 日に強制経口(工業用原液:0、15、30 及び 60 mg/kg 体重/日)投与して、発達神経毒性試験が実施された。児動物は、離乳後に基礎飼料が給餌され、出生 60~75 日後まで飼育された。

児動物では、生後 62 日の 60 mg/kg 体重/日投与群の雌で脳梁、海馬及び葉状錐体の短縮が認められたが、いずれも背景データの範囲内であったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、母動物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ず、児動物では 60 mg/kg 体重/日投与群で死亡数増加(224 例中 15 例:生後 11~14 日、7 例:生後 15~21 日)が認められたため、無毒性量は、母動物では本試験の最高用量 60 mg/kg 体重/日、児動物では 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照 7)

(ラット児動物を用いた 11 日間投与試験については [14. (1)] 参照。)

1.3. 遺伝毒性試験

メピコートクロリド(原体又は工業用原液)の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験及び優性致死試験が実施された。

結果は表 41 に示されているとおり、全て陰性であったことから、メピコートクロリドに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 7)

表 41 遺伝毒性試験概要 (原体又は工業用原液)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	1,242~19,870 µg/ディスク (+S9) 2,484~39,740 µg/ディスク(-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	4~2,500 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvr A</i> 株)	156.3~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 ^a	チャイニーズハムスター卵 巣由来細胞(CHO-K1) (<i>Hprt</i> 遺伝子座)	162.5~2,600 µg/mL (+/-S9) (4 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵 巣由来細胞(CHO)	2.0~5.0 mg/mL(+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	25.6~3,000 µg/mL	陰性
in vivo	小核試験 ^a	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雄各 5 匹)	250、500、750 及び 1,000 mg/kg 体重(24 時間間隔 2 回強制経口投 与、最終投与 24 時間後に採取)	陰性
	優性致死試験	NMRI マウス (一群雄 20 匹、雌 480 匹)	26.1、78.5、268 及び 802 mg/kg 体重(5 日間混餌投与後、7 日間隔 で 8 週間、異なる雌と交配)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : 検体として、工業用原液を用いた。

動物及び土壌由来の代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 42 に示されているとおり陰性であった。(参照 7)

表 42 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B ^a	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvr A</i> 株)	20~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : メピコートクロリドの 4-ヒドロキシ体が使用された。

14. その他の試験

(1) ラット児動物を用いた 11 日間投与試験

Wistar ラット (対照群及び 120 mg/kg 体重/日以下投与群 : 一群雌雄計 71~78

匹、200 mg/kg 体重/日投与群：雌雄計 16 匹）の生後 11～21 日に強制経口（工業用原液：0、30、60、120 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）投与する 11 日間投与試験が実施された。

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、120 mg/kg 体重/日以上投与群で振戦等が認められたので、無毒性量は 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7）

表 43 11 日間投与試験（ラット児動物）で認められた毒性所見

投与群	ラット児動物
200 mg/kg 体重/日	
120 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡^a（投与 1 日以降） ・哺育率減少 ・振戦及び側臥位（投与 1 日以降） ・体重増加抑制^b（投与 1～2 日以降）
60 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし

^a：200 mg/kg 体重/日投与群では投与 1 日で全例、120 mg/kg 体重/日投与群では投与 1～4 日で 43 例

^b：200 mg/kg 体重/日投与群で測定されず

(2) *In vitro*におけるニコチン受容体に対する影響試験

NMRI マウスの後肢より摘出した骨格筋をコラゲナーゼ処理し、分離・培養した骨格筋細胞を用いて、電気生理学的解析によるニコチン受容体に対する影響試験が実施された。

Cell-attached patch 測定において、検体は濃度依存的なパルスの増加を示し、outside-out patch 測定では、1,000 μ M 検体処理によるパルスの発生及び検体除去によるパルスの消失が認められた。また、検体により誘起されるニコチン受容体の開放時間は、アセチルコリンによる開放時間の 1/3 程度であった。

メピコートクロリドは、骨格筋のニコチン受容体に対して刺激作用を有すると考えられた。（参照 7）

(3) *In vitro*におけるムスカリン受容体に対する親和性試験

ウシ大脳皮質並びに SD ラット雄の心臓及び顎下腺から膜画分を調製し、各膜画分に [N-methyl-³H]-N-methylscopolamine とメピコートクロリドが結合置換することを利用して、ムスカリン受容体 M1～M3 との *in vitro* における親和性が検討された。

[N-methyl-³H]-N-methylscopolamine に対する阻害定数は表 44 に示されている。

メピコートクロリドは、ムスカリン受容体に対する親和性は低いものの、高濃度ではムスカリン受容体に結合する可能性があると考えられた。（参照 7）

表 44 [N-methyl-³H]-N-methylscopolamine に対する阻害定数 (Ki 値) (μM)

受容体	組織	Ki 値
M1	ウシ大脳皮質	88
M2	ウシ大脳皮質及びラット心臓	160
M3	ラット顎下腺	200

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メピコートクロリド」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴Cで標識したメピコートクロリドを用いたラットの動物体内運命試験の結果、経口投与されたメピコートクロリドの投与後 168 時間の吸収率は、低用量で少なくとも 86.0%、高用量で少なくとも 77.3%と算出された。投与放射能の排泄は速やかで、投与後 168 時間で 89.1%TAR 以上が尿及び糞に排泄され、主に尿中に排泄された。尿中の主要成分として未変化のメピコートクロリドが認められ、代謝物は認められなかった。

泌乳ヤギ及び産卵鶏における動物体内運命試験の結果、未変化のメピコートクロリドが認められたほか、10%TRR を超える代謝物として、B が 40%TRR (泌乳ヤギ、肝臓) 認められた。

¹⁴Cで標識したメピコートクロリド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メピコートクロリドが認められ、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

メピコートクロリドを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、メピコートクロリドの最大残留値は、ぶどう (果実) の 2.05 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、メピコートクロリド投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、腎臓 (遠位尿細管上皮空胞化: イヌ)、一般状態 (振戦等) に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメピコートクロリド (親化合物のみ) とした。

各試験における無毒性量等は表 45 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 46 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及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発達神経毒性試験の 30 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 0.3 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、メピコートクロリ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に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発達神経毒性試験の 30 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 0.3 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.3 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発達神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	母動物: 妊娠 6 日~哺育 10 日

(投与方法)	児動物：生後 11～21 日 強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発達神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	母動物：妊娠 6 日～哺育 10 日 児動物：生後 11～21 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

参考

<EFSA (2008 年) >

ADI	0.2 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	19.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発達神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	母動物：妊娠 6 日～哺育 10 日 児動物：生後 11～21 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<米国 (2003 年) >

cRfD	0.195 mg/kg 体重/日
-------------	------------------

(cRfD 設定根拠資料) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験の総合評価
(動物種) イヌ
(期間) 90 日間及び 1 年間
(投与方法) 混餌
(無毒性量) 58.4 mg/kg 体重/日
(不確実係数) 300
(発達神経毒性試験がないことにより不確実係数 3 を追加)

aRfD 0.195 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験の総合評価
(動物種) イヌ
(期間) 90 日間及び 1 年間
(投与方法) 混餌
(無毒性量) 58.4 mg/kg 体重/日
(不確実係数) 300
(発達神経毒性試験がないことにより不確実係数 3 を追加)
(参照 5、9～10)

表 45 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾			参考 (農薬抄録)
			EFSA	米国	食品安全委員会	
ラット	28日間 亜急性 毒性試験 ①	0, 250, 1,000, 2,500, 10,000 ppm	/	/	雄：268 雌：280 雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少	雌雄：109 雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少
		雄：0, 27.0, 109, 268, 1,060			雄：175 雌：191 雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少	雄：175 雌：191 雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少
		雌：0, 28.3, 109, 280, 1,000			雄：91.8 雌：91.2 雌雄：体重増加抑制 及び摂餌量減少	雄：91.8 雌：91.2 雌雄：体重増加抑制
ラット	28日間 亜急性 毒性試験 ②	0, 500, 2,000, 8,000 ppm	/	/	雄：319 雌：372 雌雄：尿沈査増加 雌：毒性所見なし	雄：319 雌：372 雌雄：毒性所見なし
		雄：0, 44, 175, 633 雌：0, 48, 191, 688			雌雄：346 雌雄：毒性所見なし	雄：319 雌：372 雌雄：尿沈査増加 雌：毒性所見なし
		雄：0, 100, 300, 1,000, 3,000 ppm			雌雄：346 雌雄：毒性所見なし	雄：319 雌：372 雌雄：尿沈査増加 雌：毒性所見なし
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	雄：0, 9.2, 27.6, 91.8, 276	/	/	雄：319 雌：372 雌雄：尿沈査増加 雌：毒性所見なし	雄：319 雌：372 雌雄：尿沈査増加 雌：毒性所見なし
		雌：0, 8.9, 26.7, 91.2, 279			雌雄：346 雌雄：毒性所見なし	雄：319 雌：372 雌雄：尿沈査増加 雌：毒性所見なし
		雄：0, 145, 579, 2,320, 4,630 ppm			雌雄：346 雌雄：毒性所見なし	雄：319 雌：372 雌雄：尿沈査増加 雌：毒性所見なし
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ②	雄：0, 10, 40, 163, 319	/	/	雄：319 雌：372 雌雄：尿沈査増加 雌：毒性所見なし	雄：319 雌：372 雌雄：尿沈査増加 雌：毒性所見なし
		雌：0, 12, 47, 188, 372			雌雄：346 雌雄：毒性所見なし	雄：319 雌：372 雌雄：尿沈査増加 雌：毒性所見なし
ラット	90日間	0, 12,000 ppm	雌雄：-	雌雄：-	雌雄：-	雌雄：-

無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	EFSA	米国	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
③	亜急性 毒性試験	雄：0、826 雌：0、951		雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等
	90日間亜急性毒性試験②及③の 総合評価			雌雄：346	雄：319 雌：372
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、943、3、770、7、540 ppm 雄：0、65.6、259、517 雌：0、79.4、367、617	雄：66 雌：79 雌雄：体重増加抑制 (亜急性神経毒性は認められない)		雄：65.6 雌：79.4 雌雄：体重増加抑制及び 摂餌量減少 (亜急性神経毒性は認められない)
	2年間 慢性毒性 試験	0、290、2、320、5、790 ppm 雄：0、13、106、268 雌：0、18、146、371		雄：106 雌：146 雌雄：体重増加抑制等	雄：106 雌：146 雌雄：体重増加抑制及び 摂餌量減少等
	2年間 発がん性 試験①	0、100、300、1、000、 3、000、9、000 ppm 雄：0、6.4、18.0、62.4、 186、684 雌：0、7.3、21.0、71.6、 212、670	200 体重増加抑制等 (発がん性は認められない)		雄：186 雌：212 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
	2年間 発がん性	0、290、2、320、5、790 ppm		雌雄：105	雄：105 雌：141

		無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾			
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	EFSA	米国	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
	試験②	雄：0.13、105、269 雌：0.17、141、370		雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0、500、1,500、5,000 ppm P雄：0、51.2、153、499 P雌：0、54.0、164、530 F ₁ 雄：0、48.6、147、575 F ₁ 雌：0、53.3、162、627		親動物及び繁殖能： 147 親動物：体重増加抑制等 繁殖能：発育遅延	親動物及び児動物 P雄：153 P雌：164 F ₁ 雄：147 F ₁ 雌：162 親動物：雌雄：体重増加抑制等 児動物：体重増加抑制等
	3世代 繁殖試験	0、300、1,000、3,000 ppm P雄：0、24.9、83.3、257 P雌：0、37.1、123、384 F ₁ 雄：0、26.7、89.1、258 F ₁ 雌：0、37.5、127、			(繁殖能に対する影響は認められない) 親動物及び児動物 P雄：257 P雌：384 F ₁ 雄：258 F ₁ 雌：375 F ₂ 雄：272 F ₂ 雌：380

無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	EFSA	米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
					375 F ₂ 雄: 0、27.0、88.5、 272 F ₂ 雌: 0、37.9、129、 380	
	2世代繁殖試験と3世代繁殖試験 の総合評価		親動物、児動物及び繁 殖能: 320 親動物: 生存率低下等 児動物: 体重増加抑制 等 繁殖能: 生存率低下等 (繁殖能に対する影響 は認められない)			
	発生毒性 試験②	0、50、150、300	母動物: 150 胎児: 300 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)	母動物: 150 胎児: 300以上 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	母動物: 150 胎児: 300 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)	母動物: 150 胎児: 300 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)

無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾					
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	EFSA	米国	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
マウス	発達神経 毒性試験	0、15、30、60	見動物：30 見動物：死亡 (発達神経毒性は認め られない)	/	母動物：60 見動物：30 母動物：毒性所見なし 見動物：死亡 (発達神経毒性は認め られない)
		0、300、900、2,700、 8,100 ppm 雄：0、60、166、526、 1,730 雌：0、88、265、705、 2,420	/		雄：1,730 雌：2,420 雌雄：毒性所見なし
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、300、1,000、 3,000 ppm 雄：0、16.0、48.9、169、 514 雌：0、21.7、65.3、226、 689	/	/	雄：169 雌：226 雌雄：体重増加抑制傾 向 (発がん性は認められ ない)
		0、500、2,000、7,500 ppm 雄：0、74、297、1,140 雌：0、85、328、1,350	296 体重増加抑制 (発がん性は認められ ない)	雌雄：1,140 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められ ない)	雄：514 雌：689 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められ ない)

無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	EFSA	米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、50、100、150	ない	ない	(発がん性は認められ ない)	(発がん性は認められ ない)
			母動物：50 胎児：100	母動物：50 胎児：100	母動物：－ 胎児：100	母動物：－ 胎児：100
	母動物：体重増加抑制 等 胎児：低体重等	母動物：流産 胎児：低体重等	母動物：50 胎児：100	母動物：75 胎児：100	母動物：－ 胎児：－	母動物：摂餌量減少 胎児：体長減少等
ウサギ	発生毒性 試験②	0、75、100	ない	ない	(発がん性は認められ ない)	(発がん性は認められ ない)
			母動物：50 胎児：100	母動物：50 胎児：100	母動物：75 胎児：100	母動物：－ 胎児：－
ウサギ	発生毒性試験①と②の総合評価		ない	ない	(発がん性は認められ ない)	(発がん性は認められ ない)
			母動物：50 胎児：150	母動物：100 発生毒性：100	母動物：50 胎児：150	母動物：50 胎児：150
ウサギ	発生毒性 試験③	0、50、100、150	母動物：50 胎児：150	母動物：100 発生毒性：100	母動物：50 胎児：150	母動物：50 胎児：150
			母動物：50 胎児：150	母動物：100 発生毒性：100	母動物：50 胎児：150	母動物：50 胎児：150

無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	EFSA	米国	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
			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)	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)	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)
イヌ	28日間 亜急性 毒性試験	0, 6,000, 12,000 ppm	/	/	雌雄：-
		雌雄：0, 185, 308			雌雄：流涎等
	90日間 亜急性 毒性試験	0, 100, 300, 1,000, 3,000 ppm	雌雄：32.4	雌雄：32.4	雌雄：32.4
		雌雄：0, 3.3, 9.8, 32.4, 95.3	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等
1年間 慢性毒性 試験①	0, 200, 600, 1,800 ppm	雌雄：58.4	雌雄：58.4	雄：19.9 雌：58.4	
	雌雄：0, 6.3, 19.9, 58.4	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし	雄：肝及び脾へモジデ リン沈着 雌：毒性所見なし	
1年間 慢性毒性 試験②	0, 6,000 ppm	雌雄：-	雌雄：-	雌雄：-	雌雄：-
	雄：0, 166 雌：0, 173	雌雄：腎尿管上皮空 胞化等	雌雄：流涎、腎尿管 上皮空胞化等	雌雄：流涎、腎尿管 上皮空胞化、 雄：脾へモジデリン沈 着	

無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	EFSA	米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	1年間慢性毒性試験①及び②の総合評価	19.9			雌雄：58.4	雄：19.9 雌：58.4
	90日亜急性毒性試験並びに1年間慢性毒性試験の総合評価	30.5 腎尿管上皮空胞化等		雌雄：58.4		
	ADI (cRfD)	NOAEL：19.9 SF：100 ADI：0.2	NOAEL：58.4 UF：300 cRfD：0.195	NOAEL：30 SF：100 ADI：0.3	NOAEL：19.9 SF：100 ADI：0.20	
	ADI 設定根拠資料	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ90日亜急性毒性試験及び1年間慢性毒性試験の総合評価	イヌ1年間慢性毒性試験	ラット発達神経毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験

注) ー：無毒性量は設定できない。斜線：試験記載なし。

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 46 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) (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雌雄：100、200、 464、1,470、2,150	雌雄：200 雌雄：呼吸困難、歩行異常等（投与直後～1時間後）
	急性神経毒性試験	雌雄：0、58、174、 697	雌雄：174 雌雄：振戦（投与2時間後）、自発運動量減少（投与3.5時間後）等
	発生毒性試験 ②	0、50、150、300	母動物：150 母動物：振戦、不安定歩行（妊娠6日以降）、体重増加抑制及び摂餌量減少（妊娠6～8日以降）等
	発達神経毒性試験	0、15、30、60	児動物：30 児動物：死亡（生後11日以降）
	11日間投与試験（児動物）	0、15、30、60	児動物：60 児動物：死亡（投与1日以降）
マウス	一般薬理試験（一般状態）	雄：125、250、500	雄：125 雄：運動性低下、振戦等（投与5分後以降）
	急性毒性試験	雌雄：100、200、 464、1,470、2,150	雌雄：200 雌雄：呼吸困難、歩行異常等（投与直後～4時間後）
イヌ	90日間亜急性毒性試験	雌雄：0、3.3、9.8、 32.4、95.3	雌雄：32.4 雌雄：鎮静（投与20分以降）
	1年間慢性毒性試験①	雌雄：0、6.3、19.9、 58.4	雌雄：58.4 雌雄：毒性所見なし
	1年間慢性毒性試験②	雄：0、166 雌：0、173	雌雄：— 雌雄：流涎（投与2時間後以降）
	①及び②の総合評価		雌雄：58.4
ARFD			NOAEL：30 SF：100 ARFD：0.3

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 ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ARfD 設定根拠資料			ラット発達神経毒性試験

ARfD：急性参照用量、SF：安全係数、NOAEL：無毒性量

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

—：無毒性量は設定できない。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	名称 (略称)	化学名
B	4-OH 体	4-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルピペリジニウムイオン
C	—	メチルピペリジン
D	—	ピペリジン

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
Ca	カルシウム
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Crea	クレアチニン
FOB	機能観察総合検査
Glob	グロブリン
Glu	グルコース
Hb	ヘモグロビン量
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
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
PHI	最終使用から収穫までの日数
PTT	部分トロンボプラスチン時間
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総処理放射能
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ィー
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
Urea	尿素
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)	使用 回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		私的分析機関	
					メピコートクロリド			
					最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう(大粒種) (露地) (果実) 平成元年度	1	2,200 ^{L,a}	1	141	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
	1	880 ^L	1	116	0.10	0.09	<0.05	<0.05
ぶどう(大粒種) (施設) (果実) 平成2年度	1	1,320 ^L	1	100	0.16	0.14	0.51	0.50
			1	111	0.08	0.07	0.14	0.12
ぶどう(小粒種) (施設) (果実) 平成10年度	1	1,320 ^L	1	104	0.19	0.18	<0.05	<0.05
				89	0.40	0.39	0.20	0.20
ぶどう(大粒種) (施設) (果実) 平成24年度	1	1,320 ^L	2	21	1.44	1.42	/	/
				28	0.96	0.96		
				42	1.05	1.04		
				56	0.83	0.82		
				21	0.11	0.11		
				28	0.13	0.13		
				41	0.50	0.49		
				55	0.64	0.64		
ぶどう(大粒種) (施設) (果実) 平成24年度	1	1,320 ^L	1	21	1.21	1.20	/	/
				28	1.04	1.04		
				42	2.05	2.00		
				56	1.91	1.90		
				21	0.47	0.46		
				28	0.52	0.51		
				41	0.23	0.23		
				55	0.27	0.26		
ぶどう(小粒種) (施設) (果実) 平成25年度	1	825 ^L	1	63	0.18	0.18	/	/
				77	0.15	0.15		
				91	0.08	0.08		
				63	0.88	0.84		
				77	0.54	0.53		
				91	0.16	0.16		

注) ・L：液剤 /：実施せず
 ・使用量が登録された使用方法から逸脱している場合は、使用量にaを付した。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 食品健康影響評価について（平成 25 年 11 月 11 日付け厚生労働省発食安 1111 第 9 号）
- 3 農薬抄録メピコートクロリド（植物成長調整剤）（平成 24 年 6 月 26 日改訂）：BASF ジャパン株式会社、2012 年、一部公表
- 4 EFSA : Review report for the active substance mepiquat, Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 20 May 2008 in view of the inclusion of mepiquat in Annex I of Directive 91/414/EEC
- 5 US EPA : Reregistration Eligibility Decision (RED) Mepiquat Chloride (1997)
- 6 食品健康影響評価について（平成 28 年 7 月 11 日付け厚生労働省発生食 0711 第 8 号）
- 7 農薬抄録メピコートクロリド（植物成長調整剤）（平成 26 年 11 月 21 日改訂）：BASF ジャパン株式会社、2014 年、一部公表
- 8 メピコートクロリド作物残留性試験成績（ぶどう）：日本曹達株式会社、2014 年、未公表
- 9 EFSA : Conclusion regarding the peer review of pesticide risk assessment of the active substance mepiquat. EFSA Scientific Report (2008) 146, 1-73.
- 10 US EPA : HED Records Center Series 361 Science Reviews-File R034417 (2003)

メピコートクロリド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)</p> <p>【意見1】 ADIとARfD0.3mg/kg 体重/日に反対である。 [理由] ADIは、EUの値0.2mg/kg 体重/日より高く、ARfDはアメリカの0.195mg/kg 体重より高い。 2、ADIとARfDが同じラットの発生神経毒性試験の無毒性量を根拠に0.3mg/kg 体重としているが、同試験の詳細データが示されていない。 3、短期摂取量が推定されておらず、ESTIとARfD比も示されていない。</p> <p>【意見2】 60の農作物の残留基準はすべて、2ppmとされているにも拘わらず、残留試験データはブドウの7事例が掲載されているだけで、他の食品の残留データが不明なままである。パブコメ意見募集をやり直すべきである。 [理由] 1、残留基準があるにもかかわらず、摂取量が推算されておらず、TMDIとADI比も示されていない。</p>	<p>(回答)</p> <p>【意見1及び2について】 食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量の最小値が発達神経毒性試験の30 mg/kg 体重/日であったことから、これを安全係数100で除した0.3 mg/kg 体重/日をメピコートクロリドの一日許容摂取量(ADI)と設定しました。また、メピコートクロリ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に対する無毒性量のうち最小値は、同試験での30 mg/kg 体重であったことから、これを安全係数100で除した0.3 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定しました。 なお、食品安全委員会では、海外の評価機関による評価書等も参照していますが、原則として農林水産省の定めたテストガイドラインに沿って実施され、申請者から提出された試験成績を用いて食品健康影響評価を行っています。 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会で審議された剤のうち、公開で審議された農薬の審議資料(農薬抄録等)は食品安全委員会農薬専門調査会幹事会終了後に食品安全委員会事務局内において</p>

て閲覧可能となっており、メピコートクロリドについても閲覧できます。

なお、当該農薬抄録は、公にすることにより試験成績所有者の権利、競争上の地位その他正当な利益を害する恐れのある部分については、非公開としております。

メピコートクロリドについては、今後、食品安全委員会の食品健康影響評価結果を踏まえ、厚生労働省において暫定基準値の見直しが行われる予定です。食品安全委員会では、メピコートクロリドの暴露量について、厚生労働省が暫定基準値の見直しを行う際に、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づき確認することとしています。

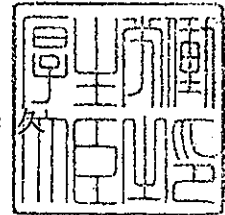
※頂いたものをそのまま掲載しています。



厚生労働省発生食 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



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 穉山 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 項の規定に基づくジノテフランに係る食品中の農薬及び動物用医薬品の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ジノテフラン

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

1. 概要

(1) 品目名：ジノテフラン [Dinotefuran (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

ネオニコチノイド系の殺虫剤である。神経のシナプス後膜にあるニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニスト作用により、殺虫効果を示すと考えられている。

また、動物用医薬品としても、国内において承認されており、ハエの駆除を目的として畜・鶏舎内の壁等に塗布される。

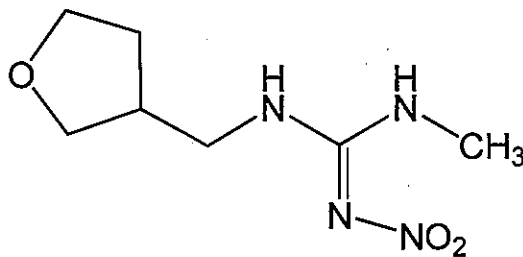
(3) 化学名及びCAS番号

(*RS*)-(*E*)-1-Methyl-2-nitro-3-[(tetrahydrofuran-3-yl)methyl]guanidine
(IUPAC)

Guanidine, *N*'-methyl-*N*-nitro-*N*'-[(tetrahydro-3-furanyl)methyl]-

(CAS : No. 165252-70-0)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₇ H ₁₄ N ₄ O ₃
分子量	202.21
水溶解度	40 g/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = -0.549 (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名となっているものについては、今回農薬取締法(昭和 23 年法律第 82 号)に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

また、ブルーベリー、クランベリー等に係る残留基準の設定についてインポートトランス申請がされている。

(1) 農薬としての使用方法

国内での使用方法

① 0.010%ジノテフラン液剤

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍率	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数
ピーマン なす	コジラミ類 アザミヤカ類 アブラムシ類 カメムシ類	原液	収穫前日 まで	2回以内	希釈せず そのまま 散布する	3回以内(育苗期の株元散布及び定植時の土壌混和は合計1回以内、散布及び定植後の株元散布は合計2回以内)
とうがらし 類	コジラミ類 アザミヤカ類					4回以内(育苗期の株元散布及び定植時の土壌混和は合計1回以内、定植後の株元散布は1回以内、散布は2回以内)
とうがらし (葉)			収穫14日 前まで			3回以内(定植時の土壌混和は1回以内、散布は2回以内)
トマト ミニトマト	コジラミ類 アブラムシ類		収穫前日 まで			5回以内(培土混和及び灌注は合計1回以内、育苗期の株元散布は1回以内、定植時の土壌混和は1回以内、散布及び定植後の株元散布は合計2回以内)
すいか	アブラムシ類		収穫7日 前まで			4回以内(育苗期の株元散布及び定植時の土壌混和は合計1回以内、定植後の株元散布は1回以内、散布は2回以内)
かぼちゃ						3回以内(定植時の土壌混和は1回以内、散布は2回以内)
にがうり	コジラミ類		収穫前日 まで			4回以内(定植時の土壌混和は1回以内、定植後の株元散布は1回以内、散布は2回以内)
ズッキーニ	アブラムシ類					3回以内(育苗期の株元散布及び定植時の土壌混和は合計1回以内、散布は2回以内)
メロン	コジラミ類 アザミヤカ類		収穫3日 前まで			4回以内(育苗期の株元散布及び定植時の土壌混和は合計1回以内、定植後の株元散布は1回以内、散布は2回以内)
きゅうり	コジラミ類 アブラムシ類 アザミヤカ類 ウリハムシ		収穫前日 まで			

① 0.010%ジノテフラン液剤 (つづき)

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍率	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数		
はくさい	アブラムシ類 キジノミハムシ	原液	収穫3日 前まで	2回以内	希釈せず そのまま 散布する	3回以内(定植時の土壌混和及 び灌注は合計1回以内、散布は 2回以内)		
ブロッコ リー	アブラムシ類					収穫7日 前まで	3回以内	3回以内(育苗期の株元散布、 定植時の土壌混和及び灌注は 合計1回以内、散布は2回以 内)
キャベツ								5回以内(は種時の播溝土壌混 和は1回以内、は種時の全面土 壌混和は1回以内、粒剤の散 布は1回以内、水溶剤及び液 剤の散布は合計2回以内)
だいごん	アブラムシ類		収穫3日 前まで	2回以内		3回以内		
畑わさび	アブラムシ類					3回以内		
非結球あぶ らな科葉菜 類(チンゲンサイ を除く) なばな類 かぶ	キジノミハムシ		収穫3日 前まで	2回以内		3回以内(は種時の土壌混和は 1回以内、散布は2回以内)		
チンゲン サイ	アブラムシ類						3回以内(は種時及び定植時の 土壌混和は合計1回以内、散 布は2回以内)	
レタス 非結球 レタス	アブラムシ類		収穫前日 まで	3回以内		4回以内(は種前の培土混和は 1回以内、育苗期の株元散布、 定植時の土壌混和及び育苗トレ イへの灌注は合計1回以内、散 布は2回以内)		
ねぎ	アザミヤカ類						4回以内(は種時の土壌混和、 育苗トレイへの灌注及び定植時 の株元散布は合計1回以内、 生育期の株元灌注は1回以内、 散布及び定植後の株元散布は 合計2回以内)	
らっきょう	アブラムシ類 アザミヤカ		収穫前日 まで	2回以内		3回以内	3回以内(生育期の株元灌注は 1回以内、散布は2回以内)	
にら	アザミヤカ類 ジユウホク ビナガハムシ コナジラミ類 カメムシ類						3回以内	

① 0.010%ジノテフラン液剤 (つづき)

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍率	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数
未成熟とう もろこし	アブラムシ類 カメムシ類	原液	収穫前日 まで	3回以内	希釈 せず その まま 散布 する	3回以内
セルリー	アブラムシ類		収穫14日 前まで	2回以内		3回以内 (定植時の土壌混和は 1回以内、散布は2回以内)
にんじん			収穫7日 前まで			4回以内 (は種時の土壌混和は 1回以内、生育期の株元灌注は 1回以内、散布は2回以内)
だいず	カメムシ類 ダイズサヤマバエ		収穫7日 前まで	2回以内		3回以内 (は種時の土壌混和は 1回以内、散布は2回以内)
えだまめ						2回以内
さやえんどう	アブラムシ類 ハモグリバエ類		収穫前日 まで	2回以内		3回以内 (株元散布は1回以内、散布は 2回以内)
さやいんげ ん	アブラムシ類 コナジラミ類					
オクラ	アブラムシ類					
しょうが	クロバネキノコバエ 類					
てんさい	アブラムシ類 テンサイモグリハナバ エ カメノコハムシ		収穫7日 前まで	1回		3回以内 (灌注は1回以内、散布は2 回以内)
ばれいしょ	ワタアブラムシ		2回以内			
かんしょ	コナジラミ類		収穫3日 前まで	1回		1回
すいぜんじ な	アブラムシ類		収穫7日 前まで	2回以内		2回以内
ふき	コナジラミ類		収穫7日 前まで	2回以内		3回以内 (土壌表面散布は1回 以内、散布は2回以内)
りんご	アブラムシ類 キンモンホリガ シクイムシ類 キンモンハモグリガ コナカイガラムシ類 カメムシ類		収穫前日 まで	3回以内		3回以内
もも ネクタリン	アブラムシ類 モモハモグリガ シクイムシ類 カメムシ類 モチヨッキリゾウムシ					
おうとう	オウトウショウジョウ バエ カメムシ類	2回以内			2回以内	

① 0.010%ジノテフラン液剤 (つづき)

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍率	使用 時期	本剤の 使用回数	使用方法	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数		
なし	アブラムシ類 シクイムシ類 カメムシ類 ケムシ類 コナカイガラムシ類	原液	収穫 前日 まで	3回以内	希釈せず そのまま 散布する	3回以内		
小粒核果類	アブラムシ類 カメムシ類							
かき	カメムシ類 コナカイガラムシ類 カキノハダムシガ チャノキイロアザミウマ カキクダアザミウマ					4回以内 (塗布は1回 以内、散布は3回以内)		
ぶどう	カメムシ類 ブドウトラカミキリ チャノキイロアザミウマ コナカイガラムシ類					3回以内 (塗布は1回以内)		
かんきつ	チャノキイロアザミウマ コナカイガラムシ類 アブラムシ類 ミカンハモグリガ カメムシ類 コアオハナムグリ ケシキスイ類 ミカンハエ アカマルカイガラムシ ヤノネカイガラムシ サンホーセカイガラムシ ミカンキンゾウ コナジラミ類 チャノミドリヒメヨコバイ					3回以内		
びわ	カメムシ類 ビワキンゾウ					2回以内		
あけび (果実)	カメムシ類							
マンゴー	チャノキイロアザミウマ							
キウイ フルーツ	カメムシ類					収穫前 日まで	3回以内	3回以内

② 0.35%ジノテフラン粉剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数
稲	ウカ類 ツマグロヨコバイ	3 kg/10 a	収穫7日前 まで	3回以内	散布	4回以内 (育苗箱への処理及び側 条施用は合計1回 以内、本田での散布、 空中散布、無人ヘリ散布 は合計3回以内)
	カメムシ類	3~4 kg/10 a				

③ 0.50%ジノテフラン粉剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数
稲	ウカ類 ツマグロヨコバイ カメムシ類 イナゴ類 イネトモイムシ ニカメテウ フタホヒコヤガ	3 kg /10 a	収穫7日前 まで	3回以内	散布	4回以内 (育苗箱への処理及び 側条施用は合計 1回以内、本田での散布、 空中散布、無人ヘリ散布 は合計3回以内)
だいず	カメムシ類 フタホヒコヤガ イネトモイムシ			2回以内		3回以内 (は種時の土壌混和は 1回以内、散布は 2回以内)
えだまめ						2回以内

④ 1.0%ジノテフラン粒剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数
稲	ウカ類 ツマグロヨコバイ ニカメテウ イネトモイムシ カメムシ類	3 kg/10 a	収穫7日前 まで	3回以内	散布	4回以内(育苗箱への処理 及び側条施用は合計1回 以内、本田での散布、空中 散布、無人ヘリ散布は合計3 回以内)
さとう きび	カンショコバネ カメムシ	6~9 kg/10 a	生育期 ただし、収穫 45日前まで	2回以内		5回以内 (粒剤は2回以内、液剤 は3回以内)

④ 1.0%ジノテフラン粒剤 (つづき)

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数	
きゅうり	ハモグリバエ類	2 g/株	育苗期	1回	株元散 布	4回以内 (育苗期の株元散布及び 定植時の土壌混和は合 計1回以内、定植後の株 元散布は1回以内、散布 は2回以内)	
	コジラミ類	1~2 g/株					
	アブラムシ類	1 g/株					
	ハモグリバエ類 アザミヤカ類	2 g/株	定植時		植穴土 壌混和		
	アブラムシ類 コジラミ類	1~2 g/株 1 g/株	生育期 ただし、収穫 開始14日前ま で		株元 散布		
うり類 (漬物用)	アザミヤカ類	2 g/株	定植時	1回	植穴土 壌混和	3回以内(定植時の土壌 混和は1回以内、散布は 2回以内)	
	アブラムシ類	1~2 g					
	コジラミ類	/株					
にがうり	コジラミ類	2 g/株	育苗期	1回	株元散 布	3回以内 (育苗期の株元散布及び 定植時の土壌混和は合 計1回以内、散布は2 回以内)	
メロン	ハモグリバエ類	1~2 g/株					
	アブラムシ類	1 g/株					
	ハモグリバエ類 アザミヤカ類	2 g/株					定植時
	コジラミ類 アブラムシ類	1~2 g/株 1 g/株					
すいか	ワタアブラムシ	2 g/株	育苗期	1回	株元散 布	4回以内 (育苗期の株元散布及び 定植時の土壌混和は合 計1回以内、定植後の株 元散布は1回以内、散布 は2回以内)	
			定植時		植穴土 壌混和		
			生育期 ただし、収穫 21日前まで		株元散 布		
かぼちゃ	アブラムシ類 コジラミ類	1 g/株	定植時	1回	植穴土 壌混和	3回以内 (定植時の土壌混和は1 回以内、散布は2回以 内)	
ズッキーニ	アブラムシ類		生育期 ただし、収穫 開始14日前ま で		株元散 布	4回以内 (定植時の土壌混和は1 回以内、定植後の株元散 布は1回以内、散布は2 回以内)	

④ 1.0%ジノテフラン粒剤 (つづき)

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数
トマト ミニトマト	コジラミ類	培土 1 L 当たり 10 g	は種前	1 回	培土混 和	5 回以内 (培土混和及び灌注は合 計 1 回以内、育苗期の株 元散布は 1 回以内、定植 時の土壌混和は 1 回以 内、散布及び定植後の株 元散布は合計 2 回以内)
	ハモグリバエ類 コジラミ類	1~2 g/株	育苗期		株元散 布	
	アブラムシ類	1 g/株	定植時		植穴土 壌混和	
	コジラミ類 アブラムシ類		生育期 ただし、収穫 前日まで	2 回以内	株元散 布	
とうがらし 類	アブラムシ類 コジラミ類	1~2 g/株	育苗期	1 回	植穴土 壌混和	
	アザミヤカ類		定植時		株元散 布	
	アブラムシ類	1 g/株	生育期 ただし、収穫 開始 14 日前ま で		株元散 布	
とうがらし (葉)	アザミヤカ類 アブラムシ類		定植時 ただし、収穫 30 日前まで	1 回	植穴土 壌混和	3 回以内 (定植時の土壌混和は 1 回以内、散布は 2 回以 内)
なす	ハモグリバエ類	2 g/株	育苗期	2 回以内	株元散 布	3 回以内 (育苗期の株元散布及び 定植時の土壌混和は合 計 1 回以内、散布及び定 植後の株元散布は合計 2 回以内)
	コジラミ類	1~2 g/株				
	アブラムシ類	1 g/株				
	ハモグリバエ類 アザミヤカ類 コジラミ類	1~2 g/株	定植時	植穴土 壌混和		
	アブラムシ類	1 g/株	生育期 ただし、収穫 前日まで	2 回以内	株元散 布	
	コジラミ類		育苗期	1 回	植穴土 壌混和	
ピーマン	アブラムシ類 コジラミ類	1~2 g/株	定植時	2 回以内	株元散 布	
	アザミヤカ類	1 g/株	生育期 ただし、収穫 前日まで			
キャベツ		2 g/株	育苗期	1 回	植穴土 壌混和	3 回以内 (育苗期の株元散布、定 植時の土壌混和及び灌 注は合計 1 回以内、散布 は 2 回以内)
	アオムシ コガ	2~3 g/株	定植時			
	アブラムシ類	2 g/株				
	ハイダバラノメイ ガ	3 g/株				

④ 1.0%ジノテフラン粒剤 (つづき)

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数	
はくさい	アラムシ コガ	2~3 g/株	定植時	1回	植穴土壌 混和	3回以内 (定植時の土壌混和 及び灌注は合計1回 以内、散布は2回以 内)	
	アブラムシ類	2 g/株					
	ハイマダラノメイガ	3 g/株					
ブロッコ リー	アブラムシ類 コガ	2 g/株	は種時		播溝土壌 混和		5回以内 (は種時の播溝土壌 混和は1回以内、は 種時の全面土壌混和 は1回以内、粒剤の 散布は1回以内、水 溶剤及び液剤の散布 は合計2回以内)
だいこん	アブラムシ類	6 kg/10 a					
	キジノミハシ	4~6 kg /10 a					
		9~12 kg /10 a					
タネバエ	6 kg/10 a	生育期 ただし、収 穫30日前 まで	全面土壌 混和				
キジノミハシ		定植時	散布				
チンゲン サイ	アブラムシ類 キジノミハシ	6 kg/10 a	は種時		土壌混和		3回以内 (は種時及び定植時 の土壌混和は合計1 回以内、散布は2回 以内)
非結球あぶら な科葉菜類 (チンゲンサイ を除く) かぶ				播溝土壌 混和	3回以内 (は種時の土壌混和 は1回以内、散布は 2回以内)		
なばな類				アブラムシ類	は種前	培土混和	4回以内 (は種前の培土混和 は1回以内、育苗期 の株元散布、定植時 の土壌混和及び育苗 トレイへの灌注は合計1 回以内、散布は2回 以内)
レタス 非結球 レタス	ナメグリバエ	培土1 L 当たり15 g	育苗期後半	株元散布	植穴土壌 混和	4回以内 (は種時の土壌混和、 育苗トレイへの灌注及 び定植時の株元散布 は合計1回以内、生 育期の株元灌注は1 回以内、散布及び定 植後の株元散布は合 計2回以内)	
	アブラムシ類 ナメグリバエ	2 g/株	定植時	播溝土壌 混和			
ねぎ	アザミヤカ類 ハメグリバエ類	6 kg/10 a	は種時	2回以内	株元散布		
	アザミヤカ類		定植時				
	ハメグリバエ類	6~9 kg /10 a	生育期 ただし、 収穫3日前 まで				

④ 1.0%ジノテフラン粒剤 (つづき)

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数
わけぎ	アザミヤシ類 ハモグリバエ類	6 kg/10 a	生育期 ただし、収穫 21 日前まで	1 回	株元散 布	4 回以内 (定植後の株元散布 は 1 回以内、生育期 の株元灌注は 1 回以 内、散布は 2 回以内)
にんじん	ハモグリバエ類	9 kg/10 a	は種時		播溝土 壌混和	4 回以内 (は種時の土壌混和 は 1 回以内、生育期 の株元灌注は 1 回以 内、散布は 2 回以内)
ほうれんそう	アブラムシ類	6 kg/10 a			3 回以内 (は種時の土壌混和 は 1 回以内、散布は 2 回以内)	
セルリー	アブラムシ類	2 g/株	定植時		植穴土 壌混和	3 回以内 (定植時の土壌混和 は 1 回以内、散布は 2 回以内)
いちご	ワタアブラムシ	0.5~1 g /株				1 回
くわい	アブラムシ類	3 kg/10 a	収穫 30 日前 まで	3 回以内	散布	3 回以内
オクラ	アブラムシ類	9 kg/10 a	生育期 ただし、収穫 開始 14 日前 まで	1 回	株元散 布	3 回以内 (株元散布は 1 回以 内、散布は 2 回以内)
しょうが	コハネキノコバエ 類					
実えんどう さやえんどう	ハモグリバエ類					
さやいんげん	アブラムシ類					
だいず	フタスジヒメハムシ	6 kg/10 a	は種時	1 回	播溝土 壌混和	3 回以内 (は種時の土壌混和 は 1 回以内、散布は 2 回以内)
しそ	マテイロコカバ ラムシ	2 g/株 (ただし、10 a 当たり 25 kg まで)	定植時	1 回	植穴土 壌混和	3 回以内 (定植時の土壌混和 は 1 回以内、散布は 2 回以内)
食用ぎく	アブラムシ類	1g/株 (ただし、10 a 当たり 30 kg まで)				
	マハモグリバエ	2 g/株 (ただし、10 a 当たり 30 kg まで)				

④ 1.0%ジノテフラン粒剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
しゅんぎく	ハモク ^レ リバ ^エ 類	9 kg/10 a	は種時	1回	播溝土壌混和	3回以内 (は種時及び定植時の土壌混和は合計1回以内、散布は2回以内)
			定植時		植溝土壌混和	
ふき	ア ^フ ラム ^シ 類	20 kg/10 a	定植後～生育期(草丈20cm頃まで)ただし、収穫45日前まで	1回	土壌表面散布	3回以内 (土壌表面散布は1回以内、散布は2回以内)
茶	ク ^シ カ ^イ ラ ^ム シ	12 kg/10 a	摘採7日前まで	2回以内	株元土壌混和	2回以内

⑤ 2.0%ジノテフラン粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	ウ ^カ 類 ツ ^マ グ ^ロ コ ^ハ イ イ ^ネ ズ ^ツ ウ ^ム シ イ ^ネ ト ^ロ イ ^ム シ イ ^ネ ク ^カ ム ^シ	育苗箱 (30×60×3 cm、 使用土壌約5 L) 1箱当たり50 g	は種前	1回	育苗箱の床土又は覆土に均一に混和する	4回以内 (育苗箱への処理及び側条施用は合計1回以内、本田での散布、空中散布、無人ヘリ散布は合計3回以内)
			は種時覆土前～移植当日		育苗箱の上から均一に散布する	
	移植3日前～移植当日					
	ニ ^カ メ ^イ ユ ^ウ フ ^タ ホ ^レ コ ^ヤ カ ^ク					

⑥ 2.0%ジノテフラン・10.0%プロベナゾール粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	イ ^ネ ト ^ロ イ ^ム シ ニ ^カ メ ^イ ユ ^ウ イ ^ネ ズ ^ツ ウ ^ム シ もみ枯細菌病 白葉枯病	育苗箱 (30×60×3 cm、 使用土壌約5 L) 1箱当たり50 g	移植3日前～移植当日	1回	育苗箱の苗の上から均一に散布する	4回以内(育苗箱への処理及び側条施用は合計1回以内、本田での散布、空中散布、無人ヘリ散布は合計3回以内)
	ウ ^カ 類 イ ^コ 類 ツ ^マ グ ^ロ コ ^ハ イ イ ^ネ ク ^カ ム ^シ いもち病		緑化期～移植当日			

⑦ 3.0%ジノテフラン粒剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	ジノテフランを 含む農薬の 総使用回数
稲	ウンカ類 ツマグロヨコバイ カメムシ類	1 kg /10 a	収穫 7日前まで	3回以内	散布	4回以内 (育苗箱への処理及び側条 施用は合計1回以内、本田 での散布、空中散布、無人ヘ リ散布は合計3回以内)
					無人ヘリコプター による散布	

⑧ 10.0%ジノテフラン液剤

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	ジノテフランを 含む農薬の 総使用回数
稲	ツマグロヨコ バイ	16倍	1.6 L/10 a	収穫7日 前まで	3回以内	無人ヘリコプター による散布	4回以内 (育苗箱への処 理及び側条施 用は合計1回 以内、本田で の散布、空中 散布、無人ヘ リ散布は合計 3回以内)
		1000倍	60~150 L /10 a			散布	
	カメムシ類 ウンカ類	300倍	25 L/10 a			無人ヘリコプター による散布	
		8倍	0.8 L /10 a				
	カメムシ類	16倍	1.6 L /10 a			空中散布	
		8倍	0.8L/10a				
	カメムシ類 ウンカ類	30倍	3 L/10 a				
さとう きび	カンシャコバネ ナガ カメムシ タイワンツチケ ゴ	1000倍	100~300 L/10 a	収穫45日 前まで	2回以内	散布	5回以内 (粒剤は2回以 内、液剤は3回 以内)
だいず	フタスジヒメハ ムシ	8倍	0.8 L /10 a	収穫7日 前まで		無人ヘリコプター による散布	3回以内 (は種時の土壌 混和は1回以 内、散布は2回 以内)
	カメムシ類				空中散布		
えだまめ	カメムシ類 フタスジヒメハ ムシ	1000倍	100~300 L/10 a			散布	2回以内

⑨ 12.0%ジノテフラン粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	カメシ類	育苗箱 (30×60×3 cm、 使用土壌約 5 L) 1箱当たり 50 g	移植当日	1回	育苗箱の上から均一に散布する。	4回以内 (育苗箱への処理及び側条施用は合計1回以内、本田での散布、空中散布、無人ヘリ散布は合計3回以内)
	ウカ類 イコ類 イビスゾウムシ イネノロイシ イナラバエ		移植3日前～移植当日			

⑩ 12.0%ジノテフラン剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
稲	カメシ類	250 g /10 a	収穫 7日前 まで	3回 以内	散布	4回以内 (育苗箱への処理及び側条施用は合計1回以内、本田での散布、空中散布、無人ヘリ散布は合計3回以内)
	ウカ類 ツマグロヨコバイ	250～500 g /10 a				

⑪ 20.0%ジノテフラン顆粒水溶剤

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	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
稲	カメシ類	2000倍	60～150 L/10 a	収穫7日 前まで	3回以内	散布	4回以内(育苗箱への処理及び側条施用は合計1回以内、本田での散布、空中散布、無人ヘリ散布は合計3回以内)
	ウカ類 ツマグロヨコバイ	3000倍					
とうもろこし (子実)	ムギクビレアブラムシ カメシ類	2000倍	100～300 L/10 a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内
未成熟 とうもろこし	アブラムシ類 カメシ類						
もも ネクタリン	モモチョッキリゾウムシ アブラムシ類 モモハモグリガ シクイムシ類 カメシ類		200～700 L/10 a		2回以内	2回以内	
おうとう	オトウシヨウジョウバエ カメシ類				2回以内		2回以内

⑪ 20.0%ジノテフラン顆粒水溶剤 (つづき)

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	ジノテフランを 含む農薬の 総使用回数
かき	カメシ類 コカイガラムシ類 カキノハタムシガ チャノキイロアザミウマ カキクダアザミウマ	2000 倍	200～700 L/10 a	収穫前日 まで	3 回以内	散布	4回以内(塗布は1 回以内、散布は3 回以内)
マンゴー	チャノキイロアザミウマ						3 回以内
小粒核 果類	アブラムシ類 カメシ類 シンクイムシ類						3 回以内
ぶどう	カメシ類 ブドウトラカミキリ	3000 倍		3 回以内 (塗布は1回以内)			
	フタテンヒメヨコバイ						
	チャノキイロアザミウマ コカイガラムシ類	1000～ 2000 倍					
あけび (果実)	カメシ類	2000 倍		収穫 14 日 前まで	2 回以内		2 回以内
キウイ フルーツ		1000～ 2000 倍		3 回以内	3 回以内		
びわ	カメシ類 ビワキシジラミ	2000 倍		2 回以内	2 回以内		
りんご	アブラムシ類 キンモンホソガ シンクイムシ類 ギンモンハモグリガ コカイガラムシ類 カメシ類			3 回以内	3 回以内		
なし	アブラムシ類 シンクイムシ類 カメシ類 ケムシ類 コカイガラムシ類 チュウゴクナシキシジラミ		3 回以内	3 回以内			

⑩ 20.0%ジノテフラン顆粒水溶剤 (つづき)

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	ジノテフランを 含む農薬の 総使用回数						
かんきつ	チャノキイロアザミマ コナカイガラムシ類	1000～ 2000倍	200～700 L/10 a	収穫前日 まで	3回 以内	散布	3回以内						
	ゴマダラカミキリ	1000倍											
	アブラムシ類 ミカンハモグリガ カメムシ類 コアオハナムグリ ケシキスイ類 ミカンハエ アカマルカイガラムシ ヤノネカイガラムシ サンホーゼカイガラムシ ミカンキジラミ コナジラミ類 チャノミドリヒメヨコハイ アオハハゴロモ	2000倍											
	ばれいしょ	ワタアブラムシ						100～300 L/10 a	収穫7日 前まで	2回 以内	2回以内		
	かんしょ								収穫3日 前まで	1回	1回		
	トマト ミニトマト	コナジラミ類						2000～ 3000倍	セル成型育 苗トレイ1 箱又はベ ーパポット 1冊(30 ×60 cm・使用 土壌約 1.5～4.0 L)当たり 0.5 L	鉢上時又 は定植時	2回 以内	1回	5回以内(培土混和 及び灌注は合計1 回以内、育苗期の株 元散布は1回以内、 定植時の土壌混和 は1回以内、散布及 び定植後の株元散 布は合計2回以内)
								100倍					
	ブロッコ リー	アブラムシ類 コガ						100倍		定植時		3回以内(定植時の 土壌混和及び灌注 は合計1回以内、散 布は2回以内)	

⑪ 20.0%ジノテフラン顆粒水溶剤 (つづき)

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	ジノテフランを 含む農薬の 総使用回数
ブロッコ リー	アブラムシ類	2000～ 3000 倍	100～300 L /10 a	収穫 3 日 前まで	2 回以内	散布	3 回以内 (定植時 の土壌混和及び 灌注は合計 1 回以 内、散布は 2 回以 内)
はくさい	キジノシム シ	2000 倍					
ピーマン なす	コジラミ類	2000～ 3000 倍		収穫前日 まで			3 回以内 (育苗期 の株元散布及び 定植時の土壌混 和は合計 1 回以 内、散布及び定植 後の株元散布は 合計 2 回以内)
	アブラムシ類	3000 倍					
	アザミウマ類 カメムシ類	2000 倍					
すいか	アブラムシ類	2000～ 3000 倍		収穫 7 日 前まで			4 回以内 (育苗期 の株元散布及び 定植時の土壌混 和は合計 1 回以 内、定植後の株元 散布は 1 回以内、 散布は 2 回以内)
とうがらし 類	コジラミ類	3000 倍		収穫前日 まで			
	アブラムシ類						
	アザミウマ類						
とうがらし (葉)	コジラミ類	2000～ 3000 倍		収穫 14 日 前まで			3 回以内 (定植時 の土壌混和は 1 回 以内、散布は 2 回 以内)
	アブラムシ類	3000 倍					
	アザミウマ類	2000 倍					
かぼちゃ	アブラムシ類			収穫前日 まで			
にがうり	コジラミ類			収穫 14 日 前まで			
セルリー	アブラムシ類						
うり類 (漬物用)	コジラミ類 アザミウマ類		2000～ 3000 倍	収穫 7 日 前まで			
	アブラムシ類						

⑪ 20.0%ジノテフラン顆粒水溶剤 (つづき)

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	ジノテフランを 含む農薬の 総使用回数
ズッキーニ	アブラムシ類	2000倍	100～300 L /10 a	収穫前日まで	2回 以内	散布	4回以内 (定植時の 土壌混和は1回以 内、定植後の株元散 布は1回以内、散布 は2回以内)
きゅうり	コナジラミ類 アブラムシ類	2000～ 3000倍					4回以内 (育苗期の株 元散布及び定植時の 土壌混和は合計1回 以内、定植後の株元 散布は1回以内、散 布は2回以内)
	アザミウマ類 ウリハムシ	2000倍		2回以内			
まくわうり	アブラムシ類	3000倍		収穫3日前 まで			3回以内 (育苗期の株元散布 及び定植時の土壌混 和は合計1回以内、 散布は2回以内)
メロン	コナジラミ類	2000～ 3000倍		収穫3日前 まで			3回以内 (育苗期の株元散布 及び定植時の土壌混 和は合計1回以内、 散布は2回以内)
	アザミウマ類	2000倍					
	アブラムシ類	3000倍					
キャベツ	アブラムシ類 コナジ アオムシ ハマダラカ メイ ガ	50～100 倍	セル成型育苗ト レイ1箱又はペ ーパーポット1冊 (30×60 cm・使用土壌 約3 L) 当た り0.5 L	定植前日～ 定植時	1回	灌注	3回以内 (育苗期の株元散布、 定植時の土壌混和及 び灌注は合計1回以 内、散布は2回以内)
	だいこん	アブラムシ類	2000～ 3000倍	100～300 L/10 a	収穫3日前 まで	2回 以内	散布
キジノミハムシ		1000倍	収穫7日前 まで				

⑪ 20.0%ジノテフラン顆粒水溶剤（つづき）

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	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
わさび	アブラムシ類	2000倍	100～300 L /10 a	畑育苗期	3回以内	散布	3回以内
畑わさび	ナトビハムシ						
クレソン	アブラムシ類	3000倍		収穫3日前まで	2回以内		
レタス 非結球 レタス	アブラムシ類	2000～ 3000倍	セル成型育苗トレイ1箱又は ペーパーポット 1冊（30× 60cm・使用 土壌約1.5～ 4.0L）当たり 0.5L	定植前日 ～定植時	1回	灌注	4回以内 （は種前の培土混和 は1回以内、育苗期 の株元散布、定植時 の土壌混和及び育 苗トレイへの灌注は合 計1回以内、散布は 2回以内）
	ハスモンヨトウ	50倍					
アブラムシ類 ナメグリハエ	50～100 倍						
ねぎ	アザシマ類 ハメグリハエ類 シロイモジヨトウ タネハエ ネギコガ	50倍	100～300 L /10 a	収穫3日 前まで	2回以内	散布	4回以内（は種時の 土壌混和、育苗トレ イへの灌注及び定 植時の株元散布は 合計1回以内、生育 期の株元灌注は1 回以内、散布及び定 植後の株元散布は 合計2回以内）
	アザシマ類	2000倍					
	ハメグリハエ類 トビイロヒョウタン ゾウムシ	400倍	0.4 L/m ²	生育期 ただし、 収穫14日 前まで	1回	株元 灌注	
	クロハネキノコハ エ類	1000倍	1 L/m ²				
わけぎ	アザシマ類	2000倍	100～300 L /10 a	収穫3日 前まで	2回以内	散布	4回以内 （定植後の株元散布 は1回以内、生育期 の株元灌注は1回 以内、散布は2回以 内）
	アザシマ類 ハメグリハエ類	400倍	0.4 L/m ²	生育期 ただし、 収穫14日 前まで	1回	株元 灌注	

⑩ 20.0%ジノテフラン顆粒水溶剤 (つづき)

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	ジノテフランを 含む農薬の 総使用回数
にんじん	アブラムシ類	2000 倍	100~300 L/10 a	収穫 7 日前 まで	2 回以内	散布	4 回以内(は種 時の土壌混和は 1 回以内、生育 期の株元灌注は 1 回以内、散布 は 2 回以内)
	トビイロヨウタン ゾウムシ	400 倍	0.4 L/m ²	生育期 ただし、収 穫 21 日前 まで	1 回	株元 灌注	
しゅんぎく	アブラムシ類	3000 倍	100~300 L/10 a	収穫前日 まで	2 回以内	散布	3 回以内(は種 時及び定植時の 土壌混和は合計 1 回以内、散布 は 2 回以内)
チンゲンサイ	キスジノミハムシ	2000 倍					
ほうれんそう							
非結球あぶら な科 葉菜類 (チンゲンサイ を除く)	アブラムシ類	3000 倍					
なばな類 かぶ	キスジノミハムシ						
だいず	カメムシ類 ダイズサヤマ バエ フタスジヒメハムシ	2000 倍					
あずき	アブラムシ類	3000 倍			3 回以内	3 回以内	
豆類 (未成熟、 ただし、えだま め、さやいんげ ん、さやえんど う、実えんど う、未成熟ささ げを除く)	アブラムシ類 ハモグリバエ類	2000 倍		収穫 7 日前 まで	2 回以内		2 回以内

⑪ 20.0%ジノテフラン顆粒水溶剤 (つづき)

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	ジノテフランを 含む農薬の 総使用回数						
えだまめ	カメシ類 アブラムシ類 ハモグリバエ類 ダズシヤタマ バエ	2000 倍	100～300 L /10 a	収穫7日前 まで	2 回以内	散布	2 回以内						
	フタスジヒメハムシ	3000 倍		収穫前日 まで									
未成熟ささげ	アブラムシ類 ハモグリバエ類	2000 倍		100～300 L /10 a			収穫前日 まで	2 回以内	散布	3 回以内(株元 散布は1回以 内、散布は2回 以内)			
実えんどう さやえんどう	アブラムシ類 ハモグリバエ類 ウラナシジミ						収穫前日 まで				3 回以内	2 回以内	3 回以内(株元 散布は1回以 内、散布は2回 以内)
さやいんげん	コシラテ類 アブラムシ類 ハモグリバエ類												
モロヘイヤ	アザミヤ類						3 回以内			3 回以内			
オクラ	アブラムシ類												
しょうが	クロバネキノバ エ類												
らっきょう	アザミヤ類												
にら	ネギアザミヤ		400 倍		0.4 L/m ²	生育期 ただし、収 穫14日前 まで	1 回			株元 灌注	3 回以内(生育 期の株元灌注 は1回以内、散 布は2回以内)		
	アブラムシ類		100～300 L /10 a		2 回以内								
アスパラガス	アザミヤ類 ジュウシホト カハムシ コシラテ類 カメシ類	2000 倍	100～800 L /10 a	収穫前日 まで	3 回以内	散布	3 回以内						

⑪ 20.0%ジノテフラン顆粒水溶剤 (つづき)

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	ジノテフランを 含む農薬の 総使用回数
てんさい	アブラムシ類 テンスイモガリハナ バエ	2000～ 3000 倍	100～300 L /10 a	収穫7日前 まで	2回以内	散布	3回以内(灌注 は1回以内、散 布は2回以内)
	カメノコハムシ	1000～ 2000 倍					
	テンスイモガリハナ バエ テンスイトビハムシ	100～ 200 倍	5 L/ペーパ ーポット6冊 (2.5 L/m ²)	移植前	1回	灌注	
	アブラムシ類 テンスイモガリハナ バエ テンスイトビハムシ	100～ 240 倍	6 L/ペーパ ーポット6冊 (3 L/m ²)				
	コナジラミ類 アブラムシ類	3000 倍	100～300 L /10 a				
きゅうり(葉)	収穫前日 まで						
きゅうり(花) バジル							
しそ科葉菜類 (しそ、バジル を除く) しそ(花穂) 食用ほおずき 食用ミニバラ 食用カーネーション 食用金魚草 食用パンジー	アブラムシ類			収穫3日前 まで			2回以内
食用トレニア	コナジラミ類						

⑪ 20.0%ジノテフラン顆粒水溶剤 (つづき)

作物名	適用場所	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	ジノテフランを 含む農薬の総 使用回数
しそ	—	アブラムシ類	3000 倍	100～ 300 L/10 a	収穫3日 前まで	2回 以内	散布	3回以内(定植 時の土壌混和 は1回以内、散 布は2回以内)
食用ぎく					収穫7日 前まで			3回以内(定植 時の土壌混和 は1回以内、散 布は2回以内)
なんてん (葉)			2000 倍		2回 以内	2回以内		
すいぜんじ な								
アマランス (茎葉)	3000 倍							
ふき	—	コジラミ類	2000 倍	—	収穫7日 前まで	3回 以内	散布	3回以内(土壌 表面散布は1回 以内、散布は2 回以内)
せり	水田	アブラムシ類			収穫3日 前まで			3回以内
せり (水耕栽培)	ガラス室等 の施設				—	—		3回以内
オリーブ	—	カメシ類			2000 倍	200～ 700 L/10 a		収穫前 日まで
オリーブ (葉)	—		収穫14 日前ま で					
茶	—	チャノホソガ チャノミドリヒメコ バイ チャノキイロサミ マ ツマク [®] ロアオカス カ メ コミカンアブラムシ	200～ 400 L/10 a	—	摘採7日 前まで	2回 以内	—	2回以内

⑪ 20.0%ジノテフラン顆粒水溶剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
かき	コカウガラシ類	20~40 g / 樹	発芽前 ~発芽期	1回	本剤1g当たり水1mLの割合で混合し、主幹から主枝の粗皮を環状に剥いだ部分に塗布する	4回以内 (塗布は1回以内、 散布は3回以内)
ぶどう			幼果期まで ただし、 収穫30日 前まで			3回以内 (塗布は1回以内)
	クビアカサシハ	40 g / 樹				

⑫ 20.0%ジノテフラン水溶剤

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	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
わさび	アブラムシ類	2000倍	100~200 L / 10 a	収穫14日 前まで	3回以内	散布	3回以内

⑬ 40.0%ジノテフラン顆粒水溶剤

作物名	適用害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
りんご	コカウガラシ類	2000倍	200~700 L / 10 a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内

⑭ 50.0%ジノテフラン水溶剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	散布液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
稲	カメムシ類 ウカ類	40倍	0.8 L / 10 a	収穫7日前 まで	3回以内	無人ヘリコプター による散布	4回以内 (育苗箱への処理及 び側条施用は合計1 回以内、本田での散 布、空中散布、無人 ヘリ散布は合計3回 以内)
						空中散布	

⑮ 0.20%ジノテフラン・0.40%エトフェンプロックス粉剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	ジノテフランを含む農薬の 総使用回数
稲	ウカ類 カメシ類 ツマグロヨコバイ	3~4 kg /10 a	収穫7日前 まで	3回以内	散布	4回以内(育苗箱への処理及 び側条施用は合計1回以内、 本田での散布、空中散布、無 人へ散布は合計3回以内)
	ニカメイチュウ コブノメイガ フタホヒコヤガ	4 kg /10 a				
だ이지	カメシ類 フタスジヒメハムシ	3~4 kg /10 a	収穫14日前 まで	2回以内		3回以内(は種時の土壌混和 は1回以内、散布は2回以 内)

⑯ 0.35%ジノテフラン・1.0%フェノキサニル粉剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数
稲	いもち病 ウカ類 ツマグロヨコバイ カメシ類 イコ類	3~4 kg /10 a	収穫14 日前まで	3回以内	散布	4回以内(育苗箱への処理及 び側条施用は合計1回以 内、本田での散布、空中散 布、無人へ散布は合計3回 以内)

⑰ 0.35%ジノテフラン・2.0%テブフロキン粉剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数
稲	いもち病 ウカ類 ツマグロヨコバイ カメシ類 ニカメイチュウ	3~4 kg/10 a	収穫14日 前まで	2回以内	散布	4回以内 (育苗箱への処理及び側 条施用は合計1回以内、 本田での散布、空中散布、 無人へ散布は合計3回以 内)
	変色米 (アルナリア菌)	4 kg/10 a				

⑱ 0.35%ジノテフラン・0.11%カスガマイシン・1.5%フサライド粉剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数
稲	いもち病 ウカ類 カメシ類	3~4 kg/10 a	穂揃期まで	2回以内	散布	4回以内 (育苗箱への処理及び側 条施用は合計1回以内、 本田での散布、空中散布、 無人へ散布は合計3回以 内)
	ニカメイチュウ ツマグロヨコバイ イコ類	4 kg/10 a				

⑱ 0.35%ジノテフラン・0.50%トリシクラゾール・1.5%ペンシグロン粉剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病 紋枯病 ウンカ類 ツマグロヨコバイ カメムシ類	3~4 kg /10 a	収穫 21 日 前まで	3 回以内	散布	4 回以内 (育苗箱への処理 及び側条施用は合計 1 回 以内、本田での散布、空中 散布、無人ヘリ散布は合計 3 回以内)

⑳ 1.0%ジノテフラン・4.0%ベンフラカルブ粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	イネトモイムシ イネミスズムシ	育苗箱 (30×60× 3 cm、使用土壌約 5 L) 1 箱当たり 50 g	移植当日	1 回	育苗箱の 上から均 一に散布 する	4 回以内 (育苗箱への 処理及び側条施用 は合計 1 回以内、本 田での散布、空中散 布、無人ヘリ散布は 合計 3 回以内)

㉑ 1.67%ジノテフラン・2.2%オリサストロビン粒剤

作物名	適用病害虫名	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病 ツマグロヨコバイ ウンカ類 カメムシ類 紋枯病	3 kg/10 a	出穂 5 日前 まで	1 回	散布	4 回以内 (育苗箱への処理及び側条施 用は合計 1 回以内、本田での 散布、空中散布、無人ヘリ散 布は合計 3 回以内)

㉒ 1.67%ジノテフラン・1.5%フラメトピル粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
稲	紋枯病 ウンカ類 ツマグロヨコバイ カメムシ類	3 kg/10 a	収穫 30 日前まで	1 回	散布	4 回以内 (育苗箱への処理及び 側条施用は合計 1 回以内、本田 での散布、空中散布、無人ヘリ散 布は合計 3 回以内)

⑳ 1.67%ジノテフラン・4.0%メトミノストロピン粒剤

作物名	適用病害虫名	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病 紋枯病 穂枯れ (ごま葉枯病菌) 変色米 (アルナリア菌) 変色米 (カーブリア菌) 墨黒穂病 ツマグロヨコバイ ウカ類 カメムシ類 フタホシコガ	3 kg/10 a	収穫 35 日前 まで	1 回	散布	4 回以内 (育苗箱への処理及び側条施用は合計 1 回以内、本田での散布、空中散布、無人ヘリ散布は合計 3 回以内)

㉑ 1.67%ジノテフラン・1.5%シメコナゾール・3.0%トルプロカルブ粒剤

作物名	適用病害虫名	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
稲	ウカ類 ツマグロヨコバイ カメムシ類 いもち病 紋枯病 稲こうじ病 もみ枯細菌病 穂枯れ (ごま葉枯病菌)	3 kg/10 a	出穂 5 日前 ただし、 収穫 45 日前 まで	1 回	湛水散布	4 回以内 (育苗箱への処理及び側条施用は合計 1 回以内、本田での散布、空中散布、無人ヘリ散布は合計 3 回以内)

㉒ 3.0%ジノテフラン・15.0%メトミノストロピン粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病 紋枯病 穂枯れ (ごま葉枯病菌) ツマグロヨコバイ ウカ類 ニカメイチュウ	1 kg/10a	葉いもち初発 10 日前～10 日 後 (収穫 45 日 前まで)	1 回	散布	4 回以内(育苗箱への処理及び側条施用は合計 1 回以内、本田での散布、空中散布、無人ヘリ散布は合計 3 回以内)

②⑥ 3.0%ジノテフラン・7.0%エトフェンプロックスフロアブル

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	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数
稲	ウカ類 カメシ類 ツマグロヨコバイ コブノメガ フタホヒコヤガ	1000 倍	60~150 L/10 a	収穫 14 日前まで	3 回以内	散布	4 回以内(育苗箱へ の処理及び側条施用 は合計 1 回以内、本 田での散布、空中散 布、無人ヘリ散布は合 計 3 回以内)
	カメシ類	300 倍	25 L/10 a				
	ウカ類 カメシ類 ツマグロヨコバイ コブノメガ	8 倍	0.8 L /10 a			無人 ヘリコプター による 散布	
だいず	カメシ類		2 回以内	3 回以内 (は種時の 土壌混和は 1 回以 内、散布は 2 回以内)			

②⑦ 4.0%ジノテフラン・48.0%プロベナゾール顆粒水溶剤

作物名	適用 病害虫名	使用 量	使用 時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数
稲	いもち病 イネズミムシ イネノメイシ ウカ類	500 g /10 a	移植時	1 回	ペースト肥料に混合し 側条施肥田植機で 施用する	4 回以内(育苗箱への 処理及び側条施用は 合計 1 回以内、本田 での散布、空中散布、 無人ヘリ散布は合計 3 回以内)

②⑧ 5.0%ジノテフラン・12.0%フサライドフロアブル

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	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数
稲	いもち病 カメシ類 ウカ類 ツマグロヨコバイ	500 倍	60~150 L /10 a	収穫 7 日 前まで	3 回以内	散布	4 回以内 (育苗箱への処理及 び側条施用は合計 1 回以内、本田での 散布、空中散布、無 人ヘリ散布は合計 3 回以内)
	いもち病 カメシ類	150 倍	25 L/10 a				
	いもち病 カメシ類 ウカ類	4 倍	0.8 L/10 a			無人 ヘリコプター による 散布	
		原液	0.2 L/10 a				

㊸ 5.0%ジノテフラン・20.0%チオファネートメチルフロアブル

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	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数
稲	いもち病 紋枯病 墨黒穂病 稲こうじ病 ウカ類 カメシ類 ツマゲ・ロヨコバイ	500倍	60~200 L /10 a	収穫14日 前まで	3回以内	散布	4回以内 (育苗箱への処理及 び側条施用は合計 1回以内、本田での 散布、空中散布、無 人ヘリコプターに よる散布は合計 3回以内)
	いもち病 紋枯病 カメシ類 ウカ類	4倍	0.8 L /10 a			無人ヘリコプターによる散布	
		15倍	3 L /10 a			空中散布	

㊹ 5.0%ジノテフラン・15.0%ピロキロン粒剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数
稲	いもち病 ウカ類 カメシ類 ツマゲ・ロヨコバイ	1 kg/10 a	出穂5日前 まで	2回以内	散布 無人ヘリコプターによる散布	4回以内(育苗箱への処理及び側条施用は合計1回以内、本田での散布、空中散布、無人ヘリコプターによる散布は合計3回以内)

㊺ 5.0%ジノテフラン・10.0%メトミノストロビン粒剤

作物名	適用 病害虫名	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数
稲	いもち病 紋枯病 穂枯れ (ごま葉枯病菌) ツマゲ・ロヨコバイ ウカ類 カメシ類	1 kg/10 a	収穫35日前 まで	1回	散布 無人ヘリコプターによる散布	4回以内 (育苗箱への処理及 び側条施用は合計1 回以内、本田での散 布、空中散布、無人ヘ リコプターによる散 布は合計3回以内)

③② 6.0%ジノテフラン・0.75%クロラントラニリプロール粒剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	ウカ類 イビスゾウムシ イトロイムシ ニカメイチュウ コブノメガ	育苗箱 (30 ×60×3 cm、使用土 壌約5 L) 1 箱当たり50 g	は種前	1回	育苗箱の床 土又は覆土 に均一に混 和する。	4回以内 (育苗箱への処理 及び側条施用は合 計1回以内、本田 での散布、空中散 布、無人ヘリコプ ターによる散布は 合計3回以内)
			は種時覆土 前～移植当 日			
	ツマグロヨコバイ イネカメムシ フタホシコガ		移植3日前 ～移植当日		育苗箱の上 から均一に 散布する。	

③③ 9.0%ジノテフラン・18.0%ブプロフェジンフロアブル

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	ジノテフランを含む 農薬の総使用回数
稲	ウカ類 ツマグロヨコバイ カメムシ類	1000 倍	60～150 L/10 a	収穫7日前 まで	3回以内	散布	4回以内 (育苗箱への処理及 び側条施用は合計 1回以内、本田で の散布、空中散 布、無人ヘリコプ ターによる散布は 合計3回以内)
		8倍	0.8 L /10 a			無人 ヘリコプター による 散布	

③④ 10.0%ジノテフラン・1.37%カスガマイシン・15.0%フサライドフロアブル

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	ジノテフランを 含む農薬の 総使用回数
稲	いもち病 カメムシ類	300倍	25 L/10 a	穂揃期 まで	2回以内	散布	4回以内 (育苗箱への 処理及び側 条施用は合 計1回以内、 本田での散 布、空中散 布、無人ヘ リコプター による散布 は合計3回 以内)
	いもち病 カメムシ類 ウカ類 ツマグロヨコバイ	1000倍	60～150 L /10 a				
	いもち病 カメムシ類 ウカ類	8倍	0.8 L/10 a			無人 ヘリコプター による散布	
		30倍	3 L/10 a				

㊸ 15.0%ジノテフラン・4.0%クロラントラニリプロール顆粒水和剤

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	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
キャベツ	アブラムシ類 コガ アオムシ ヨトウムシ ハスモンヨトウ ハイマダラノメイガ アザミウマ類	100倍	セル成型育苗 トレイ1箱又は はっぱーポ ット1冊(30 ×60cm・使 用土壌約 1.5~4.0 L) 当たり 0.5 L	定植前日 ~定植時	1回	灌注	3回以内 (育苗期の株元散 布、定植時の土壌混 和及び灌注は合計 1回以内、散布は2 回以内)
はくさい	アブラムシ類 コガ アオムシ ヨトウムシ ハイマダラノメイガ						3回以内 (定植時の土壌混和 及び灌注は合計1 回以内、散布は2回 以内)
ブロッコ リー	アブラムシ類 コガ アオムシ ハスモンヨトウ						4回以内 (は種前の培土混和 は1回以内、育苗期 の株元散布、定植時 の土壌混和及び育 苗トレイへの灌注は合 計1回以内、散布は 2回以内)
レタス	アブラムシ類 オオタバコガ カブラヤガ ナモクリハエ ハスモンヨトウ						4回以内 (は種時の土壌混 和、育苗トレイへの灌 注及び定植時の株 元散布は合計1回 以内、生育期の株元 灌注は1回以内、散 布及び定植後の株 元散布は合計2回 以内)
非結球 レタス	アブラムシ類 オオタバコガ カブラヤガ ナモクリハエ ハスモンヨトウ						4回以内 (は種時の土壌混 和、育苗トレイへの灌 注及び定植時の株 元散布は合計1回 以内、生育期の株元 灌注は1回以内、散 布及び定植後の株 元散布は合計2回 以内)
ねぎ	ハモクリハエ類 アザミウマ類 シロイモジヨトウ						4回以内 (は種時の土壌混 和、育苗トレイへの灌 注及び定植時の株 元散布は合計1回 以内、生育期の株元 灌注は1回以内、散 布及び定植後の株 元散布は合計2回 以内)

③ 10.0%ジノテフラン・8.0%トリシクラゾールフロアブル

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	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病 ウカ類 ツマク [®] ヨコバイ カメムシ類	1000倍	60~150 L/10 a	収穫7日 前まで	3回以内	散布	4回以内 (育苗箱への処理及 び側条用は合計1回 以内、本田での散布、 空中散布、無人ヘリ 散布は合計3回以 内)
		250~ 300倍	25 L/10 a				
		8倍	0.8 L/10 a			無人ヘリコプター による散布	

海外での使用方法

① ジノテフラン 20%顆粒水溶剤 (米国)

作物名	適用病害虫名	1回当たりの使用量	使用液量	栽培期間中の総使用量	使用時期	使用方法
ベアベリー ビルベリー ブルーベリー クワットベリー クランベリー コケモ ムントリー ヒメコウジ 栽培種、亜種及び これらの交配種	クロネイロヒメハマキ※ (Blackheaded fireworm)	0.45-0.90 lb/A	5 gals/A	1.8 lb/A (0.360 lb ai/A)	収穫 7日 前 まで	空中 散布
	メイガ科の一種※ (Cranberry fruitworm)		30 gals/A			土壌 散布
	ゾウムシ科の一種※ (Cranberry weevil)					
	ノミムシ類 (Flea beetles)	(0.090-				
	ヨコバイ類 (Leafhoppers)	0.180 lb				
	シヤクトリムシ類※ (Spanworm)	ai/A)				
	ハマキガ科の一種※ (Sparganothis fruitworm)					
	カメムシ類 (Stinkbugs)					
	タマバエ類※ (Tipworm)					

ai: active ingredient (有効成分)

※: 抑制効果のみ

(2) 動物用医薬品としての使用方法

① 塗布法

食用動物には直接使用しない。畜・鶏舎内及びその周辺のハエの成虫の発生又は棲息する場所に、畜・鶏舎内外の床面積 100 m² に対し、ジノテフランとして 2.0 g を 100~400 mL の水に溶かした溶液を壁、柱等に塗布する。またはジノテフランとして 2.0 g を 400 mL の水に溶かした溶液を壁、柱等に噴霧塗布する。なお、塗布量の目安は塗布面 1 m² 当たり溶液 100 mL とし、溶液が地面に滴り落ちないようできるだけ均一に塗布又は噴霧塗布を行う。

② 設置法

食用動物には直接使用しない。床面積 100 m² 当たり、ジノテフランとして 1.0 g を畜・鶏舎内及びその周辺のハエの成虫が好んで集まり、かつ家畜が経口摂取できな

い場所に適切な容器に入れて設置する。使用量はハエの成虫の発生状況により増減する。

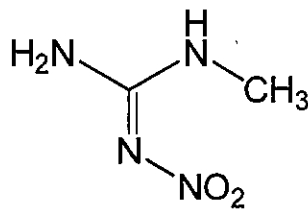
3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

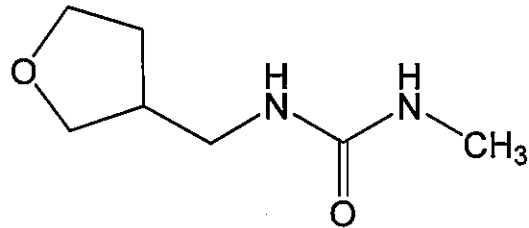
【国内】

① 分析対象の化合物

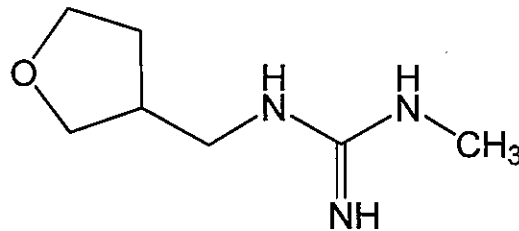
- ・ ジノテフラン
- ・ 1-メチル-2-ニトログアニジン (以下、MNG という)
- ・ 1-メチル-3- (テトラヒドロ-3-フリルメチル) ウレア (以下、UF という)
- ・ 1-メチル-3- (テトラヒドロ-3-フリルメチル) グアニジン (以下、DN という)



MNG



UF



DN

② 分析法の概要

i) ジノテフラン

試料からアセトニトリル又は含水メタノールで抽出し、ヘキサンで洗浄後、多孔性ケイソウ土カラム、中性アルミナカラム、グラファイトカーボンカラム、グラファイトカーボン・PSA カラム、グラファイトカーボン・SAX・PSA カラム、SCX カラム、PSA カラム又は SAX カラム等を用いて精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV)、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) 又は液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

定量限界 : 0.005~0.4 ppm

ii) MNG 及び UF

試料から 20%含水アセトニトリル又は含水メタノールで抽出し、ヘキサンで洗浄した後、多孔性ケイソウ土カラム及びグラファイトカーボン/NH₂積層カラムを用いて精製し、LC-MS で定量する。

定量限界：0.01～0.05 ppm

iii) DN

試料から 20%含水アセトニトリル又は含水メタノールで抽出し、カルボキシエチルシリル化シリカゲルミニ (CBA) カラムを用いて精製した後、LC-MS で定量する。

定量限界：0.01～0.05 ppm

【海外】

① 分析対象の化合物

- ・ジノテフラン
- ・UF
- ・DN

② 分析法の概要

試料から塩酸酸性下アセトニトリル・水 (4 : 1) 混液で抽出し、ヘキサンで洗浄した後、緩衝液を加えて pH8.0±0.2 に調整する。ジノテフラン及び UF は塩化ナトリウムを加えて塩析し、多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製した後、DN は CBA カラムを用いて精製した後、LC-MS/MS 又は LC-MS で定量する。

定量限界 ジノテフラン：0.0049 ppm

UF：0.0040 ppm

DN：0.0036 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 1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-2 を参照。

4. 畜産物への推定残留濃度

(1) 飼料中の残留農薬濃度

飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令 (昭和 51 年農林省令第 35 号) に定める飼料一般の成分規格等と飼料の最大給与割合等から、飼料の摂取によって家畜が

暴露されうる飼料中の残留農薬濃度を算出した。

成分規格等で定められている基準値上限まで飼料中にジノテフランが残留している場合を仮定し、これに飼料の最大給与割合等を掛け合わせるにより飼料中の最大理論的飼料由来負荷 (MTDB) ^{注)} を算出したところ、乳牛において 7.9 mg/kg、肉牛において 7.8 mg/kg、豚において 2.2 mg/kg、採卵鶏において 3.2 mg/kg、肉用鶏において 1.9 mg/kg と推定された。

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

(2) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ ジノテフラン
- ・ UF
- ・ DN

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・水 (4 : 1) 混液で抽出し、C₁₈ カラムを用いて精製した後、LC-MS/MS で定量する。

または、試料からアセトニトリル又はアセトン・*n*-ヘキサン (1 : 2) 混液で抽出し、GPC で精製した後、LC-MS/MS で定量する。

定量限界 : 0.005~0.01 ppm

(3) 家畜残留試験 (動物飼養試験)

① 乳牛における残留試験

乳牛に対して、ジノテフラン、UF 及び DN が 3 : 1 : 1 の割合で 5、15 及び 50 mg/kg 含有する飼料を 29~30 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるジノテフラン、UF 及び DN 濃度を測定した。また、乳については、投与開始後 1、2、4、7、10、12、14、18、21、23、25、28 日及びと殺直前に搾乳したものを測定した。結果については表 1 を参照。

表 1. 乳牛の組織中の残留濃度 (ppm)

組織		5 mg/kg 投与群	15 mg/kg 投与群	50 mg/kg 投与群
筋肉	ジノテフラン	ND	ND	ND
	UF	0.013 (0.012)	0.040 (0.037)	0.192 (0.127)
	DN	ND	<0.01 (<0.01)	0.023 (0.023)
	合計	0.017 (0.016)	0.052 (0.047)	0.216 (0.152)
皮下脂肪	ジノテフラン	ND	ND	ND
	UF	<0.01 (<0.01)	0.042 (0.027)	0.131 (0.070)
	DN	<0.01	<0.01	<0.01
	合計	<0.01 (<0.01)	0.046 (0.029)	0.143 (0.079)
腹腔内脂肪	ジノテフラン	ND	ND	ND
	UF	ND	<0.01 (<0.01)	0.052 (0.030)
	DN	<0.01 (<0.01)	<0.01 (<0.01)	<0.01 (<0.01)
	合計	<0.01 (<0.01)	<0.01 (<0.01)	0.064 (0.035)
肝臓	ジノテフラン	ND	ND	ND
	UF	0.016 (0.012)	0.043 (0.039)	0.187 (0.124)
	DN	ND	<0.01 (<0.01)	0.023 (0.019)
	合計	0.020 (0.013)	0.047 (0.046)	0.205 (0.145)
腎臓	ジノテフラン	ND	ND	ND
	UF	0.012 (0.011)	0.051 (0.047)	0.290 (0.178)
	DN	<0.01 (<0.01)	<0.01 (<0.01)	0.039 (0.017)
	合計	0.016 (0.014)	0.063 (0.054)	0.331 (0.197)
乳	ジノテフラン	<0.01	0.011	0.032
	UF	0.019	0.065	0.244
	DN	0.013	<0.01	0.011
	合計	0.029	0.076	0.264

ND:検出限界未満、乳は平均的な残留濃度

上段:最大残留濃度 下段:平均的な残留濃度

② 産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対して、ジノテフランが 1、3 及び 20 mg/kg 含有する飼料を 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び卵に含まれるジノテフラン濃度を測定

した。結果については表 2 を参照。

表 2. 産卵鶏の組織中の最大残留濃度 (ppm)

	1 mg/kg 投与群	3 mg/kg 投与群	20 mg/kg 投与群
筋肉	<0.005 (<0.005)	<0.005 (<0.005)	<0.005 (<0.005)
脂肪	<0.005 (<0.005)	<0.005 (<0.005)	<0.005 (<0.005)
肝臓	<0.005 (<0.005)	<0.005 (<0.005)	<0.005 (<0.005)
腎臓	<0.005 (<0.005)	<0.005 (<0.005)	<0.005 (<0.005)
卵	<0.005 (<0.005)	<0.005 (<0.005)	0.025 (0.0155)

上段：最大残留濃度 下段：平均的な残留濃度

(4) 推定残留濃度

乳牛及び産卵鶏について、MTDB と各試験における投与量から、ジノテフラン及びUFの畜産物中の推定残留濃度（最大値）を算出した。結果についてはジノテフラン及びUF（親換算値）の合計値で表した。結果については表 3-1、表 3-2 及び表 3-3 を参照。

表 3-1 牛の組織中の推定残留濃度 (mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.0214	0.0409	0.0591	0.0683	0.0843

表 3-2 豚の組織中の推定残留濃度 (mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
豚	0.0142	0.0213	0.0281	0.0314

表 3-3 鶏の組織中の推定残留濃度 (mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓	卵(卵白)	卵(卵黄)
産卵鶏	0.0101	0.0020	0.0084	0.0156	0.0097

5. 動物用医薬品の対象動物における残留試験

動物用医薬品の用途においては、食用動物には直接適用しないため残留試験は実施されていない。

6. 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ジノテフラ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：22 mg/kg 体重/day

(動物種) 雄イヌ

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1年間

安全係数：100

ADI：0.22 mg/kg 体重/day

(2) ARfD

無毒性量：125 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

安全係数：100

ARfD：1.2 mg/kg 体重

また、動物用医薬品としては上記の評価に加え以下のとおり評価されている。

本剤は水に溶かした溶液を畜・鶏舎内及びその周辺の壁、柱等に塗布又は噴霧塗布して使用され、動物体に直接適用されない。また、ジノテフランは蒸気圧が $<1.7 \times 10^{-6}$ Pa (25℃) と極めて低く、常温、常圧下ではほとんど揮発しないと考えられることから、これを動物が吸入し暴露することも考えにくい。動物体への暴露が想定される最悪のケースは、空間に噴霧された薬剤が動物体に暴露するものであるが、臨床用量の5倍量を鶏、牛に直接噴霧した場合にも、血液、鶏卵、乳のいずれからもジノテフランは検出されないことが確認されている(定量限界0.01 ppm)。このことから、本製剤については適切に使用される限りにおいて、製剤に含有される成分が食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

7. 諸外国における状況

JMPR が毒性評価を行い、2012年にADI及びARfDが設定されている。国際基準は米、たまねぎ等に設定されている。

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、米国においてばれいしょ、ぶどう等に、EUにおいてもも、クランベリー等に、豪州において綿実に残留基準値が設定されている。

8. 基準値案

(1) 残留の規制対象

農産物にあつてはジノテフラン、畜産物にあつてはジノテフラン及びUFとする。

農産物においては、一部の作物残留試験でMNG、UF及びDNの分析が行われているが、これらの代謝物の残留濃度はジノテフランに比べて低いことから規制対象に含めないこととする。

畜産物においては、家畜残留試験においてUFが比較的多く検出されていることから、規制対象をジノテフラン及びUF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、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としてジノテフラン（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 (%) ^{注)}
一般（1歳以上）	21.8
幼小児（1～6歳）	39.1
妊婦	19.6
高齢者（65歳以上）	25.0

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：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^{注)}。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。

ジノテフラ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) 【ジノテフラン/MNG/UF/DN】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稲 (玄米)	2	2.0%粒剤 +0.50%粉剤	育苗箱 50 g/箱 散布 3 kg/10 a	1+3	7, 14, 21	圃場A:0.124/<0.01/*0.02/0.01(*4回, 14日) 圃場B:0.131/<0.01/*0.03/0.01(*4回, 14日)
	2	2.0%粒剤 +1.0%粒剤 +0.50%粉剤	育苗箱 50 g/箱 散布 4 kg/10 a 散布 3 kg/10 a	1+1+2	7, 14, 21	圃場A:*0.127/*<0.01/**0.03/*0.01(*4回, 7日, **4回, 21日) (#) 圃場B:*0.063/*<0.01/*0.01/**0.01(*4回, 7日, **4回, 21日) (#)
	2	2.0%粒剤 +1.0%粒剤	育苗箱 50 g/箱 散布 4 kg/10 a	1+3	7, 14, 21	圃場A:*0.04/*<0.02/**<0.02/**<0.02(*4回, 14日, **4回, 7日) (#) 圃場B:0.01/<0.02/<0.02/<0.02(4回, 7日) (#)
	2	2.0%粒剤 +20.0%水溶剤	育苗箱 50 g/箱 2000倍散布 150 L/10 a	1+3	7, 14, 21, 28	圃場A:0.44/-/-/(4回, 21日) 圃場B:0.50/-/-/(4回, 14日)
	2	2.0%粒剤 +10.0%液剤	育苗箱 50 g/箱 1000倍葉面散布 150 L/10 a	1+3	7, 14, 21, 28	圃場A:0.29/-/-/(4回, 21日) 圃場B:0.38/-/-/(4回, 19日)
	2	2.0%粒剤 +10.0%液剤	育苗箱 50 g/箱 8倍無人へ散布 0.8 L/10 a	1+3	7, 14, 21, 28, 35	圃場A:0.39/-/-/(4回, 14日) 圃場B:0.40/-/-/(4回, 21日)
	2	12.0%粒剤 +40.0%水和剤 +10.0%ノル剤	育苗箱 50g/箱 100倍灌注 500mL/箱 1000倍 散布150 L/10 a	1+1+3	7, 21, 28	圃場A:0.74/-/-/(5回, 21日) (#) 圃場B:0.54/-/-/(5回, 21日) (#)
	2	12.0%粒剤 +40.0%水和剤 +10.0%ノル剤	育苗箱 50 g/箱 100倍灌注 500 mL/箱 原液無人へ散布200 mL/10 a	1+1+3	7, 21, 28	圃場A:0.40/-/-/(5回, 7日) (#) 圃場B:0.94/-/-/(6回, 7日) (#)
	2	12.0%粒剤 +40.0%水和剤 +10.0%液剤	育苗箱 50 g/箱 100倍灌注 500 mL/箱 250倍散布25 L/10 a	1+1+3	7, 21, 28	圃場A:0.24/-/-/(5回, 7日) (#) 圃場B:0.58/-/-/(5回, 21日) (#)
	2	12.0%粒剤 +40.0%水和剤 +10.0%ノル剤	育苗箱 50 g/箱 100倍灌注 500 mL/箱 250倍 散布25 L/10 a	1+1+3	7, 21, 28	圃場A:0.16/-/-/(5回, 7日) (#) 圃場B:0.24/-/-/(5回, 7日) (#)
	2	12.0%粒剤 +40.0%水和剤 +3.0%粒剤	育苗箱 50 g/箱 100倍灌注 500 mL/箱 散布 3 kg/10 a	1+1+3	7, 21, 28, 35	圃場A:0.08/-/-/(5回, 7日) (#) 圃場B:0.04/-/-/(5回, 21日) (#)
	2	12.0%粒剤 +10.0%液剤	育苗箱 50 g/箱 1000倍散布 150 L/10 a	1+3	7, 14, 28	圃場A:0.36/-/-/(4回, 14日) 圃場B:1.00/-/-/
	2	12.0%粒剤 +10.0%液剤	育苗箱 50 g/箱 8倍無人へ散布 0.8 L/10 a	1+3	7, 14, 21	圃場A:0.27/-/-/(4回, 14日) 圃場B:0.36/-/-/
	2	10.0%液剤	300倍散布 25 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:0.21/-/-/(3回, 21日) 圃場B:0.16/-/-/(3回, 14日) 圃場C:0.18/-/-/(3回, 21日)
	未成熟 とうもろこし (種子)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 200 L/10 a	3	7, 14, 21
とうもろこし (乾燥子実)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 200 L/10a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.01/-/-/ 圃場B:0.02/-/-/
だいず (乾燥子実)	2	1.0%粒剤 +20.0%水溶剤	播種時播溝土壌混和 6 kg/10 a 2000倍散布 250, 300 L/10 a	1+2	7, 14, 21, 28	圃場A:0.006/-/-/(3回, 14日) 圃場B:0.014/-/-/(3回, 14日)
	2	1.0%粒剤 +10.0%液剤	播種時播溝土壌混和 6 kg/10 a 8倍無人へ散布 0.8 L/10 a	1+2	7, 14, 21, 28	圃場A:0.02/-/-/ 圃場B:<0.02/-/-/
	2	1.0%粒剤 +0.50%粉剤	播種時播溝土壌混和 6 kg/10 a 散布 4 kg/10 a	1+2	7, 14, 21, 28	圃場A:<0.02/-/-/(3回, 7日) (#) 圃場B:<0.02/-/-/(3回, 7日) (#)
	2	1.0%粒剤 +3.0%フロアブル	播種時播溝土壌混和 6 kg/10 a 8倍無人へ散布 0.8 L/10 a	1+2	7, 13, 20 7, 14, 21	圃場A:<0.01/-/-/(3回, 13日) 圃場B:<0.01/-/-/
あずき (乾燥子実)	2	20.0%水溶剤	3000倍散布 200, 173 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:0.09/-/-/ 圃場B:0.05/-/-/
ばれいしょ (塊茎)	2	1.0%粒剤 +20.0%水溶剤	植付時播溝土壌混和 6 kg/10 a 1000倍散布 150, 200 L/10 a	1+2	7, 13, 28, 42 7, 14, 28, 42	圃場A:0.03/-/-/(3回, 7日) (#) 圃場B:0.02/-/-/(3回, 7日) (#)
かんしょ (塊根)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 300, 200 L/10 a	1	7, 14	圃場A:<0.02/-/-/ 圃場B:<0.02/-/-/
てんさい (根節)	2	20.0%水溶剤	100倍定植時苗灌注 1 L/冊 1000倍散布 300, 150 L/10 a	1+2	7, 14, 22 6, 13, 21	圃場A:0.04/-/-/ 圃場B:<0.01/-/-/(3回, 6日)
さとうきび (茎)	3	1.0%粒剤 +10.0%液剤	散布 9 kg/10 a 1000倍散布 278, 200, 174 L/10 a	2+3	45, 60, 75	圃場A:<0.01/-/-/ 圃場B:0.01/-/-/(5回, 60日) 圃場C:0.07/-/-/
だいこん (根節)	2	1.0%粒剤	播種時播溝土壌混和 6 kg/10 a	1	50, 57, 64 56, 63, 70	圃場A:*0.026/**0.02/**<0.01/**<0.01(*1回, 57日, **1回, 50日) 圃場B:0.010/0.02/<0.01/<0.01(1回, 56日)
	2	1.0%粒剤 +20.0%水溶剤	播種時播溝土壌混和 6 kg/10 a 生育期株元散布 6 kg/10 a 1000倍散布 200 L/10 a	1+1+2	7, 14, 21	圃場A:0.08/-/-/ 圃場B:0.12/-/-/
	2	1.0%粒剤 +20.0%水溶剤	播種前全面土壌混和12 kg/10 a 播種時播溝土壌混和6 kg/10 a 生育期葉面散布6 kg/10 a 1000倍散布 200, 150 L/10 a	1+1+1+1 2	7, 14, 21	圃場A:0.12/-/-/ 圃場B:0.08/-/-/

ジノテフラ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)} 【ジノテフラン/MNG/UF/DN】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
だいこん (葉部)	2	1.0%粒剤	播種時播溝土壌混和 6 kg/10 a	1	50, 57, 64	圃場A: *0.064/*0.02/*0.01/*0.03 (*1回, 50日, **1回, 57日)
						圃場B: *0.038/*0.04/*0.01/*0.02 (*1回, 63日, **1回, 56日, ***1回, 70日)
	2	1.0%粒剤 +20.0%水溶剤	播種時播溝土壌混和 6 kg/10 a 生育期株元散布 6 kg/10 a 1000倍散布 200 L/10 a	1+1+2	7, 14, 21	圃場A: 1.50/-/-/- 圃場B: 1.34/-/-/-
かぶ (根部)	2	1.0%粒剤 +20.0%水溶剤	播種時土壌混和 9 kg/10 a 2000倍葉面散布 150, 150~200 L/10 a	1+2	3, 7, 14	圃場A: 0.10/-/-/- (3回, 3日) (#) 圃場B: 0.15/-/-/- (3回, 3日) (#)
						圃場A: 2.08/-/-/- (3回, 3日) (#) 圃場B: 2.82/-/-/- (3回, 3日) (#)
かぶ (葉部)	2	1.0%粒剤 +20.0%水溶剤	播種時土壌混和 9 kg/10 a 2000倍葉面散布 150, 150~200 L/10 a	1+2	3, 7, 14	圃場A: 2.08/-/-/- (3回, 3日) (#) 圃場B: 2.82/-/-/- (3回, 3日) (#)
クレソン (莖葉)	2	20.0%水溶剤	3000倍散布 150 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A: 0.9/-/-/- 圃場B: 1.1/-/-/-
はくさい (莖葉)	2	1.0%粒剤 +20.0%水溶剤	定植時植穴土壌混和 3 g/株 2000倍散布 200, 200~300 L/10 a	1+2	3, 7, 14, 21	圃場A: 0.320/-/-/- 圃場B: 0.426/-/-/-
						圃場A: 0.54/-/-/- (3回, 3日) (#) 圃場B: 0.38/-/-/- (3回, 7日) (#)
キャベツ (葉球)	2	1.0%粒剤 +20.0%水溶剤	定植時植穴土壌混和 3 g/株 2000倍散布 200 L/10 a	1+2	3, 7, 14	圃場A: 0.820/0.02/0.08/*0.12 (*3回, 14日) 圃場B: *0.913/0.01/*0.06/*0.10 (*3回, 7日, **3回, 14日)
						圃場A: 0.18/-/-/- (4回, 3日) (#) 圃場B: 0.27/-/-/- (4回, 3日) (#)
こまつな (莖葉)	2	1.0%粒剤 +20.0%水溶剤	定植時播溝土壌混和 6 kg/10 a 2000倍散布 150~200, 200 L/10 a	1+2	3, 7, 14, 15	圃場A: 3.86/-/-/- (3回, 7日) (#) 圃場B: 1.36/-/-/- (3回, 3日) (#)
						圃場A: 3.32/-/-/- (3回, 3日) (#) 圃場B: 4.06/-/-/- (3回, 3日) (#)
みずな (莖葉)	2	1.0%粒剤 +20.0%水溶剤	定植時播溝土壌混和 6 kg/10 a 2000倍散布 200, 50~100 L/10 a	1+2	3, 7, 14	圃場A: 3.32/-/-/- (3回, 3日) (#) 圃場B: 4.06/-/-/- (3回, 3日) (#)
チンゲンサイ (莖葉)	2	1.0%粒剤 +20.0%水溶剤	定植時播溝土壌混和 6 kg/10 a 2000倍散布 150~300, 200 L/10 a	1+2	3, 7, 14	圃場A: 3.92/-/-/- 圃場B: 2.02/-/-/-
ブロッコリー (花蕾)	2	1.0%粒剤 +20.0%水溶剤	定植時植穴土壌混和 2 g/株 2000倍散布 200 L/10 a	1+2	3, 7, 14, 21	圃場A: 0.64/-/-/- 圃場B: 0.14/-/-/-
						圃場A: 0.86/-/-/- (3回, 3日) (#) 圃場B: 0.28/-/-/- (3回, 3日) (#)
オータムボエム (莖葉)	2	1.0%粒剤 +20.0%水溶剤	定植時播溝土壌混和 6 kg/10 a 2000倍散布 200, 300 L/10 a	1+2	1, 3, 7, 14	圃場A: 4.24/-/-/- (3回, 3日) (#) 圃場B: 2.90/-/-/- (3回, 3日) (#)
なばな (莖葉)	2	1.0%粒剤 +20.0%水溶剤	定植時播溝土壌混和 6 kg/10 a 2000倍散布 250, 150 L/10 a	1+2	1, 3, 7, 14	圃場A: 1.48/-/-/- (3回, 3日) (#) 圃場B: 3.18/-/-/- (3回, 3日) (#)
わさび (根茎)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 200 L/10 a	3	7, 14, 21, 28	圃場A: 0.4/-/-/- (3回, 14日) 圃場B: <0.1/-/-/- (3回, 14日)
わさび (花及び花茎)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 200 L/10 a	3	7, 14, 21, 28	圃場A: 2.04/-/-/- (3回, 14日) 圃場B: 0.89/-/-/- (3回, 14日)
わさび (葉)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 200 L/10 a	3	7, 14, 21, 28	圃場A: 2.01/-/-/- (3回, 14日) 圃場B: 0.26/-/-/- (3回, 14日)
畑わさび (根茎)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 486~1025, 300 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A: 0.70/-/-/- (3回, 3日) (#) 圃場B: 1.54/-/-/- (3回, 3日) (#)
畑わさび (花茎)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 215~262, 300 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A: 18.9/-/-/- 圃場B: 3.90/-/-/-
畑わさび (莖葉)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 486~1025, 300 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A: 4.78/-/-/- (3回, 3日) (#) 圃場B: 3.87/-/-/- (3回, 3日) (#)
しゅんぎく (莖葉)	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	2000倍葉面散布 100, 500 mL/箱 50倍灌注 500 mL/箱 定植時播溝土壌混和 20 kg/10 a 2000倍葉面散布 200 L/10 a	1+1+1+ 2	1, 3, 7, 13	圃場A: 7.5/-/-/- (5回, 1日) (#)
						圃場B: 12.7/-/-/- (5回, 1日) (#)
レタス (莖葉)	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	定植時植穴土壌混和 2 g/株 2000倍散布 200, 300 L/10 a	1+2	3, 7, 14, 21	圃場A: 1.00/-/-/- 圃場B: 0.635/-/-/-
						圃場A: 1.67/-/-/- (4回, 3日) (#) 圃場B: 2.58/-/-/- (4回, 3日) (#)
	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	播種時培土混和 30 g/培土 2000倍散布 500 mL/箱 50倍灌注 500 mL/箱 2000倍散布 200 L/10 a	1+1+1+ 2	3, 7, 14	圃場A: 3.16/-/-/- (5回, 3日) (#) 圃場B: 2.04/-/-/- (5回, 3日) (#)
						圃場A: 3.11/-/-/- (5回, 3日) (#) 圃場B: 1.53/-/-/- (5回, 3日) (#)

ジノテフラ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) 【ジノテフラン/MNG/UF/DN】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
レタス (茎葉)	2	1.0%粒剤＋ 15.0%水和剤＋ 20.0%水溶剤	播種前培土混和 15 g/培土L 100倍散布 500 mL/10a 2000倍散布 200 L/10 a	1+1+2	3, 7, 14	圃場A: 3.19/-/-/ 圃場B: 2.12/-/-/
リーフレタス (茎葉)	2	1.0%粒剤＋ 20.0%水溶剤	播種前培土混和 30 g/培土L 2000倍散布 500 mL/10a 50倍散布 500 mL/10a 2000倍散布 200 L/10 a	1+1+1+ 2	3, 7, 14	圃場A: 4.97/-/-/(5回, 3日) (#) 圃場B: 2.61/-/-/(5回, 3日) (#)
	2	1.0%粒剤＋ 20.0%水溶剤	播種前培土混和 30 g/培土L 2000倍散布 500 mL/10a 定植時植穴土混和 2 g/株 2000倍散布 300, 200 L/10 a	1+1+1+ 2	3, 7, 14	圃場A: 14.6/-/-/(5回, 3日) (#) 圃場B: 11.8/-/-/(5回, 3日) (#)
サラダ菜 (茎葉)	2	1.0%粒剤＋ 20.0%水溶剤	播種前培土混和 30 g/培土L 2000倍散布 500 mL/10a 50倍散布 500 mL/10a 2000倍散布 300, 200 L/10 a	1+1+1+ 2	3, 7, 14	圃場A: 11.4/-/-/(5回, 3日) (#) 圃場B: 14.6/-/-/(5回, 7日) (#)
	2	1.0%粒剤＋ 20.0%水溶剤	播種前培土混和 30 g/培土L 2000倍散布 500 mL/10a 定植時植穴土混和 2 g/株 2000倍散布 300, 200 L/10 a	1+1+1+ 2	3, 7, 14	圃場A: 16.0/-/-/(5回, 3日) (#) 圃場B: 5.21/-/-/(5回, 3日) (#)
食用ぎく (花部)	1	1.0%粒剤＋ 20.0%水溶剤	定植時植穴土混和 2 g/株 3000倍散布 150 L/10 a	1+2	7, 14, 21	圃場A: 2.0/-/-/
	1	1.0%粒剤＋ 20.0%水溶剤	定植時植穴土混和 2 g/株 2000倍散布 200 L/10 a	1+2	7, 14, 21	圃場A: 1.3/-/-/(3回, 7日) (#)
すいぜんじな (茎葉)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A: 2.9/-/-/ 圃場B: 2.2/-/-/
ふき (葉柄)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 300 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A: 0.52/-/-/ 圃場B: 0.70/-/-/
	2	1.0%粒剤＋ 20.0%水溶剤	散布20 g/10 a 2000倍散布 300 L/10 a	1+2	7, 14, 21	圃場A: 0.42/-/-/ 圃場B: 0.41/-/-/
根深ねぎ (茎葉)	1	1.0%粒剤＋ 20.0%水溶剤	定植時植溝土混和 6 kg/10 a 生育期株元散布 6 kg/10 a 1000倍散布 200 L/10 a	1+1+2	3, 7, 14, 21	圃場A: 0.70/-/-/(4回, 3日) (#)
	1	1.0%粒剤 ＋20.0%水溶剤	50倍散布 500 mL/10a 定植時植溝土混和 9 kg/10 a 100倍生育期株元散布 100 L/10 a 2000倍散布 200 L/10 a 1000倍散布 100 L/10 a	1+1+1+ 2	3, 7, 14, 21	圃場A: 1.03/-/-/(5回, 3日) (#)
	1	20.0%水溶剤 ＋1.0%粒剤	50倍定植時散布 500 mL/10a 100倍生育期株元散布 100 L/10 a 生育期株元散布 9 kg/10 a	1+1+2	3, 7, 14, 21	圃場A: 8.04/-/-/(4回, 7日) (#)
	1	1.0%粒剤 ＋20.0%水溶剤	定植時植溝土混和 6 kg/10 a 100倍生育期株元散布 100 L/10 a 生育期株元散布 9 kg/10 a	1+1+2	3, 7, 14, 21	圃場A: 7.78/-/-/(4回, 7日) (#)
葉ねぎ (茎葉)	1	1.0%粒剤＋ 20.0%水溶剤	定植時植溝土混和 6 kg/10 a 生育期株元散布 6 kg/10 a 1000倍散布 200 L/10 a	1+1+2	3, 7, 14, 21	圃場A: 1.00/-/-/(4回, 14日) (#)
	1	1.0%粒剤 ＋20.0%水溶剤	50倍散布 500 mL/10a 定植時植溝土混和 9 kg/10 a 100倍生育期株元散布 100 L/10 a 2000倍散布 120～150 L/10 a	1+1+1+ 2	3, 7, 14, 21	圃場A: 1.82/-/-/(5回, 3日) (#)
	1	20.0%水溶剤 ＋1.0%粒剤	50倍定植時散布 500 mL/10a 100倍生育期株元散布 100 L/10 a 生育期株元散布 9 kg/10 a	1+1+2	3, 7, 14, 21	圃場A: 1.97/-/-/(4回, 7日) (#)
	1	1.0%粒剤 ＋20.0%水溶剤	定植時植溝土混和 6 kg/10 a 100倍生育期株元散布 100 L/10 a 生育期株元散布 9 kg/10 a	1+1+2	3, 7, 14, 21	圃場A: 1.24/-/-/(4回, 14日) (#)
にら (茎葉)	2	20.0%水溶剤	400倍生育期株元散布 400 L/10 a 2000倍散布 200, 150 L/10 a	1+2	7, 14, 21	圃場A: 5.20/-/-/(3回, 3日) 圃場B: 2.44/-/-/
アスパラガス (茎葉)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 800 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: 0.08/-/-/ 圃場B: 0.13/-/-/
わけぎ (茎葉)	2	1.0%粒剤＋ 20.0%水溶剤	生育期株元散布 6 kg/10 a 400倍生育期株元散布 0.4 L/m ² 2000倍散布 181, 159 L/10 a	1+1+2	3, 7, 14, 21	圃場A: 2.82/-/-/ 圃場B: 3.04/-/-/
らっきょう (鱗茎)	2	20.0%水溶剤	1000倍散布 200, 300 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.18/-/-/(3回, 1日) (#) 圃場B: 0.26/-/-/(3回, 1日) (#)
にんじん (根部)	2	1.0%粒剤＋ 20.0%水溶剤	播種時播溝土混和 9 kg/10 a 1,000倍散布 170, 541.7～597.2 L/10 a	1+2	7, 14, 21	圃場A: 0.13/-/-/(3回, 14日) (#) 圃場B: 0.34/-/-/(3回, 14日) (#)
	2	1.0%粒剤＋ 20.0%水溶剤	播種時播溝土混和 9 kg/10 a 400倍生育期株元散布 400 L/10 a 2000倍散布 200 L/10 a	1+1+2	7, 14, 21, 28	圃場A: 0.38/-/-/ 圃場B: 0.20/-/-/
セルリー (茎葉)	2	1.0%粒剤＋ 20.0%水溶剤	定植時植穴土混和 2 g/株 1000倍散布 150, 200 L/10 a	1+2	7, 14, 21	圃場A: 0.98/-/-/(3回, 14日) (#) 圃場B: 1.82/-/-/(3回, 14日) (#)
せり (茎葉)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 150, 200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: 0.04/-/-/ 圃場B: 1.7/-/-/

ジノテフラ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)} 【ジノテフラン/MNG/UF/DN】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
せり (水耕栽培) (莖葉)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 150 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A: 0.6/-/-/ 圃場B: 0.8/-/-/
トマト (果実)	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	定植時植穴処理 2g/株 2000倍散布 200, 300 L/10 a	1+2	1, 3, 7	圃場A: 0.142/0.02/0.02/<0.01 圃場B: *0.347/0.03/0.01/0.01 (*3回, 3日)
	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	育苗培土混和 40 g/培土L 2000倍散布 1.0, 2 L/10 a 50倍灌注 500 mL/箱 育苗期株元散布 2 g/株 定植時植穴土壌混和 2 g/株 2000倍葉面散布 250 L/10 a	1+1+1+ 1+1+2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.34/-/-/-(7回, 7日) (#) 圃場B: 0.20/-/-/-(7回, 1日) (#)
	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	播種時培土混和 40 g/培土L 2000倍散布 1.0, 2 L/10 a 50倍育苗期灌注 500 mL/10 a 育苗期株元散布 2 g/株 定植時植穴土壌混和 2 g/株 株元散布 2 g/株	1+1+1+ 1+1+2	1, 7, 14, 21, 28	圃場A: 0.10/-/-/-(7回, 7日) (#) 圃場B: 0.08/-/-/-(7回, 1日) (#)
ミニトマト (果実)	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	育苗培土混和 40 g/培土L 2000倍散布 1.0, 2 L/10 a 50倍灌注 500 mL/箱 育苗期株元散布 2 g/株 定植時植穴土壌混和 2 g/株 2000倍散布 200, 250 L/10 a	1+1+1+ 1+1+2	1, 3, 7, 14, 28	圃場A: 0.68/-/-/-(7回, 7日) (#) 圃場B: 0.43/-/-/-(7回, 7日) (#)
	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	育苗培土混和 40 g/培土L 2000倍散布 1.0, 2 L/10 a 50倍灌注 500 mL/10 a 育苗期株元散布 2 g/株 定植時植穴土壌混和 2 g/株 株元散布 2 g/株	1+1+1+ 1+1+2	1, 3, 7, 14, 28	圃場A: 0.17/-/-/-(7回, 3日) (#) 圃場B: 0.17/-/-/-(7回, 3日) (#)
ピーマン (果実)	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	定植時植穴土壌混和 2 g/株 2000倍散布 200 L/10 a	1+2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.431/-/-/ 圃場B: 1.18/-/-/
	2	1.0%粒剤	定植時植穴土壌混和 2 g/株 生育期株元散布 2 g/株	1+2	1, 3, 7	圃場A: 0.10/-/-/-(3回, 3日) (#) 圃場B: 0.07/-/-/-(3回, 1日) (#)
なす (果実)	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	定植時植穴土壌混和 2 g/株 2000倍散布 250 L/10 a	1+2	1, 3, 7	圃場A: 0.254/<0.01/0.01/<0.01 圃場B: 0.504/<0.01/0.02/<0.01
	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	定植時植穴土壌混和 2 g/株 生育期株元散布 2 g/株 2000倍散布 200, 157 L/10 a	1+2+2	1, 3, 7	圃場A: 0.48/-/-/-(5回, 1日) (#) 圃場B: 0.46/-/-/-(5回, 1日) (#)
	2	1.0%粒剤	定植時植穴土壌混和 2 g/株 生育期株元散布 2 g/株	1+2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.06/-/-/-(3回, 1日) (#) 圃場B: 0.08/-/-/-(3回, 7日) (#)
ししとう (果実)	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	定植時植穴土壌混和 2 g/株 2000倍散布 250, 150 L/10 a	1+2	1, 3, 7	圃場A: 1.44/-/-/ 圃場B: 1.50/-/-/-(3回, 3日)
	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	2000倍散布 500, 100 mL/箱 50倍灌注 500 mL/箱 200倍灌注 20 mL/箱 定植時植穴土壌混和 2 g/株 株元散布 2 g/株 2000倍散布 300-90, 120 L/10 a	1+1+1+ 1+1+2	1, 3, 7, 14	圃場A: 1.42/-/-/-(7回, 3日) (#) 圃場B: 1.60/-/-/-(7回, 1日) (#)
とうがらし (果実)	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	2000倍散布 1000 mL/箱, 200mL/3箱 50倍灌注 500 mL/箱 200倍灌注 20 mL/箱 定植時植穴土壌混和 2 g/株 株元散布 2 g/株 2000倍散布 200, 170 L/10 a	1+1+1+ 1+1+2	1, 3, 7, 14	圃場A: 1.8/-/-/-(7回, 7日) (#) 圃場B: 1.6/-/-/-(7回, 1日) (#)
とうがらし(葉) (莖葉)	2	1.0%粒剤	定植時植穴土壌混和 1 g/株	1	30, 45, 60	圃場A: 2.2/-/-/ 圃場B: 0.82/-/-/
	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	定植時植穴土壌混和 1 g/株 2000倍散布 300 L/10 a	1+2	1, 3, 7, 14	圃場A: 3.6/-/-/ 圃場B: 3.4/-/-/
食用ほおずき (果実)	2	20.0%水溶剤	3000倍散布 250 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A: <0.40/-/-/ 圃場B: <0.40/-/-/
きゅうり (果実)	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	定植時植穴土壌混和 2 g/株 2000倍散布 200 L/10 a	1+2	1, 3, 7	圃場A: *0.43/<0.01/0.04/*0.03 (*3回, 3日) 圃場B: *0.52/<0.01/0.04/0.01 (*3回, 3日)
	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	定植時植穴土壌混和 2 g/株 生育期株元散布 2 g/株 2000倍散布 200, 250 L/10 a	1+1+2	1, 3, 7	圃場A: 0.65/-/-/-(4回, 3日) (#) 圃場B: 0.38/-/-/-(4回, 1日) (#)
きゅうり (葉)	2	20.0%水溶剤	3000倍散布 240, 200 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A: 4.00/-/-/ 圃場B: 1.14/-/-/
きゅうり (花)	2	20.0%水溶剤	3000倍散布 240, 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 2.40/-/-/ 圃場B: 2.79/-/-/
かぼちゃ (果実)	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	定植時植穴土壌混和 2 g/株 2000倍散布 200 L/10 a	1+2	1, 7, 14, 21	圃場A: 0.06/-/-/ 圃場B: 0.12/-/-/
すいか (果実)	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	定植時植穴土壌混和 5 g/株 生育期株元散布 2 g/株 2000倍散布 200, 250 L/10 a	1+1+2	7, 14, 21, 28	圃場A: 0.20/-/-/-(4回, 21日) (#) 圃場B: 0.13/-/-/-(4回, 21日) (#)
メロン (果実)	2	1.0%粒剤	定植時植穴土壌混和 2 g/株	1	80, 87, 94 85, 92, 99	圃場A: <0.005/<0.01/<0.01/<0.01 (1回, 80日) 圃場B: *0.030/*0.01/**<0.01/**<0.01 (*1回, 92日, **1回, 85日)
	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	定植時植穴土壌混和 2 g/株 1000倍散布 250 L/10 a	1+2	3, 14, 28, 42	圃場A: 0.47/-/-/-(3回, 28日) (#) 圃場B: 0.26/-/-/-(3回, 28日) (#)

ジノテフラ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) 【ジノテフラン/MG/UF/DN】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
まくわうり (果実)	2	20.0%水溶剤	3000倍散布 300 L/10 a	1	3, 7, 14, 21, 28, 35	圃場A:0.10/-/-/(1回, 14日) 圃場B:0.19/-/-/(1回, 14日)
	2	20.0%水溶剤	3000倍散布 300 L/10 a	2	3, 7, 14, 21, 28, 35	圃場A:0.21/-/-/(2回, 14日) 圃場B:0.40/-/-/(2回, 21日)
にがうり (果実)	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	2000倍注 500ml/トイ 定植時植穴土壌混和 2 g/株 2000倍散布 250, 200 L/10 a	1+1+2	1, 3, 7, 14	圃場A:0.40/-/-/(4回, 1日) (#) 圃場B:0.69/-/-/(4回, 1日) (#)
ほうれんそう (茎葉)	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	定植時播溝土壌混和 9 kg/10 a 2000倍散布 150, 250 L/10 a	1+2	3, 7, 14	圃場A:9.33/-/-/(3回, 3日) (#) 圃場B:7.10/-/-/(3回, 3日) (#)
オクラ (果実)	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	生育期株元散布 9 kg/10 a 2000倍散布 180~250, 300 L/10 a	1+2	1, 3, 7, 14	圃場A:0.46/-/-/ 圃場B:0.56/-/-/
しょうが (塊茎)	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	生育期株元散布 9 kg/10 a 2000倍散布 200 L/10 a	1+2	1, 3, 7, 14	圃場A:0.18/-/-/(3回, 3日) 圃場B:0.16/-/-/(3回, 7日)
さやえんどう (さや)	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	定植時100倍注 30 ml/株 定植時播溝土壌混和 9 kg/10 a 株元散布 9 kg/10 a 2000倍葉面散布 300, 200 L/10 a	1+1+1+ 2	1, 3, 7, 14	圃場A:2.49/-/-/(5回, 3日) (#) 圃場B:1.17/-/-/(5回, 1日) (#)
さやいんげん (さや)	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	生育期株元散布 9 kg/10 a 2000倍散布 200, 150 L/10 a	1+2	1, 3, 7, 14	圃場A:0.82/-/-/ 圃場B:0.80/-/-/
	1	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	生育期株元散布 9 kg/10 a 2000倍散布 179 L/10 a	1+2	1, 3, 7, 14	圃場A:0.64/-/-/(3回, 3日)
えだまめ (さや)	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	播種時播溝処理土壌混和 6 kg/10 a 2000倍散布 200, 220 L/10 a	1+2	7, 14, 21, 28	圃場A:0.534/-/-/(3回, 14日) (#) 圃場B:0.678/-/-/(3回, 7日) (#)
	2	1.0%粒剤+ 0.50%粉剤	播種時播溝土壌混和 6 kg/10 a 散布 4 kg/10 a	1+2	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:0.32/-/-/(3回, 7日) (#) 圃場B:0.20/-/-/(3回, 7日) (#)
	1	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	播溝土壌混和 6 kg/10 a 2000倍散布 196 L/10 a	1+2	7, 14, 28	圃場A:0.54/-/-/(3回, 7日) (#)
モロヘイヤ (茎葉)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 307, 300 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A:15.9/-/-/ 圃場B:15.2/-/-/
くわい (塊茎)	2	1.0%粒剤	散布 3 kg/10 a	3	30, 60, 90	圃場A:0.03/-/-/ 圃場B:0.06/-/-/
食用カネツソウ (花)	2	20.0%水溶剤	3000倍散布 150 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A:5.48/-/-/ 圃場B:5.40/-/-/
食用トレンア (花器全体)	2	20.0%水溶剤	3000倍散布 150, 200 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A:3.96/-/-/ 圃場B:4.13/-/-/
食用パンジー (花器全体)	2	20.0%水溶剤	3000倍散布 150 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A:6.4/-/-/ 圃場B:11.6/-/-/
食用金魚草 (花器全体)	2	20.0%水溶剤	3000倍散布 200 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A:7.22/-/-/ 圃場B:2.76/-/-/
えごま (葉)	2	20.0%水溶剤	3000倍散布 200 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A:12.3/-/-/ 圃場B:15.5/-/-/
なんてん (葉)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:12.6/-/-/ 圃場B:16.9/-/-/
アマランサス (茎葉)	2	20.0%水溶剤	3000倍散布 300 L/10 a	2	3, 10, 17	圃場A:0.24/-/-/ 圃場B:0.39/-/-/
未成熟ささげ (さや)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7 1, 3, 6	圃場A:1.16/-/-/ 圃場B:1.09/-/-/
温州みかん (果肉)	2	20.0%水溶剤	1000倍散布 400 L/10 a	2	7, 14, 28, 42, 56 8, 14, 28, 42, 49	圃場A:0.460/-/-/(2回, 28日) 圃場B:0.581/-/-/(2回, 28日)
	2	20.0%水溶剤	1000倍散布 400, 660 L/10 a	3	1, 7, 21, 28, 42, 56	圃場A:0.79/-/-/(3回, 28日) 圃場B:0.64/-/-/(3回, 42日)
温州みかん (果皮)	2	20.0%水溶剤	1000倍散布 400 L/10 a	2	7, 14, 28, 42, 56 8, 14, 28, 42, 49	圃場A:1.95/-/-/(2回, 7日) 圃場B:3.46/-/-/(2回, 8日)
	2	20.0%水溶剤	1000倍散布 400, 660 L/10 a	3	1, 7, 21, 28, 42, 56	圃場A:5.96/-/-/ 圃場B:4.64/-/-/
なつみかん (果肉)	2	20.0%水溶剤	1000倍散布 500 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:0.012/<0.01/<0.01/<0.01(2回, 14日) 圃場B:0.034/<0.01/<0.01/<0.01(2回, 14日)
なつみかん (果皮)	2	20.0%水溶剤	1000倍散布 500 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:*1.34/**0.04/*0.02/*0.02(*2回, 14日, **2回, 7日) 圃場B:*0.99/**0.02/*0.01/*0.05(*2回, 7日, **2回, 21日)
なつみかん (果実全体)	2	20.0%水溶剤	1000倍散布 500 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:*0.486/**0.01/**0.01/**0.01(*2回, 14日, **2回, 7日) 圃場B:0.233/0.01/0.01/0.01(2回, 7日)
	2	20.0%水溶剤	1000倍散布 833~1250, 500 L/10 a	3	1, 7, 14, 21, 28	圃場A:1.18/-/-/(3回, 14日) (#) 圃場B:1.90/-/-/(3回, 14日) (#)
すだち (果実)	1	20.0%水溶剤	1000倍散布 500 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:*1.04/**0.02/*0.02/**0.03(*2回, 7日, **2回, 21日, **2回, 14日)
	1	20.0%水溶剤	1000倍散布 500, 600 L/10 a	3	1, 7, 14, 21, 28	圃場A:4.66/-/-/

ジノテフラ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) 【ジノテフラン/MG/UF/DN】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
かぼす (果実)	1	20.0%水溶剤	1000倍散布 750 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:*0.83/**0.01/**0.02/*0.02(*2回, 7日, **2回, 21日) (#)
	1	20.0%水溶剤	1000倍散布 500, 600 L/10 a	3	1, 7, 14, 21, 28	圃場A:0.77/-/-/(3回, 14日)
りんご (果実)	2	20.0%水溶剤	1000倍散布 500, 600 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:0.276/<0.01/0.03/0.02(2回, 7日) (#) 圃場B:*0.187/*<0.01/**0.01/*<0.01(*2回, 7日, **2回, 21日) (#)
	2	20.0%水溶剤	500倍土壌表面散布 500 L/10 a 2000倍散布 600, 500 L/10 a	1+3	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:0.14/-/-/(4回, 1日) (#) 圃場B:0.10/-/-/(4回, 7日) (#)
	2	40.0%水和剤	2000倍散布 600, 500 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:0.62/-/-/ 圃場B:0.62/-/-/(3回, 3日)
なし (果実)	2	20.0%水溶剤	1000倍散布 400, 500 L/10 a	2	7, 14, 21, 28	圃場A:*0.736/**0.07/**0.02/**0.05(*2回, 7日**2回, 28日, ***2回, 21日) (#) 圃場B:*0.454/**0.07/**0.02/**0.02(*2回, 7日, **2回, 21日) (#)
	2	20.0%水溶剤	500倍土壌表面散布 500 L/10 a 2000倍散布 350 L/10 a	1+3	1, 3, 7, 14, 21, 28	圃場A:0.16/-/-/(4回, 1日) (#) 圃場B:0.42/-/-/(4回, 1日) (#)
びわ (果肉)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 400 L/10 a	2	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:0.36/-/-/(2回, 14日) 圃場B:0.18/-/-/(2回, 7日)
もも (果肉)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 400, 450 L/10 a	2	7, 14, 20, 26 7, 14, 21, 27	圃場A:*0.196/**0.01/**0.02/*<0.01(*2回, 7日, **2回, 20日, ***2回, 14日) 圃場B:*0.476/*0.01/**0.04/*<0.01(*2回, 7日, **2回, 14日)
	2	20.0%水溶剤	500倍土壌表面散布 400, 500 L/10 a 2000倍散布 400, 500 L/10 a	1+3	1, 3, 7, 14, 21, 28	圃場A:1.03/-/-/(4回, 21日) (#) 圃場B:0.54/-/-/(4回, 3日) (#)
もも (果皮)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 400, 450 L/10 a	2	7, 14, 20, 26 7, 14, 21, 27	圃場A:*1.24/**0.01/*0.04/*0.08(*2回, 7日, **2回, 14日) 圃場B:1.90/0.01/0.10/0.14(2回, 7日)
	2	20.0%水溶剤	500倍土壌表面散布 400, 500 L/10 a 2000倍散布 400, 500 L/10 a	1+3	1, 3, 7, 14, 21, 28	圃場A:5.28/-/-/(4回, 1日) (#) 圃場B:5.26/-/-/(4回, 1日) (#) 圃場A:0.93/-/-/ 圃場B:0.86/-/-/(3回, 3日)
ネクタリン (果実)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 270, 700 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.22/-/-/(4回, 1日) (#) 圃場B:0.18/-/-/(4回, 7日) (#)
すもも (果実)	2	20.0%水溶剤	500倍土壌表面散布 500 L/10 a 2000倍散布 400, 500 L/10 a	1+3	1, 3, 7, 21	圃場A:*1.36/**0.17/**0.11/*0.05(*2回, 7日, **2回, 21日) 圃場B:*1.94/**0.09/*0.31/*0.13(*2回, 7日, **2回, 21日)
うめ (果実)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 400 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:0.78/-/-/ 圃場B:1.28/-/-/
	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 300, 480 L/10 a	3	1, 7, 14, 21	圃場A:2.76/-/-/(2回, 21日) (#) 圃場B:1.54/-/-/(2回, 7日) (#) 圃場A:2.03/-/-/(3回, 1日) (#) 圃場B:5.05/-/-/(3回, 1日) (#)
おうとう (果実)	2	20.0%水溶剤	1000倍散布 400, 500 L/10 a	2	7, 14, 21, 28	圃場A:*1.58/*0.02/**0.11/**0.02(*3回, 3日, **3回, 7日, ***3回, 1日) (#) 圃場B:*2.30/*0.02/**0.12/*0.03(*3回, 3日, **3回, 7日) (#)
	2	1.0%粒剤+	定植時植穴土壌混和 1 g/株 2000倍散布 200, 201 L/10 a	1+2	1, 3, 7	圃場A:0.606/-/-/(1回, 121日) 圃場B:0.039/-/-/(1回, 137日)
ぶどう (大粒種) (果実)	1	20.0%水溶剤	1000倍散布 400, 280~360 L/10 a	2	7, 14, 21, 28	圃場A:*3.36/**0.03/**0.12/*0.05(*2回, 7日, **2回, 21日, ***2回, 28日)
	1	20.0%水溶剤	1000倍散布 400, 500 L/10 a	3	1, 7, 14, 21, 28	圃場A:1.82/-/-/(3回, 21日)
	1	20.0%水溶剤	幼果期樹幹塗布 40 g+水40 mL/樹	1	30, 37, 44	圃場A:0.06/-/-/
	1	20.0%水溶剤	幼果期樹幹塗布40 g+水40 mL/樹 1000倍散布 300 L/10 a	1+3	1, 7, 14, 21, 27	圃場A:1.92/-/-/(4回, 27日) (#)
	1	20.0%水溶剤	幼果期樹幹塗布40 g+水40 mL/樹 1000倍散布 303, 300 L/10 a	1+2	1, 3, 7, 14, 28, 35, 45	圃場A:1.82/-/-/(3回, 3日)
ぶどう (小粒種) (果実)	1	20.0%水溶剤	1000倍散布 400, 280~360 L/10 a	2	7, 14, 21, 28	圃場A:*3.16/*0.03/**0.08/**0.02(*2回, 14日, **2回, 28日, ***2回, 7日)
	1	20.0%水溶剤	1000倍散布 400, 500 L/10 a	3	1, 7, 14, 21, 28	圃場A:7.8/-/-/(3回, 14日)
	1	20.0%水溶剤	幼果期樹幹塗布 40 g+水40 mL/樹	1	30, 37, 44	圃場A:0.07/-/-/
	1	20.0%水溶剤	幼果期樹幹塗布40 g+水40 mL/樹 1000倍散布 300 L/10 a	1+3	1, 7, 14, 21, 27	圃場A:4.60/-/-/(4回, 27日) (#)
	1	20.0%水溶剤	幼果期樹幹塗布40 g+水40 mL/樹 1000倍散布 303, 300 L/10 a	1+2	1, 3, 7, 14, 28, 35, 45	圃場A:1.22/-/-/(3回, 7日)

ジノテフラン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	用量・使用方法	回数	経過日数	【ジノテフラン/MNG/UF/DN】
かき (果実)	2	20.0%水溶剤	1000倍散布 300,313 L/10 a	2	7, 14, 20 7, 14, 21	圃場A:0.50/-/-/- (2回, 7日) (#) 圃場B:0.70/-/-/- (2回, 14日) (#)
	2	20.0%水溶剤	500倍土壌表面散布 5 L/樹 2000倍散布 300,500 L/10 a	1+3	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:0.34/-/-/- (4回, 3日) (#) 圃場B:0.55/-/-/- (4回, 1日) (#)
	2	20.0%水溶剤	樹幹塗布 40 g+水40 mL/樹 2000倍散布 400 L/10 a	1+3	1, 3, 7, 14	圃場A:0.27/-/-/- 圃場B:0.32/-/-/-
キウイフルーツ (果実)	2	20.0%水溶剤	1000倍散布 300,500 L/10 a	3	1, 7, 14, 21, 28	圃場A:0.10/-/-/- (3回, 7日) 圃場B:0.20/-/-/- (3回, 14日)
マンゴー (果実)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 200,320 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.34/-/-/- 圃場B:0.32/-/-/-
あけび (果実)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 500 L/10 a	2	14, 21, 28	圃場A:0.08/-/-/- 圃場B:0.05/-/-/-
ナリニン (果実)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 200,571 L/10 a	1	14, 21, 28	圃場A:1.06/-/-/- (1回, 21日) 圃場B:0.82/-/-/- (1回, 21日)
	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 200,571 L/10 a	2	1, 7, 14, 21	圃場A:1.74/-/-/- 圃場B:1.78/-/-/-
オリーブ (葉)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 583,320 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:14.4/-/-/- 圃場B:4.18/-/-/-
茶 (荒茶)	2	20.0%水溶剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:9.10/-/-/- 圃場B:19.1/-/-/-
	2	1.0%粒剤	株元散布 12 kg/10 a	2	7, 14, 28, 56	圃場A:3.25/-/-/- (2回, 28日) (#) 圃場B:1.43/-/-/- (2回, 28日) (#)
食用ミニバラ (花器全体)	2	20.0%水溶剤	3000倍散布 200 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A:1.08/-/-/- 圃場B:0.82/-/-/-
はっか (茎葉)	2	20.0%水溶剤	3000倍散布 180,170 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A:3.37/-/-/- 圃場B:3.08/-/-/-
しそ (葉)	2	1.0%粒剤+ 20.0%水溶剤	定植時植穴土壌混和 2 g/株 3000倍散布 200 L/10 a	1+2	3, 7, 14, 21	圃場A:15/-/-/- 圃場B:13/-/-/-
	2	20.0%水溶剤	3000倍散布 200 L/10 a	2	3, 7, 14, 21	圃場A:14.6/-/-/- 圃場B:9.32/-/-/-
しそ (花穂)	2	20.0%水溶剤	3000倍散布 200 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A:3.48/-/-/- 圃場B:4.38/-/-/-
	2	20.0%水溶剤	3000倍散布 250,300 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A:5.56/-/-/- 圃場B:4.80/-/-/-

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。

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

ジノテフラン海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1) 【ジノテフラン/UF/DN】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
クランベリー	5	20%水和剤	空中散布 0.174=0.182*15 ai/A	2	6	圃場A:0.01/<0.01/<0.01
						圃場B:0.04/<0.01/<0.01
						圃場C:0.06/<0.01/0.02
						圃場D:0.05/<0.01/0.01
					7	圃場A:0.05/<0.01/0.01

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

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

注2) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	2	2	○			0.36,1.00
とうもろこし	0.5	0.1	○	0.5		0.01,0.02(未成熟)
大豆	0.1	0.1	○			0.006,0.014(\$)
小豆類	0.3		申			0.05,0.09
ばれいしょ	0.2	0.2	○			0.02(#),0.03(#)(%)
かんしょ	0.1	0.1	○			<0.02,<0.02
てんさい	0.2	0.2	○			<0.01,0.04(\$)
さとうきび	0.3		申			<0.01,0.01,0.07(\$)
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.5	0.5	○			0.08,0.12(\$)
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	10	10	○	6		1.99,4.12
かぶ類の根	0.5	0.5	○			0.10(#),0.15(#)
かぶ類の葉	6	5	○	6		
クレソン	7	5	○	7		
はくさい	6	2	○	6		
キャベツ	2	2	○	2		0.820,0.913
芽キャベツ	2	1		2		
ケール	10	10	○	6		(きょうな参照)
こまつな	10	10	○	6		1.36(#),3.86(#)(%)
きょうな	10	10	○	6		3.22(#),4.06(#)(みずな)
チンゲンサイ	10	10	○	6		2.02,3.92(\$)
カリフラワー	2	2	○	2		
ブロッコリー	2	2	○	2		0.14,0.64(\$)
その他のあぶらな科野菜	10	10	○	6		2.90,4.24(オータムポエム)
アーティチョーク		5				
チコリ	6	5		6		
エンダイブ	6	5		6		
しゅんぎく	20	20	○	6		7.5(#),12.7(#)
レタス(サラダ菜及びちししゃを含む。)	25	25	○	6		5.21(#),16.0(#)(%) (サラダ菜)
その他のきく科野菜	6	5	○	6		
たまねぎ	0.1			0.1		
ねぎ(リーキを含む。)	15	15	○			8.04(#)(深ねぎ)
にら	10	10	○			2.44,5.20
アスパラガス	0.5	0.5	○			0.08,0.13
わけぎ	10		申			2.82,3.04(\$)
その他のゆり科野菜	4	0.7	○	4		0.18(#),0.26(#)(らっきょう)
にんじん	1	1	○			0.20,0.38(\$)
パセリ	5	5			5.0 米国	
セロリ	5	5	○	0.6		0.98(#),1.82(#)
みつば		5				
その他のせり科野菜	5	5	○			0.04,1.7(せり)
トマト	2	2	○	0.5		0.43(#),0.58(#)(ミニトマト)
ピーマン	3	3	○	0.5		0.431,1.18(\$)
なす	2	2	○	0.5		0.264,0.504(\$)
その他のなす科野菜	10	15	○	6		3.4,3.6(とうがらしの葉)
きゅうり(ガーキンを含む。)	2	2	○	0.5		0.43,0.52(\$)
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	2	2	○	0.5		(きゅうり参照)
しろりり	2	2	○	0.5		(きゅうり参照)
すいか	0.5	0.5	○	0.5		0.13(#),0.20(#)
メロン類果実	1	1	○	0.5		0.26(#),0.47(#)
まくわうり	1	1	○	0.5		0.21,0.40
その他のうり科野菜	10	10	○	6		1.14,4.00(\$)(きゅうりの葉)
ほうれんそう	15	15	○	6		7.10(#),9.33(#)
オクラ	2	2	○	0.5		0.46,0.56
しょうが	0.5	0.5	○			0.16,0.18
未成熟えんどう	5	5	○			1.17(#),2.49(#)
未成熟いんげん	2	2	○			0.80,0.82

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	
えだまめ	2	2	○			0.534(#),0.678(#)
しいたけ	0.5			0.5		
その他のきのこ類	0.5			0.5		
その他の野菜	25	25	○	6		12.3,15.5(\$)(えごまの葉)
みかん	2	2	○			0.64,0.79
なつみかんの果実全体	5	5	○			1.18(#),1.9(#)
レモン	10	10	○			(その他のかんきつ類果実参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	10	10	○			(その他のかんきつ類果実参照)
グレープフルーツ	10	10	○			(その他のかんきつ類果実参照)
ライム	10	10	○			(その他のかんきつ類果実参照)
その他のかんきつ類果実	10	10	○			4.66(すだち)
りんご	2	2	○			0.52,0.62
日本なし	1	1	○			0.454(#),0.736(#)
西洋なし	1	1	○			(日本なし参照)
びわ	1	1	○			0.18,0.36(\$)
もも	3	3	○			0.54(#),1.03(#)(%)
ネクタリン	2	2	○	0.8		0.86,0.93
あんず(アブリコットを含む。)	5	5	○			(うめ参照)
すもも(プルーンを含む。)	0.7	0.7	○			0.18(#),0.22(#)(%)
うめ	5	5	○			1.36,1.94
おうとう(チェリーを含む。)	10	10	○			2.03(#),5.05(#)
いちご	2	2	○			0.039,0.606(\$)
ブルーベリー	0.2		IT	0.2	米国	【米国クランベリー参照】
クランベリー	0.2		IT	0.15	米国	【0.01-0.06(n=5)】
その他のベリー類果実	0.2		IT	0.2	米国	【米国クランベリー参照】
ぶどう	15	15	○	0.9		7.8(小粒種)
かき	2	2	○			0.50(#),0.70(#)
キウイ	0.5	0.5	○			0.10,0.20
マンゴー	1	1	○			0.32,0.34
その他の果実	5	0.7	○・甲	0.5		1.74,1.78(オリーブ)
綿実	0.4	0.4		0.2	0.4 米国	
茶	25	25	○			9.10,19.1(\$)
その他のスパイス	10	10	○			4.64,5.96(みかんの果皮)
その他のハーブ	25	25	○	6		3.90,18.9(\$)(畑わさび(花茎))
牛の筋肉	0.1	0.05		0.1		
豚の筋肉	0.1	0.05		0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1	0.05		0.1		
牛の脂肪	0.1	0.05		0.1		
豚の脂肪	0.1	0.05		0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.05		0.1		
牛の肝臓	0.1	0.05		0.1		
豚の肝臓	0.1	0.05		0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1	0.05		0.1		
牛の腎臓	0.1	0.05		0.1		
豚の腎臓	0.1	0.05		0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.05		0.1		
牛の食用部分	0.1	0.05		0.1		
豚の食用部分	0.1	0.05		0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1	0.05		0.1		
乳	0.1	0.05		0.1		
鶏の筋肉	0.02			0.02		

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他の家きんの筋肉	0.02			0.02		
鶏の脂肪	0.02			0.02		
その他の家きんの脂肪	0.02			0.02		
鶏の肝臓	0.02			0.02		
その他の家きんの肝臓	0.02			0.02		
鶏の腎臓	0.02			0.02		
その他の家きんの腎臓	0.02			0.02		
鶏の食用部分	0.02			0.02		
その他の家きんの食用部分	0.02			0.02		
鶏の卵	0.02			0.02		
その他の家きんの卵	0.02			0.02		

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートライセンス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、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。
「登録有無」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートライセンス申請に基づく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、申請の範囲内で試験が行われていない。
(§)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。

ジノテフラン推定摂取量 (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。)	2	328.4	171.4	210.6	360.4
とうもろこし	0.5	2.4	2.7	3.0	2.2
大豆	0.1	3.9	2.0	3.1	4.6
小豆類	0.3	0.7	0.2	0.2	1.2
ばれいしょ	0.2	7.7	6.8	8.4	7.0
かんしょ	0.1	0.7	0.6	1.2	1.0
てんさい	0.2	6.5	5.5	8.2	6.6
さとうきび	0.3	29.5	25.1	37.2	30.1
だいこん類 (ラディッシュを含む。)の根	0.5	16.5	5.7	10.3	22.9
だいこん類 (ラディッシュを含む。)の葉	10	17.0	6.0	31.0	28.0
かぶ類の根	0.5	1.4	0.4	0.1	2.5
かぶ類の葉	6	1.8	0.6	0.6	3.6
クレソン	7	0.7	0.7	0.7	0.7
はくさい	6	106.2	30.6	99.6	129.6
キャベツ	2	48.2	23.2	38.0	47.6
芽キャベツ	2	0.2	0.2	0.2	0.2
ケール	10	2.0	1.0	1.0	2.0
こまつな	10	50.0	18.0	64.0	64.0
きょうな	10	22.0	4.0	14.0	27.0
チンゲンサイ	10	18.0	7.0	18.0	19.0
カリフラワー	2	1.0	0.4	0.2	1.0
ブロッコリー	2	10.4	6.6	11.0	11.4
その他のあぶらな科野菜	10	34.0	6.0	8.0	48.0
チコリ	6	0.6	0.6	0.6	0.6
エンダイブ	6	0.6	0.6	0.6	0.6
しゅんぎく	20	30.0	6.0	52.0	50.0
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	25	240.0	110.0	285.0	230.0
その他のきく科野菜	6	9.0	0.6	3.6	15.6
たまねぎ	0.1	3.1	2.3	3.5	2.8
ねぎ (リーキを含む。)	15	141.0	55.5	102.0	160.5
にら	10	20.0	9.0	18.0	21.0
アスパラガス	0.5	0.9	0.4	0.5	1.3
わけぎ	10	2.0	1.0	1.0	2.0
その他のゆり科野菜	4	2.4	0.4	0.8	4.8
にんじん	1	18.8	14.1	22.5	18.7
パセリ	5	0.5	0.5	0.5	1.0
セロリ	5	6.0	3.0	1.5	6.0
その他のせり科野菜	5	1.0	0.5	1.5	1.5
トマト	2	64.2	38.0	64.0	73.2
ピーマン	3	14.4	6.6	22.8	14.7
なす	2	24.0	4.2	20.0	34.2
その他のなす科野菜	10	11.0	1.0	12.0	12.0
きゅうり (ガーキンを含む。)	2	41.4	19.2	28.4	51.2
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	2	18.6	7.4	15.8	26.0
しろうり	2	1.0	0.2	0.2	1.8
ずいか	0.5	3.8	2.8	7.2	5.7
メロン類果実	1	3.5	2.7	4.4	4.2
まくわうり	1	0.2	0.1	0.1	0.5
その他のうり科野菜	10	27.0	12.0	6.0	34.0
ほうれんそう	15	192.0	88.5	213.0	261.0
オクラ	2	2.8	2.2	2.8	3.4

ジノテフラン推定摂取量 (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
しょうが	0.5	0.8	0.2	0.6	0.9
未成熟えんどう	5	8.0	2.5	1.0	12.0
未成熟いんげん	2	4.8	2.2	0.2	6.4
えだまめ	2	3.4	2.0	1.2	5.4
しいたけ	0.5	3.0	1.5	1.6	3.7
その他のきのこ類	0.5	5.1	2.4	5.3	5.7
その他の野菜	25	335.0	157.5	252.5	352.5
みかん	2	35.6	32.8	1.2	52.4
なつみかんの果実全体	5	6.5	3.5	24.0	10.5
レモン	10	5.0	1.0	2.0	6.0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	10	70.0	146.0	125.0	42.0
グレープフルーツ	10	42.0	23.0	89.0	35.0
ライム	10	1.0	1.0	1.0	1.0
その他のかんきつ類果実	10	59.0	27.0	25.0	95.0
りんご	2	48.4	61.8	37.6	64.8
日本なし	1	6.4	3.4	9.1	7.8
西洋なし	1	0.6	0.2	0.1	0.5
びわ	1	0.5	0.3	1.9	0.4
もも	3	10.2	11.1	15.9	13.2
ネクタリン	2	0.2	0.2	0.2	0.2
あんず (アプリコットを含む。)	5	1.0	0.5	0.5	2.0
すもも (プルーンを含む。)	0.7	0.8	0.5	0.4	0.8
うめ	5	7.0	1.5	3.0	9.0
おうとう (チェリーを含む。)	10	4.0	7.0	1.0	3.0
いちご	2	10.8	15.6	10.4	11.8
ブルーベリー	0.2	0.2	0.1	0.1	0.3
クランベリー	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のベリー類果実	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	15	130.5	123.0	303.0	135.0
かき	2	19.8	3.4	7.8	36.4
キウイ	0.5	1.1	0.7	1.2	1.5
マンゴー	1	0.3	0.3	0.1	0.3
その他の果実	5	6.0	2.0	4.5	8.5
綿実	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	25	165.0	25.0	92.5	235.0
その他のスパイス	10	1.0	1.0	1.0	2.0
その他のハーブ	25	22.5	7.5	2.5	35.0
陸棲哺乳類の肉類	0.1	5.8	4.3	6.4	4.1
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.1	0.1	0.1	0.5	0.1
陸棲哺乳類の乳類	0.1	26.4	33.2	36.5	21.6
家さんの肉類	0.02	0.4	0.3	0.5	0.3
家さんの卵類	0.02	0.8	0.7	1.0	0.8
計		2638.0	1420.4	2526.2	3081.5
ADI比 (%)		21.8	39.1	19.6	25.0

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

TMDI試算: 基準値案×各食品の平均摂取量

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。

ジノテフラン推定摂取量(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 (%)
米(玄米)	米	2	○ 0.68	4.3	0
とうもろこし	スイートコーン	0.5	0.5	5.6	0
大豆	大豆	0.1	○ 0.01	0.0	0
小豆類	いんげん	0.3	0.3	0.5	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.2	0.2	1.9	0
かんしょ	かんしょ	0.1	0.1	1.3	0
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	だいこんの根	0.5	0.5	5.8	0
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	だいこんの葉	10	10	82.6	7
かぶ類の根	かぶの根	0.5	0.5	3.7	0
かぶ類の葉	かぶの葉	6	6	16.0	1
はくさい	はくさい	6	6	77.8	6
キャベツ	キャベツ	2	2	19.1	2
ケール	ケール	10	10	80.3	7
こまつな	こまつな	10	10	42.4	4
きょうな	きょうな	10	10	33.3	3
チンゲンサイ	チンゲンサイ	10	10	74.2	6
カリフラワー	カリフラワー	2	2	14.8	1
ブロッコリー	ブロッコリー	2	2	12.0	1
その他のあぶらな科野菜	たかな	10	10	78.5	7
	菜花	10	10	27.6	2
しゅんぎく	しゅんぎく	20	20	65.2	5
	レタス類	25	25	141.0	10
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	非結球レタス類	25	25	100.7	8
	レタス	25	25	143.3	10
たまねぎ	たまねぎ	0.1	0.1	0.8	0
ねぎ(リーキを含む。)	ねぎ	15	15	57.3	5
にら	にら	10	10	13.5	1
アスパラガス	アスパラガス	0.5	0.5	1.0	0
わけぎ	わけぎ	10	10	19.8	2
その他のゆり科野菜	にんにくの芽	4	4	7.1	1
	らっきょう	4	4	4.3	0
にんじん	にんじん	1	1	4.5	0
	にんじんジュース	1	○ 0.29	2.0	0
パセリ	パセリ(生)	5	5	0.8	0
	パセリ(乾燥)	5	5	4.5	0
セロリ	セロリ	5	5	27.6	2
その他のせり科野菜	せり	5	5	8.2	1
トマト	トマト	2	2	21.9	2
ピーマン	ピーマン	3	3	7.7	1
なす	なす	2	2	12.9	1
その他のなす科野菜	とうがらし(生)	10	10	16.1	1
	ししとう	10	10	10.2	1
きゅうり(ガーキンを含む。)	きゅうり	2	2	12.7	1
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	かぼちゃ	2	2	19.6	2
	ズッキーニ	2	2	14.5	1
しろりり	しろりり	2	2	16.6	1
すいか	すいか	0.5	0.5	16.5	1
メロン類果実	メロン	1	1	17.0	1
その他のうり科野菜	とうがん	10	10	170.2	10
	にがうり	10	10	80.7	7
ほうれんそう	ほうれんそう	15	15	72.7	6
オクラ	オクラ	2	2	3.0	0
しょうが	しょうが	0.5	0.5	0.5	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう(さや)	5	5	8.1	1
	未成熟えんどう(豆)	5	5	8.5	1
未成熟いんげん	未成熟いんげん	2	2	3.9	0
えだまめ	えだまめ	2	2	5.1	0
しいたけ	しいたけ	0.5	0.5	0.5	0
	きくらげ	0.5	0.5	0.5	0
	しめじ	0.5	0.5	0.7	0
	なめこ	0.5	0.5	0.8	0
その他のきのこ類	エリンギ	0.5	0.5	0.8	0
	ひらたけ	0.5	0.5	0.6	0
	まいたけ	0.5	0.5	0.6	0
	えのきたけ	0.5	0.5	0.6	0

ジノテフラン推定摂取量 (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 (%)
その他の野菜	ずいき	25	25	253.0	20
	もやし	25	25	57.4	5
	れんこん	25	25	155.4	10
	そら豆 (生)	25	25	73.4	6
みかん	みかん	2	2	18.7	2
なつみかんの果実全体	なつみかん	5	5	62.1	5
レモン	レモン	10	10	21.0	2
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	10	10	94.0	8
	オレンジ果汁	10	10	99.4	8
グレープフルーツ	グレープフルーツ	10	10	172.1	10
その他のかんきつ類果実	きんかん	10	10	23.9	2
	ぼんかん	10	10	105.2	9
	ゆず	10	10	15.8	1
	すだち	10	10	15.7	1
	りんご	りんご	2	2	28.6
	りんご果汁	2	○ 0.57	6.0	1
日本なし	日本なし	1	1	15.1	1
西洋なし	西洋なし	1	1	14.0	1
びわ	びわ	1	1	7.2	1
もも	もも	3	3	40.7	3
すもも (ブルーンを含む。)	ブルーン	0.7	0.7	4.1	0
うめ	うめ	5	5	6.9	1
おうとう (チェリーを含む。)	おうとう	10	10	25.0	2
いちご	いちご	2	2	7.6	1
ブルーベリー	ブルーベリー	0.2	0.2	0.3	0
ぶどう	ぶどう	15	15	202.1	20
かき	かき	2	2	28.6	2
キウイ	キウイ	0.5	0.5	2.8	0
マンゴー	マンゴー	1	1	13.5	1
その他の果実	いちじく	5	5	38.3	3
茶	緑茶類	25	○ 14.1	8.6	1

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。

ジノテフラン推定摂取量 (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 (%)
米 (玄米)	米	2	○ 0.68	7.4	1
とうもろこし	スイートコーン	0.5	0.5	12.0	1
大豆	大豆	0.1	○ 0.01	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.2	0.2	4.5	0
かんしょ	かんしょ	0.1	0.1	2.5	0
だいこん類 (ラディッシュを含む。) の根	だいこんの根	0.5	0.5	10.9	1
はくさい	はくさい	6	6	94.1	8
キャベツ	キャベツ	2	2	31.3	3
こまつな	こまつな	10	10	88.8	7
ブロッコリー	ブロッコリー	2	2	28.8	2
ごぼう	ごぼう	0	0	0.0	0
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	25	25	245.6	20
	非結球レタス類	25	25	347.8	30
	レタス	25	25	220.8	20
たまねぎ	たまねぎ	0.1	0.1	1.8	0
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	15	15	97.3	8
にら	にら	10	10	21.1	2
にんじん	にんじん	1	1	10.4	1
パセリ	パセリ (生)	5	5	0.9	0
トマト	トマト	2	2	54.3	5
ピーマン	ピーマン	3	3	19.6	2
なす	なす	2	2	31.3	3
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	2	2	29.2	2
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	かぼちゃ	2	2	32.1	3
すいか	すいか	0.5	0.5	43.3	4
メロン類果実	メロン	1	1	29.3	2
ほうれんそう	ほうれんそう	15	15	168.4	10
オクラ	オクラ	2	2	8.6	1
しょうが	しょうが	0.5	0.5	0.7	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう (さや)	5	5	6.2	1
	未成熟えんどう (豆)	5	5	9.0	1
未成熟いんげん	未成熟いんげん	2	2	8.1	1
えだまめ	えだまめ	2	2	5.6	0
その他の野菜	もやし	25	25	104.8	9
	れんこん	25	25	256.9	20
みかん	みかん	2	2	54.8	5
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	10	10	269.5	20
	オレンジ果汁	10	10	178.3	10
りんご	りんご	2	2	64.2	5
	りんご果汁	2	○ 0.57	19.2	2
日本なし	日本なし	1	1	28.8	2
もも	もも	3	3	127.3	10
うめ	うめ	5	5	17.1	1
いちご	いちご	2	2	21.6	2
ぶどう	ぶどう	15	15	459.2	40
かき	かき	2	2	41.8	3
茶	緑茶類	25	○ 14.1	13.6	1

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14年	4月24日	初回農薬登録
平成16年	4月26日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：大豆、大根、メロン等）
平成16年	4月28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17年	6月16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18年	7月28日	残留農薬基準告示
平成18年	8月21日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：チンゲンサイ、ほうれん草、あんず等）
平成18年	9月4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18年11月	6日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年	1月26日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：マンゴー）
平成19年	4月13日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：おくら）
平成19年	7月26日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成19年10月	26日	残留農薬基準告示
平成22年	1月18日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：にら、キウイフルーツ等）
平成22年	2月15日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成22年	9月9日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成24年	4月26日	残留農薬基準告示
平成24年	2月8日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：未成熟とうもろこし、とうがらし(葉)等）
平成24年	5月16日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請

- 平成24年10月29日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成25年10月22日 残留農薬基準告示
- 平成25年 6月28日 インポートトレランス設定の要請（ブルーベリー、クランベリー等）
- 平成25年 8月19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25年12月 2日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成28年 4月18日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：あずき、オリーブ等）
- 平成28年 7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28年 9月20日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：さとうきび）
- 平成29年 2月14日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成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技術顧問
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)

ジノテフラン

食品名	残留基準値		
	ppm		
米(玄米をいう。)	2	※今回基準値を設定するジノテフランとは、農産物にあってはジノテフラン、畜産物にあってはジノテフラン及びUF【1-メチル-3-(テトラヒドロ-3-フリルメチル)ウレア】をジノテフランに換算したものの和をいう。	
とうもろこし	0.5		
大豆	0.1	注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。	
小豆類 ^{注1)}	0.3		
ばれいしょ	0.2	注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。	
かんしょ	0.1		
てんさい	0.2	注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。	
さとうきび	0.3		
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.5	注2)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	10		
かぶ類の根	0.5		
かぶ類の葉	6		
クレソン	7		
はくさい	6		
キャベツ	2		
芽キャベツ	2		
ケール	10		
こまつな	10		
きょうな	10		
チンゲンサイ	10		
カリフラワー	2		
ブロッコリー	2		
その他のあぶらな科野菜 ^{注2)}	10		
チコリ	6		注3)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。
エンダイブ	6		
しゅんぎく	20		注3)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	25		
その他のきく科野菜 ^{注3)}	6		注4)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。
たまねぎ	0.1		
ねぎ(リーキを含む。)	15	注4)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。	
にら	10		
アスパラガス	0.5	注4)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。	
わけぎ	10		
その他のゆり科野菜 ^{注4)}	4	注5)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。	
にんじん	1		
パセリ	5	注5)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。	
セロリ	5		
その他のせり科野菜 ^{注5)}	5	注6)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。	
トマト	2		
ピーマン	3	注6)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。	
なす	2		
その他のなす科野菜 ^{注6)}	10		
きゅうり(ガーキンを含む。)	2		
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	2		

食品名	残留基準値	
		ppm
しろりり		2
すいか		0.5
メロン類果実		1
まくわうり		1
その他のうり科野菜 ^{注7)}		10
ほうれんそう		15
オクラ		2
しょうが		0.5
未成熟えんどう		5
未成熟いんげん		2
えだまめ		2
しいたけ		0.5
その他のきのこ類 ^{注8)}		0.5
その他の野菜 ^{注9)}		25
みかん		2
なつみかんの果実全体		5
レモン		10
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		10
グレープフルーツ		10
ライム		10
その他のかんきつ類果実 ^{注10)}		10
りんご		2
日本なし		1
西洋なし		1
びわ		1
もも		3
ネクタリン		2
あんず(アプリコットを含む。)		5
すもも(プルーンを含む。)		0.7
うめ		5
おうとう(チェリーを含む。)		10
いちご		2
ブルーベリー		0.2
クランベリー		0.2
その他のベリー類果実 ^{注11)}		0.2
ぶどう		15
かき		2
キウイ		0.5
マンゴー		1
その他の果実 ^{注12)}		5
綿実		0.4
茶		25
その他のスパイス ^{注13)}		10
その他のハーブ ^{注14)}		25
牛の筋肉		0.1
豚の筋肉		0.1

注7)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろりり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

注8)「その他のきのこ類」とは、きのこ類のうち、マッシュルーム及びしいたけ以外のものをいう。

注9)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注10)「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11)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。

注12)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

注13)「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。

注14)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレンソ、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

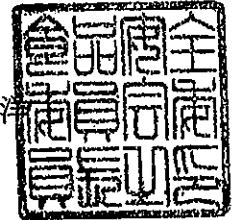
食品名	残留基準値	
	ppm	
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注15)} の筋肉	0.1	注15)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。
牛の脂肪	0.1	
豚の脂肪	0.1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	
牛の肝臓	0.1	注16)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
豚の肝臓	0.1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1	
牛の腎臓	0.1	注16)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
豚の腎臓	0.1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	
牛の食用部分 ^{注16)}	0.1	注16)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
豚の食用部分	0.1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1	
乳	0.1	
鶏の筋肉	0.02	注17)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
その他の家きん ^{注17)} の筋肉	0.02	
鶏の脂肪	0.02	
その他の家きんの脂肪	0.02	
鶏の肝臓	0.02	注17)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
その他の家きんの肝臓	0.02	
鶏の腎臓	0.02	注17)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
その他の家きんの腎臓	0.02	
鶏の食用部分	0.02	注17)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
その他の家きんの食用部分	0.02	
鶏の卵	0.02	注17)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
その他の家きんの卵	0.02	



府 食 第 70 号
平成 29 年 2 月 14 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 7 月 11 日付け厚生労働省発生食 0711 第 9 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたジノテフラ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

ジノテフランの一日摂取許容量を 0.22 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 1.2 mg/kg 体重と設定する。

農薬・動物用医薬品評価書

ジノテフラン (第6版)

2017年2月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	5
○ 食品安全委員会委員名簿.....	7
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	8
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	12
○ 要約.....	13
I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要.....	14
1. 用途.....	14
2. 有効成分の一般名.....	14
3. 化学名.....	14
4. 分子式.....	14
5. 分子量.....	14
6. 構造式.....	14
7. 開発の経緯.....	14
II. 安全性に係る試験の概要.....	16
1. 動物体内運命試験.....	16
(1) ラット.....	16
(2) 新生児ラット.....	24
(3) 泌乳ラット.....	26
(4) <i>In vitro</i> 代謝試験(ラット、原体及び代謝物).....	27
(5) ヤギ.....	27
(6) ニワトリ.....	29
2. 植物体内運命試験.....	30
(1) 水稲①.....	30
(2) 水稲②.....	32
(3) なす.....	33
(4) キャベツ.....	35
(5) きゅうり.....	36
(6) さやいんげん.....	38
(7) いちご.....	40
(8) かぶ.....	41
(9) みかん.....	42
(10) なし.....	43
(11) りんご①.....	44
(12) りんご②.....	44

(13) レタス	45
(14) ばれいしょ	46
(15) なたね	47
(16) 後作物	48
(17) きゅうり及びさやいんげん (代謝物 DN)	49
(18) きゅうり (代謝物 UF)	50
(19) きゅうり (代謝物 MNG)	50
(20) さやいんげん (代謝物 PHP 及び 446-D0)	50
3. 土壌中運命試験	50
(1) 好気的土壌中運命試験	50
(2) 好気的湛水土壌中運命試験	51
(3) 嫌気的土壌中運命試験	52
(4) 好気的土壌及び好気的湛水土壌中運命試験 (分解物 DN リン酸塩)	52
(5) 好気的土壌及び好気的湛水土壌中運命試験 (分解物 UF)	53
(6) 好気的土壌及び嫌気的湛水土壌中運命試験 (分解物 MNG)	53
(7) 好気的土壌及び嫌気的土壌中運命試験 (分解物 NG)	53
(8) 土壌吸脱着試験	54
(9) カラムリーチング試験	54
(10) エイジドリリーチング試験	55
(11) カラムリーチング試験 (分解物 DN リン酸塩、UF 及び MNG)	55
(12) 鉛直浸透試験 (水田ほ場)	56
(13) 鉛直浸透試験 (畑ほ場)	56
(14) 土壌表面光分解試験	57
4. 水中運命試験	57
(1) 加水分解試験①	57
(2) 加水分解試験②	58
(3) 加水分解試験 (分解物 DN リン酸塩)	58
(4) 加水分解試験 (分解物 MNG)	58
(5) 水中光分解試験①	58
(6) 水中光分解試験②	59
(7) 薄膜光分解試験	59
(8) 水中光分解試験 (分解物 DN リン酸塩)	60
(9) 水中光分解試験 (分解物 MNG)	60
(10) 薄膜及び水中光分解試験 (分解物 DN リン酸塩)	60
(11) 薄膜及び水中光分解試験 (分解物 UF)	61
(12) 薄膜及び水中光分解試験 (分解物 MNG)	61
(13) 水中光分解試験 (分解物 PHP、446-D0、BCDN 及び DN-3-OH)	62
(14) 水中安定性試験 (分解物 BCDN 及び DN-2-OH)	62

5. 土壌残留試験	62
6. 作物等残留試験	63
(1) 作物残留試験	63
(2) 乳汁への移行試験①	63
(3) 乳汁への移行試験②	63
(4) 畜産物残留試験 (泌乳牛)	64
(5) 鶏卵への移行試験	64
(6) 畜産物残留試験 (産卵鶏)	64
(7) 推定摂取量	65
7. 一般薬理試験	65
8. 急性毒性試験	67
(1) 急性毒性試験	67
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	69
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	69
10. 亜急性毒性試験	70
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	70
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	71
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	71
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	72
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	72
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	72
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	73
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	75
12. 生殖発生毒性試験	75
(1) 2世代繁殖試験 (ラット) ①	75
(2) 2世代繁殖試験 (ラット) ②	77
(3) 2世代繁殖試験 (ラット) ③	78
(4) 発生毒性試験 (ラット)	79
(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	79
(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	79
(7) 発達神経毒性試験 (ラット)	80
13. 遺伝毒性試験	80
14. その他の試験	84
(1) 28日間免疫毒性試験 (ラット)	84
(2) 28日間免疫毒性試験 (マウス)	85
Ⅲ. 食品健康影響評価	86

・別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称	96
・別紙 2：検査値等略称	98
・別紙 3：作物残留試験成績（国内）	99
・別紙 4：作物残留試験成績（海外）	113
・別紙 5：畜産物残留試験成績	114
・別紙 6：推定摂取量	116
・参照	119

<審議の経緯>

—第1版関係—

- 2002年 4月 24日 初回農薬登録
- 2004年 4月 26日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：大豆、大根、メロン等）
- 2004年 4月 28日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0428001号）、関係書類の接受（参照1～117）
- 2004年 5月 13日 第44回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年 5月 19日 第11回農薬専門調査会
- 2004年 11月 30日 厚生労働省から追加資料受理（参照118）
- 2005年 1月 12日 第23回農薬専門調査会
- 2005年 5月 12日 第94回食品安全委員会（報告）
- 2005年 5月 12日から6月8日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2005年 6月 15日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2005年 6月 16日 第99回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照119）
- 2006年 7月 28日 残留農薬基準告示（参照120）

—第2版関係—

- 2006年 8月 21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（適用拡大：チンゲンサイ、ほうれん草、あんず等）
- 2006年 9月 4日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0904004号）、関係書類の接受（参照121～124）
- 2006年 9月 7日 第158回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 11月 6日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1106003号）、関係書類の接受（参照125）
農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（18消安第8073号）、関係書類の接受（参照126～128）
- 2006年 11月 9日 第167回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 12月 6日 第7回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2007年 1月 15日 第9回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 1月 26日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：マンゴー）
- 2007年 2月 2日 厚生労働省から関係書類接受（参照129、130）
- 2007年 2月 19日 第11回農薬専門調査会幹事会

- 2007年 2月 23日 第69回動物用医薬品専門調査会
 2007年 3月 29日 第184回食品安全委員会（報告）
 2007年 3月 29日 から4月27日まで 国民からの意見・情報の募集
 2007年 4月 13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（適用拡大：おくら）
 2007年 4月 19日 厚生労働省から関係書類接受（参照131）
 2007年 7月 4日 第22回農薬専門調査会幹事会
 2007年 7月 25日 農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
 2007年 7月 26日 第200回食品安全委員会（報告）
 （同日付け厚生労働大臣に通知）（参照132）
 2007年 10月 26日 残留農薬基準告示（参照133）

－第3版関係－

- 2010年 1月 18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（適用拡大：にら、キウイフルーツ等）
 2010年 2月 15日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0215第78号）
 2010年 2月 16日 厚生労働省から関係書類の接受（参照134～141）
 2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会（要請事項説明）
 2010年 8月 4日 第65回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
 2010年 9月 6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
 2010年 9月 9日 第347回食品安全委員会（報告）
 （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照142）
 2012年 4月 26日 残留農薬基準告示（参照146）

－第4版関係－

- 2012年 2月 8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（適用拡大：未成熟とうもろこし、とうがらし（葉）等）
 2012年 5月 16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0516第12号）
 2012年 5月 21日 厚生労働省から関係書類の接受（参照143～145）
 2012年 5月 24日 第432回食品安全委員会（要請事項説明）
 2012年 10月 29日 第451回食品安全委員会（審議）
 （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照147）
 2013年 10月 22日 残留農薬基準告示（参照157）

－第5版関係－

- 2013年 6月 28日 インポートトレランス設定の要請（ブルーベリー、クランベリー等）
- 2013年 8月 19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0819第20号）
- 2013年 8月 20日 関係書類の接受（参照148～156）
- 2013年 8月 26日 第486回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 11月 19日 第98回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 11月 26日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 12月 2日 第496回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照173）

－第6版関係－

- 2016年 4月 18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（適用拡大：あずき、オリーブ等）
- 2016年 7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0711第9号）
- 2016年 7月 13日 関係書類の接受（参照158～168）
- 2016年 7月 19日 第615回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年 9月 20日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：さとうきび）
- 2016年 9月 27日 追加資料受理（参照171～172）
- 2016年 9月 30日 第57回農薬専門調査会評価第一部会
- 2016年 10月 31日 第141回農薬専門調査会幹事会
- 2016年 11月 15日 第629回食品安全委員会（報告）
- 2016年 11月 16日 から12月15日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2017年 1月 25日 第144回農薬専門調査会幹事会
- 2017年 2月 8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 2月 14日 第638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＞

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子

本間清一
見上 彪

畑江敬子
本間清一

廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

(2016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>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明

泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子

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

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史

白井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄

山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
白井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

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

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・ 幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
吉田 緑

・ 評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)

津田修治
福井義浩

山崎浩史
義澤克彦

相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(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98回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	西川秋佳	林 真
------	------	-----

<第57回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

赤池昭紀	藤本成明
------	------

<第141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		

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2007年2月11日まで)

三森国敏 (座長)	小川久美子	長尾美奈子
井上松久 (座長代理)	渋谷 淳	中村政幸
青木 宙	嶋田甚五郎	林 真
明石博臣	鈴木勝士	藤田正一
江馬 眞	津田修治	吉田 緑
大野泰雄	寺本昭二	

(2007年2月12日から2007年7月26日まで)

三森国敏 (座長)	渋谷 淳	中村政幸
井上松久 (座長代理)	嶋田甚五郎	林 真
青木 宙	鈴木勝士	平塚 明
明石博臣	津田修治	藤田正一
江馬 眞	寺本昭二	吉田 緑
小川久美子	長尾美奈子	

要 約

ネオニコチノイド系殺虫剤である「ジノテフラン」(CAS No.165252-70-0)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。なお、今回、動物体内運命試験(ヤギ及びニワトリ)、作物残留試験(あずき、オリーブ等)及び畜産物残留試験(泌乳牛及び産卵鶏)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(水稻、なす等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、発達神経毒性(ラット)、免疫毒性(ラット及びマウス)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ジノテフラン投与による毒性所見として体重増加抑制等が認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をジノテフラン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の22 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0.22 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

ジノテフラ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無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験①の125 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1.2 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジノテフラン

英名：dinotefuran (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-1-メチル-2-ニトロ-3-(テトラヒドロ-3-フリルメチル)グアニジン

英名：(RS)-1-methyl-2-nitro-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)guanidine

CAS (No.165252-70-0)

和名：Nメチル-N'-ニトロ-N''-[(テトラヒドロ-3-フランイル)メチル]
グアニジン

英名：N-methyl-N'-nitro-N''-[(tetrahydro-3-furanyl)methyl]
guanidine

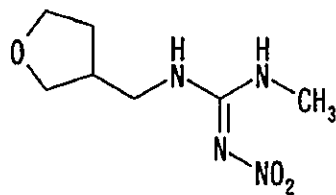
4. 分子式

$C_7H_{14}N_4O_3$

5. 分子量

202.21

6. 構造式



7. 開発の経緯

ジノテフランは 1993 年に三井化学株式会社（現：三井化学アグロ株式会社）により開発された、テトラヒドロフリルメチル基を有する殺虫剤である。ニコチン性アセチルコリンレセプターに対する結合親和性は低いにもかかわらず、電気生理学的にはアゴニスト作用を示す特長を有する。我が国では 2002 年に稲、野菜、果実等を対象に初めて登録された。海外では米国、韓国等で登録が取得されている。

動物用医薬品としては、国外では米国で猫用にスポットオン剤が使用されている。
国内では、薬事法（現：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）に基づき、動物体に直接適用しない畜・鶏舎及びその周辺のハエの成虫の駆除を目的に、2007年に承認・使用されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：あずき、オリーブ等）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、ジノテフランのテトラヒドロフラン環 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tet- ^{14}C]ジノテフラン」という。）及びグアニジンの炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[gua- ^{14}C]ジノテフラン」という。）を用いて実施された。また、一部の試験は代謝物 DN、UF 及び MNG のグアニジンの炭素を ^{14}C で標識したもの（以下それぞれ「 ^{14}C -DN」、「 ^{14}C -UF」及び「 ^{14}C -MNG」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）からジノテフランに換算した濃度（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

SD ラットを用いた動物体内運命試験が実施された。試験条件の概要は表 1 に示されている。

表 1 ラットにおける動物体内運命試験条件の概要

試験区分	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
標識体	[tet- ^{14}C]ジノテフラン及び[gua- ^{14}C]ジノテフランの等量混合物					[tet- ^{14}C]ジノテフラン	[gua- ^{14}C]ジノテフラン
投与量 (mg/kg 体重)*	50	50	50	50	1,000	200	200
投与経路	静脈内	経口					
投与回数	1	1	15	7	1	1	1
動物/群	雌雄各 5	雌雄各 3~5	雌雄各 3~5	雌雄各 3~5	雌雄各 3~5	雄 1~3	雄 1~3

③：非標識体を 1 日 1 回 14 日間反復投与、15 日目に標識体を 1 回投与

④：標識体を 1 日 1 回 7 日間反復投与

*：③及び④では mg/kg 体重/日

① 吸収

a. 血中濃度推移

②、③、④及び⑤の各試験における血漿中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

血漿中の放射能濃度推移において、性別、投与量及び投与回数による顕著な差は認められなかった。（参照 2）

表 2 血漿中薬物動態学的パラメータ

試験区分	②		③		④		⑤	
投与量 (mg/kg 体重)	50						1,000	
投与経路	経口							
投与回数	1		15		7		1	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	0.500	0.250	0.450	0.375	0.625	0.313	2.10	2.00
C _{max} (µg/mL)	40.8	45.6	47.4	42.2	41.5	43.8	566	471
T _{1/2} (hr)	3.64	7.86	5.65	6.89	6.28	16.1	13.8	15.2
AUC _{0-∞} (hr · µg/g)	83.3	110	92.1	76.0	91.2	69.2	2,660	2,370

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④c.] の結果から、(尿中排泄率+胆汁中排泄率+動物体への残存率) / (尿中排泄率+胆汁中排泄率+動物体への残存率+糞中排泄率) × 100 (%) として計算された投与群②及び⑤における吸収率は、98.5~98.9%であった。(参照 2)

② 分布

②、③、④及び⑤の各試験における主な組織中の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

脂肪組織への分布はごく僅かであった。

ほとんどの組織において、放射能濃度は血漿中濃度以下であったが、腸管、腎臓、胃及び膀胱では血漿中濃度を上回っていた。また、脳や脂肪の濃度は低かった。

また、試験②及び⑤の条件でSDラット(一群雌雄各1匹)を用いた全身オートラジオグラフィーが実施された。定量的な組織内分布試験の結果と同様に、消化管からの速やかな吸収、全身への分布及び腎臓を経由した速やかな膀胱への排泄を示し、中枢神経系における分布はほとんど認められなかった。(参照 2)

表3 主な組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

試験区分	投与量 (mg/kg体重)*	投与回数	性別	投与 0.5 又は 1.5 時間後**	投与 168 時間後
②	50	1	雄	腎臓(79.4)、胃(67.3)、膀胱(45.8)、血漿(40.6)、肝臓(36.3)、全血(34.8)	全ての組織で 0.052 以下
			雌	胃(171)、腎臓(72.4)、腸管(47.5)、血漿(41.4)、肝臓(37.6)、全血(35.0)	全ての組織で 0.021 以下
15		雄	胃(102)、腎臓(99.3)、血漿(46.2)、膀胱(45.1)、腸管(41.4)、肝臓(39.6)、全血(38.6)	全ての組織で 0.007 以下	
		雌	腎臓(90.7)、胃(83.4)、血漿(45.5)、肝臓(39.0)、腸管(38.8)、全血(38.4)	全ての組織で 0.018 以下	
④		7	雄	胃(109)、腎臓(89.5)、血漿(40.9)、腸管(42.7)、肝臓(37.5)、全血(34.6)	全ての組織で 0.193 以下
			雌	腎臓(86.5)、膀胱(45.2)、胃(42.6)、血漿(38.5)、腸管(34.9)、全血(32.9)	全ての組織で 0.324 以下
⑤	1,000	1	雄	胃(3,850)、腎臓(470)、腸管(423)、膀胱(368)、血漿(287)、全血(261)	全ての組織で 0.692 以下
			雌	胃(3,340)、膀胱(998)、腸管(867)、腎臓(673)、血漿(492)、全血(450)	全ての組織で 0.703 以下

*: ③及び④では mg/kg 体重/日

** : ②~④は投与 0.5 時間後、⑤は投与 1.5 時間後

ND : 検出せず

③ 代謝

体内分布試験 [1. (1)②] における肝臓、腎臓、腸管及び血漿、排泄試験 [1. (1)④] における尿、糞及び胆汁並びに乳汁移行試験 [1. (1)⑤] における乳汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。各試料中代謝物は表4に示されている。

ジノテフランのラットにおける代謝経路としては、脱ニトロ化、テトラヒドロフラン環の酸化的開裂、分子内環化、加水分解、グアニジン部及びテトラヒドロフラン環の開裂、脱メチル化又はニトロ基の還元が推測された。一部の代謝物は抱合化されると考えられた。(参照2)

表4 尿、糞、胆汁及び肝臓における代謝物 (%TAR) ¹⁾

試験区分	投与量 (mg/kg体重)*	投与回数	性別	試料 ²⁾	ジノテフラン	代謝物 ³⁾
②	50	1	雄	尿	87.8	446-CO・446-DO・PHP-Ac(3.29)、PHP・UF-DM・446-OH+COOH(2.66)、FNG(0.53)、MG・MG-Ac(0.15)、MNG・446-DO-Ac(0.15)、UF(0.14)、DN-2-OH(0.08)、BCDN(0.05)、DN(0.03)、446-NH ₂ (0.03)

試験区分	投与量 (mg/kg体重)*	投与回数	性別	試料 ²⁾	ジノテフラン	代謝物 ³⁾	
			雄	糞	0.36	MNG・446-DO-Ac(0.37)、 446-CO・446-DO・PHP-Ac(0.19)、 MG・MG-Ac・DN-2-OH・DN-CO・DN-DO・ DN-3-OH・BCDN・DN(0.13)、 PHP・UF-DM・446-OH+COOH(0.07)	
				胆汁	0.46	PHP(0.07)、MNG・446-DO-Ac(0.03)、 MG・MG-Ac・DN-2-OH・DN-CO・DN-DO・ DN-3-OH(0.01)	
				肝臓	0.16	DN(0.20)、BCDN(0.10)、 DN-2-OH・DN-CO・DN-DO(0.09)、 MNG・446-DO-Ac(0.04)	
				腎臓	0.52	DN(0.03)、MNG・446-DO-Ac(0.02)、 PHP・UF-DM・446-OH+COOH(0.01)、 446-CO・446-DO・PHP-Ac・UF・FNG(0.01)	
				腸管		UF-DM・446-OH+COOH・446-CO・446-DO・ PHP-Ac(1.0)、 MG・MG-Ac・DN-2-OH・DN-CO・DN-DO・ DN-3-OH(0.17)、UF(0.16)、FNG(0.03)	
				血漿	6.04		
				雌	尿	92.8	446-CO・446-DO・PHP-Ac(2.14)、 PHP・UF-DM・446-OH+COOH(1.67)、 FNG(0.29)、UF(0.17)、MG・MG-Ac(0.09)、 DN(0.09)、MNG・446-DO-Ac(0.07)、 DN-2-OH(0.03)、446-NH ₂ (0.03)
					糞	0.29	MNG・446-DO-Ac(0.20)、446-CO・446-DO・ PHP-Ac(0.18)、 PHP・UF-DM・446-OH+COOH(0.08)、 MG・MG-Ac・DN-2-OH・DN-CO・DN-DO・ DN-3-OH・BCDN・DN(0.07)、FNG(0.01)
					胆汁	0.52	PHP(0.02)、MNG・446-DO-Ac(0.01)
					肝臓	0.02	BCDN(0.12)、DN(0.11)、 DN-2-OH・DN-CO・DN-DO(0.02)、 MNG・446-DO-Ac(0.02)、 PHP・UF-DM・446-OH+COOH・446-CO・ 446-DO・PHP-Ac(0.01)
			腎臓		0.35	DN(0.02)、 PHP・UF-DM・446-OH+COOH(0.01)	
			腸管			UF(0.10)、PHP(0.04)、 UF-DM・446-OH+COOH・446-CO・446-DO・ PHP-Ac(0.03) MG・MG-Ac・DN-2-OH・DN-CO・DN-DO・ DN-3-OH(0.03)	
			乳汁		0.61		
			血漿		12.5		

試験区分	投与量 (mg/kg体重)*	投与回数	性別	試料 ²⁾	ジノテフラン	代謝物 ³⁾
③		15	雄	尿	74.7	446-CO・446-DO・PHP-Ac(2.00)、 PHP・UF-DM・446-OH+COOH(1.97)、 FNG(0.29)、UF(0.17)、MNG・446-DO-Ac(0.11)、 DN(0.10)、DN-3-OH(0.07)
				糞	0.72	MNG・446-DO-Ac(0.22)、 446-CO・446-DO・PHP-Ac(0.15)、 MG・MG-Ac・DN-2-OH・DN-CO・DN-DO・ DN-3-OH・BCDN・DN(0.07)、 PHP・UF-DM・446-OH+COOH(0.03)
				肝臓	0.36	DN(0.16)、DN-2-OH・DN-CO・DN-DO(0.11)、 BCDN(0.04)、UF・FNG(0.02)、DN-3-OH(0.01)
				腎臓	0.64	DN(0.04)、MNG・446-DO-Ac(0.03)、 PHP・UF-DM・446-OH+COOH(0.01)、 446-CO・446-DO・PHP-Ac・UF・FNG(0.01)、 MG・MG-Ac・DN-2-OH・DN-CO・DN-DO・ DN-3-OH・BCDN(0.01)
				腸管	0.12	UF(0.12)、MNG・446-DO-Ac(0.06)、PHP(0.02)、 DN(0.01)
				血漿	14.9	
		雌	尿	79.1	446-CO・446-DO・PHP-Ac(1.71)、 PHP・UF-DM・446-OH+COOH(1.42)、 FNG(0.32)、MNG・446-DO-Ac(0.15)、UF(0.13)、 DN(0.07)、MG・MG-Ac(0.06)、DN-3-OH(0.06)	
			糞	1.06	PHP・UF-DM・446-OH+COOH(0.26)、 446-CO・446-DO・PHP-Ac(0.16)、 MG・MG-Ac・DN-2-OH・DN-CO・DN-DO・ DN-3-OH・BCDN・DN(0.07)、UF(0.03)、 MNG・446-DO-Ac(0.01)	
			肝臓	0.12	BCDN(0.05)、MNG・446-DO-Ac(0.04)、 MG・MG-Ac(0.03)、DN-3-OH(0.03)、 UF・FNG(0.02); PHP・UF-DM・446-OH+COOH・446-CO・ 446-DO・PHP-Ac(0.01)、 DN-2-OH・DN-CO・DN-DO(0.01)、DN(0.01)	
			腎臓	0.52	MNG・446-DO-Ac(0.01)、DN(0.01)	
			腸管		UF(0.29)、UF-DM・446-OH+COOH・446-CO・ 446-DO・PHP-Ac(0.08)、FNG(0.03)、MG・ MG-Ac・DN-2-OH・DN-CO・DN-DO・ DN-3-OH(0.02)、PHP(0.02)	
			血漿	14.7	MNG・446-DO-Ac・PHP(0.29)	
④		7	雄	尿	88.4	446-CO・446-DO・PHP-Ac(2.17)、 PHP・UF-DM・446-OH+COOH(0.84)、 FNG(0.28)、UF(0.14)、MNG・446-DO-Ac(0.07)、 DN-3-OH(0.07)

試験区分	投与量 (mg/kg体重)*	投与回数	性別	試料 ²⁾	ジノテフラン	代謝物 ³⁾
			雌	糞	0.51	MNG・446-DO-Ac(0.33)、446-CO・446-DO・PHP-Ac(0.33)、PHP・UF-DM・446-OH+COOH(0.15)、MG・MG-Ac・DN-2-OH・DN-CO・DN-DO・DN-3-OH・BCDN・DN (0.10)
				肝臓	0.04	DN-2-OH・DN-CO・DN-DO(0.02)、DN(0.02)、BCDN(0.01)
				腎臓	0.14	MNG・446-DO-Ac(0.01)、DN(0.01)
				腸管		PHP(0.01)、UF-DM・446-OH+COOH・446-CO・446-DO・PHP-Ac(0.01)、UF(0.01)
				血漿	15.2	MNG・446-DO-Ac・PHP(1.06)
			尿	74.4	446-CO・446-DO・PHP-Ac(1.33)、PHP・UF-DM・446-OH+COOH(1.26)、FNG(0.28)、MNG・446-DO-Ac(0.14)、UF(0.07)、MG・MG-Ac(0.07)、DN(0.07)	
			糞	0.33	MNG・446-DO-Ac (0.38)、446-CO・446-DO・PHP-Ac(0.31)、PHP・UF-DM・446-OH+COOH(0.11)、MG・MG-Ac・DN-2-OH・DN-CO・DN-DO・DN-3-OH・BCDN・DN (0.09)	
			肝臓		DN-2-OH・DN-CO・DN-DO(0.02)、DN(0.02)、BCDN(0.01)	
			腎臓	0.08		
			腸管	0.02	UF-DM・446-OH+COOH・446-CO・446-DO・PHP-Ac(0.01)、UF(0.01)	
			血漿	12.1	MNG・446-DO-Ac・PHP(0.34)	
			⑤	1,000	1	雄
				糞	0.76	MNG・446-DO-Ac (0.25)、446-CO・446-DO・PHP-Ac(0.20)、PHP・UF-DM・446-OH+COOH(0.05)、MG・MG-Ac・DN-2-OH・DN-CO・DN-DO・DN-3-OH・BCDN・DN (0.04)
				胆汁	0.59	PHP(0.06)、MNG・446-DO-Ac (0.04)、MG・MG-Ac・DN-2-OH・DN-CO・DN-DO・DN-3-OH(0.02)、FNG(0.01)
				肝臓	0.47	DN(0.09)、BCDN(0.03)、DN-3-OH(0.02)、DN-2-OH・DN-CO・DN-DO(0.01)、UF・FNG(0.01)、PHP・UF-DM・446-OH+COOH・446-CO・446-DO・PHP-Ac(0.01)
				腎臓	0.39	PHP・UF-DM・446-OH+COOH(0.02)、446-CO・446-DO・PHP-Ac・UF・FNG(0.01)

試験区分	投与量 (mg/kg体重)*	投与回数	性別	試料 ²⁾	ジノテフラン	代謝物 ³⁾
			雌	腸管	0.24	UF(0.16)、PHP(0.05)、DN(0.04)、 UF·DM·446-OH+COOH·446-CO·446-DO· PHP-Ac(0.04)
				血漿	183	MNG·446-DO·Ac·PHP(7.14)
				尿	75.6	446-CO·446-DO·PHP-Ac(1.50)、 PHP·UF·DM·446-OH+COOH(1.07)、 FNG(0.21)、UF(0.17)、MG·MG-Ac(0.13)、 MNG·446-DO·Ac(0.09)、DN-2-OH(0.07)、 DN-3-OH(0.06)、DN(0.02)、BCDN(0.01)
				糞	2.69	PHP·UF·DM·446-OH+COOH(0.25)、 446-CO·446-DO·PHP-Ac(0.15)、MG·MG-Ac· DN-2-OH·DN-CO·DN-DO·DN-3-OH· BCDN·DN(0.03)、UF(0.01)
				胆汁	0.77	PHP(0.06)
				肝臓	0.53	DN(0.06)、BCDN(0.02)、DN-3-OH(0.01)、UF· FNG(0.01)、DN-2-OH·DN-CO·DN-DO(0.01)、 PHP·UF·DM·446-OH+COOH·446-CO· 446-DO·PHP-Ac(0.01)
				腎臓	0.29	/
				腸管	0.23	UF·DM·446-OH+COOH·446-CO·446-DO· PHP-Ac(0.38)、UF(0.12)、MNG· 446-DO·Ac(0.02)
				血漿	239	UF·DM·446-OH+COOH(3.84)、 MNG·446-DO·Ac·PHP(0.36)

*：③及び④では mg/kg 体重/日

1)：血漿については、 $\mu\text{g/g}$ で示した。

2)：尿及び糞については、投与後（最終投与後）24 時間採取した試料、胆汁については、投与後 6 時間採取した試料、肝臓、腎臓、腸管、血漿及び乳汁については、投与群②、③及び④は投与（最終投与）1.5 時間後、投与群⑤は投与 4 時間後に採取した試料を用いた。

3)：「・」は複数の代謝物の合計を示す。

/：検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄-1

①、②、③、④及び⑤の各試験における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。いずれの試験においても、投与放射能は主に尿中に排泄された。

単回投与群（①、②及び⑤）では投与後 24 時間で、尿中に 84.3%TAR～98.9%TAR が排泄され、投与後 168 時間で、尿中に 87.7%TAR～99.8% TAR、糞中に 1.06%TAR～2.39%TAR が排出された。反復投与群（③、④）では最終投与後 168 時間で尿中に 89.7%TAR～98.3%TAR、糞中に 1.53%TAR～3.16%TAR 排出された。（参照 2）

表5 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試験区分		①		②		③		④		⑤		
投与量 (mg/kg 体重)*		50										1,000
投与経路		静脈内				経口						
投与回数		1				15		7		1		
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
24 時間**	尿	95.4	95.4	97.6	98.9	95.0	86.1	97.4	94.5	87.8	84.3	
	糞	0.96	1.00	1.50	1.11	1.26	1.96	1.81	1.48	1.80	1.93	
168 時間**	尿	96.7	96.6	98.9	99.8	96.8	89.7	98.3	95.8	90.1	87.7	
	糞	1.06	1.26	1.66	1.19	1.54	3.16	1.85	1.53	2.15	2.39	

*: ③及び④では mg/kg 体重/日

** : 投与後 (③及び④の試験では最終投与後) の時間

b. 尿及び糞中排泄-2

⑥及び⑦の各試験における尿及び糞中排泄率は表6に示されている。

投与放射能は主に尿中に排泄され、投与後 120 時間で 93%TAR 以上が尿中に排泄された。糞中への排泄は 5%TAR で、標識位置による差は認められなかった。(参照3)

表6 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試験区分		⑥		⑦	
標識体		[tet- ¹⁴ C]ジノテフラン		[gua- ¹⁴ C]ジノテフラン	
投与量(mg/kg 体重)		200			
24 時間*	尿	92.7		97.9	
	糞	4.57		4.38	
120 時間*	尿	93.2		98.6	
	糞	5.19		4.99	

* : 投与後の時間

c. 胆汁中排泄-1

試験②及び⑤の条件で、胆管カニューレを挿入したSDラット(一群雌雄各4匹)を用いた胆汁中排泄試験が実施された。

投与 48 時間後の尿、糞及び胆汁中排泄率並びに動物体残存率は表7に示されている。

試験②及び⑤ともに胆汁中への排泄は 0.58%TAR~0.88%TAR であり、尿中への排泄が 85.2%TAR~94.7%TAR、糞中への排泄が 1.08%TAR~1.33%TAR であった。(参照2)

表7 投与後48時間の尿、糞及び胆汁中排泄率並びに動物体残存率(%TAR)

試験	②		⑤	
投与量(mg/kg 体重)	50		1,000	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	0.62	0.58	0.78	0.88
尿	94.7	90.9	85.2	90.3
糞	1.08	1.21	1.33	1.34
動物体	0.39	0.51	0.38	2.43

動物体：排泄物の最終採取後のと体

d. 胆汁中排泄-2

試験⑥及び⑦の条件で、胆管カニューレを挿入したSDラット（一群雄3匹）を用いた胆汁中排泄試験が実施された。

投与48時間後の尿、糞及び胆汁中排泄率は表8に示されている。

投与後48時間の胆汁への排泄は、0.63%TAR～0.82%TARであり、排泄における胆汁経路の関与は僅かと考えられた。（参照3）

表8 投与後48時間の尿、糞及び胆汁中排泄率(%TAR)

試験	⑥	⑦
標識体	[tet- ¹⁴ C]ジノテフラン	[gua- ¹⁴ C]ジノテフラン
胆汁	0.82	0.63
尿	97.9	99.9
糞	3.10	3.46

⑤ 胎盤及び乳汁移行試験

試験②の条件で妊娠18日のSDラット（一群雌3匹）に経口投与する胎盤移行試験が実施された。

母動物及び胎児の全血中放射能濃度に差は認められず、母動物に投与された放射能は速やかに胎児組織に分布すると考えられた。母動物及び胎児のほとんどの組織で投与0.5時間後にC_{max}となり、以後速やかに消失した。胎児への移行量は、投与後0.5時間で0.13%TARであった。

試験②の投与条件で出産12日後のSDラット（一群雌3匹）に経口投与する乳汁移行試験が実施された。

投与放射能は速やかに吸収され、乳汁中の放射能濃度は、母動物の血漿中濃度とほぼ同様に推移した。（参照2）

(2) 新生児ラット

SDラット（雌雄各25匹）の生後12日に、[gua-¹⁴C]ジノテフランを50 mg/kg体重で単回経口投与して、新生児における動物体内運命試験が実施された。

主要臓器、組織、排泄物等の残留放射能濃度及び分布は表 9 に示されている。

血漿中放射能濃度は投与 0.5 時間後に C_{max} を示した後、速やかに減少した。残留放射能濃度は胃（内容物を除く）及び腎臓では血漿より高く、肝臓では血漿と同程度であった。

新生児ラットの血漿中放射能濃度は、成獣ラットに対し、投与 0.5 時間後で約 50%、投与 4 時間後で約 4 倍であり、肝臓でも同様であった。腎臓及び胃内容物での残留放射能濃度は、新生児ラットで顕著に高かった。新生児ラットにおけるジノテフランの吸収及び尿中への排泄は成獣ラットよりも緩やかであると考えられた。

投与 4 時間後における試料中の残留放射能中の成分は表 10 に示されている。

残留放射能中の主な成分は未変化のジノテフランであった。代謝物として MNG、446-DO（抱合体を含む）、446-CO、446-OH、446-OH+COOH、UF-DM、PHP（抱合体を含む）、UF、UF-DM、FNG、MG（抱合体を含む）、DN、DN-2OH、DN-3OH、DN-CO 及び BCDN が認められた。ジノテフランの代謝は、成獣ラットと同様に緩慢であると考えられた。

また、雌雄各 1 匹を用いて投与 0.5、1.5 及び 4 時間後の定量的オートラジオグラフィが実施された。残留放射能濃度は、ほとんどの組織では投与 0.5 又は 1 時間後に C_{max} を示し投与 4 時間後に減少したが、腎皮質、腎髄質、膀胱及び尿中の放射能濃度は投与 4 時間後まで増大した。（参照 167）

表9 主要臓器、組織、排泄物等の残留放射能濃度及び分布 (µg/g)

性別	雄			雌		
	動物数	5	5	15	5	5
採取時間 (投与後時間)	0.5	1.5	4	0.5	1.5	4
全血	20.3 (1.84)	18.2 (1.38)	9.06 (0.69)	17.0 (1.42)	15.4 (1.26)	6.97 (0.53)
腸管及び内容物	28.8 (2.91)	21.8 (2.28)	14.2 (1.80)	28.3 (3.37)	20.2 (2.25)	12.3 (1.42)
腎臓	36.1 (0.95)	10.2 (0.28)	45.8 (1.15)	30.9 (0.84)	34.3 (0.89)	22.6 (0.59)
肝臓	23.7 (1.47)	15.1 (1.05)	10.2 (0.64)	21.3 (1.43)	15.1 (0.97)	7.66 (0.52)
血漿	21.3 (-)	19.1 (-)	9.42 (-)	21.2 (-)	18.9 (-)	8.71 (-)
カーカス ¹	18.7 (31.5)	20.5 (34.3)	17.9 (30.6)	15.3 (25.1)	16.1 (26.1)	19.5 (31.8)
胃	76.1 (1.14)	33.7 (0.45)	59.9 (0.88)	110 (1.93)	23.2 (0.31)	13.7 (0.18)
胃内容物	70.8 (52.2)	48.3 (36.4)	33.4 (22.2)	78.1 (54.1)	38.4 (36.0)	32.7 (20.7)
排泄物 ^a	- (3.23)	- (22.1)	- (36.3)	- (5.75)	- (26.3)	- (31.8)

^a: 投与後 0.5 時間、0.5~1.5 時間及び 1.5~4 時間に採取した尿及び糞並びにケージ洗浄液

(): %TAR

-: データなし

表10 投与 4 時間後における試料中の残留放射能中の成分 (%TRR)

試料	雄		雌	
	ジノテフラン	代謝物	ジノテフラン	代謝物
血漿	100	0.00	100	0.00
肝臓	61.1	38.9	66.5	33.6
腎臓	97.1	2.88	97.0	2.96
胃	99.0	0.99	100	0.00
排泄物 ^a	98.5	1.49	100	0.00
腸管及び内容物	83.3	16.8	76.3	23.8

^a: 尿及び糞並びにケージ洗浄液

-: 解析せず

(3) 泌乳ラット

SD ラット (一群雌 3 匹) の出産 2、4、8 及び 12 日後に、¹⁴C で標識されたジノテフラン (標識位置不明) を 50 又は 500 mg/kg 体重で単回経口投与し、50 mg/kg 体重投与群は投与 0.5 及び 1.5 時間後、500 mg/kg 体重投与群は投与 2 及び 4 時間

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

後に血液及び乳汁を採取して、乳汁への移行試験が実施された。

試料中放射能濃度は表 11 に示されている。

放射能濃度は、50 mg/kg 体重投与群では、投与 0.5 時間後で乳汁中では全血及び血漿中の約 2 倍であり、投与 1.5 時間後には減少し始めていたが、乳汁中では全血及び血漿中よりも高かった。投与日、投与量による放射能濃度の違いはほとんど認められなかった。

離乳前の新生児は乳汁を介して未変化のジノテフラン及びその代謝物を暴露すると考えられた。(参照 167)

表 11 試料中放射能濃度 (µg/g)

投与日 (産後日)	2		4		8		12	
投与量 (mg/kg 体重)	50							
採取時間 (投与後時間)	0.5	1.5	0.5	1.5	0.5	1.5	0.5	1.5
全血	33.1	16.6	30.5	15.3	30.1	13.9	31.2	14.8
血漿	35.2	17.5	32.5	16.1	32.2	14.8	33.7	15.8
乳汁	60.0	26.4	55.2	27.8	58.7	30.7	62.9	36.9
投与量 (mg/kg 体重)	500							
採取時間 (投与後時間)	2	4	2	4	2	4	2	4
全血	136	90	104	74	108	70	106	72
血漿	144	96	109	77	114	75	112	77
乳汁	199	141	160	114	187	136	178	196

(4) *In vitro*代謝試験 (ラット、原体及び代謝物)

[gua-¹⁴C]ジノテフラン、¹⁴C-DN、¹⁴C-UF 又は ¹⁴C-MNG (濃度: 0.1 及び 1 ppm) をラット肝ホモジネートの S-9 画分に加え、37°C でインキュベートする *in vitro* 代謝試験が実施された。

未変化のジノテフランはいずれの添加濃度でも 24 時間後に 92% TAR 以上回収された。代謝物の存在は認められたが、同定はできなかった。

代謝物 DN、UF 及び MNG の代謝はほとんど認められないか又は緩やかであり、反応開始 24 時間後における残存率は、代謝物 DN で 99.1% TAR ~ 100% TAR、代謝物 UF で 89.8% TAR ~ 92.4% TAR、代謝物 MNG で 93.7% TAR ~ 93.9% TAR であった。代謝物 MNG は、代謝物 NG 及び MG にそれぞれ 2% TAR ~ 3% TAR 程度変換された。(参照 4)

(5) ヤギ

泌乳ヤギ (品種不明、2 頭) に [tet-¹⁴C]ジノテフラン及び [gua-¹⁴C]ジノテフラン

の等量混合物を 2.03 mg/kg 体重（投与期間合計、10 mg/kg 飼料相当）で 1 日 1 回 5 日間カプセル経口投与し、最終投与 5～8 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

組織中の残留放射能濃度は表 9、乳汁中の残留放射能濃度は表 10 及び試料中の代謝物は表 11 にそれぞれ示されている。

組織及び乳汁中の主な成分は未変化のジノテフランで、投与 3 日の乳汁中に 40.1%TRR (0.018 µg/g) 認められた。代謝物として UF が 14.6%TRR (0.006 µg/g、筋肉)、FNG が 20.1%TRR (0.055 µg/g、腎臓) 認められた。ほかに複数の代謝物が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

最終投与後 5 日には、尿中へ 61.5%TAR、糞中へ 19.5%TAR 排泄された。投与 3 日における主な成分は、尿では未変化のジノテフラン、糞中では代謝物 DN であった。（参照 159、160）

表 9 組織中の残留放射能濃度

試料	µg/g	%TAR
筋肉（腰部、後肢混合）	0.044	0.73
脂肪（大網、腎臓周囲混合）	0.012	0.01
肝臓	0.138	0.15
腎臓	0.272	0.05
心臓	0.045	0.01
全血	0.049	0.17

表 10 乳汁中の残留放射能濃度

試料	採取時	µg/g
投与前日	投与前日午後	ND
	投与 1 日午前	ND
投与 1 日	投与 1 日午後	0.115
	投与 2 日午前	0.024
投与 2 日	投与 2 日午後	0.103
	投与 3 日午前	0.021
投与 3 日	投与 3 日午後	0.096
	投与 3 日午前	0.027
投与 4 日	投与 4 日午後	0.099
	投与 5 日午前	0.021
投与 5 日	試験終了時	0.097

ND：検出せず

表 11 試料中の代謝物

試料	抽出性放射能		ジノテフラン		代謝物 (%TRR)
	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	
乳汁 ¹⁾	97.2	0.043	40.1	0.018	446-DO(9.1)、UF(8.7)、PHP(8.1)、FNG(6.9)
筋肉	93.8	0.041	41.3	0.018	UF(14.6)、FNG(6.5)、PHP(4.6)、DN(3.7)
脂肪	91.4	0.011	20.0	0.002	DN(8.5)、UF(7.4)、FNG(3.1)
肝臓	76.3	0.105	12.1	0.017	UF(6.8)、FNG(5.1)、DN(2.2)
腎臓	93.3	0.254	12.7	0.035	FNG(20.1)、DN(6.2)、UF(5.0)、PHP(3.4)
尿 ¹⁾	100	4.75	49.4	2.35	PHP(6.1)、FNG(5.7)、UF(2.1)、DN(2.0)
糞 ¹⁾	72.1	2.19	12.4	0.377	DN(48.7)、FNG(0.8)、UF(0.5)、PHP(0.4)

¹⁾: 投与 3 日

(6) ニフトリ

産卵鶏（レグホン種、対照群 5 羽、投与群 10 羽）に[tet-¹⁴C]ジノテフラン及び [gua-¹⁴C]ジノテフランの等量混合物を 3.96 mg/kg 体重（投与期間合計、10 mg/kg 飼料相当）で 1 日 1 回 5 日間カプセル経口投与し、最終投与 4～5 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

組織中の残留放射能濃度は表 12、卵中の残留放射能濃度は表 13 及び試料中の代謝物は表 14 にそれぞれ示されている。

卵及び組織中において未変化のジノテフランは最大 57.0%TRR (0.0130 µg/g、卵白) 認められた。代謝物について、FNG が 13.1%TRR (0.0030 µg/g、卵白)、PHP-COOH が 11.8%TRR (0.0013 µg/g、脂肪) 認められた。ほかに複数の代謝物が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

最終投与後 4～5 時間で 81.8%TAR が排泄され、排泄物中の主な成分は未変化のジノテフラン及び代謝物 446-OH+COOH であった。（参照 159、161）

表 12 組織中の残留放射能濃度

試料	µg/g	%TAR
筋肉（大腿部及び胸部）	0.049	0.12
脂肪（腹部及び皮膚）	0.010	0.01
肝臓	0.134	0.09
全血	0.084	0.01
未成熟卵	0.046	0.07
腸管及び内容物	0.515	1.31

表 13 卵中の残留放射能濃度 (µg/g)

試料	卵白	卵黄
投与 1 日	0.007	ND
投与 2 日	0.018	ND
投与 3 日	0.020	0.015
投与 4 日	0.023	0.020
投与 5 日	0.020	0.024

ND : 検出せず

表 14 試料中の代謝物

試料	抽出性放射能		ジノテフラン		代謝物 ²⁾ (%TRR)
	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	
卵白 ¹⁾	94.9	0.0216	57.0	0.0130	FNG(13.1)、PHP-COOH(6.3)、 446-OH+COOH(3.8)、446-CO(3.5)
卵黄 ¹⁾	82.4	0.0133	44.2	0.0071	446-CO(9.0)、PHP-COOH(8.7)、FNG(8.0)
筋肉	80.6	0.0433	9.1	0.0049	UF(7.4)、DN(6.7)、PHP-COOH(5.8)、 446-OH+COOH (3.9)、FNG(2.2) 、 446-CO(1.9)
脂肪	93.7	0.0100	10.8	0.0012	PHP-COOH(11.8)、446-CO(7.7)、 446-OH+COOH (6.2)、UF(6.0)、FNG(5.6)
肝臓	64.4	0.0786	9.3	0.0113	FNG(6.5)、446-CO(5.4)、UF(4.6)、DN(3.3)、 446-OH+COOH (2.2)
排泄物 ¹⁾	98.2	8.47	24.2	2.09	446-OH+COOH (28.0)、FNG(16.1)、 446-CO(9.4)、PHP-COOH(9.3)、DN(0.2)、 UF(0.1)

¹⁾ : 投与 4 日

²⁾ : 446-OH+COOH については PHP、446-CO については 446-DO をそれぞれ含む可能性

2. 植物体内運命試験

(1) 水稲①

水稲 (品種: 日本晴) の出穂 5 又は 20 日後に [tet-¹⁴C]ジノテフラン及び [gua-¹⁴C]ジノテフランの等量混合物を、400 g ai/ha の用量で 1 回茎葉散布又は土壌処理し、処理 20 日後 (出穂 5 日後処理区のみ) 及び出穂 67 日後 (収穫期) に採取した植物体及び土壌を試料として、植物体内運命試験が実施された。

出穂 67 日後の水稲及び土壌試料中放射能分布は表 15 に、各処理区の水稲試料中放射能分布及び代謝物は表 16 に示されている。

試料中の代謝物の構成は処理日や処理方法による差は認められなかった。

土壌処理区の玄米では、未変化のジノテフランが 0.014~0.015 mg/kg (26.2%TRR~26.3%TRR)、代謝物 UF、DN、PHP 及び 446-DO が 0.001~0.005 mg/kg (2.09%TRR~8.57%TRR)、代謝物 MNG 並びに UF、PHP 及び 446-DO の抱合体の合計で 0.008~0.009 mg/kg (14.8%TRR~15.8%TRR) 検出された。稲わらには未変化のジノテフラン (0.695~0.965 mg/kg、51.6%TRR~53.0%TRR)、

代謝物 UF (0.181~0.215 mg/kg、11.8%TRR~13.4%TRR) 等が検出された。

茎葉散布処理区の玄米に、未変化のジノテフランが 0.181~0.204 mg/kg (33.4%TRR~53.6%TRR)、代謝物 UF が 0.048~0.105 mg/kg (14.1%TRR~17.2%TRR)、代謝物 MNG 並びに UF、PHP 及び 446-DO の抱合体が合わせて 0.030~0.104 mg/kg (8.93%TRR~17.0%TRR)、代謝物 DN、PHP 及び 446-DO が 0.011~0.043 mg/kg (3.31%TRR~7.05%TRR) 検出された。稲わらには、未変化のジノテフラン (4.04~5.62 mg/kg、53.3%TRR~69.0%TRR)、代謝物 UF (0.718~1.20 mg/kg、8.81%TRR~15.9%TRR) 等が検出された。

ほかに、予備試験の結果から、いずれの処理区でも $^{14}\text{CO}_2$ など揮発性の成分が生成していると考えられた。(参照 5)

表 15 出穂 67 日後の水稻及び土壌試料中放射能分布 (mg/kg)

	土壌処理区		茎葉散布処理区	
	出穂 5 日後処理	出穂 20 日後処理	出穂 5 日後処理	出穂 20 日後処理
もみ	0.345 (1.58)	0.396	5.85	5.10 (11.2)
玄米	0.055	0.052	0.611	0.338
もみ殻	1.13	1.06	33.8	19.0
稲わら	1.82 (20.9)	1.35	7.57	8.15 (58.3)
根部	0.107 (2.50)	0.126	0.015	0.022 (0.30)
土壌	0.138 (73.4)	0.213	0.010	0.014 (4.56)

注) ()内は%TAR

表 16 出穂 67 日後の水稲試料中放射能分布及び代謝物

		土壌処理区					
		出穂 5 日後処理			出穂 20 日後処理		
		玄米	もみ殻	稲わら	玄米	もみ殻	稲わら
総残留放射能	mg/kg	0.055	1.13	1.82	0.052	1.06	1.35
ジノテフラン	%TRR	26.3	50.9	53.0	26.2	53.0	51.6
A*	%TRR	15.8	5.68	5.22	14.8	2.67	4.58
PHP	%TRR	3.07	1.53	0.82	3.35	2.04	0.65
446-DO	%TRR	2.09	<0.005	2.69	2.26	<0.005	2.04
UF	%TRR	8.57	12.1	11.8	6.40	12.0	13.4
DN	%TRR	2.75	4.37	4.97	2.32	3.93	6.62
その他**	%TRR	6.80	2.23	2.21	5.73	4.87	2.85
抽出残渣	%TRR	34.6	23.3	18.5	39.0	21.4	35.1
		茎葉散布処理区					
		出穂 5 日後処理			出穂 20 日後処理		
		玄米	もみ殻	稲わら	玄米	もみ殻	稲わら
総残留放射能	mg/kg	0.611	33.8	7.57	0.338	19.0	8.15
ジノテフラン	%TRR	33.4	41.0	53.3	53.6	59.0	69.0
A*	%TRR	17.0	2.28	2.14	8.93	3.37	1.73
PHP	%TRR	7.05	2.28	2.35	4.08	1.79	4.02
446-DO	%TRR	3.48	2.45	3.31	3.31	2.21	3.73
UF	%TRR	17.2	16.2	15.9	14.1	13.4	8.81
DN	%TRR	6.15	6.30	8.52	3.40	5.28	5.73
その他**	%TRR	5.47	5.72	8.32	5.39	3.17	2.50
抽出残渣	%TRR	29.8	21.9	6.12	7.26	11.8	4.52

* : 代謝物 MNG、UF の抱合体、PHP の抱合体及び 446-DO の抱合体などを含む。

** : 代謝物 DN-OH、BCDN 及び未同定の代謝物を含む。

(2) 水稲②

水稲 (品種 : コシヒカリ) を用いて、植物体内運命試験が実施された。試験設計概要は表 17 に示されている。

表 17 水稲を用いた植物体内運命試験の試験設計概要

	処理標識体	処理時期	処理量	処理部位、方法	試料採取時期
葉面 処理区	[tet- ¹⁴ C]ジノテフラン 又は	4 葉期	50 µg ai/葉	第 3 葉 葉面塗布	処理 0、3、6、9、14 及び 21 日後
田面水 処理区	[gua- ¹⁴ C]ジノテフラン		300 g ai/ha	田面水処理	処理 0、2、5、8、14 及び 21 日後

葉面処理区及び田面水処理区における放射能分布は、表 18 に示されている。

葉面処理区では、処理 21 日後の放射能の合計は 84.3% TAR~85.9% TAR であ

り、 $^{14}\text{CO}_2$ などの揮発性成分の生成が考えられた。処理 21 日後の処理葉における放射能分布は、未変化のジノテフランが 26.2%TRR~35.3%TRR、代謝物 DN が 16.1%TRR~19.4%TRR、代謝物 UF が 13.5%TRR~16.0%TRR であった。代謝物 MG、DN-2-OH 及び BCDN が検出されたが、それぞれ 6%TRR 未満であった。

田面水処理区では、処理 21 日後の地上部における放射能分布は、未変化のジノテフランが 32.0%TRR~34.5%TRR、代謝物 DN が 22.3%TRR、代謝物 UF が 14.5%TRR~19.0%TRR であった。代謝物 MG、DN-2-OH 及び BCDN は 5%TRR 未満であった。(参照 6)

表 18 水稻試料中放射能分布 (%TAR)

標識体		[tet- ^{14}C]ジノテフラン		[gua- ^{14}C]ジノテフラン	
処理後日数		0 日	21 日	0 日	21 日
葉面処理区	処理葉	99.2	62.8	103	72.9
	その他地上部	<0.005	20.4	<0.005	12.6
	根部	<0.005	1.17	<0.005	0.39
	合計	99.2	84.3	103	85.9
田面水処理区	地上部	<0.005	35.1	<0.005	44.5
	根部	<0.005	2.92	<0.005	3.81
	土壌	98.9	57.3	98.7	44.7
	合計	98.9	95.3	98.7	93.1

(3) なす

なす(品種:千両2号)を用いて、植物体内運命試験が実施された。試験設計概要は表 19 に示されている。

表 19 なすを用いた植物体内運命試験の試験設計概要

標識体	[tet- ¹⁴ C]ジノテフラン又は[gua- ¹⁴ C]ジノテフラン				[tet- ¹⁴ C] ジノテフラン 及び [gua- ¹⁴ C] ジノテフラン 等量混合物
試験区	①	②	③	④	⑤
処理方法	葉面塗布	土壌混和	葉面塗布	植穴処理	果実表面塗布
処理時期	4葉期	2~3葉期	3葉期	結実期	結実期
処理部位	3葉	土壌	第2葉 及び3葉	土壌	未熟果実
試料採取日 (処理後日数)	0, 3*, 6, 9, 15, 24**	0, 1, 3, 9, 15	0~15 : 揮発性成分 15 : 地上部	21	0, 10, 15
処理量	50 µg ai/葉	200 g ai/ha	150 µg ai/葉2枚	10.2 mg ai/株	50 µg ai/果実

* : [tet-¹⁴C]ジノテフラン処理区のみ

** : [gua-¹⁴C]ジノテフラン処理区のみ

試験終了時のなす試料中放射能分布は表 20 に、試験終了時のなす試料中代謝物は表 21 に示されている。

土壌処理区 (②) では、59.5%TAR~59.7%TAR が植物 (地上部及び根部) に吸収された。

揮発性成分の捕集を目的に実施された葉面処理区 (③) では、処理 15 日後の放射能回収率は 99.3%TAR、¹⁴CO₂ が 0.22%TAR~0.55%TAR であった。その他の揮発性成分は 0.01%TAR 以下検出された。

果実処理区 (⑤) では、処理 15 日後の可食部における放射能回収率は 91.9%TAR であり、未変化のジノテフランが 0.69 mg/kg (87.3%TRR)、代謝物 UF が 0.03 mg/kg (3.4%TRR)、代謝物 DN が 0.02 mg/kg (2.88%TRR) 検出され、代謝物 PHP、BCDN、446-DO、MNG 及び MG は 0.01 mg/kg 以下 (<0.005%TRR~1.72%TRR) であった。

植穴処理区 (④) では、処理 21 日後に 39.5~40.0%TAR が植物体 (果実、地上部及び根部) に吸収された。可食部での放射能として、未変化のジノテフランが 0.95~1.26 mg/kg (55.4%TRR~63.5%TRR)、代謝物 MNG が 0.08 mg/kg (4.50%TRR)、代謝物 446-DO (グルコース抱合体を含む) が 0.04~0.07 mg/kg (2.39%TRR~3.51%TRR)、代謝物 PHP が 0.03~0.05 mg/kg (1.75%TRR~2.79%TRR) 認められ、代謝物 UF 及び DN は 0.02 mg/kg 以下であった。

なす試料中の残留放射能には未変化のジノテフランが最も多く、代謝物 DN 及び UF が 10%TRR を超えて認められた。(参照 7)

表 20 試験終了時のなす試料中放射能分布 (%TAR)

試験区	①		②		③		④		⑤
	T	G	T	G	T	G	T	G	T+G
標識体*									
処理葉	86.6	91.5	/	/	/	/	/	/	/
果実	/	/	/	/	/	/	1.32	1.59	91.9
地上部	1.7**	0.61**	58.4	58.2	95.3	89.8	36.6***	36.8***	/
根部	0.22	0.11	1.32	1.32	0.34	0.21	1.53	1.61	/
土壌	/	/	33.3	35.0	0.75	0.32	47.6	47.5	/
¹⁴ CO ₂	/	/	/	/	0.55	0.22	/	/	/

試験終了時：試験区④は処理 21 日後、他の試験は処理 15 日後

斜線：試料なし

*：T：[tet-¹⁴C]ジノテフラン、G：[gua-¹⁴C]ジノテフラン

**：処理葉以外の地上部

***：果実以外の地上部

表 21 試験終了時のなす試料中代謝物

試験区	標識体*	①		②		④				⑤
		T	G	T	G	T		G		T+G
試料		処理葉	処理葉	地上部	地上部	地上部	果実	地上部	果実	果実
化合物合計	mg/kg	48.0	37.7	3.98	4.54	39.0	1.37	38.3	1.15	0.77
	%TRR	92.3	95.6	91.2	91.0	84.2	69.2	81.7	67.0	99.0
ジノテフラン	%TRR	36.9	49.7	25.0	29.6	49.6	63.5	39.5	55.4	87.3
MNG	%TRR	—	—	—	3.22	—	—	4.73	4.50	0.13
PHP	%TRR	6.43	4.70	2.13	6.46	4.33	1.75	3.97	2.79	1.16
446-DO**	%TRR	4.79	3.87	9.41	1.24	5.74	3.51	5.97	2.39	0.23
UF	%TRR	8.29	7.33	18.1	13.4	8.54	0.50	9.21	1.31	3.44
FNG	%TRR	—	—	—	—	0.54	<0.005	0.38	<0.005	—
MG	%TRR	—	6.33	—	6.81	—	—	1.91	<0.005	<0.005
BCDN	%TRR	9.22	6.87	0.75	0.89	0.54	<0.005	0.34	<0.005	1.72
DN	%TRR	18.8	13.5	33.4	28.6	14.9	<0.005	15.8	0.61	2.88
その他***	%TRR	7.81	3.35	2.47	0.71	—	—	—	—	2.10

試験終了時：試験区④は処理 21 日後、他の試験は処理 15 日後

—：検出されず

*：T：[tet-¹⁴C]ジノテフラン、G：[gua-¹⁴C]ジノテフラン

**：446-DO-glu を含む

***：試験区①及び④：FNG、DN-2-OH 及び DN-3-OH の合計、
試験区②：DN-2-OH 及び DN-3-OH の合計

(4) キャベツ

キャベツ (品種：シキドリ) を用いて、植物体内運命試験が実施された。試験設

計概要は表 22 に示されている。

表 22 キャベツを用いた植物体内運命試験の試験設計概要

試験区	標識体	処理時期	処理量	処理部位、方法	試料採取時期
葉面処理	[tet- ¹⁴ C]ジノテフラン及び	4~5 葉期	50 µg ai/葉	第3葉 葉面塗布	処理 0、5、11、15 及び 19 日後
土壌処理	[gua- ¹⁴ C]ジノテフラン等量混合物	2~3 葉期	200 g ai/ha	土壌混和	処理 0、5、11、15、20、28、35 及び 43 日後

キャベツ試料中の放射能分布は表 23 に示されている。

葉面処理区では、放射能回収率が処理 0 日の 93.6%TAR から処理 19 日後に 82.3%TAR に低下したことから、¹⁴CO₂等の揮発性成分の生成が考えられた。処理 19 日後の処理葉で、未変化のジノテフランが 16.4 mg/kg (29.8%TRR)、代謝物 PHP²が 5.29 mg/kg (9.61%TRR)、代謝物 BCDN が 5.62 mg/kg (10.2%TRR)、代謝物 DN が 4.32 mg/kg (7.86%TRR) 認められ、代謝物 UF、DN-3-OH 及び DN-2-OH は、それぞれ 3 mg/kg 未満以下 (5.40%TRR 以下) であった。

土壌処理区では、処理 43 日後、39.8%TAR が植物体 (地上部及び根部) に吸収された。処理 43 日後の地上部では、未変化のジノテフランが 0.38 mg/kg (24.0%TRR)、代謝物 MNG が 0.42 mg/kg (26.5%TRR)、代謝物 DN が 0.19 mg/kg (11.9%TRR)、代謝物 UF が 0.11 mg/kg (7.26%TRR) が認められ、代謝物 PHP、BCDN 及び DN-3-OH はそれぞれ 0.1 mg/kg 未満であった。なお、地上部の代謝物として最も多かった MNG は葉面散布では検出されていないことから、土壌中で生成したものが吸収されたと考えられた。(参照 8)

表 23 キャベツ試料中放射能分布 (%TAR)

試験区	葉面処理		土壌処理	
	0 日	19 日	0 日	43 日
処理後日数	0 日	19 日	0 日	43 日
処理葉	93.6	81.4	/	
地上部	—	0.75*	—	38.4
根部	—	0.14	—	1.41
土壌	/		105	39.0
合計	93.6	82.3	105	78.8

— : 検出されず 斜線 : 試料なし * : 処理葉以外の地上部

(5) きゅうり

きゅうり (品種 : サガミハンシロ) を用いて、植物体内運命試験が実施された。

² 446-OH の異性体、446-CO 及び 446-OH+COOH を含む。

試験設計概要は表 24 に示されている。

表 24 きゅうりを用いた植物体内運命試験の試験設計概要

処理区	標識体	処理時期	処理量	処理部位、方法	試料採取時期
葉面処理	[tet- ¹⁴ C] ジノテフラン	3~4 葉期	50 µg ai/葉	第 3 葉 葉面塗布	処理 0、3、6、9 及び 15**日後
土壌処理	又は [gua- ¹⁴ C] ジノテフラン	1~2 葉期	200 g ai/ha	土壌混和	処理 0、3*、6、10、14*、 15**及び 20 日後
果実処理		結実期	20 µg ai/果実	未熟果実 塗布	処理 3、6*及び 7**日 後

* : [tet-¹⁴C]ジノテフラン処理区のみ

** : [gua-¹⁴C]ジノテフラン処理区のみ

きゅうり試料中放射能分布は表 25 に示されている。

葉面処理区では、処理 9 又は 15 日後の処理葉で、未変化のジノテフランが 15.1 ~ 20.2 mg/kg (52.8%TRR~59.9%TRR)、代謝物 DN が 3.44~4.97 mg/kg (13.0%TRR~13.6%TRR)、代謝物 UF 及び UF-glu が合わせて 1.93~3.29 mg/kg (7.64%TRR~8.61%TRR) 検出された。ほかに代謝物 PHP、446-DO 及び BCDN が検出されたが、いずれも 1.40 mg/kg 以下 (5.56%TRR 以下) であった。

土壌処理区では、処理 20 日後の地上部で、未変化のジノテフランが 0.61~0.85 mg/kg (37.3%TRR~55.6%TRR)、代謝物 DN が 0.16~0.29 mg/kg (10.4%TRR ~17.7%TRR)、代謝物 UF 及び UF-glu が合わせて 0.19 mg/kg (11.8%TRR~12.4%TRR)、代謝物 446-DO 及び 446-DO-glu が 0.12~0.17 mg/kg (7.06%TRR ~11.1%TRR) 検出された。

果実処理区では、処理 6 又は 7 日後の果実部で、未変化のジノテフランが 0.14 ~ 0.54 mg/kg (91.0%TRR~91.3%TRR) 検出され、ほとんど代謝されないと考えられた。(参照 9)

表 25 きゅうり試料中放射能分布 (%TAR)

試験区	葉面処理			土壌処理		果実処理	
	T	G		T	G	T	G
標識体*							
処理後日数	9 日	9 日	15 日	20 日	20 日	6 日	7 日
処理葉	81.3	91.8	86.3	/	/	/	/
地上部	5.98**	2.19**	2.87**	27.9	36.1	/	/
根部	0.53	0.33	0.53	0.23	0.62	/	/
土壌	/	/	/	67.8	56.6	/	/
果実	/	/	/	/	/	93.4	94.7
合計	87.8	94.4	89.7	96.0	93.2	93.4	94.7

斜線：試料なし

* : T : [tet-¹⁴C]ジノテフラン、G : [gua-¹⁴C]ジノテフラン

** : 処理葉以外の地上部

(6) さやいんげん

さやいんげん（品種：グリーントップ）を用いて、植物体内運命試験が実施された。試験設計概要は表 26 に示されている。

表 26 さやいんげんを用いた植物体内運命試験の試験設計概要

標識体	[tet- ¹⁴ C]ジノテフラン 及び [gua- ¹⁴ C]ジノテフラン 等量混合物	[tet- ¹⁴ C]ジノテフラン又は[gua- ¹⁴ C]ジノテフラン			
	①	②	③	④	⑤
試験区	①	②	③	④	⑤
処理方法	葉面塗布	土壌混和	葉面塗布	果実表面塗布	茎部注入
処理時期 (生育ステージ)	4 葉期	2~3 葉期	3 葉期	結実期	結実期
処理部位	第 3 葉	土壌	第 2 葉	未熟果実	実に近い茎 2 箇所/株
試料採取日 (処理後日数)	0、5、10、15、20、27	0、6、15、 22、32、40、 55	0~11 : 揮発性成分 11 : 植物体	0、11、25	11、25
投与量	50 µg ai/葉	200 g ai/ha	50 µg ai/葉	5 µg ai/果実	5 µg ai/茎 (10 µg ai/株)

試験終了時のさやいんげん試料中放射能分布は表 27 に、試験終了時のさやいんげん試料中代謝物は表 28 に示されている。

葉面処理区 (①) では、処理葉に未変化のジノテフランが 15.1 mg/kg (21.2%TRR)、代謝物 DN が 7.93 mg/kg (11.1%TRR)、代謝物 PHP、PHP-glu 及び UF-glu が合わせて 8.04 mg/kg (11.3%TRR) 認められたほか、代謝物 446-DO、UF 等が 6 mg/kg 未満 (1.03%TRR~7.22%TRR) 検出された。

土壌処理区 (②) では、地上部に未変化のジノテフランが 0.04~0.09 mg/kg (2.72%TRR~8.27%TRR)、代謝物 PHP 及び PHP-glu が合わせて 0.18~0.33 mg/kg (16.1%TRR~20.6%TRR)、代謝物 MNG が 0.30 mg/kg (18.4%TRR : [gua-¹⁴C]ジノテフラン処理区のみ)、代謝物 446-DO 及び 446-DO-glu が合わせて 0.21~0.27 mg/kg (16.5%TRR~19.5%TRR)、代謝物 DN が 0.10~0.18 mg/kg (6.44%TRR~16.1%TRR)、代謝物 MG が 0.17 mg/kg (10.8%TRR : [gua-¹⁴C]ジノテフラン処理区のみ) 認められたほか、代謝物 UF、FNG 等が 0.1 mg/kg 未満 (0.97%TRR~6.63%TRR) 検出された。

揮発性成分捕集を目的に実施された葉面処理区 (③) では、処理後 11 日の放射能回収率は 89.6%TRR~94.7%TRR であり、¹⁴CO₂が 0.11%TRR~0.24%TRR、その他の揮発性成分が 0.04%TRR~0.20%TRR 検出された。

果実処理区 (④) では、可食部 (豆+さや) にジノテフランが 0.97~1.14 mg/kg (67.4%TRR~79.1%TRR) 認められたほか、代謝物 PHP 等が 0.1 mg/kg 未満 (<0.005%TRR~6.47%TRR) 検出された。

茎部注入処理区 (⑤) では、可食部 (豆+さや) に未変化のジノテフランが 0.48~1.16 mg/kg (68.6%TRR~73.6%TRR) 認められたほか、代謝物 PHP 等が 0.11 mg/kg 以下 (1.42%TRR~7.11%TRR) 検出された。(参照 10)

表 27 試験終了時のさやいんげん試料中放射能分布 (%TAR)

試験区	①	②		③		④		⑤	
標識体*	T+G	T	G	T	G	T	G	T	G
処理後日数**	27	55	55	11	11	25	25	25	25
豆	0.19	0.27	0.33	/	/	6.60	4.55	3.03	9.73
さや	1.21	1.22	1.36	/	/	60.6	72.2	43.6	32.0
処理葉	82.6	/	/	84.5	92.6	/	/	35.0	36.5
地上部	1.10***	12.9	22.9	2.96***	0.73***	/	/	/	/
根部	0.33	1.09	0.75	1.30	0.27	/	/	/	/
土壌	0.47	76.6	74.6	0.39	0.87	/	/	/	/
¹⁴ CO ₂	/	/	/	0.24	0.11	/	/	/	/
¹⁴ CO ₂ 以外の揮発成分	/	/	/	0.20	0.04	/	/	/	/

斜線：試料なし

*：T：[tet-¹⁴C]ジノテフラン、G：[gua-¹⁴C]ジノテフラン

**：最終試料採取日 (試験終了日)

***：処理葉以外の地上部

(試験区①では処理葉の脇葉 0.27%TAR+処理葉及び脇葉以外の地上部 0.83%TAR)

表 28 試験終了時のさやいんげん試料中代謝物

試験区		①	②		④		⑤	
標識体*		T+G	T	G	T	G	T	G
処理後日数**		27日	55日	55日	25日	25日	25日	25日
試料		処理葉	地上部	地上部	豆+さや	豆+さや	豆+さや	豆+さや
化合物合計	mg/kg	53.8	0.76	1.30	1.41	1.34	1.49	0.67
	%TRR	75.6	69.5	80.8	96.8	94.2	94.8	94.9
ジノテフラン	%TRR	21.2	8.27	2.72	79.1	67.4	73.6	68.6
MNG	%TRR	5.24	—	18.4	—	1.61	—	1.42
PHP***	%TRR	11.3	16.1	20.6	4.72	6.47	7.11	6.07
446-DO****	%TRR	7.22	19.5	16.5	3.17	3.64	3.60	3.96
UF	%TRR	3.77	6.63	3.22	3.88	4.89	4.09	7.06
FNG	%TRR	1.03	1.05	0.97	2.65	4.30	2.77	5.14
MG	%TRR	3.09	—	10.8	—	—	—	—
BCDN	%TRR	6.10	1.87	1.18	0.08	1.06	—	—
DN	%TRR	11.1	16.1	6.44	3.21	3.78	3.66	2.66
その他*****	%TRR	5.53	<0.005	<0.005	<0.005	1.07	—	—

—：検出されず又は該当せず

*：T：[tet-¹⁴C]ジノテフラン、G：[gua-¹⁴C]ジノテフラン

**：最終試料採取日（試験終了日）

***：PHP-gluを含む（試験区①では更にUF-gluも含む）

****：446-DO-gluを含む

*****：DN-2-OH及びDN-3-OHの合計

(7) いちご

いちご（品種：とよのか）を用いて、植物体内運命試験が実施された。試験設計概要は表 29 に示されている。

表 29 いちごを用いた植物体内運命試験の試験設計概要

処理区	標識体	処理時期	処理量	処理部位、方法	試料採取時期
葉面処理	[tet- ¹⁴ C]ジノテフラン 又は [gua- ¹⁴ C]ジノテフラン	移植 4 週後	50 µg ai/葉	第 1 葉 葉面塗布	処理 0、8、20 及び 29 日後
果実処理		結実期	20 µg ai/果実	未熟果実 塗布	処理 0、8 及び 14 日後

いちご試料中放射能分布は表 30 に示されている。

葉面処理区では、放射能回収率が処理 0 日の 96.4~98.6%TAR から処理 29 日後に 86.4%TAR~87.6%TAR に低下したことから、¹⁴CO₂等の揮発性成分の生成が考えられた。処理 29 日後の処理葉で、未変化のジノテフランが 20.2~24.2 mg/kg

(42.4%TRR~45.7%TRR) 検出されたほか、代謝物 UF、BCDN、DN、MG 等が検出されたが、いずれも 4 mg/kg 未満 (8.35%TRR 以下) であった。処理 29 日後の果実では、未変化のジノテフランが 0.02~0.04 mg/kg (21.3%TRR~40.0%TRR)、代謝物 DN が 0.02~0.05 mg/kg (19.1%TRR~54.2%TRR)、代謝物 UF が 0.01~0.02 mg/kg (6.59%TRR~18.2%TRR) 認められたほか、代謝物 MG 等が 0.005 mg/kg 未満 (0.005%TRR 未満) 存在した。

果実処理区では、処理 14 日後の果実で、未変化のジノテフランが 1.10~1.65 mg/kg (85.9%TRR~89.0%TRR) 検出されたほか、代謝物 UF、DN 等が検出されたが、いずれも 0.1 mg/kg 未満 (4.50%TRR 以下) であった。(参照 11)

表 30 いちご試料中放射能分布 (%TAR)

試験区	葉面処理		可食部処理	
	T	G	T	G
標識体*				
処理後日数	29 日	29 日	14 日	14 日
果実	1.04	0.65	95.2	98.2
処理葉	83.7	85.8		
その他地上部	1.34	0.95	0.61	0.21
根部	0.04	0.09	0.20	0.01
土壌	0.29	0.17		
合計	86.4	87.6	96.0	98.4

斜線：試料なし

*：T：[tet-¹⁴C]ジノテフラン、G：[gua-¹⁴C]ジノテフラン

(8) かぶ

かぶ (品種：耐病ひかり) を用いて、植物体内運命試験が実施された。試験設計概要は表 31 に示されている。

表 31 かぶを用いた植物体内運命試験の試験設計概要

処理区	標識体	処理時期	処理量	処理部位、方法	試料採取時期
葉面処理	[tet- ¹⁴ C]ジノテフラン 又は [gua- ¹⁴ C]ジノテフラン	4~5 葉期	50 µg ai/葉	第 3 葉 葉面塗布	処理 0、10*、14* 及び 20 日後
土壌処理	[gua- ¹⁴ C]ジノテフラン	2~3 葉期	200 g ai/ha	土壌混和	処理 0、6、10、15 及び 30 日後

*：[gua-¹⁴C]ジノテフラン処理のみ

かぶ試料中放射能分布は表 32 に示されている。

葉面処理区では、放射能回収率が処理 0 日の 95.1%TAR~95.3%TAR から処理 20 日後に 85.3%TAR~91.8%TAR に低下したことから、¹⁴CO₂等の揮発性成分の生成が考えられた。処理 20 日後の処理葉で、未変化のジノテフランが 1.62~1.78

mg/kg (12.2%TRR~12.8%TRR)、代謝物 DN が 3.22~3.36 mg/kg (23.1%TRR~25.3%TRR) 認められたほか、代謝物 PHP 等が検出されたが、いずれも 1.26 mg/kg 以下 (9.48%TRR 以下) であった。処理 20 日後の主根部における主な成分として、代謝物 DN が 0.01 mg/kg (42.7%TRR~47.6%TRR)、代謝物 446-DO (抱合体を含む) が 0.01 mg/kg 以下 (12.7%TRR~27.7%TRR) 認められた。

土壌処理区では、処理 30 日後の主根部で、未変化のジノテフランが 0.02 mg/kg (35.8%TRR)、代謝物 DN が 0.02 mg/kg (35.3%TRR)、代謝物 MNG が 0.01 mg/kg (18.0%TRR) 検出された。代謝物 UF は 0.005 mg/kg 未満 (3.14%TRR) であった。処理 30 日後の地上部では、未変化のジノテフランは 0.48 mg/kg (8.15%TRR) であった。主な代謝物として、DN が 1.83 mg/kg (30.9%TRR)、MG が 0.70 mg/kg (11.9%TRR)、PHP (PHP-glu を含む) が 0.70 mg/kg (11.8%TRR) 認められた。(参照 12)

表 32 かぶ試料中放射能分布 (%TAR)

試験区	葉面処理		土壌処理
	T	G	G
標識体*			
処理後日数	20 日	20 日	30 日
主根部	2.38	2.94	1.76
処理葉	81.4	86.0	
地上部	1.15**	2.41**	48.6
細根部	0.05	0.08	0.64
土壌	0.34	0.35	41.5
合計	85.3	91.8	92.5

斜線：試料なし

*：T：[tet-¹⁴C]ジノテフラン、G：[gua-¹⁴C]ジノテフラン

**：処理葉以外の地上部

(9) みかん

みかん (品種：青島) を用いて、植物体内運命試験が実施された。試験設計概要は表 33 に示されている。

表 33 みかんを用いた植物体内運命試験の試験設計概要

処理区	標識体	処理量	処理部位、方法	試料採取時期
葉面処理	[tet- ¹⁴ C]ジノテフラン及び [gua- ¹⁴ C]ジノテフランの等量混合物	50 µg ai/葉	枝先端部より 3 枚目の葉 葉面処理	処理 0、7、14、21、37 及び 60 日後
果実処理	[tet- ¹⁴ C]ジノテフラン又は [gua- ¹⁴ C]ジノテフラン	20 µg ai/果実	未熟果実 塗布	処理 0、3、6、12 及び 16 週後

みかん試料中放射能分布は表 34 に示されている。

葉面処理区では、放射能回収率が処理 0 日の 103%TAR であったが処理 60 日後に 84.2%TAR に低下したことから、 $^{14}\text{CO}_2$ 等の揮発性成分の生成が考えられた。処理 60 日後の処理葉で、未変化のジノテフランが 10.6 mg/kg (23.4%TRR) 検出されたほか、代謝物 MNG 等が検出されたが、いずれも 4.20 mg/kg 以下 (9.24%TRR 以下) であった。

果実処理区では、処理 16 週後の果実で、未変化のジノテフランが 0.05~0.07 mg/kg (43.6%TRR~44.3%TRR)、代謝物 446-DO (抱合体を含む) が 0.01~0.02 mg/kg (7.73%TRR~12.6%TRR) 検出されたほか、代謝物 MNG 等が検出されたが、いずれも 0.01 mg/kg 以下 (7.26%TRR 以下) であった。(参照 13)

表 34 みかん試料中放射能分布 (%TAR)

試験区	葉面処理	果実処理	
		T	G
標識体*	T+G		
処理後日数	60 日	16 週	16 週
処理葉	83.6	/	
周辺葉**	0.59	2.51	4.98
果実部	/		86.5
合計	84.2	89.2	91.5

斜線：試料なし

*：T：[tet- ^{14}C]ジノテフラン、G：[gua- ^{14}C]ジノテフラン

**：葉面処理区では処理葉の周辺の葉、可食部処理区では処理果実周辺の葉

(10) なし

なし (品種：幸水) の結実期に、[tet- ^{14}C]ジノテフラン又は[gua- ^{14}C]ジノテフランを、20 $\mu\text{g ai}$ /果実で未熟果実に塗布し、処理 0、4、9 及び 12 週後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理 12 週後の放射能分布は、表面洗浄液中に 9.49%TAR~15.1%TAR、果皮で 34.1%TAR~35.8%TAR、果肉で 34.1%TAR~35.6%TAR であり、放射能は果実表面から果皮及び果肉に移行していると考えられた。ほかに $^{14}\text{CO}_2$ 等の揮発性成分の生成が考えられた。

処理 12 週後の果実部では、未変化のジノテフランが 0.03 mg/kg (23.1%TRR~32.3%TRR) 検出された。代謝物として、PHP、PHP-glu 及び UF-glu が合わせて 0.01~0.02 mg/kg (12.0%TRR~13.9%TRR)、MNG が 0.01 mg/kg (10.3%TRR : [gua- ^{14}C]ジノテフラン処理区のみ)、446-DO 及び 446-DO-glu が合わせて 0.01 mg/kg (5.22%TRR~11.4%TRR) 検出されたほか、UF 及び DN が検出されたが、いずれも 0.01 mg/kg 以下 (6.60%TRR 以下) であった。(参照 14)

(11) りんご①

りんご(品種:王林)に、[tet-¹⁴C]ジノテフラン又は[gua-¹⁴C]ジノテフランを 50 µg ai/葉で枝の先端より 3 枚目の葉に葉面塗布し、処理 0、5、11、15、20、30、40 及び 55 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理 55 日後の放射能分布は、処理葉で 82.5%TAR~84.3%TAR、周辺葉で 1.13%TAR~1.21%TAR であり、ほかに ¹⁴CO₂等の揮発性成分の生成が考えられた。

処理 55 日後の処理葉では、未変化のジノテフランが 11.1~21.0 mg/kg (27.9%TRR~30.8%TRR) 検出された。代謝物として、446-DO 及び 446-DO-glu が合わせて 7.74~9.35 mg/kg (11.4%TRR~23.6%TRR) 認められたほか PHP 等が検出されたが、いずれも 5.43 mg/kg 以下 (9.43%TRR 以下) であった。(参照 15)

(12) りんご②

りんご(品種:Granny Smith)に、[tet-¹⁴C]ジノテフラン及び[gua-¹⁴C]ジノテフランの等量混合物を 200 又は 2,000 g ai/ha で樹の一部に散布処理し、処理 21 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

りんご試料中放射能分布は表 35 に、果実試料中代謝物分布は表 36 に示されている。果実全体で未変化のジノテフランが 0.044~0.633 mg/kg (28.8%TRR~32.9%TRR)、主な代謝物として PHP 及び PHP-OH が合わせて 0.021~0.254 mg/kg (13.2%TRR~13.5%TRR)、UF が 0.031~0.403 mg/kg (20.0%TRR~20.9%TRR) 及び DN が 0.016~0.134 mg/kg (6.9%TRR~10.4%TRR) 認められたほか、代謝物 NG 等は 0.070 mg/kg 以下 (3.6%TRR 以下) であった。(参照 136)

表 35 りんご試料中放射能分布

処理量		200 g ai/ha		2,000 g ai/ha	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
葉	総残留放射能	10.8	/	118	/
	果実				
	総残留放射能	0.153	100	1.92	100
	表面洗浄液	0.106	69.1	1.19	62.1
	果汁	0.033	21.3	0.530	27.5
	搾りかす	0.015	9.5	0.200	10.4

注) 斜線: データなし

表 36 果実試料中代謝物分布

処理量		200 g ai/ha				2,000 g ai/ha			
試料		表面 洗浄液	果汁	搾りかす	合計	表面 洗浄液	果汁	搾りかす	合計
化合物合計	mg/kg	0.106	0.033	0.015	0.153	1.19	0.530	0.200	1.92
	%TRR	69.2	21.3	9.5	100	62.1	27.5	10.4	100
ジノテフラン	%TRR	24.6	3.1	1.0	28.8	27.9	3.8	1.2	32.9
NG	%TRR	1.2	0.4	0.1	1.7	0.6	0.8	0.2	1.6
MNG	%TRR	1.3	0.4	0.1	1.9	0.5	1.0	0.3	1.7
PHP*	%TRR	7.0	5.2	1.3	13.5	5.7	5.8	1.7	13.2
446-DO	%TRR	—	1.2	0.3	1.5	—	2.1	0.6	2.7
UF	%TRR	14.5	4.4	1.1	20.0	14.9	4.7	1.4	20.9
BCDN	%TRR	3.0	—	0.2	3.2	2.5	—	0.1	2.6
DN	%TRR	9.0	1.0	0.4	10.4	6.1	0.6	0.3	6.9
UF-DO	%TRR	—	2.1	0.4	2.5	—	3.0	0.7	3.6
FNG	%TRR	—	1.0	0.2	1.2	—	1.2	0.3	1.5
その他**	%TRR	8.5	2.6	0.9	11.9	3.9	4.7	1.3	9.9
抽出残渣	%TRR	—	—	3.4	3.4	—	—	2.4	2.4

注) — : 検出されず又は該当せず

* : PHP-OH を含む

** : 未同定代謝物と極性代謝物群の合計

(13) レタス

レタス (品種 : Nevada Green) の播種 8 週後に、水溶剤に調製した [tet-¹⁴C]ジノテフラン及び [gua-¹⁴C]ジノテフランの等量混合物を 150 又は 1,500 g ai/ha でレタス全体に散布処理し、処理 14 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

レタス試料 (地上部全体) 中放射能分布及び代謝物は表 37 に示されている。未変化のジノテフランが 61.6%TRR~64.7%TRR 存在した。代謝物で 10%TRR を超えるものはなかった。(参照 137)

表 37 レタス試料中放射能分布及び代謝物

処理量	150 g ai/ha		1,500 g ai/ha	
	地上部全体		地上部全体	
試料	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
総残留放射能	1.79	100	10.6	100
抽出物	1.75	97.6	10.4	98.0
ジノテフラン	1.10	61.6	6.86	64.7
NG	0.019	1.06	0.049	0.46
MNG	0.047	2.64	0.154	1.45
PHP*	0.092	5.11	0.539	5.08
446-DO	0.053	2.97	0.382	3.60
UF	0.068	3.79	0.434	4.08
DN-OH	0.018	1.02	0.130	1.22
BCDN	0.043	2.39	0.284	2.68
DN	0.089	4.98	0.412	3.88
その他**	0.215	12.0	1.15	10.8
抽出残渣	0.044	2.43	0.218	2.05

* : PHP-OH を含む

** : 未同定代謝物と極性代謝物群の合計

(14) ばれいしょ

ばれいしょ（品種：Nicola）の植付け 50 日後（開花直前）に、水溶剤に調製した[tet-¹⁴C]ジノテフラン及び[gua-¹⁴C]ジノテフランの等量混合物を 100、200 又は 1,000 g ai/ha で茎葉散布し、処理 54 及び 75 日後（1,000 g ai/ha 処理区は処理 75 日後のみ）に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理 75 日後のばれいしょ試料中放射能分布は表 38 に、塊茎試料中代謝物は表 39 に示されている。

塊茎中には未変化のジノテフランが 10.8%TRR～14.5%TRR、代謝物 MNG が最大 20.7%TRR 認められたほか、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

極性代謝物群には、微量の代謝物 NG のほか少なくとも 6 種類の成分が存在することが確認された。（参照 138）

表 38 処理 75 日後のばれいしょ試料中放射能分布

処理量	100 g ai/ha		200 g ai/ha		1,000 g ai/ha	
	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR
茎葉	1.05	4.21	0.664	2.98	3.01	1.73
塊茎全体	0.007	0.38	0.013	0.36	0.078	0.36
果皮	0.010	0.08	0.023	0.08	0.158	0.13
果肉	0.009	0.40	0.015	0.35	0.098	0.38

表 39 処理 75 日後の塊茎試料中代謝物分布

処理量	100 g ai/ha		200 g ai/ha		1,000 g ai/ha	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
総残留放射能	0.007	100	0.013	100	0.078	100
抽出物	0.007	94.5	0.013	94.9	0.078	96.4
ジノテフラン	0.001	13.0	0.002	14.5	0.009	10.8
MNG	—	—	0.003	20.7	0.008	9.4
PHP	0.001	6.9	0.001	6.9	0.005	5.8
446-DO	—	—	0.001	3.9	0.004	5.0
UF	<0.001	3.5	0.001	7.0	0.005	6.7
FNG	<0.001	2.1	0.001	4.4	0.006	8.0
極性代謝物群	0.005	69.0	0.005	37.5	0.041	50.7
抽出残渣	<0.001	5.5	0.001	5.2	0.003	3.6

—：検出されず

(15) なたね

なたね (品種: Express) の播種 214 日後 (開花前) に、水溶剤に調製した [tet-¹⁴C] ジノテフラン及び [gua-¹⁴C] ジノテフランの等量混合物を 100、200 又は 1,000 g ai/ha で茎葉散布し、100 及び 200 g ai/ha 処理区は処理 70 日後、1,000 g ai/ha 処理区は処理 65 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

なたね試料中放射能分布は表 40 に、種子試料中代謝物は表 41 に示されている。

種子においては未変化のジノテフランが 14.8%TRR~18.7%TRR 存在したほか、10%TRR を超える代謝物として MNG が 4.76%TRR~13.4%TRR 検出された。

茎葉及び根においては、いずれの処理区でも未変化のジノテフランが 10.6%TRR~18.4%TRR 存在した。茎葉では DN が 13.2%TRR~17.4%TRR、MG が 4.88%TRR~11.5%TRR 検出されたほかは、1,000 g ai/ha 処理区でのみ UF (8.7%TRR) 及び BCDN (2.7%TRR) が検出された。根では、1,000 g ai/ha 処理区で DN が 6.71%TRR 検出されたが、それ以外に同定された代謝物はなかった。(参照 139)

表 40 なたね試料中放射能分布

処理量	100 g ai/ha		200 g ai/ha		1,000 g ai/ha	
処理後日数	70 日		70 日		65 日	
	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR
種子	0.055	0.14	0.127	0.17	0.696	0.12
茎葉	0.259	3.98	0.650	5.31	2.35	3.25
根	0.097	0.36	0.138	0.32	1.08	0.16
合計	0.207	4.48	0.491	5.80	2.07	3.53

表 41 種子試料中代謝物

処理量	100 g ai/ha		200 g ai/ha		1,000 g ai/ha	
処理後日数	70 日		70 日		65 日	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
総残留放射能	0.055	100	0.127	100	0.696	100
抽出物	0.04	75.8	0.095	74.8	0.570	81.9
ジノテフラン	0.006	14.8	0.016	18.7	0.095	18.0
MNG	0.005	12.4	0.004	4.76	0.071	13.4
PHP	0.003	6.82	0.006	7.03	0.025	4.71
UF	<0.001	0.98	0.001	2.14	0.006	1.37
FNG	<0.001	1.90	0.003	3.79	0.004	0.84
MG	<0.001	1.06	—	—	0.004	2.28
BCDN	0.001	2.39	0.001	1.10	0.002	0.38
DN	—	—	0.001	0.83	0.038	5.70
その他*	/	35.5	/	36.4	/	35.2
抽出残渣	0.013	24.2	0.032	25.2	0.126	18.1

—：検出されず 斜線：算出せず

*：未同定代謝物及び非分析放射能の合計

植物におけるジノテフランの主要代謝経路は、ニトロ基の脱離による代謝物 DN の生成、テトラヒドロフラン環の水酸化と開環による代謝物 DN-OH 及び 446-DO の生成、分子内環化による代謝物 BCDN 及び PHP の生成、ニトロイミノ基の加水分解による代謝物 UF の生成、グアニジン部とテトラヒドロフラン部の開裂による代謝物 MNG の生成であり、代謝物 UF、PHP 又は 446-DO の糖抱合体の生成、さらに代謝を受け CO₂ 及びその他の揮発性成分にまで分解されると考えられた。

(16) 後作物

水溶剤に調製した[tet-¹⁴C]ジノテフラン及び[gua-¹⁴C]ジノテフランの等量混合物を 600 g ai/ha の用量で 1 回土壌散布し、散布 30 及び 120 日後に後作物としてかぶ、

レタス、小麦及びソルガム（散布 30 日後のみ）を植え、未成熟及び成熟期に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中の残留放射能は、散布 30 日後移植区で 0.024~1.33 mg/kg、散布 120 日後移植区で 0.003~0.035 mg/kg であった。

残留放射能中の成分として、未変化のジノテフランが認められたほか、散布 30 日後移植区では、10%TRR を超える代謝物として、MNG、PHP、UF、BCDN 及び DN が認められ、最大値はそれぞれ 13.4%TRR (0.004 mg/kg、未成熟期のかぶ根部)、18.5%TRR (0.083 mg/kg、成熟期のレタス地上部)、14.7%TRR (0.027 mg/kg、未成熟期のレタス地上部)、23.4%TRR (0.064 mg/kg、成熟期のかぶ茎葉) 及び 39.6%TRR (0.007 mg/kg、成熟期のかぶ根部) であった。散布 120 日後移植区では、10%TRR を超える代謝物として、MNG、UF、BCDN 及び DN が認められ、最大値はそれぞれ 18.5%TRR (0.003 mg/kg、成熟期のかぶ茎葉)、21.3%TRR (0.004 mg/kg、成熟期のかぶ茎葉)、11.8%TRR (0.001 mg/kg 未満、未成熟期のレタス地上部) 及び 30.2%TRR (0.006 mg/kg、成熟期のかぶ茎葉) であった。(参照 166)

(17) きゅうり及びさやいんげん (代謝物 DN)

きゅうり (品種: サガミハンシロ) 及びさやいんげん (品種: グリーントップ) に ^{14}C -DN を処理して、植物体内運命試験が実施された。試験設計概要は表 42 に示されている。

表 42 きゅうり及びさやいんげんを用いた植物体内運命試験の試験設計概要

試験区	植物	処理時期	処理量	処理部位、方法	試料採取時期
土壌処理	きゅうり及びさやいんげん	苗(2~3葉期)移植直前又は移植1週間前	200 g ai/ha	土壌混和	移植 21 日後
葉面処理	きゅうり及びさやいんげん	2~3葉期	50 µg ai/葉	第2葉葉面塗布	処理 21 日後
茎部注入処理	きゅうり	2~3葉期	50 µg ai/茎	茎部注入	処理 14 日後

各処理区における試験終了時の放射能回収率は、土壌処理区で 81.6%TAR~87.5%TAR、他の処理区で 89.1%TAR~95.1%TAR であった。土壌処理区では他の処理区より放射能回収率が低かったことから、 $^{14}\text{CO}_2$ 等の揮発性成分が生成していると考えられた。

土壌処理区では、処理した代謝物 DN はほとんど植物に吸収されず (植物から検出された放射能は 0.59%TAR~1.31%TAR)、また葉面処理区や茎部注入処理区では、未変化の代謝物 DN は 66.4%TAR~91.9%TAR が処理部位にとどまった。

葉面処理区及び茎部注入区のきゅうり及びさやいんげんの各部位においては、未変化の代謝物 DN が 89.5%TRR~96.9%TRR 存在し、ほかの代謝物については微量

で同定には至らなかった。代謝物 DN の植物体での代謝は緩慢であるものと考えられた。(参照 16)

(18) きゅうり (代謝物 UF)

きゅうり (品種: サガミハンシロ) の 1~2 葉期に ^{14}C -UF を 50 μg /葉で第 1 葉に葉面塗布し、処理 22 日後まで検体を採取して、代謝物 UF の植物体内運命試験が実施された。

処理 22 日後の放射能回収率は 78.1% TAR であり、揮発性成分として $^{14}\text{CO}_2$ が 1.09% TAR 認められた。処理葉について分析したところ、未変化の代謝物 UF が 13.2 mg/kg (33.1% TRR)、代謝物 UF-DM 及び UF-glu が合計で 21.0 mg/kg (52.5% TRR) 検出された。

代謝物 UF はメチル基の脱離などの代謝を受けるものと考えられた。(参照 17)

(19) きゅうり (代謝物 MNG)

^{14}C -MNG を 0.25 mg/kg 乾土で混和した土壤に、2 葉期のきゅうり (品種: サガミハンシロ) を移植し、処理 3 週間後に試料を採取して、代謝物 MNG の植物体内運命試験が実施された。

処理 3 週間後の放射能回収率は 89.1% TAR であり、地上部で 28.7% TAR、根部で 0.27% TAR が検出された。地上部について分析したところ、未変化の代謝物 MNG が 0.98 mg/kg (65.5% TRR)、代謝物 MG が 0.33 mg/kg (21.9% TRR) 及び代謝物 NG が 0.04 mg/kg (2.83% TRR) 検出された。

代謝物 MNG はニトロ基及びメチル基の脱離などの代謝を受けるものと考えられた。(参照 18)

(20) さやいんげん (代謝物 PHP 及び 446-DO)

さやいんげん (品種: グリーントップ) の 3~4 葉期に非標識の代謝物 PHP 又は 446-DO を 50 μg /葉で第 3 葉に葉面塗布し、処理葉を 2 週間後に採取して、代謝物 PHP 及び 446-DO の代謝物同定試験が実施された。

代謝物 PHP の代謝物として 446-DO、DN-2-OH 及び BCDN が検出され、代謝物 446-DO の代謝物として PHP、MG、DN-2-OH 及び BCDN が検出された。(参照 19)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

埴壤土 (茨城及び高知) 及び軽埴土 (大阪) の土壤水分を最大容水量の 60% に調整し、25°C 暗所下で 2~3 週間プレインキュベーション後、[tet- ^{14}C]ジノテフラン又は [gua- ^{14}C]ジノテフランを 1 mg/kg 乾土となるように添加し、25°C で、16 週間 (大阪土壤のみ 20 週間) インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。ま

た、同様の条件で滅菌埴壤土（茨城）を用いた試験が実施された。

ジノテフランの推定半減期は茨城土壌で5～6週、高知土壌で6週、大阪土壌で10～11週と算出された。

処理16週後の土壌抽出物中に、未変化のジノテフランが12.3%TAR～39.8%TAR、分解物UF（FNGを含む）が0.26%TAR～0.60%TAR検出された。[tet-¹⁴C]ジノテフラン処理区では分解物UF以外の分解物は検出されなかった。[gua-¹⁴C]ジノテフラン処理区では、分解物NGが8.81%TAR～17.1%TAR、分解物MNGが11.7%TAR～15.0%TAR検出された。

¹⁴CO₂は処理16週後までに茨城及び高知土壌では、[tet-¹⁴C]ジノテフラン処理区で55.9%TAR～62.2%TAR、[gua-¹⁴C]ジノテフラン処理区で25.6%TAR～28.5%TAR認められた。大阪土壌では揮発性成分の捕集は行われなかった。

茨城土壌の処理12週後における抽出残渣は、17.5%TAR～18.3%TARであり、抽出残渣の53.2%～60.7%がフルボ酸、フミン酸及びフミンの土壌有機物に取り込まれた。抽出残渣の33.4%～49.2%が塩酸で抽出され、未変化のジノテフランが7.1%～9.1%、未同定分解物UK1、分解物NG、MNG及びUF+FNGがそれぞれ9.2%～11.4%、8.6%、4.0%及び0.05%未満～1.5%検出された。

また、滅菌茨城土壌において処理16週後に未変化のジノテフランは95.4%TAR～96.4%TAR認められ、ほとんど分解が進まなかったため、ジノテフランの好氣的条件での土壌分解には微生物が関与しているものと考えられた。

ジノテフランの好氣的土壌における分解経路は、テトラヒドロフラン部とグアニジン部の開裂による分解物MNGの生成、分解物MNGのメチル基の脱離による分解物NGの生成及びニトロイミノ基の加水分解による分解物UFの生成等であり、これらの分解物はさらなる分解を受けてCO₂まで分解されるものと考えられた。

（参照20）

（2）好氣的湛水土壌中運命試験

軽埴土（青森）、砂質埴土（千葉）及び埴土（三重）を湛水（2～4cm）し、25℃暗所下で5～7週間プレインキュベーション後、[tet-¹⁴C]ジノテフラン又は[gua-¹⁴C]ジノテフランを0.4mg/kg乾土となるように添加し、25℃で、16週間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。また、同様の条件で滅菌砂質埴土に[gua-¹⁴C]ジノテフランを添加して試験が実施された。

ジノテフランの推定半減期は各土壌で4～5週と算出された。

いずれの土壌においても抽出性放射能は経時的に減少し、処理16週後に19.4%TAR～35.1%TARであった。抽出残渣は経時的に増加して、処理16週後に50.2%TAR～66.7%TARであった。

処理16週後の抽出性放射能中では、未変化のジノテフランが3.82%TAR～7.68%TAR、分解物DNが12.7%TAR～25.7%TAR、分解物UFが1.02%TAR～1.78%TAR認められた。¹⁴CO₂は6.19%TAR～11.1%TAR（三重土壌以外）生成し

た。

処理 16 週後の軽埴土の抽出残渣の 75.8%~83.1%が塩酸で抽出され、その大半が分解物 DN であった。腐植質に約 20%が取り込まれていた。

また、滅菌砂質壤土において、処理 16 週後に未変化のジノテフランが 94.8% TAR 認められたことから、ジノテフランの好氣的湛水条件下での分解には微生物が関与しているものと考えられた。

ジノテフランの好氣的湛水土壌における分解経路は、脱ニトロ化、ニトロイミノ基の加水分解等であり、これらの分解物はさらなる分解を受けて CO₂まで分解されるものと考えられた。(参照 21)

(3) 嫌氣的土壌中運命試験

埴壤土(茨城)を湛水(2 cm)し、窒素ガス交換下、26°C暗所下で4週間プレインキュベーション後、[gua-¹⁴C]ジノテフランを0.4 mg/kg 乾土となるように添加し、26°Cで、26週間インキュベートする嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

ジノテフランの推定半減期は約9週と算出された。

抽出性放射能が経時的に減少するのに伴い、抽出残渣中の放射能は増加した。処理 26 週後の抽出性放射能及び未抽出残渣中放射能は、49.4% TAR 及び 49.3% TAR であった。¹⁴CO₂は 1.21% TAR 認められた。処理 26 週後に未変化のジノテフランが 17.8% TAR、分解物として DN が 27.3% TAR、UF が 4.16% TAR 検出された。

処理 16 週後の抽出残渣は 43.2% TAR であり、抽出残渣の 80.6%が塩酸で抽出され、そのほとんどが分解物 DN であった。

ジノテフランの嫌氣的土壌における分解経路は、脱ニトロ化、ニトロイミノ基の加水分解等であるものと考えられた。(参照 22)

(4) 好氣的土壌及び好氣的湛水土壌中運命試験(分解物 DN リン酸塩)

軽埴土(青森)を用いて、水分含量を最大容水量の 60%に調整し、25°C暗所下で2~3週間プレインキュベーション後、¹⁴C-DN リン酸塩を 1 mg/kg 乾土となるように添加して16週間インキュベートする好氣的土壌中運命試験又は湛水(2 cm)し、25°C暗所下で5週間プレインキュベーション後、¹⁴C-DN リン酸塩を 0.4 mg/kg 乾土となるよう添加し、25°Cで16週間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌では、処理 16 週後に未変化の分解物 DN が 58.5% TAR 存在し、分解物 DN の推定半減期は 16 週以上と推定された。好氣的湛水土壌では推定半減期は約 6 週と算出された。

各試料中の主要成分は未変化の分解物 DN であった。分解物は微量検出されたが、同定できなかった。処理 16 週後までに、¹⁴CO₂は好氣的土壌で 6.05% TAR、好氣的湛水土壌で 15.0% TAR 生成した。(参照 23)

(5) 好氣的土壤及び好氣的湛水土壤中運命試験（分解物 UF）

埴壤土（茨城）に水分含量を最大容水量の 60%に調整し、25°C暗所下で 2~3 週間プレインキュベーション後、¹⁴C-UF を 1 mg/kg 乾土となるように添加して、25°C で 4 週間インキュベートする好氣的土壤中運命試験又は砂壤土（千葉）を湛水（2 cm）し、25°C で 5 週間プレインキュベーション後、¹⁴C-UF を 0.4 mg/kg 乾土となるように添加し、25°C で 15 週間インキュベートする好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

分解物 UF の推定半減期は、好氣的土壤で約 7 日、好氣的湛水土壤では 16 週と算出された。

好氣的湛水土壤を用いた土壤中運命試験では、試験終了時に未変化の分解物 UF が 53.0% TAR、分解物 UF-DM が 2.08% TAR 検出された。¹⁴CO₂は好氣的土壤で試験終了時まで 71.4% TAR、好氣的湛水土壤で試験終了時まで 25.8% TAR 生成した。（参照 24）

(6) 好氣的土壤及び嫌氣的湛水土壤中運命試験（分解物 MNG）

埴壤土（茨城）を用いて、水分含量を最大容水量の 60%に調整し、25°C暗所下で 3 週間プレインキュベーション後、¹⁴C-MNG を 1 mg/kg 乾土となるように添加して、25°C で 16 週間インキュベートする好氣的土壤中運命試験又は湛水（2 cm）し、窒素ガス交換下、26°C暗所下で 4 週間プレインキュベーション後、¹⁴C-MNG を 0.32 mg/kg 乾土となるように添加し、26°C で 12 週間インキュベートする嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

分解物 MNG の推定半減期は、好氣的土壤で約 11 週、嫌氣的湛水土壤で約 3 週と算出された。

各試料中の主要成分は、好氣的土壤では分解物 MNG（試験開始時の 97.7% TAR から試験終了時に 36.2% TAR に減少）及び分解物 NG（試験終了時に最大値 16.8% TAR）であった。嫌氣的湛水土壤では分解物 MNG（試験開始時の 95.2% TAR から試験終了時に 4.86% TAR に減少）及び分解物 MG（処理 2 週後に最大 1.19% TAR、試験終了時に 0.08% TAR）であった。¹⁴CO₂は好氣的土壤で試験終了時まで 27.4% TAR、嫌氣的湛水土壤で試験終了時まで 47.7% TAR 生成した。（参照 25）

(7) 好氣的土壤及び嫌氣的土壤中運命試験（分解物 NG）

埴壤土（茨城）を用いて、水分含量を最大容水量の 60%に調整し、26°C暗所下で 2 週間プレインキュベーション後、¹⁴C-NG を 0.8 mg/kg 乾土となるように添加し、26°C で 20 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験又は湛水（2 cm）し、窒素ガス交換下、26°C暗所下で 4 週間プレインキュベーション後、¹⁴C-NG を 0.8 mg/kg 乾土となるように添加し、嫌氣的条件下 26°C で 42 日間インキュベートする嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

分解物 NG の推定半減期は好氣的土壤で約 3 日、嫌氣的湛水土壤で約 8 日と算出

された。

各試料中の主要成分は、好氣的土壤、嫌氣的湛水土壤とも未変化の分解物 NG であり、試験開始時に 75.2% TAR 及び 88.6% TAR 存在したが、試験終了時には 0.70% TAR 及び 1.31% TAR であった。 $^{14}\text{CO}_2$ は、試験終了時まで好氣的土壤で 74.1% TAR、嫌氣的土壤で 41.0% TAR 生成した。(参照 26)

(8) 土壤吸脱着試験

ジノテフランの土壤吸着試験が、4 種類の国内土壤 [軽埴土 (茨城及び高知)、重埴土 (茨城) 及びシルト質埴壤土 (宮崎)] を用いて実施された。吸着係数 K は 0.38~1.12、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 23.3~33.6 であったが、いずれの土壤においても 25% 以上の吸着が認められなかったため、Freundlich の吸着係数 K_{ads} は算出されなかった。

分解物 DN の土壤吸脱着試験が、5 種類の外国土壤 [埴土 (スイス)、砂質壤土 (ドイツ及び米国)、壤土 (米国) 及び埴壤土 (米国)] を用いて実施された。Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 2.07~72.6、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{ads_{oc}}$ は 58~2,500 であった。Freundlich の脱着係数 K_{des} は 3.04~90.8、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K_{des_{oc}}$ は 84~3,130 であった。

分解物 MNG の土壤吸脱着試験が、5 種類の外国土壤 [壤質砂土 (ドイツ)、シルト質壤土 (フランス)、壤土 (米国)、砂質壤土 (米国) 及び埴壤土 (米国)] を用いて実施された。Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.122~0.749、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{ads_{oc}}$ は 8~31 であった。Freundlich の脱着係数 K_{des} は 0.267~0.804、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K_{des_{oc}}$ は 12~28 であった。吸着係数と脱着係数が同一の範囲にあるため、分解物 MNG の吸着は可逆的であると考えられた。(参照 27~29)

(9) カラムリーチング試験

砂質壤土 (千葉) 又は埴壤土 (茨城及び高知) 20 g に [tet- ^{14}C]ジノテフラン又は [gua- ^{14}C]ジノテフランを 5.9 mg/kg 乾土で添加し、カラム (内径 5 cm) に充填した同種類の土壤層 (30 cm 長) の上部に充填した。このカラム上部から灌水液 (0.01 M 塩化カルシウム水溶液) を 4 日間連続流下して、カラムリーチング試験が実施された。

放射能回収率は 96.1% TAR~99.0% TAR であり、57.2% TAR~77.2% TAR が溶出液から検出された。土壤層中では、上部から 25~30 cm に最も放射能が多く、6.70% TAR~16.4% TAR 認められた。

溶出液中及び土壤層中の主成分は未変化のジノテフランであった。千葉、茨城及び高知土壤において、未変化のジノテフランは、溶出液中ではそれぞれ 55.9% TAR~58.0% TAR、66.2% TAR~73.5% TAR 及び 61.2% TAR~74.3% TAR、土壤層中ではそれぞれ 35.6% TAR~35.9% TAR、19.8% TAR~24.6% TAR 及び 19.3% TAR~

33.1%TAR であった。分解物として、溶出液中及び土壌層中から、NG 及び MNG と推定される化合物が検出されたが、いずれも 0.95%TAR 以下であった。(参照 30)

(10) エイジドリーチング試験

埴壤土(茨城)に[tet-¹⁴C]ジノテフラン又は[gua-¹⁴C]ジノテフランを、0.4 mg/kg の濃度で添加し、26°C暗所下で 30 日間インキュベートした土壌(好氣的土壌)及び壤土(三重)を湛水(2~4 cm)し、26°C暗所下で 5 週間プレインキュベーション後、[gua-¹⁴C]ジノテフランを、0.4 mg/kg の濃度で添加し、30 日間インキュベートした土壌(好氣的湛水土壌)それぞれを、カラム(内径 5 cm)に充填した同種類の土壌層(30 cm 長)の上部に充填した。このカラム上部から灌水液(0.01 M 塩化カルシウム水溶液)を 4 日間連続流下して、エイジドリーチング試験が実施された。

好氣的土壌における、インキュベーション後(カラム充填前)の放射能回収率は 58.5%TAR~86.8%TAR であり、未変化のジノテフラン並びに分解物 MNG、NG 及び抽出残渣がそれぞれ 41.7%TAR~44.1%TAR、21.8%TAR、7.47%TAR 及び 11.2%TAR~14.2%TAR 検出された。好氣的湛水土壌における、インキュベーション後の放射能回収率は 90.6%TAR~94.6%TAR であり、未変化のジノテフラン、分解物 DN 及び抽出残渣が 60.0%TAR~61.7%TAR、11.1%TAR~11.6%TAR 及び 18.6%TAR~19.5%TAR 検出された。

灌水液流下後の放射能回収率は、好氣的土壌で 53.5%TAR~87.4%TAR で、溶出液中に 16.6%TAR~39.6%TAR の放射能が検出された。好氣的湛水土壌での放射能回収率は 94.5%TAR~107%TAR で、溶出液中に 30.1%TAR~31.7%TAR の放射能が検出された。

好氣的土壌の溶出液中には、未変化のジノテフランが 15.0%TAR~16.5%TAR、分解物 MNG が 18.3%TAR 及び分解物 NG が 6.17%TAR、土壌層中には、未変化のジノテフランが 20.6%TAR~26.0%TAR、分解物 MNG が 5.60%TAR 及び分解物 NG が 2.84%TAR 検出された。

好氣的湛水土壌の溶出液には、未変化のジノテフランが 26.6%TAR~28.1%TAR、土壌層中には、未変化のジノテフランが 31.9%TAR~37.9%TAR、分解物 DN が 15.2%TAR~18.8%TAR 検出された。なお、分解物 DN はそのほとんどが土壌層の上部 0~5 cm 層で検出された。(参照 31)

(1.1) カラムリーチング試験(分解物 DN リン酸塩、UF 及び MNG)

埴壤土(茨城)及び砂質壤土(千葉)に ¹⁴C-DN リン酸塩を 4.60 mg/kg 乾土又は埴壤土(茨城)に ¹⁴C-UF を 4.65 mg/kg 乾土、¹⁴C-MNG を 2.75 mg/kg 乾土で添加し、カラム(内径 5 cm)に充填した同種類の土壌層(30 cm 長)の上部に充填した。このカラム上部から灌水液(0.01M 塩化カルシウム水溶液)を 4 日間連続流下して、カラムリーチング試験が実施された。

¹⁴C-DN リン酸塩処理試験では、98.2% TAR～100% TAR の放射能が土壌層から検出され、上部から 0～5 cm の層に 96.5% TAR～97.7% TAR 存在した。溶出液中の放射能は検出限界未満であった。土壌層中の主成分は未変化の分解物 DN で、71.7% TAR～89.0% TAR 検出された。

¹⁴C-UF 処理試験では、85.2% TAR の放射能が溶出液中から検出され、土壌層中の放射能は 11.0% TAR であった。溶出液中及び土壌層中の主成分は未変化の分解物 UF で、溶出液中に 82.7% TAR、土壌層中に 8.79% TAR 検出された。

¹⁴C-MNG 処理試験では、76.3% TAR の放射能が溶出液中から検出され、土壌層中の放射能は 19.9% TAR であった。溶出液中及び土壌層中の主成分は未変化の分解物 MNG で、溶出液中に 72.8% TAR、土壌層中に 13.3% TAR 検出された。(参照 32)

(1 2) 鉛直浸透試験 (水田ほ場)

ジノテフランの粒剤を 400 g ai/ha で水田 (火山灰土・軽埴土：茨城) に全面施用し、田面水及び土壌を採取して、鉛直浸透試験が実施された。

田面水でのジノテフラン濃度は処理直後の 0.482 mg/L から、処理 28 日後の 0.002 mg/L に減少した。分解物 MNG、UF 及び DN は処理 14 日後にいずれも最高濃度に達し、それぞれ 0.002、0.006 及び 0.004 mg/L 検出されたが、処理 28 日後には全て検出限界未満となった。分解物 BCDN、DN-3-OH 及び MG は、いずれも試験期間中検出限界未満であった。

土壌層上部 0～10 cm において、ジノテフラン濃度は処理 1 日後に 0.048 mg/kg、処理 14 日後に最高値の 0.110 mg/kg 検出されたが、処理 133 日後に 0.009 mg/kg に減少した。分解物は、DN が処理 49～161 日後まで 0.02 mg/kg 検出されたが、ほかの分解物は検出されなかった。10 cm より下層においては、いずれの成分も検出限界未満であった。

ジノテフランの推定半減期は 8 日、ジノテフラン並びに分解物 MNG、UF 及び DN を合算した場合の推定半減期は 9 日と算出された。(参照 33)

(1 3) 鉛直浸透試験 (畑ほ場)

ジノテフランの粒剤又は水溶剤を 600 g ai/ha で畑 (火山灰土・壤土：茨城) に全面施用し、深度 1 m までの土及び深度 90～100 cm の土壌水 (土壌から遠心分離により採取) を採取して、鉛直浸透試験が実施された。

ジノテフランは、深度 0～10 cm の土壌層において、処理直後に粒剤処理区及び水溶剤処理区で 1.12 及び 1.39 mg/kg、処理 124 日後に 0.052 及び 0.024 mg/kg と経時的に減少した。試験期間中の到達深度における最高濃度は、粒剤処理区では深度 40～50 cm における 0.006 mg/kg (124 日後)、水溶剤処理区では深度 30～40 cm における 0.018 mg/kg (14 日後) であった。

分解物 DN は、いずれの深度においても検出限界未満であった。分解物 UF は、処理直後の深度 0～10 cm の土壌層で処理 7 日後に 0.02 mg/kg 検出された。分解

物 MNG は、深度 0~10 cm の土壌層において、処理直後に粒剤処理区、水溶剤処理区でそれぞれ 0.06 及び 0.09 mg/kg、処理 124 日後にそれぞれ 0.02 及び 0.01 mg/kg と経時的に減少した。また、分解物 MNG の試験期間中の最高濃度は、処理 33 日後の粒剤処理区及び水溶剤処理区で、それぞれ深度 10~20 cm の 0.09 mg/kg、深度 10~20 cm の 0.08 mg/kg であった。分解物 NG は、粒剤処理区及び水溶剤処理区ともに処理 77 日後に初めて検出されたが、0.01~0.02 mg/kg であった。粒剤処理区では深度 30~40 cm の深さまで検出された。

0~100 cm の土壌層において、ジノテフランの推定半減期は粒剤処理区で 29 日、水溶剤処理区で 12 日と算出された。ジノテフラン並びに分解物 MNG、UF、DN 及び NG を合算した場合の推定半減期は、粒剤処理区で 58 日、水溶剤処理区で 13 日と算出された。

土壌水中のジノテフラン並びに分解物 MNG、UF 及び DN は試験期間中いずれも検出限界未満であった。(参照 34)

(14) 土壌表面光分解試験

土壌薄層プレート [埴壤土 (茨城)、厚み 0.4 mm] に[tet-¹⁴C]ジノテフラン又は [gua-¹⁴C]ジノテフランを、50 mg/kg 乾土 (600 g ai/ha に相当) となるように土壌表面に処理し、26°C、30 日間メタルハライド光 (光強度: 8.10 W/m²、測定波長: 315~400 nm) を連続照射し、土壌表面光分解試験が実施された。

試験終了時 (照射開始 30 日後) に、ジノテフランは明条件で 64.6%TAR~69.8%TAR、暗条件で 92.9%TAR~93.0%TAR 検出された。分解物として、MNG、DN、BCDN、DN-3-OH、FNG、UF 及び PHP が検出されたが、いずれも 2%TAR 未満であった。明条件における抽出残渣は 14.5%TAR~16.0%TAR であった。

推定半減期は明条件で 47~56 日、90%減衰期間は 172~202 日と算出された。(参照 35)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 4.0 (フタル酸緩衝液)、7.0 (リン酸緩衝液) 及び 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液にジノテフランを 5 mg/L となるように加え、遮光下、25 又は 40°C で 60 日間インキュベートして、ジノテフランの加水分解試験が実施された。

25°C では、いずれの pH 条件でもジノテフランはほとんど分解されず、試験終了時には処理直後に対して 98.8%~101% 存在した。40°C では、pH 9.0 でのみ若干の分解が認められ、試験終了時の処理直後に対する残存率は 78.3% であった。分解物 UF を測定したところ、試験終了時に 0.07 mg/L 検出された。

40°C におけるジノテフランの推定半減期は、pH 4.0 及び 7.0 で 1 年以上、pH 9.0 では 170 日と算出された。(参照 36)

(2) 加水分解試験②

pH 4.0 (クエン酸緩衝液)、7.0 (リン酸緩衝液)、9.0 (テトラホウ酸緩衝液) 並びに 11.0 及び 13.0 (グリシン緩衝液) の各滅菌緩衝液にジノテフランを 2.0 mg/L となるように加え、遮光下、50°C で 170 時間インキュベートして、ジノテフランの加水分解試験が実施された。

pH 4.0、7.0 及び 9.0 の各緩衝液では分解率が 10% 未満とほとんど分解されず、推定半減期は 1 年以上と算出された。pH 11.0 の緩衝液での推定半減期は 45 時間、pH 13.0 の緩衝液での推定半減期は 4.2 時間と算出された。分解物として UF が検出された。(参照 37)

(3) 加水分解試験 (分解物 DN リン酸塩)

pH 4.0 (フタル酸緩衝液)、7.0 (イミダゾール緩衝液) 及び 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に ^{14}C -DN リン酸塩を 0.9 mg/L となるように加え、遮光下、50°C で 5 日間インキュベートして、分解物 DN リン酸塩の加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液でもほとんど分解されず、分解物 DN リン酸塩は加水分解に安定と考えられた。推定半減期は 1 年以上と算出された。(参照 38)

(4) 加水分解試験 (分解物 MNG)

pH 4.0 (フタル酸緩衝液)、7.0 (イミダゾール緩衝液) 及び 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に ^{14}C -MNG を 1 mg/L となるように加え、遮光下、51°C で 5 日間インキュベートして、MNG の水中加水分解試験が実施された。

pH 4.0 及び 7.0 では試験終了時に分解物 MNG は 95.5% TAR ~ 96.6% TAR 残存し、推定半減期は 1 年以上と算出された。pH 9.0 でのみ、分解が確認された。

^{14}C -MNG を pH 9.0 の滅菌ホウ酸緩衝液に 0.4 mg/L となるように加え、遮光下、50、63 及び 75°C で 38 日間インキュベートして、分解物 MNG の水中加水分解試験が実施された。

pH 9.0 において、室温相当 (25°C) に外挿された半減期は 1,050 日と算出された。(参照 39)

(5) 水中光分解試験①

滅菌精製水及び自然水 (河川水、埼玉) にジノテフランを 5 mg/L となるよう加え、25°C で 7 日間キセノン光 (光強度: 400~416 W/m²、測定波長: 300~800 nm、36.0~36.9 W/m²、測定波長: 300~400 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、滅菌精製水中及び自然水中でいずれも 3.8 時間と算出された。暗所対照区では試験終了時にジノテフランは処理直後の 100%~101% 残存し、分解は生じなかった。光分解生成物として、DN、UF、MG、BCDN 及び DN-3-OH が検出され、各分解物の最大値は 0.04~0.34 mg/L であった。(参照 40)

(6) 水中光分解試験②

[tet-¹⁴C]ジノテフラン又は[gua-¹⁴C]ジノテフランを用いて、水中光分解試験が実施された。試験設計は表 43 に示されている。添加濃度はいずれも 2 mg/L とした。

表 43 水中光分解試験の試験設計

試験	供試水	照射光	温度	照射期間
①	滅菌田面水	メタルハライド光 光強度：13.1 W/m ² 、測定波長：315～400 nm	25℃	15 日間
②	滅菌田面水	キセノンランプ光 光強度：600 W/m ² 、測定波長：300～800 nm	25℃	16 時間
③	蒸留水	メタルハライド光 光強度：13.1 W/m ² 、測定波長：315～400 nm	25℃	16 日間

ジノテフランの推定半減期は、試験①、②及び③で、5 日、3～4 時間及び 5～6 日と算出された。試験②の結果を東京、春の屋外条件に換算すると、推定半減期は 1 日と算出された。暗条件でジノテフランの分解は認められなかった。

主要分解物として、試験①及び②（田面水中）では MG、DN-2-OH、DN-3-OH、BCDN 及び DN が 3.40% TAR～16.9% TAR 検出された。試験③（蒸留水中）では MG、DN-2-OH 及び BCDN が 5.97% TAR～18.8% TAR 検出された。

ジノテフランは、水中において光分解により、ニトロ基の脱離、テトラヒドロフラン環の酸化、分子内環化、グアニジン部とテトラヒドロフラン部の開裂、ニトロイミノ基の加水分解及びメチル基の脱離を受け、さらに CO₂ 及びその他の揮発性成分にまで分解されると考えられた。（参照 41）

(7) 薄膜光分解試験

[tet-¹⁴C]ジノテフラン又は[gua-¹⁴C]ジノテフラン 20 µg をガラス表面に広げて均一な薄膜を形成し、①25℃、168 時間メタルハライド光（光強度：8.10 W/m²、測定波長：315～400 nm）を照射する薄膜光分解試験、②25℃、96 時間メタルハライド光（光強度：13.1 W/m²、測定波長：315～400 nm）を照射する揮発性成分の捕集試験がそれぞれ実施された。

試験①において、ジノテフランの推定半減期は 40～43 時間と算出された。暗条件下では試験終了時に 98% TAR～102% TAR 存在し、ほとんど減衰しなかった。主要分解物として、PHP、MG、DN-2-OH 及び BCDN が照射 48 時間後に 4.18% TAR～7.77% TAR 検出された。

試験②において、照射 96 時間後までに ¹⁴CO₂ が 0.4% TAR～1.4% TAR、その他の揮発性成分が 0.4% TAR～3.9% TAR 検出された。

ジノテフランは、薄膜上で光分解により、ニトロ基の脱離、テトラヒドロフラン環の酸化、分子内環化、グアニジン部とテトラヒドロフラン部の開裂及びニトロイ

ミノ基の加水分解等を受け、さらに CO₂及びその他の揮発性成分にまで分解されると考えられた。(参照 42)

(8) 水中光分解試験 (分解物 DN リン酸塩)

pH 5.0 (クエン酸緩衝液)、7.0 (リン酸緩衝液) 及び 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に ¹⁴C-DN リン酸塩を 0.95 mg/L となるように加え、25°C、15.1 日間、キセノン光 (光強度: 28 W/m²、測定波長: 300~400 nm) を連続照射する分解物 DN リン酸塩の水中光分解試験が実施された。

pH 7.0 及び 9.0 では、照射 15.1 日後に 93.2% TAR~100% TAR 存在し、光に対し安定であった。pH 5.0 における推定半減期は、23.8 日と算出された。(参照 43)

(9) 水中光分解試験 (分解物 MNG)

pH 7.0 の滅菌リン酸緩衝液に ¹⁴C-MNG を 1.7 mg/L となるように加え、25°C、15.1 日間、キセノン光 (光強度: 28 W/m²、測定波長: 300~400 nm) を連続照射する分解物 MNG の水中光分解試験が実施された。

分解物 MNG は光照射下で経時的に減衰し、推定半減期は 1.2 日と算出された。処理 6.8 日後にグアニジンが 50.6% TAR、N-メチル尿素が 19.5% TAR 検出され、いずれも試験期間中の最大値であった。(参照 44)

(10) 薄膜及び水中光分解試験 (分解物 DN リン酸塩)

¹⁴C-DN リン酸塩を用いて、分解物 DN リン酸塩の薄膜光分解試験及び水中光分解試験が実施された。

¹⁴C-DN リン酸塩 20 µg をガラス表面上に広げて均一な薄膜を形成し、25°C で 21 日間メタルハライド光 (光強度: 8.10 W/m²、測定波長: 315~400 nm) を照射して、分解物 DN リン酸塩の薄膜光分解試験が実施された。

分解物 DN リン酸塩の推定半減期は約 11 日と算出された。暗条件においては試験開始 14 日後に 97% TAR 存在してほとんど分解されなかった。主要分解物として DN-2-OH、DN-CO 及び MG が検出された。

滅菌田面水に ¹⁴C-DN リン酸塩を 2 µg/mL となるように添加し、25°C で 16 日間キセノンランプ光 (光強度: 600 W/m²、測定波長: 300~800 nm) を照射する分解物 DN リン酸塩の水中光分解試験が実施された。

分解物 DN リン酸塩の推定半減期は約 47 日 (東京、春の屋外条件で 300 日以上) と算出された。主要成分は未変化の DN リン酸塩であり、試験終了時に 70.8% TRR 検出された。主要分解物として MG 及び DN-CO が 7.04% TRR 及び 6.90% TRR 検出された。また、¹⁴CO₂ 及びその他の揮発性成分が 0.10% TAR 及び 0.03% TAR 検出された。

DN の光による主要分解経路は、テトラヒドロフラン環の酸化、分子内環化及びグアニジン部とテトラヒドロフラン部の開裂を受け、さらに CO₂ やその他の揮発性

成分にまで分解されると考えられた。(参照 45)

(1 1) 薄膜及び水中光分解試験 (分解物 UF)

^{14}C -UF を用いて、分解物 UF の薄膜光分解試験及び水中光分解試験が実施された。

^{14}C -UF 20 μg をガラス上に広げて薄膜を形成し、25°C で 10 日間メタルハライド光 (光強度: 8.10 W/m²、測定波長: 315~400 nm) を照射する分解物 UF の薄膜光分解試験が実施された。処理 10 日後までに 16% TAR が揮発性成分のトラップとの接続部から検出された。この放射能の主成分が未変化の分解物 UF であったことから、分解物 UF は揮発性を有すると考えられた。試験終了時に、分解物 UF は 64.2% TAR 認められた。主要分解物として UF-CO が 11.5% TAR、UF-DM 及び BCUF が合計で 9.41% TAR 検出された。また、 $^{14}\text{CO}_2$ 及びその他の揮発性成分がそれぞれ 0.6 及び 0.1% TAR 検出された。

^{14}C -UF を 2 $\mu\text{g/L}$ となるように滅菌田面水に添加し、25°C で 16 日間キセノンランプ光 (光強度: 600 W/m²、測定波長: 300~800 nm) 照射をする分解物 UF の水中光分解試験が実施された。

分解物 UF の推定半減期は約 18 日 (東京、春の屋外条件で 100 日以上) と算出された。主要成分は未変化の分解物 UF であり、試験終了時に 56.1% TRR 検出された。主要分解物として UF-DM 及び BCUF が合計で 8.02% TRR 検出された。また、 $^{14}\text{CO}_2$ 及びその他の揮発性成分が 0.3% TAR 及び 0.02% TAR 検出された。

分解物 UF の光による主要分解経路は、テトラヒドロフラン環の酸化、分子内環化及びメチル基の脱離を受け、さらに CO_2 やその他の揮発性成分にまで分解されると考えられた。(参照 46)

(1 2) 薄膜及び水中光分解試験 (分解物 MNG)

^{14}C -MNG を用いて、分解物 MNG の薄膜光分解試験及び水中光分解試験が実施された。

^{14}C -MNG 20 μg をガラス上に広げて均一な薄膜を形成し、25°C で 21 日間メタルハライド光 (光強度: 8.10 W/m²、測定波長: 315~400 nm) を照射する MNG の薄膜光分解試験が実施された。

分解物 MNG の推定半減期は約 42 日と算出された。主要分解物として未変化の分解物 MG が試験終了時に 6.02% TAR 検出された。放射能回収率が処理 0 日の 97.3% TAR から処理 21 日後に 86.3% TAR に減少したことから、 $^{14}\text{CO}_2$ 及びその他の揮発性成分の生成が考えられた。

^{14}C -MNG を滅菌田面水に 2 mg/L となるように添加し、25°C で 24 時間キセノンランプ光 (光強度: 600 W/m²、測定波長: 300~800 nm) を照射する分解物 MNG の水中光分解試験が実施された。

分解物 MNG の推定半減期は約 5 時間 (東京、春の屋外条件で約 1 日) と算出された。主要分解物として MG が試験終了時に 12.6% TRR 検出された。また、 $^{14}\text{CO}_2$

及びその他の揮発性成分が 3 及び 1% TAR 検出された。

分解物 MNG の光による主要分解経路は、ニトロ基及びメチル基の脱離を受け、さらに CO₂ やその他の揮発性成分にまで分解されると考えられた。(参照 47)

(13) 水中光分解試験 (分解物 PHP、446-DO、BCDN 及び DN-3-OH)

蒸留水に分解物 PHP、446-DO、BCDN 又は DN-3-OH を 10 mg/L となるように添加し、キセノンランプ光 (PHP 及び 446-DO、光強度: 600 W/m²、測定波長: 300~800 nm) 又は水銀ランプ光 (BCDN 及び DN-3-OH、中心波長: 290~320 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

分解物 PHP の主要分解物として DN-2-OH、BCUF 及び DN-CO が、分解物 446-DO の主要分解物として DN-2-OH が検出された。

分解物 BCDN の分解物として DN-CO、DN-2-OH が、分解物 DN-3-OH の分解物として MG が検出された。(参照 48)

(14) 水中安定性試験 (分解物 BCDN 及び DN-2-OH)

pH 1、3、4、7 及び 9 の緩衝液に分解物 BCDN 又は DN-2-OH を 100 mg/L となるよう添加し、室温で BCDN は 11 日間、DN-2-OH は 4 日間放置して、分解物 BCDN 及び DN-2-OH の水中安定性試験が実施された。

分解物 BCDN 及び DN-2-OH は、pH 3~9 の範囲において水溶液中で平衡関係にあると考えられた。pH 1~4 の範囲では分解物 BCDN の異性体が生成し、特に pH 1 で生成量が多かったことから、pH 1 の条件下では分解物 BCDN、DN-2-OH 及び BCDN の異性体の 3 化合物間で平衡関係にあると考えられた。(参照 49)

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土 (茨城)、火山灰土・軽埴土 (茨城)、沖積土・砂質埴土 (高知) 及び沖積土・埴壤土 (高知) を用いてジノテフラン並びに分解物 (MNG、UF 及び DN) を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及びほ場) が実施された。結果は表 44 に示されている。(参照 50)

表 44 土壌残留試験成績

	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期 (日)
--	------------------	----	-----------

				ジノテフラン	ジノテフラン +分解物 ²⁾
容器内試験	水田状態	0.4 mg/kg	火山灰土・壤土	6	120 以上
			沖積土・砂質埴土	5	120 以上
	畑地状態	0.6 mg/kg	火山灰土・軽埴土	7	45
			沖積土・埴壤土	7	44
ほ場試験	水田状態	1 ^G g ai/箱 + 400 ^G g ai/ha (2回)	火山灰土・壤土	2	2
			沖積土・砂質埴土	8	120 以上
	畑地状態	1,000 ^G g ai/ha + 600 ^{SP} g ai/ha (2回)	火山灰土・軽埴土	24	38
			沖積土・埴壤土	14	22

1) : 容器内試験では純品、ほ場試験では G : 粒剤及び SP : 水溶剤を用いた。

2) : 分解物 MNG、UF 及び DN の合計

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、水稻、果実、野菜等を用いてジノテフラン並びに代謝物 MNG、UF 及び DN 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。

可食部において、ジノテフランの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫された茶(荒茶)の 19.7 mg/kg、代謝物 MNG の最大残留値は、最終散布 21 日後に収穫されたうめ(果実)の 0.17 mg/kg、代謝物 UF 及び DN の最大残留値は、いずれも最終散布 7 日後に収穫されたうめ(果実)のそれぞれ 0.32 及び 0.13 mg/kg であった。

海外において、クランベリーを用いてジノテフラン並びに代謝物 UF 及び DN を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。

ジノテフラン及び代謝物 DN の最大残留値は、それぞれ最終散布 6 日後の 0.06 及び 0.02 mg/kg であった。代謝物 UF はいずれの試料においても定量限界未満であった。(参照 51~53、122、123、130、131、140、144、145、150、159、162、172)

(2) 乳汁への移行試験①

ホルスタイン種泌乳牛(一群 2 頭)を用いて、7 日間連続経口(3、12 及び 48 mg/頭/日)投与による乳汁移行試験が実施された。

投与開始 1 日後から最終投与 7 日後まで、搾乳した試料からジノテフラン、代謝物 MNG、UF 及び DN は検出されなかった。(参照 54、55)

(3) 乳汁への移行試験②

5 年齢のホルスタイン種の泌乳牛(体重 518~698kg) 3 頭にジノテフランを 200 mg/頭の濃度で直接単回噴霧し、血液、乳汁を採取し、血漿及び乳汁中濃度を測定

した。血液の採取は投与直前から投与後 10 日まで、乳汁の採取は投与直前から投与後 240 時間まで実施した。血漿中濃度は投与後 1 日以降、乳汁中濃度は投与後 12 時間以降、いずれの時点においても検出限界 (0.01 µg/g) 未満であった。(参照 127)

(4) 畜産物残留試験 (泌乳牛)

泌乳牛 (品種: フリージアン、一群 3 頭) にジノテフラン並びに代謝物 DN リン酸及び UF を 3:1:1 に混合し、0、100、300 及び 1,000 mg/頭/日³ [0、5 (予想飼料負荷量)、15 及び 50 mg/kg 飼料相当] の用量で 1 日 2 回に分けて 29~30 日間混餌投与し、乳汁は 1 日 2 回、臓器及び組織は最終投与 24 時間後までに採取して、ジノテフラン、代謝物 DN 及び UF を分析対象化合物として、畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 5-①に示されている。

乳汁では、ジノテフラン並びに代謝物 DN 及び UF の最大残留値は、0.032 µg/g (全乳)、0.013 µg/g (全乳) 及び 0.261 µg/g (脱脂乳) であった。ジノテフラン、代謝物 DN 及び UF の合量の最大残留値は 0.292 µg/g (脱脂乳) であった。

臓器及び組織中では、ジノテフランはいずれも検出限界未満であり、代謝物 DN 及び UF の最大残留値は、0.039 µg/g (腎臓) 及び 0.290 µg/g (腎臓) であった。ジノテフラン、代謝物 DN 及び UF の合量の最大残留値は、0.331 µg/g (腎臓) であった。(参照 159、163)

(5) 鶏卵への移行試験

154 日齢のジュリア種の産卵鶏 (体重 1.22~1.77 kg) 20 羽にジノテフランを 14 mg/羽の濃度で直接単回噴霧し、血液、鶏卵をそれぞれ 10 羽から採取し、血漿、卵黄及び卵白中濃度を測定した。採取は投与前日から投与後 10 日まで実施された。血漿、卵黄及び卵白中濃度は投与後 1 日以降、いずれの時点においても検出限界 (0.01 µg/g) 未満であった。(参照 126)

(6) 畜産物残留試験 (産卵鶏)

産卵鶏 (ジュリア種、対照群: 4 羽、投与群: 一群 12 羽) にジノテフランを 1 (予想飼料負荷量)、3 及び 20 mg/kg 飼料の用量で 28 日間混餌投与し、卵は 28 日後まで経時的に、臓器及び組織は最終投与 1 時間後までに採取し、ジノテフランを分析対象化合物として、畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 5-②に示されている。

ジノテフランの最大残留値は卵で 0.021 µg/g、臓器及び組織中ではいずれも定量限界 (0.005 µg/g) 未満であった。(参照 159、164)

³ ジノテフラン並びに代謝物 DN 及び UF の合量

(7) 推定摂取量

別紙3の作物残留試験及び別紙5の畜産物残留試験の分析値を用いて、ジノテフラ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45に示されている(別紙6参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法から、ジノテフランが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表45 食品中より摂取されるジノテフランの推定摂取量

	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 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	868	408	713	1,050

7. 一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表46に示されている。(参照56)

表46 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin法)	ICR マウス	雌雄5	0, 550, 850, 1,300, 2,000, 2,600 (経口)	550	850	2,600 mg/kg 体重投与群で雄3例、雌4例で死亡(投与30分後) 2,000 mg/kg 体重以上投与群で振戦、痙攣、皮膚蒼白、腹這い姿勢、外刺激に対する反応低下、発声眼筋下垂(投与30分~4時間後) 1,300 mg/kg 体重以上投与群で立毛及び体温低下(投与30分~4時間後) 850 mg/kg 体重以上投与群で自発運動低下及び群居性低下(投与30分~4時間後)
	自発運動量	ICR マウス	雄10	0, 850, 1,300, 2,000 (経口)	1,300	2,000	2,000 mg/kg 体重で顕著な自発運動量減少(投与30分~2時間後)
	睡眠増強作用	ICR マウス	雄10	0, 850, 1,300, 2,000	2,000	—	影響なし

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	
			(経口)				
痙攣誘発 作用 (電撃痙攣)	ICR マウス	雄 10	0, 850, 1,300, 2,000 (経口)	2,000	—	2,000 mg/kg 体重投与 群で死亡例の増加傾向 が認められたが、有意 ではなかった	
鎮痛作用 (酢酸 writhing 法)	ICR マウス	雄 10	0, 550, 850, 1,300, 2,000 (経口)	550	850	850 mg/kg 体重以上投 与群で用量相関性に writhing 回数減少	
体温	SD ラット	雄 5	0, 550, 850, 1,300, 2,000 (経口)	550	850	2,000 mg/kg 体重投与 群で 2 例死亡 (投与 1 時間後以降) 850 mg/kg 体重以上投 与群で体温低下 (投与 30 分~4 時間後)	
脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 10, 30, 100 (静脈内)	100	—	影響なし	
呼吸・ 循環器系	呼吸数・血 圧、血流 量、心拍 数、心電図	ビーグル 犬	雄 3	0, 10, 30, 100 (静脈内)	100	—	影響なし
自律神経	瞳孔径	SD ラット	雄 5	0, 850, 1,300, 2,000 (経口)	850	1,300	1,300 mg/kg 体重以上 投与群で縮瞳 (投与 30 分~2 時間後)
	摘出 輸精管 収縮	SD ラット	雄 4	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻³ g/mL	10 ⁻³ g/mL で電気刺激 による筋収縮増大
消化器	炭末 輸送能	ICR マウス	雄 10	0, 850, 1,300, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻³ g/mL	10 ⁻³ g/mL で His 収縮 を抑制。ACh、バリウ ム収縮に対しては影響 なし
骨格筋	懸垂時間	ICR マウス	雄 10	0, 850, 1,300, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	腓骨神経- 前脛骨筋 収縮 (麻酔下)	日本 白色種 ウサギ	雄 4	0, 10, 30, 100 (静脈内)	100	—	影響なし
	摘出横隔 膜神経筋 収縮	SD ラット	雄 4	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻³ g/mL	—	影響なし

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
腎機能	腎機能	SD ラット	雌雄 5	雌雄: 0, 360, 550, 850, 1,300 雄: 2,000 (経口)	雄: 550 雌: 850	雄: 850 雌: 1,300	1,300 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で尿電解質濃度の上昇 850 mg/kg 体重投与群の雄で尿量増加
血液	血液凝固、PT、APTT、RBC、WBC、Ht、Hb	日本白色種ウサギ	雄 3	0, 10, 30, 100 (静脈内)	100	—	影響なし
受容体	受容体結合試験	マウス、ラット、モルモット	—	10 ⁻⁴ M	—	10 ⁻⁴ M	アゴニストの末梢性 His H1 受容体及び中枢性、筋肉性ニコチン N 受容体との結合を抑制、His H2 受容体との結合を増大

溶媒として、経口投与試験及び静脈内投与試験では蒸留水を用いた。

—: 最大無作用量又は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

ジノテフラン (原体) のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 47 に示されている。(参照 57~60)

表 47 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	2,800	2,000	投与量: (雄)1,000、2,000、3,000、5,000、 (雌)1,000、2,000、3,000、4,000 3,000 mg/kg 体重以上(雄): 呼吸困難、強直性痙攣、落涙、よろめき歩行、軟便 (投与 1~4 時間後) 3,000 mg/kg 体重以上(雌): 間代性痙攣、落涙、縮腫 (投与 1~4 時間後) 2,000 mg/kg 体重以上(雄): 頻呼吸、振戦、自発運動低下、縮腫、流涎過多、顔面赤色汚染 (投与 1~4 時間後) 2,000 mg/kg 体重以上(雌): 自発運動低下、振戦、流涎過多、よろめき歩行、平伏、頻呼吸、円背位 (投与 1~4 時間後) 1,000 mg/kg 体重以上 (雌): 顔面赤色汚染 (投与 1 時間~2 日後) 1,000 mg/kg 体重 (雄): 顔面痲皮 (投与 2 日後以降) 雄: 3,000 mg/kg 体重以上で死亡例 (投与 1

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
				~4 時間後) 雌：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 (投与 1 時間~1 日後)
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	2,450	2,280	投与量：1,000、2,000、3,000 mg/kg 体重 3,000 mg/kg 体重(雄)：強直性痙攣 (投与 2.5 時間後) 2,000 mg/kg 体重以上(雌雄)：自発運動低下、 振戦、よろめき歩行 (投与 1~4 時間後) 2,000 mg/kg 体重(雌)：呼吸困難 (投与 1 時間後) 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 (投与 1~2.5 時間後)
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	軽度の体重減少、紅斑及び軽度の浮腫 死亡例なし
吸入 (ダスト)	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>4.09	>4.09	

代謝物 446-DO、BCDN、DN、DN-3-OH、FNG、PHP 及び UF 並びに原体混在物①、②、③、④及び⑤の急性毒性試験が実施された。また、代謝物 MG、MNG 及び NG 並びに原体混在物⑥及び⑦については、急性経口毒性に関する文献が報告されている。結果は表 48 に示されている。(参照 61~76、149、151、152)

表 48 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	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
446-DO	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
BCDN	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
DN	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
DN-3-OH	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
FNG	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
MG	経口	マウス*	680**		痙攣
MNG	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>1,000	>1,000	症状及び死亡例なし
		ICR マウス 雌雄各 3 匹	>1,540	>1,540	体重減少 死亡例なし
NG	経口	ラット*	10,200**		チアノーゼ
		マウス*	3,850**		

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
		モルモット*	3,120**		
PHP	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	3,560	3,190	自発運動低下、腹臥位、呼吸促迫 雌雄：2,600 mg/kg 体重以上で死亡例
UF	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
混在物①	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,140	1,200	自発運動低下、間代性痙攣 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
混在物②	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下 死亡例なし
混在物③	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	4,370	3,960	自発運動低下、体重増加抑制又は 体重減少、腹臥位及び呼吸促迫 雌雄：2,600 mg/kg 体重以上で死亡例
		ICR マウス 雌雄各 5 匹	2,280	2,400	自発運動低下、腹臥位、間代性痙攣 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
混在物④	経口	SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000 ¹⁾	症状及び死亡例なし
混在物⑤	経口	SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000 ¹⁾	粘液便（投与 1 時間後まで） 死亡例なし
混在物⑥	経口	ラット*	1,600**		不明
混在物⑦	経口	ラット*	6,100**		活動性低下、被刺激性の低下、昏 睡状態
		マウス*	4,100**		
		モルモット*	5,500**		

*：系統、性別、匹数不明

**：雌雄についての記載なし

¹⁾：毒性等級法により評価

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、325、750 及び 1,500 mg/kg 体重、溶媒：0.5%CMC 溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

神経毒性に関連する所見は得られなかった。

いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったことから、本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,500 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 77）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験が実施され、皮膚及び眼に

対して軽度の刺激性が認められた。(参照 77、78)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 78~80)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、5,000、25,000 及び 50,000 ppm : 平均検体摂取量は表 49 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 49 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5,000 ppm	25,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	34	336	1,620	3,160
	雌	38	384	1,870	3,620

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

25,000 ppm 以上投与群の雄及び全投与群の雌で検体の忌避によると考えられる飼料の掻き出しが認められた。

本試験において、25,000 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 以上投与群の雌において体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雄で 5,000 ppm (336 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (38 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 81)

表 50 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
50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ APTT 減少、リンパ球数比の増加 ・ Glu、TP、Glob 減少 ・ BUN 増加 ・ 副腎皮質球状帯空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎絶対重量減少
25,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与 2 週以降) 及び摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎皮質球状帯空胞化
5,000 ppm	5,000 ppm 以下	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与 12 週以降^a)

以上	毒性所見なし	及び摂餌量減少
500 ppm		毒性所見なし

^a : 25,000 ppm 以上投与群では投与 2 週以降

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、5,000、25,000 及び 50,000 ppm : 平均検体摂取量は表 51 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 51 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5,000 ppm	25,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	81	844	4,440	10,600
	雌	102	1,060	5,410	11,600

50,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制 (投与 3 週以降) が、同群の雄で Alb 増加が認められた。

本試験において、50,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25,000 ppm (雄 : 4,440 mg/kg 体重/日、雌 : 5,410 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 82)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1,600、8,000 及び 24,000 ppm⁴ : 平均検体摂取量は表 52 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 52 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		1,600 ppm	8,000 ppm	24,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	58	307	862
	雌	58	323	950

各投与群で認められた毒性所見は表 53 に示されている。

最高用量投与群では忌避による摂取量の著しい減少が見られたため検体濃度を

⁴ 最高用量群については、忌避による摂餌量の減少が認められたため、投与初日から 4 日目までは 40,000 ppm、5~11 日目は 30,000 ppm、12 日目からは 24,000 ppm と投与濃度を漸減した。

変更した。40,000 又は 30,000 ppm (最終 24,000 ppm 投与群) の投与期間中、3 例から黒色便が認められたが、これは著しい摂餌量の減少に伴うストレス性の胃腸粘膜の出血に起因すると考えられた。

本試験において、24,000 ppm 投与群の雄及び 1,600 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 8,000 ppm (307 mg/kg 体重/日)、雌で 1,600 ppm 未満 (58 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 83)

表 53 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
24,000 ppm	・ 体重増加抑制 (投与 2 週以降)、 摂餌量減少及び飲水量低下	・ 摂餌量減少
8,000 ppm	8,000 ppm 以下	
1,600 ppm 以上	毒性所見なし	・ 体重増加抑制 (投与 4 週以降 ^a)

^a : 8,000 ppm 以上投与群では投与 5 週以降、24,000 ppm 投与群では投与 2 週以降

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、5,000 及び 50,000 ppm : 平均検体摂取量は表 54 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 54 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		500 ppm	5,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	33	327	3,410
	雌	40	400	3,810

50,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制 (投与 2 週以降) 及び摂餌量減少が認められた。

FOB において、検体投与に関連する変化は認められず、検体投与に関連する病理所見も認められなかった。

本試験において、50,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5,000 ppm (雄 : 327 mg/kg 体重/日、雌 : 400 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 84)

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、640、3,200 及び 16,000 ppm : 平均検体摂取量は表 55 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 55 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		640 ppm	3,200 ppm	16,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20	111	559
	雌	22	108	512

死亡例はなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 56 に示されている。

本試験において、雄ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められず、雌では 3,200 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 16,000 ppm (559 mg/kg 体重/日)、雌で 640 ppm (22 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 85)

表 56 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
16,000 ppm	16,000 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ Neu 減少 ・ Alb、カリウム増加 ・ 尿 pH 上昇
3,200 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与 14 週以降)
640 ppm		毒性所見なし

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (中間と殺群: 投与 26、52 及び 78 週後、一群雌雄各 10 匹、回復群⁵: 投与 26 週後 6 週間回復期間、一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群: 一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 0、60、200、2,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 57 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 57 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		60 ppm	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.98	9.89	99.7	991
	雌	3.81	12.5	127	1,330

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 58 に示されている。

20,000 ppm 投与群の雄で腎盂拡張が認められたが、腎臓の鉍質沈着増加に関連した変化であると考えられ、ジノテフラン投与による変化である可能性は低いと考えられた。また、同群の雄で認められた前立腺の慢性活動性炎症については、同系統の老齢ラットによくみられる自然発生病変であると考えられた。本試験において前立腺にリンパ球系細胞浸潤又は化膿性炎症も観察されており、これらを合計した

⁵ 対照群及び 20,000 ppm 投与群で実施された。

発生頻度には有意な差は認められないことから、これらの変化は検体投与によるものとは考えられなかった。

全投与群雌に尿 pH 低下が見られたが、検体投与の影響と考えられなかった。

甲状腺 C 細胞過形成、腺腫及び癌の発生数については、表 59 に示されている。雄では 20,000 ppm 投与群で甲状腺 C 細胞腺腫の増加が認められたが、C 細胞過形成の増加が認められなかったことから、検体投与によるものとは考えられなかった。C 細胞腺腫の発生頻度 (17%) は背景データ (1.7%~24%) の範囲内であった。雌では C 細胞過形成が 60、200 及び 2,000 ppm 投与群で有意に増加したが、用量相関性がみられず、C 細胞腺腫の発生数とも関連性がみられなかったことから、検体投与の影響と考えられなかった。

また、20,000 ppm 投与群の雌で肺に転移性癌の増加が認められたが、その原発部位の内訳は乳腺、胸腺、皮膚、甲状腺及び腎臓であり、特段の偏在は認められなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄 : 99.7 mg/kg 体重/日、雌 : 127 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 86)

表 58 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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与2週以降)及び摂餌量減少 ・MCV 増加、Seg 減少 ・Cre 増加 ・腎盂鉍質沈着、腎リンパ組織球系細胞浸潤及び腎盂潰瘍 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与2週以降)及び摂餌量減少 ・MCH 及び MCHC 増加、Mon 減少 ・TP、Alb、カルシウム及びカリウム減少
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 59 甲状腺 C 細胞過形成、腺腫及び癌発生数

投与量(ppm)	雄					雌				
	0	60	200	2,000	20,000	0	60	200	2,000	20,000
検査動物数	99	89	90	88	100	100	90	90	89	100
C 細胞腺腫	8	12	10	12	17*	12	11	12	5	13
C 細胞癌	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1
合計	9	12	10	12	17	12	11	13	6	14
C 細胞過形成	28	30	24	26	28	27	38*	45**	43**	22

Fisher-Irwin の直接確率計算法、* : p<0.05、** : p<0.01

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (主群：一群雌雄各 70 匹、52 週と殺群：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、25、250、2,500 及び 25,000 ppm：平均検体摂取量は表 60 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 60 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	250 ppm	2,500 ppm	25,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.35	34.1	345	3,690
	雌	4.38	45.1	441	4,730

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

各投与群で認められた主な所見は表 61 に示されている。

25,000 ppm 投与群の雌で腎盂拡張及び傍卵巣嚢胞増加が認められたが、腎盂拡張については腎及び尿路系に一次的な病変の増加は認められなかったことから、ジノテフラン投与による変化である可能性は低いと考えられた。卵巣における嚢胞は同系統の老齢マウスで頻繁に認められる変化であり、検体投与と関連性はないと考えられた。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、25,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,500 ppm (雄：345 mg/kg 体重/日、雌：441 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 87)

表 61 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
25,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 2 週以降) ・骨髄色素沈着 ・副腎皮質細胞肥大 ・ハーダー腺リンパ形質細胞性細胞浸潤増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 11 週以降)
2,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①

SD ラット (P 世代：一群雌雄各 30 匹、F₁ 世代：一群雌雄各 25 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 62 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 62 2 世代繁殖試験（ラット）①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)	P 世代	雄	16.2	164	1,690
		雌	18.4	190	1,840
	F ₁ 世代	雄	21.4	210	2,170
		雌	21.9	220	2,230

各投与群で認められた毒性所見は、表 63 に示されている。

本試験において、親動物及び児動物とも 20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 2,000 ppm (P 雄：164 mg/kg 体重/日、P 雌：190 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：210 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：220 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 88)

表 63 2 世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (投与 1 週以降) 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び摂餌量減少 下垂体及び胸腺絶対及び比 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 及び摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 及び摂餌量減少 心及び胸腺絶対及び比重量減少

			重量 ⁶ 減少		
	2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	20,000 ppm	・体重増加抑制 ・胸腺絶対重量減少 ・脾絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・胸腺及び脾絶対重量減少	・体重増加抑制 ・胸腺絶対重量減少	・体重増加抑制 ・胸腺絶対重量減少 ・脾絶対及び比重量減少
	2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2世代繁殖試験 (ラット) ②

泌尿器系、神経系及び精巣機能（形態学的解析）への影響を検討するために、SD ラット（一群雌雄 10 匹）を用いた混餌（原体：0、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 64 参照）投与による 2 世代繁殖試験の追加試験が実施された。

表 64 2 世代繁殖試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	20,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	147
		雌	180
	F ₁ 世代	雄	198
		雌	211

各投与群で認められた主な所見は、表 65 に示されている。

泌尿器系、神経病理学的検査及び精巣機能について、検体投与の影響は認められなかった。本試験において、親動物及び児動物とも 20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 2,000 ppm (P 雄：147 mg/kg 体重/日、P 雌：180 mg/kg 体重/日、F₁雄：198 mg/kg 体重/日、F₁雌：211 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 89)

表 65 2 世代繁殖試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動	20,000 ppm	・体重増加抑制 ^a 及び摂餌量減少	・体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び摂餌量	・体重増加抑制 及び摂餌量減少	・体重増加抑制 及び摂餌量減少

⁶ 体重比重量のことを比重量という (以下同じ。)

物			減少		
	2,000 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	20,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	2,000 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

^a : 統計学的有意差はないが、投与の影響と判断した。

(3) 2世代繁殖試験 (ラット) ③

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 66 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 66 2 世代繁殖試験 (ラット) ③の平均検体摂取量

投与群			300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	24.1	79.9	241	822
		雌	26.8	90.1	268	907
	F ₁ 世代	雄	27.2	90.5	269	935
		雌	29.6	96.5	293	1,000

各投与群で認められた毒性所見は、表 67 に示されている。

本試験において、親動物及び児動物とも 10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 3,000 ppm (P 雄 : 241 mg/kg 体重/日、P 雌 : 268 mg/kg 体重/日、F₁雄 : 269 mg/kg 体重/日、F₁雌 : 293 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 135)

表 67 2 世代繁殖試験 (ラット) ③で認められた毒性所見

	投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	10,000 ppm	・体重増加抑制 (投与 22 日以降) 及び摂餌量減少	・死亡 (1 例) ・軟便 (哺育期) ・体重増加抑制 (投与 43 日)	・体重増加抑制 及び摂餌量減少	・軟便 ・体重増加抑制 及び摂餌量減少

		・脾絶対重量減少	及び摂餌量減少 ・脾絶対重量減少		・甲状腺絶対及び比重量減少
	3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	10,000 ppm	・体重増加抑制 ・脾絶対重量減少	・体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量減少 ・胸腺絶対重量減少	・体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量減少 ・胸腺絶対重量減少
	3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC-Na 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制 (妊娠 6~11 日)、摂餌量減少 (妊娠 6~7 日以降) 及び飲水量増加が認められた。

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。

本試験の無毒性量は、母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 90)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌 22 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、52、125 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC-Na 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で自発運動低下、腹臥姿勢、浅速呼吸、鼻・耳介の潮紅及び振戦 (いずれも妊娠 6 日以降)、摂餌量減少 (妊娠 7~8 日以降) 並びに飲水量減少が、125 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制 (300 mg/kg 体重投与群: 妊娠 8 日以降、125 mg/kg 体重/日投与群: 妊娠 8 日) 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。

本試験の無毒性量は、母動物で 52 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 91)

(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

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、60、175 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC-Na 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群で死亡（1例、妊娠 27 日）、早産（3例）、呼吸促迫（妊娠 6 及び 7 日）、糞量減少/無排糞（妊娠 16～18 日）、無排尿、体重減少（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。

本試験の無毒性量は、母動物で 175 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 149、153）

（7）発達神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 0 日～哺育 21 日の母動物に、混餌（原体：0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 68 参照）投与して、発達神経毒性試験が実施された。

表 68 発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間	79.4	237	784
	哺育期間（0～13 日）	158	501	1,640
	哺育期間（0～21 日）	188	576	1,930

母動物では、10,000 ppm 投与群で体重増加抑制（妊娠 6～9 日、6～20 日）が認められ、児動物では、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ことから、本試験における無毒性量は、母動物で 3,000 ppm（237 mg/kg 体重/日）、児動物で本試験の最高用量 10,000 ppm（784 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 149、154）

1.3. 遺伝毒性試験

ジノテフラン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/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が実施された。

結果は表 69 に示されている。結果は全て陰性であったことから、ジノテフランには遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 92～95）

表 69 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	1,000～16,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	①1.2～5,000 µg/プレート (+/-S9) ②313～5,000 µg/プレート	陰性

		<i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA株)	(+/-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)	①500~2,000 µg/mL (-S9、24 及び 48 時間処理) ②500~2,000 µg/mL(+/-S9、6 時間処理後 18 時間回復)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	BDF1 マウス(骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	270、540、1,080 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

ジノテフランの代謝物 446-DO (動物及び植物由来)、BCDN (動物、植物及び光由来)、DN (動物、植物、土壌及び光由来)、DN-3-OH (動物、植物及び光由来)、FNG (動物、植物、土壌及び光由来)、MG (動物、植物及び光由来)、MNG (動物、植物、土壌及び光由来)、NG (植物及び土壌由来)、PHP (動物、植物及び光由来) 及び UF (動物、植物、土壌及び光由来) の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 70 に示されているとおり、全て陰性であった (参照 96~105)

表 70 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
446-DO	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 uvrA 株)	①5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
BCDN		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
DN		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①0.305~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
DN-3-OH		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
FNG		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
MG		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
MNG		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	1,000~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
NG		<i>S. typhimurium</i> (TA97, TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537, TA1538 株)	87.5~2,800 µg/プレート (+/-S9)	陰性
PHP		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
UF		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①0.305~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

ジノテフランの原体混在物①、②、③、④、⑤、⑥及び⑦の細菌を用いた復帰突然変異試験、混在物③のチャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 71 に示されている。

復帰突然変異試験の結果は、混在物⑥を除き全て陰性であった。混在物⑥の細菌 (TA97, TA98, TA100 及び TA102 株) を用いた復帰突然変異試験に関する文献が提出されており、S9 mix の存在の有無にかかわらず TA98 及び TA100 株で陽性であったが、混在物⑥は原体中 0.2%以下と微量であるため特に問題になるとは考えられな

かった。

混在物③については、染色体異常試験を除き、全て陰性であった。*in vitro* 染色体異常試験で陽性反応が認められたが、*in vivo* 小核試験が陰性であったので、生体において問題となる遺伝毒性が発現するとは考えられなかった。(参照 106~113、149、155、156)

表 71 遺伝毒性試験概要 (原体混在物)

被験物質	試験		対象	処理濃度	結果
混在物	<i>in</i>	復帰突然	<i>S. typhimurium</i>	①0.305~5,000 µg/プレート	陰性

被験物質	試験		対象	処理濃度	結果
①	<i>in vitro</i>	変異試験	(TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	(+/-S9) ②156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	
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) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
混在物 ③	<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)	①5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②156~5,000 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)	①20~140 µg/mL(-S9, 24 及び 48 時間処理) ②35~65 µg/mL(-S9, 24 及び 48 時間処理) ③70~670 µg/mL(+/-S9, 6 時間処理)	陽性
	<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット(肝細胞) (一群雄 3 匹)	2,500, 5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (投与 2 及び 16 時間後採取)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ddY マウス(骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	125, 250, 500 mg/kg 体重 (2 回腹腔内投与) (最終投与 24 時間後採取)	陰性	
混在物 ④	<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)	①5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
混在物 ⑤	<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)	①5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
混在物 ⑥	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97, TA98, TA100, TA102 株)	1,000~50,000 µg/プレート (+/-S9)	陽性
混在物 ⑦	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雌各 10 匹、陽性対照群雌雄各 8 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、

2,240、5,600 及び 14,000 ppm : 平均検体摂取量は表 72 参照) 投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照としてシクロホスファミドを試験開始 27 日に腹腔内 (50 mg/kg 体重) 投与する群が設定された。

表 72 28 日間免疫毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		2,240 ppm	5,600 ppm	14,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	164	425	992
	雌	179	430	1,020

14,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、雌ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかった。本試験における無毒性量は、雄で 5,600 ppm (425 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 14,000 ppm (1,020 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下において免疫毒性は認められなかった。(参照 167)

(2) 28 日間免疫毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雌各 10 匹、陽性対照群雌雄各 8 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1,120、2,800 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 73 参照) 投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照としてシクロホスファミドを試験開始 22 日から 5 日間連続で強制経口 (20 mg/kg 体重/日) 投与する群が設定された。

表 73 28 日間免疫毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		1,120 ppm	2,800 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	153	405	1,050
	雌	223	581	1,440

7,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかった。本試験における無毒性量は、雄で 2,800 ppm (405 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 7,000 ppm (1,440 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下において免疫毒性は認められなかった。(参照 167)

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ジノテフラン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、動物体内運命試験（ヤギ及びニワトリ）、作物残留試験（あずき、オーブ等）及び畜産物残留試験（泌乳牛及び産卵鶏）の成績等が新たに提出された。

¹⁴Cで標識したジノテフランのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたジノテフランの吸収率は、98.5%～98.9%と算出された。投与後 168 時間で少なくとも尿中に 87.7%TAR、糞中に 1.06%TAR が排泄され、主に尿中に排泄された。

¹⁴Cで標識したジノテフランの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、可食部においては、未変化のジノテフランのほか 10%TRR を超える代謝物として UF が最大で 14.6%TRR（ヤギ筋肉）、FNG が最大で 20.1%TRR（ヤギ腎臓）及び PHP-COOH が最大で 11.8%TRR（ニワトリ脂肪）認められた。

¹⁴Cで標識したジノテフランを用いた植物体内運命試験の結果、未変化のジノテフランのほか、10%TRR を超える代謝物として 446-DO（抱合体を含む）、BCDN、DN、MG、MNG、PHP（抱合体を含む）及び UF が認められた。

ジノテフラン並びに代謝物 MNG、UF 及び DN 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、可食部において、ジノテフランの最大残留値は、茶（荒茶）の 19.7 mg/kg、代謝物 MNG、UF 及び DN の最大残留値は、いずれももうめ（果実）の 0.17、0.32 及び 0.13 mg/kg であった。ジノテフラン並びに代謝物 UF 及び DN を分析対象化合物とした海外における作物残留試験の結果、ジノテフラン及び代謝物 DN の最大残留値は 0.06 及び 0.02 mg/kg であり、代謝物 UF は定量限界未満であった。

泌乳牛及び産卵鶏を用いた畜産物残留試験の結果、最大残留値は泌乳牛ではジノテフランが 0.032 µg/g（全乳）、代謝物 DN が 0.039 µg/g（腎臓）、代謝物 UF が 0.290 µg/g（腎臓）であった。産卵鶏では、ジノテフランの最大残留値は 0.021 µg/g（卵）であった。

泌乳牛に 200 mg/頭の濃度の直接単回噴霧による、血液、乳汁試験が実施されたところ、いずれもジノテフランは検出されなかった。

産卵鶏に 14 mg/羽の濃度の直接単回噴霧による、血液、鶏卵への残留試験が実施されたところ、いずれもジノテフランは検出されなかった。

各種毒性試験結果から、ジノテフラン投与による毒性所見として体重増加抑制等が認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ウサギの発生毒性試験において認められた神経毒性症状と疑われる所見については、一般薬理試験において動物の中樞神経抑制作用と自律神経興奮作用が示唆されており、これらの結果と矛盾しないと考えられた。しかし動物代謝試験の結果から、ジノテフランが速やかに代謝を受けて排泄されることが示されており、蓄積効果による毒性症状の持続はないと推察された。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として 446-DO（抱合体を含む）、

BCDN、DN、MG、MNG、PHP（抱合体を含む）及びUFが認められ、畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてUF、FNG及びPHP-COOHが認められた。これらの代謝物はPHP-COOHを除きいずれもラットで検出され、代謝物446-DO、BCDN、DN、PHP及びUFの急性経口毒性はジノテフランより弱く、遺伝毒性の結果はいずれも陰性であったこと、PHP-COOHは残留量が僅かと考えられたことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をジノテフラン（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74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75にそれぞれ示されている。

イヌの90日間亜急性毒性試験において、雌で無毒性量が設定できなかったが、より低い用量でより長期に実施されたイヌの1年間慢性毒性試験で雌の無毒性量が得られており、イヌの雌における無毒性量の設定は可能であると考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の22 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0.22 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、ジノテフラ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無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験①の125 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1.2 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.22 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	22 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	1.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験①
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠6～18日
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	125 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<JMPR、2012年>

ADI	0.2 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	

(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	22 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験①
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6~18 日
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	125 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EPA、2012年>

cRfD	1.0 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	99.7 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD	1.25 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	発生毒性試験①
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6~18 日
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	125 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

(参照 167、169)

表 74 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	EPA	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
ラット	90日間 亜急性毒性 試験	0, 500, 5,000, 25,000, 50,000 ppm	38	雄: 336 雌: 384	雄: 336 雌: 38	雄: 336 雌: 38
		雄: 0, 34, 336, 1,620, 3,160 雌: 0, 38, 384, 1,870, 3,620	体重増加抑制等	雌雄: 体重増加抑制 等	雌雄: 体重増加抑制 及び摂餌量減少 等	雌雄: 体重増加抑制 等
ラット	90日間 亜急性神経 毒性試験	0, 500, 5,000, 50,000 ppm	一般毒性 雄: 327 雌: 400	雄: 33 雌: 40	雄: 327 雌: 400	雄: 327 雌: 400
		雄: 0, 33, 327, 3,410 雌: 0, 40, 400, 3,810	体重増加抑制等	雌雄: 自発運動量減 少	雌雄: 体重増加抑制 等	雌雄: 体重増加抑制 等
ラット	2年間慢性 毒性/発がん 性併合試験	0, 60, 200, 2,000, 20,000 ppm	亜急性神経毒性 雄: 3,413 雌: 400		(亜急性神経毒性は 認められない)	(亜急性神経毒性は 認められない)
		雄: 毒性所見なし 雌: 自発運動量減少	雄: 99.7 雌: 127.3	雄: 99.7 雌: 127	雄: 100 雌: 127	雄: 100 雌: 127
ラット	2年間慢性 毒性/発がん 性併合試験	雄: 0, 2.98, 9.89, 99.7, 991 雌: 0, 3.81, 12.5, 127, 1,330	体重増加抑制等 (発がん性は認めら れない)	雌雄: 体重増加抑制 及び腎毒性	雌雄: 体重増加抑制 等	雌雄: 低体重 (発がん性は認めら れない)

動物種	無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾				農薬抄録 (参考)
	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	EPA (発がん性は認められない)	食品安全委員会 (発がん性は認められない)	
2世代 繁殖試験①	0、200、2,000、20,000 ppm	/	/	親動物及び子動物 P雄：164 P雌：190 F ₁ 雄：210 F ₁ 雌：220	親動物及び子動物 P雄：164 P雌：190 F ₁ 雄：210 F ₁ 雌：220
	P雄：0、16.2、164、 1,690 P雌：0、18.4、190、 1,840 F ₁ 雄：0、21.4、210、 2,170 F ₁ 雌：0、21.9、220、 2,230				
2世代 繁殖試験②	0、2,000、20,000 ppm	/	/	親動物及び子動物 P雄：147 P雌：180 F ₁ 雄：198 F ₁ 雌：211	親動物及び子動物 P雄：147 P雌：180 F ₁ 雄：198 F ₁ 雌：211
	P雄：0、147、1,390 P雌：0、180、1,690 F ₁ 雄：0、198、2,040 F ₁ 雌：0、211、2,180				
2世代	0、300、1,000、3,000、	親動物及び子動物	親動物	親動物及び子動物	親動物及び子動物

		無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾				
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	EPA	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
	繁殖試験③	10,000 ppm P雄：0、24.1、79.9、 241、822 P雌：0、26.8、90.1、 268、907 F ₁ 雄：0、27.2、90.5、 269、935 F ₁ 雌：0、29.6、96.5、 293、1,000	雄：241 雌：268 親動物及び子動物 ：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影 響は認められない)	雄：241 雌：268 親動物 雄：体重増加抑制等 雌：胸腺重量減少等 親動物 雄：体重増加抑制 雌：子宮重量減少等	P雄：241 P雌：268 F ₁ 雄：269 F ₁ 雌：293 親動物及び子動物 雌雄：体重増加抑制 等 (繁殖能に対する影 響は認められない)	P雄：241.0 P雌：267.9 F ₁ 雄：269.0 F ₁ 雌：292.6 親動物及び子動物 雌雄：体重増加抑制 等 (繁殖能に対する影 響は認められない)
	発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物：300 胎児：1,000 母動物： 体重増加抑制等	母動物：1,000 発生毒性：1,000 母動物： 毒性所見なし	母動物：300 胎児：1,000 母動物： 体重増加抑制等	母動物：300 胎児：1,000 母動物： 体重増加抑制等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				農薬抄録 (参考)
			JMPR	EPA	食品安全委員会		
			胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	発生毒性： 毒性所見なし	胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	
	発達神経毒 性試験	0、1,000、3,000、 10,000 ppm	母動物：237 児動物：784	母動物：784 児動物：784	母動物：237 児動物：784	母動物：237.4 児動物：1642.9	
		妊娠期間：0、79.4、 237、784 哺育期間(0~13日)： 0、158、501、1,640 哺育期間(0~21日)： 0、188、576、1,930	母動物： 体重増加抑制(妊娠 期間)	母動物： 毒性所見なし	母動物： 体重増加抑制(妊娠 期間)	母動物： 体重減少(妊娠期間)	
			児動物： 毒性所見なし (発達神経毒性は認め られない)	児動物： 毒性所見なし	児動物： 毒性所見なし (発達神経毒性は認め られない)	児動物： 毒性所見なし (発達神経毒性は認め られない)	
マウス	90日間 亜急性毒性 試験	0、500、5,000、 25,000、50,000 ppm	雄：4,442 雌：5,414	雄：4,442 雌：5,414	雄：4,440 雌：5,410	雄：4,442 雌：5,414	
		雄：0、81、844、4,440、 10,600 雌：0、102、1,060、 5,410、11,600	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：体重増加抑制 等	
	18か月間発 がん性試験	0、25、250、2,500、 25,000 ppm	雄：345 雌：441	雄：3,694 雌：4,728	雄：345 雌：441	雄：345 雌：441	
		雄：0、3.35、34.1、345、					

無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾					
動物種	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	EPA	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
	3,690 雌:0、4.38、45.1、441、 4,730	体重増加抑制等 (発がん性は認めら れない)	雌雄:毒性所見なし (発がん性は認めら れない)	雌雄:体重増加抑制 等 (発がん性は認めら れない)	雌雄:体重増加抑制 等 (発がん性は認めら れない)
ウサギ	0、52、125、300	母動物:52 胎児:300 母動物: 体重増加抑制	母動物:125 発生毒性:300 母動物: 自発運動低下等 発生毒性: 毒性所見なし	母動物:52 胎児:300 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物:52 胎児:300 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)
	0、60、175、500	母動物:175 胎児:500 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物:175 胎児:500 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物:175 胎児:500 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物:175 胎児:500 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)
イヌ	0、1,600、8,000、	雄:307	雌雄:307	雄:307	雄:307
	90日間				
	発生毒性 試験②				
	発生毒性 試験①				

動物種		無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾				農薬抄録 (参考)
試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	EPA	食品安全委員会		
亜急性 毒性試験	24,000 ppm	雌：—	雌雄：体重増加抑制 等	雌：—	雌：—	雌：—
	雄：0、58、307、862 雌：0、58、323、950	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：体重増加抑制 等
1年間慢性 毒性試験	0、640、3、200、16,000 ppm	雄：111 雌：22	雄：559 雌：512	雄：559 雌：22	雄：559 雌：22	雄：559 雌：22
	雄：0、20、111、559 雌：0、22、108、512	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：毒性所見なし	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等
ADI (cRFD)		NOAEL：22 SF：100 ADI：0.2	NOAEL：99.7 UF：100 cRFD：1.0	NOAEL：22 SF：100 ADI：0.22	NOAEL：22 SF：100 ADI：0.22	NOAEL：22 SF：100 ADI：0.22
ADI (cRFD) 設定根拠資料		イヌ1年間慢性毒性 試験	ラット2年間慢性毒 性/発がん性併合試験	イヌ1年間慢性毒性 試験	イヌ1年間慢性毒性 試験	イヌ1年間慢性毒性 試験

ADI：一日摂取許容量 cRFD：慢性参照用量 UF：不確実係数 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小毒性量

—：最小毒性量は設定できなかった。 /：記載なし

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 75 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 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日) ¹⁾
ラット	一般薬理試験 (体温)	雄：0、550、850、1,300、 2,000	雄：550 雄：体温低下
	一般薬理試験 (瞳孔径)	雄：0、850、1,300、2,000	雄：850 雄：縮瞳
	急性毒性試験	雄：1,000、2,000、 3,000、5,000 雌：1,000、2,000、 3,000、4,000	雌雄：－ 雄：顔面痲皮 雌：顔面赤色汚染
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	0、550、850、1,300、 2,000、2,600	雌雄：550 雌雄：自発運動低下等
	一般薬理試験 (自発運動量)	0、850、1,300、2,000	雌雄：1,300 雌雄：自発運動量減少
	急性毒性試験	1,000、2,000、3,000	雌雄：1,000 雌雄：自発運動低下、振戦等
ウサギ	発生毒性試験 ①	0、52、125、300	母動物：125 母動物：自発運動低下、振戦等
	発生毒性試験 ②	0、60、175、500	母動物：175 母動物：呼吸促迫
ARfD			NOAEL：125 SF：100 ARfD：1.2
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験①

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾ 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>

代謝物/分解物

略称	化学名
446-CO	1-methyl-2-nitro-3-(2-oxotetrahydro-3-furylmethyl)guanidine
446-DO	1-[4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)butyl]-3-methyl-2-nitroguanidine
446-DO-Ac	1-[4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)butyl]-3-methyl-2-nitroguanidine acetyl conjugate
446-DO-glu	1-[4-(β -D-glucosyloxy)-2-(hydroxymethyl)butyl]-3-methyl-2-nitroguanidine 1-[2-(β -D-glucosyloxymethyl)-4-hydroxybutyl]-3-methyl-2-nitroguanidine
446-NH ₂	2-amino-1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)guanidine
446-OH +COOH	3-hydroxymethyl-4-(3-methyl-2-nitroguanidine)butyric acid 2-(2-hydroxyethyl)-3-(3-methyl-2-nitroguanidino)propionic acid
BCDN	3-(methylamino)-9-oxa-2,4-diazabicyclo[4,3,0]non-3-ene
BCUF	2-methyl-3-oxo-9-oxa-2,4-diazabicyclo[4,3,0]nonane
DN	1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)guanidine
DN-CO	1-methyl-3-(2-oxotetrahydro-3-furylmethyl)guanidine
DN-DO	1-[4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)butyl]-3-methylguanidine
DN-2-OH	1-(2-hydroxytetrahydro-3-furylmethyl)-3-methylguanidine
DN-3-OH	1-(3-hydroxytetrahydro-3-furylmethyl)-3-methylguanidine
FNG	2-nitro-1-(tetrahydro-3-furylmethyl)guanidine
MG	1-methylguanidine
MG-Ac	1-methyl-2-acetylguanidine
MNG	1-methyl-2-nitroguanidine
NG	nitroguanidine
PHP	6-hydroxy-5-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-1,3-diazinane-2-ylidene-N-nitroamine
PHP-Ac	6-hydroxy-5-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-1,3-diazinane-2-ylidene-N-nitroamine acetyl conjugate
PHP-COOH	2-[6-hydroxy-1-methyl-2-(nitroimino)-1,3-diazinane-5-yl]acetic acid
PHP-glu	6-hydroxy-5-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-1,3-diazinane-2-ylidene-N-nitroamine S-glucose conjugate
UF	1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)urea
UF-CO	1-methyl-3-(2-oxotetrahydro-3-furylmethyl)urea
UF-DO	1-[4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)butyl]-3-methylurea
UF-DM	1-(tetrahydro-3-furylmethyl)urea
UF-glu	1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)urea S-glucose conjugate

原体混在物

略称	化学名
①	
②	
③	
④	
⑤	
⑥	
⑦	

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
FOB	機能観察総合検査
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)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
Seg	分葉核好中球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (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)							
					ジノテフラン		MNG		UF		DN	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1998年度	2	1 ^G g ai/箱 +150 ^D ×3	4	7	0.134	0.096	<0.01	<0.01	0.02	0.01	0.01	0.01*
				14	0.099	0.089	<0.01	<0.01	0.03	0.03	0.01	0.01*
				21	0.102	0.072	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.01	0.01*
水稲 (玄米) 1999年度	2	1 ^G g ai/箱 +400 ^G +150 ^D ×2	4	7	0.128	0.084	<0.01	<0.01	0.03	0.02*	0.01	0.01*
				14	0.116	0.062	<0.01	<0.01	0.02	0.01*	0.01	0.01*
				21	0.068	0.051	<0.01	<0.01	0.03	0.02	0.01	0.01*
水稲 (玄米) 2001年度	2	1 ^G g ai/箱 +400 ^G ×3	4	7	0.02	0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.05	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	0.04	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水稲 (玄米) 2001年度	2	1 ^G g ai/箱 +150 ^{SP} ×3	4	7	0.29	0.26						
				14	0.51	0.44						
				21	0.45	0.42						
				28	0.32	0.20						
水稲 (玄米) 2002年度	2	1 ^G g ai/箱 +150 ^L ×3	4	7	0.24	0.20						
				14	0.25	0.23						
				19-21	0.38	0.33						
				28	0.23	0.13						
水稲 (玄米) 2002、 2003年度	2	1 ^G g ai/箱 +100 ^L ×3	4	7	0.28	0.22						
				14	0.40	0.38						
				21	0.40	0.34						
				28	0.16	0.13						
				35	0.03	0.03						
水稲 (玄米) 2009年度	1	6 ^G g ai/箱 +150 ^L ×3	4	7	0.32	0.30						
				14	0.36	0.34						
	28			0.29	0.29							
	7			1.01	0.94							
14	0.99	0.91										
28	0.46	0.45										
水稲 (玄米) 2009年度	1	6 ^G g ai/箱 +100 ^L ×3	4	7	0.24	0.24						
				14	0.27	0.25						
				21	0.13	0.12						
	7			0.36	0.34							
	14			0.12	0.12							
21	0.14	0.14										
水稲 (稲わら) 1998年度	2	1 ^G g ai/箱 +150 ^D ×3	4	7	0.30	0.21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.13	0.09
				14	0.13	0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.15	0.08*
				21	0.06	0.05*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.15	0.09*
水稲 (稲わら) 1999年度	2	1 ^G g ai/箱 +400 ^G +150 ^D ×2	4	7	1.11	0.74	<0.05	<0.05	0.06	0.05*	0.22	0.12
				14	1.08	0.57	<0.05	<0.05	0.08	0.06*	0.13	0.12
				21	0.32	0.15	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.17	0.10
水稲 (稲わら) 2001年度	2	1 ^G g ai/箱 +400 ^G ×3	4	7	0.98	0.59	<0.05	<0.05	<0.05	0.05*	<0.05	<0.05
				14	0.36	0.21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	0.28	0.15	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稲 (稲わら) 2001年度	2	1 ^G g ai/箱 +150 ^{SP} ×3	4	7	0.84	0.53						
				14	0.38	0.24						
				21	0.25	0.15						
				28	0.12	0.10						

作物名 (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)													
					ジノテフラン		MNG		UF		DN							
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値						
水稻 (稲わら) 2002年度	2	1 ^G g ai/箱 +150 ^L ×3	4	7	1.55	0.99	/	/	/	/	/	/						
				14	0.54	0.42												
				19-21	0.21	0.15												
				28	0.06	0.05												
水稻 (稲わら) 2002、 2003年度	2	1 ^G g ai/箱 +100 ^L ×3	4	7	3.10	1.75	/	/	/	/	/	/						
				14	0.47	0.38												
				21	0.52	0.36												
				28	0.20	0.14												
				35	0.07	0.06*												
水稻 (稲わら) 2009年度	1	6 ^G g ai/箱 +150 ^L ×3	4	7	3.47	3.18	/	/	/	/	/	/						
				14	0.51	0.49												
				28	0.12	0.12												
	1			7	4.24	3.93							/	/	/	/	/	/
				14	2.98	2.67												
				28	0.18	0.16												
水稻 (稲わら) 2009年度	1	6 ^G g ai/箱 +100 ^L ×3	4	7	1.45	1.36	/	/	/	/	/	/						
				14	1.10	0.93												
				21	0.17	0.14												
	1			7	3.98	3.23							/	/	/	/	/	/
				14	0.40	0.31												
				21	0.13	0.12												
水稻 (乾燥籾米) 2009年度	1	83 ^L ×3	3	7	0.83	0.82	/	/	/	/	/	/						
				14	1.04	1.00												
				21	0.58	0.56												
	1			7	0.82	0.81							/	/	/	/	/	/
				14	0.52	0.52												
				21	0.44	0.44												
	1			7	0.81	0.80							/	/	/	/	/	/
				14	0.94	0.94												
				21	0.58	0.56												
未成熟とう もろこし (種子) 2010年度	2	200 ^{SP} ×3	3	1	0.02	0.02	/	/	/	/	/	/						
				3	0.02	0.02												
				7	0.02	0.02												
				14	0.02	0.02												
とうもろこし (乾燥子実) 2010年度	1	200 ^{SP} ×3	3	1	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/						
				3	<0.01	<0.01												
				7	<0.01	<0.01												
				14	<0.01	<0.01												
	1			1	0.02	0.02							/	/	/	/	/	/
				3	0.02	0.02												
				7	0.02	0.02												
				14	<0.01	<0.01												
大豆 (乾燥子実) 2000年度	2	600 ^G + 250・300 ^{SP} ×2	3 ^a	7	0.008	0.006*	/	/	/	/	/	/						
				14	0.015	0.009*												
				21	0.014	0.009*												
				28	0.007	0.006*												
大豆 (乾燥子実) 2005年度	2	600 ^G + 100 ^L ×2	3 ^a	7	<0.02	<0.02	/	/	/	/	/	/						
				14	<0.02	<0.02												
				21	<0.02	<0.02												
				28	<0.02	<0.02												

作物名 (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)							
					ジノテフラン		MNG		UF		DN	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
大豆 (乾燥子実) 2005年度	2	600 ^G + 200 ^D ×2	3 ^a	7	<0.02	<0.02	/	/	/	/	/	/
				14	<0.02	<0.02	/	/	/	/	/	
				21	<0.02	<0.02	/	/	/	/	/	
				28	<0.02	<0.02	/	/	/	/	/	
あずき (乾燥子実) 2010、2011 年度	1	133 ^{SP} ×3	3	7	0.09	0.09	/	/	/	/	/	
				14	0.05	0.05	/	/	/	/		
				21	<0.01	<0.01	/	/	/	/		
	1	115 ^{SP} ×3	3	7	0.05	0.05	/	/	/	/	/	
				14	0.05	0.05	/	/	/	/		
				21	0.03	0.03	/	/	/	/		
ほれいしょ (塊茎) 2001年度	2	600 ^G + 300・400 ^{SP} ×2	3 ^a	7	0.03	0.02*	/	/	/	/	/	
				13-14	0.03	0.02*	/	/	/	/		
				28	0.02	0.02*	/	/	/	/		
				42	0.01	0.01*	/	/	/	/		
かんしょ (塊根) 2006年度	2	200・300 ^{SP}	1	3	<0.02	<0.02	/	/	/	/	/	
				7	<0.02	<0.02	/	/	/	/		
				14	<0.02	<0.02	/	/	/	/		
てんさい (根部) 2001年度	2	120 ^{SP} + 300・600 ^{SP} ×2	3 ^a	7	0.04	0.03	/	/	/	/	/	
				13-14	0.02	0.01*	/	/	/	/		
				21-22	0.02	0.02*	/	/	/	/		
さとうきび (茎) 2014年度	1	278 ^L ×3 + 900 ^G ×2	5	45	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	
				60	<0.01	<0.01	/	/	/	/		
				75	<0.01	<0.01	/	/	/	/		
	1	200 ^L ×3 + 900 ^G ×2	5	45	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	
				60	0.01	0.01	/	/	/	/		
				75	<0.01	<0.01	/	/	/	/		
1	174 ^L ×3 + 900 ^G ×2	5	45	0.07	0.07	/	/	/	/	/		
			60	0.04	0.04	/	/	/	/			
			75	0.02	0.02	/	/	/	/			
だいこん (根部) 1999年度	2	600 ^G	1	50	0.014	0.013	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				56-57	0.026	0.014	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				63-64	0.012	0.010	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				70	0.008	0.008	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (根部) 2001年度	2	600 ^G ×2 +400 ^{SP} ×2	4	7	0.12	0.09	/	/	/	/	/	
				14	0.07	0.05	/	/	/	/		
				21	0.08	0.06	/	/	/	/		
だいこん (根部) 2003年度	2	1,200 ^G 600 ^G ×2 300・400 ^{SP} ×2	5	7	0.12	0.06	/	/	/	/	/	
				14	0.08	0.07	/	/	/	/		
				21	0.08	0.06	/	/	/	/		
だいこん (葉部) 1999年度	2	600 ^G	1	50	0.065	0.052	<0.04	0.02*	<0.04	0.02*	<0.04	0.04*
				56-57	0.042	0.032	<0.04	0.03*	<0.04	<0.02	<0.04	0.03*
				63-64	0.039	0.026*	<0.04	0.02*	<0.04	<0.02	<0.04	0.03*
				70	0.03	0.028	<0.04	0.02*	<0.04	0.02*	<0.04	0.03*
だいこん (葉部) 2001年度	2	600 ^G ×2 +400 ^{SP} ×2	4	7	1.52	1.29	/	/	/	/	/	
				14	0.56	0.37	/	/	/	/		
				21	0.15	0.11	/	/	/	/		

作物名 (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)								
					ジノテフラン		MNG		UF		DN		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
だいこん (葉部) 2003年度	2	1,200 ^G 600 ^G ×2 300・400 ^{SP} ×2	5	7 14 21	4.19 1.85 0.94	2.96 1.16 0.48	/	/	/	/	/	/	/
かぶ (葉部) 2004年度	2	900 ^G +	3	3 7 14	2.89 1.21 0.33	2.30 0.82 0.20	/	/	/	/	/	/	/
かぶ (根部) 2004年度	2	150~200 ^{SP} × 2	3	3 7 14	0.15 0.10 0.08	0.12 0.08 0.06	/	/	/	/	/	/	/
クレソン (茎葉) 2008年度	1 1	100 ^{SP} ×3	3	3 7 14 3 7 14	0.9 0.5 <0.4 1.1 0.4 <0.4	0.9 0.5 <0.4 1.1 0.4 <0.4	/	/	/	/	/	/	/
はくさい (茎葉) 2000年度	2	0.03 ^G g ai/株 + 200~300 ^{SP} ×2	3	3 7 14 21	0.436 0.310 0.169 0.094	0.306 0.213 0.126 0.070	/	/	/	/	/	/	/
キャベツ (葉球) 1998年度	2	0.03 ^G g ai/株 +200 ^{SP} ×2	3	3 7 14	0.823 0.924 0.776	0.700 0.603 0.418	0.02 0.02 0.02	0.01 0.01 0.02*	0.08 0.08 0.06	0.05 0.05 0.05	0.09 0.11 0.12	0.06 0.07 0.09	
こまつな (茎葉) 2004年度	2	600 ^G + 150~200 ^{SP} × 2	3	3 7 14-15	3.24 3.87 2.05	2.03 2.18 1.08	/	/	/	/	/	/	/
みずな (茎葉) 2004年度	2	600 ^G 50~200 ^{SP} ×2	3	3 7 14	4.12 1.34 0.38	3.69 0.92 0.28	/	/	/	/	/	/	/
チンゲンサイ (茎葉) 2003年度	2	600 ^G + 150~300 ^{SP} × 2	3 3 3	3 7 14	3.94 2.94 1.73	2.76 1.60 0.87	/	/	/	/	/	/	/
ブロッコリー (花蕾) 2001年度	2	0.02 ^G g ai/株 +200 ^{SP} ×2	3	3 7 14 21	0.68 0.31 0.04 0.04	0.35 0.20 0.04 0.02	/	/	/	/	/	/	/
ブロッコリー (花蕾) 2001年度	2	2 ^{SP} g ai/トレイ + 150・200 ^{SP} ×2	3	3 7 14	0.87 0.41 0.07	0.51 0.30 0.06	/	/	/	/	/	/	/
わさび (花及び花茎) 2005年度	2	200 ^{SP} ×3	3	14 21 28	2.08 0.88 0.38	1.46 0.68 0.36	/	/	/	/	/	/	/
わさび (葉) 2005年度	2			14 21 28	2.02 1.55 1.40	1.14 0.87 0.74	/	/	/	/	/	/	/

作物名 (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)									
					ジノテフラン		MNG		UF		DN			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
わさび (根茎) 2005年度	2		3	14 21 28	0.4 0.2 0.2	0.2* 0.2* 0.2*	/	/	/	/	/	/	/	
畑わさび (根茎) 2012年度	1	486~1025・ 300 ^{SP a} ×3	3	3 7 14	0.72 0.37 0.22	0.70 0.36 0.22	/	/	/	/	/	/	/	
	1			3 7 14	1.54 1.21 0.51	1.54 1.20 0.51	/	/	/	/	/	/	/	
畑わさび (茎葉) 2012年度				1	3	3 7 14	4.95 3.33 2.45	4.78 3.33 2.42	/	/	/	/	/	/
			1	3 7 14		3.90 3.03 1.24	3.87 3.02 1.24	/	/	/	/	/	/	/
	畑わさび (花茎) 2012年度			1		3	3 7 14	19.0 11.6 4.14	18.9 11.5 4.12	/	/	/	/	/
1			3 7 14	3.90 2.67 2.21	3.90 2.64 2.20		/	/	/	/	/	/	/	
		なばな (茎葉) 2004年度	2	3	3 7 14		3.33 1.33 0.48	2.33 1.14 0.48	/	/	/	/	/	/
オータムボエム (茎葉) 2004年度	2	3 7 14	4.25 2.74 1.02		3.57 2.61 0.98	/	/	/	/	/	/	/		
しゅんぎく (茎葉) 2004年度	2	0.01~0.05 ^{SP} g ai/箱 +2 ^{SP} g ai/箱 ^{SP} +2,000 ^G +200 ^{SP} ×2	5 ^a		1 3 7 13	12.7 11.0 7.19 5.66	9.76 8.10 4.09 2.70	/	/	/	/	/	/	
レタス (茎葉) 2000年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 200・300 ^{SP} ×2	3	3 7 14 21	1.01 0.942 0.520 0.307	0.732 0.537 0.324 0.217	/	/	/	/	/	/	/	
レタス (茎葉) 2002年度	2	2 ^{SP} g ai/箱 +0.03 ^G g ai/株 + 200・202 ^{SP} ×2		4	3 7 14	2.61 1.51 1.37	2.00 1.35 0.99	/	/	/	/	/	/	
レタス (茎葉) 2008年度	1	0.15 ^G g ai/L(培土) +0.75 ^{WP} g ai/ トレイ +200 ^{SP} ×2			4	3 7 14	3.20 1.92 1.56	3.05 1.85 1.29	/	/	/	/	/	/
	1					3 7 14	2.17 1.17 0.34	1.85 0.94 0.27	/	/	/	/	/	/
食用ぎく (花部) 2005年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 100・200 ^{SP} ×2	3	7 14 21	2.0 0.2 0.2	1.6 0.2 0.2*	/	/	/	/	/	/	/	

作物名 (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)							
					ジノテフラン		MNG		UF		DN	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
すいぜんじな (茎葉) 2007年度	2	200 ^{SP} ×2	2	3	3.0	2.6	/	/	/	/	/	/
				7	0.8	0.8						
				14	<0.5	<0.5						
				21	<0.5	<0.5						
ふき (葉柄) 2007年度	2	200 ^{SP} ×2	2	7	0.70	0.61	/	/	/	/	/	/
				14	<0.40	<0.40						
				21	<0.40	<0.40						
ねぎ (茎葉) 2001年度	2	600 ^G ×2 +400 ^{SP} ×2	4	14	1.01	0.60	/	/	/	/	/	/
				21	0.69	0.39						
ねぎ (茎葉) 2005年度	2	2 ^{SP} g ai/トレイ +2,000 ^{SP} +900 ^G ×2	4	3	5.15	3.26	/	/	/	/	/	/
				7	8.37	4.07						
				14	4.53	2.71						
				21	4.53	2.85						
ねぎ (茎葉) 2005年度	2	600 ^G +2,000 ^{SP} +900 ^G ×2	4	3	5.09	2.59	/	/	/	/	/	/
				7	8.11	3.65						
				14	5.10	2.90						
				21	4.97	2.82						
にら (茎葉) 2006年度	2	2,000 ^{SP} +150・200 ^{SP} ×2	3	1	4.28	3.32	/	/	/	/	/	/
				3	5.24	3.59						
				7	3.73	2.50						
				14	2.47	2.07						
アスパラガス (若茎) 2006年度	2	800 ^{SP} ×3	3	1	0.13	0.10	/	/	/	/	/	/
				7	<0.01	<0.01						
				14	<0.01	<0.01						
				21	<0.01	<0.01						
わけぎ (茎葉) 2013年度	1	600 ^G +0.2 ^{SP} g ai/m ² +181 ^{SP} ×2	4	3	2.82	2.82	/	/	/	/	/	/
				7	1.92	1.88						
				14	1.54	1.53						
				21	1.72	1.71						
	1	600 ^G +0.2 ^{SP} g ai/m ² +158 ^{SP} ×2	4	3	3.16	3.04	/	/	/	/	/	/
				7	2.61	2.60						
				14	2.06	1.96						
				21	1.76	1.74						
らっきょう (鱗茎) 2002年度	2	400・600 ^{SP} ×3	3	1	0.27	0.20	/	/	/	/	/	/
				3	0.21	0.16						
				7	0.26	0.19						
				14	0.21	0.19						
にんじん (根部) 2003- 2004年度	2	900 ^G +340 ^{SP} +1,080~ 1,190 ^{SP} ×2	3	7	0.29	0.19	/	/	/	/	/	/
				14	0.35	0.23						
				21	0.24	0.15						
にんじん (根部) 2006年度	2	900 ^G +2,000 ^{SP} +200 ^{SP} ×2	4	7	0.38	0.26	/	/	/	/	/	/
				14	0.24	0.21						
				21	0.35	0.19						
				28	0.25	0.16						
セルリー (茎葉) 2002年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 300・400 ^{SP} ×2	3	14	1.83	1.22	/	/	/	/	/	/
				21	1.49	0.82						

作物名 (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)							
					ジノテフラン		MNG		UF		DN	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
せり (茎葉) 2004、 2006年度	2	150・200 ^{SP} ×3	3	7	1.7	0.44	/	/	/	/	/	/
				14	0.8	0.41	/	/	/	/	/	
				21	<0.5	0.26*	/	/	/	/	/	
せり (水耕栽培、 部位不明) 2007、 2008年度	1	150 ^{SP} ×3	3	3	0.6	0.6	/	/	/	/	/	/
				7	<0.4	<0.4	/	/	/	/	/	
				14	<0.4	<0.4	/	/	/	/	/	
トマト (果実) 1998年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 200・300 ^{SP} ×2	3	1	0.256	0.173	0.03	0.02*	0.02	0.01*	0.01	0.01*
				3	0.349	0.200	0.02	0.01*	0.01	0.01*	0.01	0.01*
				7	0.252	0.159	0.03	0.01*	0.01	0.01*	0.01	0.01*
ピーマン (果実) 2000年度	2	0.02 ^G g ai/株 +200 ^{SP} ×2	3	1	1.18	0.763	/	/	/	/	/	/
				3	1.09	0.576	/	/	/	/	/	
				7	0.851	0.549	/	/	/	/	/	
ピーマン (果実) 2002年度	2	0.02 ^G g ai/株 ×3	3	1	0.08	0.07	/	/	/	/	/	/
				3	0.10	0.08	/	/	/	/	/	
				7	0.09	0.07	/	/	/	/	/	
なす (果実) 1998年度	2	0.02 ^G g ai/株 +250 ^{SP} ×2	3	1	0.529	0.343	<0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01	<0.01
				3	0.497	0.305	<0.01	<0.01	0.02	0.01*	<0.01	<0.01
				7	0.400	0.213	<0.01	<0.01	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
なす (果実) 2002年度	2	0.02 ^G g ai/株 ×3	3	1	0.06	0.05	/	/	/	/	/	/
				3	0.07	0.05	/	/	/	/	/	
				7	0.08	0.06	/	/	/	/	/	
ししとう (果実) 2003、 2004年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 150・250 ^{SP} ×2	3	1	1.47	1.33	/	/	/	/	/	/
				3	1.53	1.33	/	/	/	/	/	
				7	0.77	0.65	/	/	/	/	/	
とうがらし (葉) (茎葉) 2008年度	2	0.01 ^G g ai/株	1	30	2.3	1.51	/	/	/	/	/	/
				45	1.3	0.74	/	/	/	/	/	
				60	0.63	0.36	/	/	/	/	/	
とうがらし (葉) (茎葉) 2008年度	2	0.01 ^G g ai/株 + 300 ^{SP} ×2	3	7 ^a	10.2	9.8	/	/	/	/	/	/
				14	3.6	3.6	/	/	/	/	/	
				/	/	/	/	/	/	/	/	
食用ほおずき (果実) 2006年度	2	133・160 ^{SP} ×2	2	3	<0.40	<0.40	/	/	/	/	/	/
				7	<0.40	<0.40	/	/	/	/	/	
				14	<0.40	<0.40	/	/	/	/	/	
きゅうり (果実) 1998年度	2	0.02 ^G g ai/株 +200 ^{SP} ×2	3	1	0.51	0.42	<0.01	<0.01	0.05	0.03	0.02	0.01*
				3	0.53	0.45	<0.01	<0.01	0.04	0.03	0.03	0.02
				7	0.50	0.39	<0.01	<0.01	0.07	0.05	0.03	0.02
きゅうり (果実) 2001年度	2	0.02 ^G g ai/株× 2 + 200・250 ^{SP} ×2	4	1	0.60	0.47	/	/	/	/	/	/
				3	0.66	0.46	/	/	/	/	/	
				7	0.40	0.23	/	/	/	/	/	

作物名 (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)							
					ジノテフラン		MNG		UF		DN	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
かぼちゃ (果実) 2006年度	2	0.02 ^G g ai/株 +200 ^{SP} ×2	3	1	0.13	0.08	/	/	/	/	/	/
				7	0.07	0.04*						
				14	0.11	0.06*						
				21	0.09	0.04*						
すいか (果実) 2001年度	2	0.05 ^G g ai/株 +0.02 ^G g ai/株 +200・250 ^{SP} ×2	4	7	0.12	0.08	/	/	/	/	/	/
				14	0.16	0.11						
				21	0.20	0.15						
				28	0.17	0.12						
メロン (果実) 1999年度	2	0.02 ^G g ai/株	1	80	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				85-87	0.021	0.013*	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				92-94	0.030	0.016*	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				99	0.022	0.020	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
メロン (果実) 2002、 2003年度	2	0.02 ^G g ai/株 +500 ^{SP} ×2	3	3	0.28	0.13	/	/	/	/	/	/
				14	0.32	0.20						
				28	0.49	0.34						
				42	0.35	0.26						
まくわうり (果実) 2009年度	2	300 ^{SP}	1	3	0.07	0.07	/	/	/	/	/	/
				7	0.11	0.11						
				14	0.19	0.19						
				21	0.14	0.14						
				28	0.07	0.07						
35	0.03	0.03										
まくわうり (果実) 2009年度	2	300 ^{SP} ×2	1	3	0.23	0.22	/	/	/	/	/	/
				7	0.28	0.28						
				14	0.39	0.38						
				21	0.40	0.40						
				28	0.31	0.30						
35	0.03	0.03										
きゅうり (葉) 2006年度	2	133・160 ^{SP} ×2	2	3	4.04	2.57	/	/	/	/	/	/
				7	1.13	0.68						
				14	0.28	0.24*						
きゅうり (花) 2006年度	2	133・160 ^{SP} ×2	2	3	2.85	2.60	/	/	/	/	/	/
				7	1.16	1.00						
				14	0.32	0.31						
にがうり (果実) 2005年度	2	0.05 ^G g ai/トレイ +0.02 ^G g ai/株 +200・250 ^{SP} ×2	2	1	0.69	0.54	/	/	/	/	/	/
				3	0.34	0.34						
				7	0.39	0.26						
				14	0.19	0.10*						
ほうれんそう (茎葉) 2004年度	2	900 ^G + 150・250 ^{SP} ×2	3	3	9.43	7.70	/	/	/	/	/	/
				7	4.77	3.04						
				14	3.29	1.72						
オクラ (果実) 2005年度	2	900 ^G + 180~300 ^{SP} × 2	3	1	0.57	0.51	/	/	/	/	/	/
				3	0.33	0.33						
				7	0.17	0.15						
				14	0.10	0.06						
しょうが (塊茎) 2005年度	2	900 ^G + 200 ^{SP} ×2	3	1	0.17	0.17	/	/	/	/	/	/
				3	0.18	0.18						
				7	0.16	0.16						
				14	0.14	0.14						

作物名 (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)							
					ジノテフラン		MNG		UF		DN	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
さやえんどう (さや) 2004年度	2	0.06 ^{SP} g ai/株 +900 ^G ×2 +200・300 ^{SP} ×2	5 ^a	1	2.35	1.74						
				3	2.54	1.82						
				7	1.90	1.38						
				14	1.11	0.89						
さやいんげん (さや) 2006年度	2	900 ^G + 150・200 ^{SP} ×2	3	1	0.83	0.82						
				3	0.63	0.63						
				7	0.52	0.52						
				14	0.40	0.40						
えだまめ (さや) 2000年度	2	600 ^G +200・220 ^{SP} ×2	3 ^a	7	0.704	0.508						
				14	0.537	0.356						
				21	0.502	0.300						
				28	0.133	0.108						
えだまめ (さや) 2005年度	2	600 ^G +200 ^D ×2	3 ^a	7	0.33	0.23						
				14	0.26	0.19						
				21	0.14	0.11						
くわい (塊茎) 2003年度	2	300 ^G ×3	3	30	0.06	0.04						
				60	0.03	0.02*						
				90	<0.02	<0.02						
食用 カーネーション (花) 2006年度	2	100 ^{SP} ×2	2	3	5.48	5.44						
				7	1.39	1.06						
				14	<0.40	<0.40						
食用トレニア (花) 2006年度	2	100・133 ^{SP} ×2	2	3	4.16	4.04						
				7	1.63	1.51						
				14	0.68	0.58						
食用パンジー (花き全体) 2006年度	2	100 ^{SP} ×2	2	7	2.5	2.1						
				14	1.0	0.8						
食用ミニバラ (花き全体) 2006年度	2	133 ^{SP} ×2	2	3	1.07	0.94						
				7	0.61	0.50*						
				14	<0.40	<0.40						
食用金魚草 (花き全体) 2009年度	1	133 ^{SP} ×2	2	3	7.25	7.22						
				7	3.29	3.25						
				14	0.97	0.96						
	3			2.78	2.76							
	7			0.93	0.92							
14	0.29	0.29										
はっか (茎葉) 2006年度	2	113・120 ^{SP} ×2	2	3	3.39	3.22						
				7	0.97	0.84						
				14	<0.40	<0.40						
しそ (茎葉) 2006年度	2	133 ^{SP} ×2	2	3	14.7	12.0						
				7	6.24	5.2						
				14	1.69	1.20						
				21	0.47	0.38						
しそ (花穂) 2006年度	2	133 ^{SP} ×2	2	3	4.39	3.93						
				7	1.57	1.44						
				14	<0.40	<0.40						

作物名 (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)								
					ジノテフラン		MNG		UF		DN		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
しそ (葉) 2011・2012 年度	1	0.02 ^G g ai/株 +133 ^{SP} ×2	3	3	15	15	/	/	/	/	/	/	
				7	8.3	8.2	/	/	/	/	/	/	
	14			2.6	2.6	/	/	/	/	/	/		
	21			1.3	1.3	/	/	/	/	/	/		
	1			3	13	13	/	/	/	/	/	/	
				7	8.7	8.7	/	/	/	/	/	/	
				14	4.3	4.2	/	/	/	/	/	/	
				21	3.4	3.4	/	/	/	/	/	/	
えごま (葉) 2007年度	2	133 ^{SP} ×2	2	3	15.6	13.9	/	/	/	/	/	/	
				7	9.4	8.0	/	/	/	/	/	/	
				14	1.7	1.6	/	/	/	/	/	/	
なんてん (葉) 2013年度	1	200 ^{SP} ×2	2	7	12.9	12.6	/	/	/	/	/	/	
				14	2.73	2.72	/	/	/	/	/	/	
	21			2.04	1.98	/	/	/	/	/	/	/	
	1			7	17.1	16.9	/	/	/	/	/	/	/
				14	8.12	8.06	/	/	/	/	/	/	
				21	6.88	6.84	/	/	/	/	/	/	
バジル (茎葉) 2006、 2007年度	2	167・200 ^{SP} ×2	2	3	5.56	5.18	/	/	/	/	/	/	
				7	3.17	2.08	/	/	/	/	/	/	
				14	0.63	0.6*	/	/	/	/	/	/	
みかん (果肉) 2000年度	2	800 ^{SP} ×2	2	7-8	0.184	0.138	/	/	/	/	/	/	
				14	0.221	0.174	/	/	/	/	/	/	
				28	0.588	0.475	/	/	/	/	/	/	
				42	0.487	0.338	/	/	/	/	/	/	
				49-56	0.497	0.373	/	/	/	/	/	/	
みかん (果肉) 2006年度	2	800・1,320 ^{SP} ×3	3	1	0.34	0.26	/	/	/	/	/	/	
				7	0.52	0.31	/	/	/	/	/	/	
				21	0.78	0.60	/	/	/	/	/	/	
				28	0.79	0.58	/	/	/	/	/	/	
				42	0.65	0.56	/	/	/	/	/	/	
	56	0.52	0.47	/	/	/	/	/	/				
みかん (果皮) 2000年度	2	800 ^{SP} ×2	2	7-8	3.47	2.54	/	/	/	/	/	/	
				14	3.49	2.36	/	/	/	/	/	/	
				28	1.51	1.25	/	/	/	/	/	/	
				42	0.85	0.61	/	/	/	/	/	/	
				49-56	0.87	0.48	/	/	/	/	/	/	
みかん (果皮) 2006年度	2	800・1,320 ^{SP} ×3	3	1	5.97	4.81	/	/	/	/	/	/	
				7	6.02	3.68	/	/	/	/	/	/	
				21	2.32	2.14	/	/	/	/	/	/	
				28	1.82	1.40	/	/	/	/	/	/	
				42	0.79	0.64	/	/	/	/	/	/	
	56	0.44	0.45	/	/	/	/	/	/				
なつみかん (果肉) 1998年度	2	1,000 ^{SP} ×2	2	7	0.021	0.010	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				14	0.035	0.018	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				21	0.033	0.016	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
なつみかん (果皮) 1998年度	2			2	7	1.00	0.78	<0.04	0.03*	<0.04	0.03*	0.05	0.03*
			14		1.36	1.01	<0.04	0.03*	<0.04	0.03*	<0.04	0.03*	
			21		0.98	0.68	<0.04	0.03*	<0.04	0.03*	<0.04	0.03*	

作物名 (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)							
					ジノテフラン		MNG		UF		DN	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん (果実全体) 1998年度	2		2	7	0.24	0.21	<0.04	0.03*	<0.04	0.03*	<0.04	0.03*
				14	0.50	0.32	<0.04	0.03*	<0.04	0.03*	<0.04	0.03*
				21	0.24	0.19	<0.04	0.03*	<0.04	0.03*	<0.04	0.03*
なつみかん (果実全体) 2006年度	2	1,660~2,500 ・1,000 ^{SP}	2	1	1.21	0.99	/	/	/	/	/	/
				7	1.3	0.98	/	/	/	/	/	/
				14	1.98	1.50	/	/	/	/	/	/
				21	1.50	1.13	/	/	/	/	/	/
				28	1.51	1.24	/	/	/	/	/	/
すだち (果実) 1998年度	1	1,000 ^{SP} ×2	2	7	1.12	1.04	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02
				14	0.80	0.76	0.01	0.01	0.01	0.01	0.03	0.03
				21	0.58	0.54	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02
すだち (果実) 2006年度	1	1,000・ 1,200 ^{SP} ×3	3	1	4.67	4.66	/	/	/	/	/	/
				7	3.60	3.59	/	/	/	/	/	/
				14	1.42	1.39	/	/	/	/	/	/
				21	1.55	1.50	/	/	/	/	/	/
				28	0.36	0.36	/	/	/	/	/	/
かぼす (果実) 1998年度	1	1,500 ^{SP} ×2	2	7	0.84	0.83	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.03	0.02
				14	0.56	0.54	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				21	0.59	0.58	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02
かぼす (果実) 2006年度	1	1,000・ 1,200 ^{SP} ×3	3	1	0.41	0.40	/	/	/	/	/	/
				7	0.48	0.46	/	/	/	/	/	/
				14	0.77	0.77	/	/	/	/	/	/
				21	0.62	0.60	/	/	/	/	/	/
				28	0.40	0.38	/	/	/	/	/	/
りんご (果実) 1998年度	2	1,000・1,200 ^{SP} ×2	2	7	0.279	0.219	<0.01	<0.01	0.03	0.02*	0.02	0.01*
				14	0.202	0.167	<0.01	<0.01	0.03	0.02*	0.01	0.01*
				21	0.187	0.144	<0.01	<0.01	0.02	0.02*	0.01	0.01*
りんご (果実) 2006年度	2	1,000・1,200 ^{WP} ×3	3	1	0.63	0.62	/	/	/	/	/	/
				3	0.52	0.52	/	/	/	/	/	/
				7	0.50	0.48	/	/	/	/	/	/
				14	0.50	0.50	/	/	/	/	/	/
				21	0.48	0.48	/	/	/	/	/	/
なし (果実) 1999年度	2	800~1,000 ^{SP} ×2	2	7	0.748	0.572	0.04	0.03	0.01	0.01*	0.04	0.02*
				14	0.603	0.402	0.05	0.03	0.01	0.01*	0.03	0.02*
				21	0.444	0.391	0.07	0.05	0.02	0.02*	0.05	0.03
				28	0.397	0.315	0.07	0.05	0.01	0.01*	0.02	0.02*
びわ (果肉) 2007年度	2	400 ^{SP} ×2	2	1	0.26	0.16	/	/	/	/	/	/
				3	0.19	0.18	/	/	/	/	/	/
				7	0.18	0.16	/	/	/	/	/	/
				14	0.36	0.23	/	/	/	/	/	/
				21	0.34	0.25	/	/	/	/	/	/
もも (果肉) 1999年度	2	400・450 ^{SP} ×2	2	7	0.477	0.301	0.01	0.01*	0.03	0.02	<0.01	<0.01
				14	0.368	0.239	0.01	0.01*	0.04	0.03	<0.01	<0.01
				20-21	0.305	0.188	0.01	0.01*	0.03	0.02*	<0.01	<0.01
				26-27	0.169	0.097	0.01	0.01*	0.02	0.01*	<0.01	<0.01
もも (果皮) 1999年度	2	400・450 ^{SP} ×2	2	7	1.92	1.47	<0.04	0.03*	0.10	0.06	0.15	0.08
				14	1.22	0.90	<0.04	0.03*	0.10	0.06	0.14	0.07
				20-21	0.80	0.50	<0.04	0.03*	0.06	0.04*	0.09	0.05*
				26-27	0.33	0.24	<0.04	0.03*	<0.04	0.03*	<0.04	0.03*

作物名 (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)								
					ジノテフラン		MNG		UF		DN		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
ネクタリン (果実) 2003年度	2	270・700 ^{SP} ×3	3	1	0.94	0.80	/	/	/	/	/	/	
				3	0.87	0.76							
				7	0.60	0.42							
				14	0.46	0.39							
				21	0.45	0.36							
すもも (果実) 2004年度	2	2,000 ^{SP} + 400・500 ^{SP} ×3	4 ^a	1	0.22	0.16	/	/	/	/	/	/	
				3	0.18	0.14							
				7	0.18	0.18							
				21	0.17	0.14							
うめ (果実) 1999年度	2	400 ^{SP} ×2	2	7	1.97	1.44	0.08	0.06	0.32	0.12	0.13	0.06	
				14	1.00	0.842	0.14	0.08	0.23	0.14	0.10	0.07	
				21	0.804	0.734	0.17	0.10	0.22	0.15	0.10	0.06	
うめ (果実) 2006年度	2	300・480 ^{SP} ×3	3	1	1.30	0.96	/	/	/	/	/	/	
				7	0.47	0.39							
				14	0.92	0.65							
				21	0.50	0.34							
おうとう (果実) 2002年度	2	800・1000 ^{SP} ×2	2	7	1.55	1.08	/	/	/	/	/	/	
				14	2.72	1.86							
				21	2.78	1.81							
				28	0.84	0.73							
いちご (果実) 1999年度	2	0.01 g ai/株	1	121	0.686	0.560	/	/	/	/	/	/	
				128-130	0.582	0.274							
				135-137	0.427	0.205							
				144	0.036	0.033							
いちご (果実) 1999年度	2	0.01 ^g g ai/株 + 200・201 ^{SP} ×2	3 ^a	1	2.28	1.76	0.01	0.01	0.07	0.06	0.02	0.02	
				3	2.42	1.76	0.02	0.02	0.10	0.09	0.03	0.02	
				7	2.12	1.48	0.02	0.02	0.12	0.11	0.03	0.02	
ぶどう (果実) 1999年度	2	560~800 ^{SP} ×2	2	7	3.52	2.66	0.02	0.02*	0.08	0.05	0.05	0.03	
				14	3.22	2.72	0.03	0.02*	0.09	0.06	0.04	0.03	
				21	2.40	1.94	0.03	0.03	0.10	0.06	0.05	0.03	
				28	2.42	1.99	0.03	0.03	0.12	0.08	0.05	0.03	
ぶどう (果実) 2006年度	2	800・1,000 ^{SP} ×3	3	1	6.3	3.19	/	/	/	/	/	/	
				7	6.69	3.68							
				14	7.9	4.02							
				21	5.87	3.24							
		28	6.57	3.44									
	1	8 ^{SP} g ai/樹	1	30	0.07	0.07	/	/	/	/	/	/	/
				37	0.03	0.02							
				44	0.04	0.04							
30				0.06	0.06								
1	8 ^{SP} g ai/樹	1	37	0.01	0.01	/	/	/	/	/	/	/	
			44	0.02	0.02								
ぶどう (果実) 2010年度	1	8 ^{SP} g ai/樹 +606・600 ^{SP} × 2	3	1	1.42	1.37	/	/	/	/	/	/	
				3	1.83	1.70							
				7	1.49	1.39							
				14	1.03	0.70							
				28	1.03	0.99							
				35	0.90	0.81							
45	1.47	1.33											

作物名 (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)									
					ジノテフラン		MNG		UF		DN			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
	1			1	1.18	0.99								
				3	0.93	0.86								
				7	1.25	1.07								
				14	0.91	0.80								
				28	1.00	0.94								
				35	0.85	0.81								
				45	0.82	0.74								
かき (果実) 2001年度	2	600・626 ^{SP} ×2	2	7	0.63	0.50								
				14	0.72	0.42								
				20-21	0.54	0.42								
かき (果実) 2008年度	1	8 ^{SP} g ai/樹 +400 ^{SP} ×3	4	1	0.28	0.26								
				3	0.23	0.22								
				7	0.22	0.21								
				14	0.23	0.18								
	1			1	0.33	0.29								
				3	0.21	0.21								
				7	0.24	0.22								
				14	0.23	0.19								
キウイフルー ツ (果肉) 2006年度	2	600・1,000 ^{SP} ×3	3	1	0.12	0.10								
				7	0.11	0.10								
				14	0.20	0.13								
				21	0.20	0.15								
				28	0.14	0.12								
マンゴー (果実) 2005年度	2	200・320 ^{SP} ×3	3	1	0.35	0.33								
				3	0.11	0.10								
				7	0.17	0.15								
あけび (果実) 2006、 2007年度	2	500 ^{SP} ×2	2	14	0.09	0.06								
				21	0.05	0.05*								
				28	<0.05	<0.05								
オリーブ (果実) 2013年度	1	200 ^{SP}	1	14	0.74	0.72								
				21	1.13	1.08								
				28	0.75	0.72								
	1	571 ^{SP}	1	14	0.46	0.46								
				21	0.82	0.82								
				28	0.62	0.60								
オリーブ (果実) 2013年度	1	200 ^{SP}	2	1	1.75	1.74								
				7	1.72	1.66								
				14	1.61	1.58								
				21	1.48	1.46								
	1	571 ^{SP}	2	1	1.82	1.78								
				7	0.74	0.74								
				14	1.18	1.18								
				21	1.06	1.04								
茶 (荒茶) 1999年度	2	200 ^{SP} ×2	2	7	19.7	13.9								
				14	5.10	4.81								
				21	1.64	1.10								

作物名 (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)							
					ジノテフラン		MNG		UF		DN	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (荒茶) 2004年度	2	1,200 ^G ×2	2	7	0.42	0.28						
				14	1.37	0.81						
				28	3.26	2.16						
				56	3.07	1.93						
いね科牧草 (茎葉) 2007年度	3	150 ^{SP} ×3	3	7	0.31	0.20						
				21	0.04	0.03						

- 注) G: 粒剤、D: 粉剤、SP: 水溶剤、L: 液剤、WP: 水和剤、SC: フロアブル剤、SL: ソル剤
- ・農薬の使用回数又は使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、回数又は PHI に * を付した。
 - ・一部に検出限界未満 (<0.005、<0.01、<0.02、<0.04 及び <0.05) を含むデータの平均値は 0.005、0.01、0.02、0.04 及び 0.05 として計算し、* を付した。
 - ・異なる検出限界値を含み、全て検出限界未満の場合、最高値には大きい方の検出限界値を、平均値には異なる検出限界値の平均を計算し、< を付した。

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					ジノテフラン		UF		DN	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
クラン ベリー 2008年	1	20%水和剤 527~645倍希釈 51.4~65.5 L/10a	2	6	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	6	0.05	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	7	0.05	0.05	<0.01	<0.01	0.01	0.01*
	1		2	6	0.06	0.06	<0.01	<0.01	0.02	0.02
	1		2	6	0.06	0.05	<0.01	<0.01	0.01	0.01*

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界未満を検出したものとして計算し、*印を付した。

<別紙5：畜産物残留試験成績>

①泌乳牛一乳汁及び組織中の残留値 (µg/g)

試料	試料採取日	5 mg/kg 飼料 ¹⁾ (予想飼料負荷量)				15 mg/kg 飼料 ¹⁾ (3倍量)				50 mg/kg 飼料 ¹⁾ (10倍量)			
		ジノテフラン	代謝物DN	代謝物UF	合計	ジノテフラン	代謝物DN	代謝物UF	合計	ジノテフラン	代謝物DN	代謝物UF	合計
乳汁	投与1日午前	ND	0.013	ND	0.015	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	ND	ND	ND	ND
	投与1日午後	<LOQ	ND	0.010	0.016	<LOQ	<LOQ	ND	0.026	0.038	<LOQ	0.082	0.121
	投与4日	ND	<LOQ	0.018	0.027	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.043	0.052	<LOQ	0.191	0.211
	投与7日	ND	ND	0.018	0.022	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.045	0.060	<LOQ	0.165	0.185
	投与14日	ND	ND	0.017	0.021	0.011	ND	ND	0.058	0.071	<LOQ	0.163	0.184
	投与21日	ND	<LOQ	0.017	0.029	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.056	0.076	<LOQ	0.189	0.211
	投与28日	ND	ND	0.019	0.023	ND	<LOQ	<LOQ	0.065	0.071	<LOQ	0.182	0.200
	投与29~31日	ND	ND	0.016	0.020	ND	ND	ND	0.065	0.069	<LOQ	0.168	0.175
	投与14日	ND	<LOQ	0.025	0.032	0.012	ND	ND	0.093	0.107	<LOQ	0.261	0.292
	投与28日	ND	ND	0.015	0.019	ND	ND	ND	0.036	0.040	<LOQ	0.201	0.220
クリーム	投与14日	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	0.020	0.029	<LOQ	0.068	0.080	
	投与28日	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	0.023	0.035	<LOQ	0.062	0.079	
肝臓	と殺時	ND	ND	0.016	0.020	ND	<LOQ	0.043	0.047	ND	0.023	0.187	0.205
	と殺時	ND	<LOQ	0.012	0.016	ND	<LOQ	0.051	0.063	ND	0.039	0.290	0.331
腎臓	と殺時	ND	ND	0.013	0.017	ND	<LOQ	0.040	0.052	ND	0.023	0.192	0.216
	と殺時	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	0.042	0.046	ND	<LOQ	0.131	0.143
脂肪	皮下	ND	<LOQ	ND	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	0.052	0.064
	腹腔内	ND	<LOQ	ND	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	0.052	0.064

ND：検出限界 (0.002 µg/g) 未満、<LOQ：定量限界 (0.005 µg/g) 未満、^{a)}：胸部及び大腿部
^{b)}：ジノテフラン並びに代謝物DN及びUFの合量

②産卵鶏一卵及び組織中の残留値 (µg/g)

試料	試料採取日	ジノテフラン		
		1 mg/kg 飼料 (予想飼料負荷量)	3 mg/kg 飼料 (3 倍量)	20 mg/kg 飼料 (20 倍量)
卵	投与前日	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	投与 1 日	<LOQ	<LOQ	0.012~0.021
	投与 3 日	<LOQ	<LOQ	0.013~0.021
	投与 5 日	<LOQ	<LOQ	0.009~0.017
	投与 7 日	<LOQ	<LOQ	0.006~0.013
	投与 14 日	<LOQ	<LOQ	0.017~0.025
	投与 21 日	<LOQ	<LOQ	0.015~0.019
	投与 28 日	<LOQ	<LOQ	0.013~0.019
筋肉 ^a	投与 28 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脂肪 ^b	投与 28 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ
肝臓	投与 28 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ
腎臓	投与 28 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ

<LOQ : 定量限界 (0.005 µg/g) 未満、a : 胸部及び大腿部、b : 腹腔

<別紙6：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 (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)
米	0.94	164.2	154.35	85.7	80.56	105.3	98.98	180.2	169.39
とうもろこし	0.02	4.7	0.09	5.4	0.11	6.0	0.12	4.3	0.09
大豆	0.009	39.0	0.35	20.4	0.18	31.3	0.28	46.1	0.41
小豆類	0.09	2.4	0.22	0.8	0.07	0.8	0.07	3.9	0.35
ばれいしょ	0.02	38.4	0.77	34.0	0.68	41.9	0.84	35.1	0.70
てんさい	0.03	32.5	0.98	27.7	0.83	41.1	1.23	33.2	1.00
さとうきび	0.07	98.2	6.87	83.6	5.85	124.1	8.69	100.2	7.01
だいこん類(根)	0.09	33.0	2.97	11.4	1.03	20.6	1.85	45.7	4.11
だいこん類(葉)	2.96	1.7	5.03	0.6	1.78	3.1	9.18	2.8	8.29
かぶ類の根	0.12	2.8	0.34	0.8	0.10	0.1	0.01	5.0	0.60
かぶ類の葉	2.30	0.3	0.69	0.1	0.23	0.1	0.23	0.6	1.38
クレソン	1.1	0.1	0.11	0.1	0.11	0.1	0.11	0.1	0.11
はくさい	0.306	17.7	5.42	5.1	1.56	16.6	5.08	21.6	6.61
キャベツ	0.700	24.1	16.87	11.6	8.12	19.0	13.30	23.8	16.66
こまつな	2.18	5.0	10.90	1.8	3.92	6.4	13.95	6.4	13.95
きょうな	3.69	2.2	8.12	0.4	1.48	1.4	5.17	2.7	9.96
チンゲンサイ	2.76	1.8	4.97	0.7	1.93	1.8	4.97	1.9	5.24
ブロッコリー	0.51	5.2	2.65	3.3	1.68	5.5	2.81	5.7	2.91
その他のあぶら な科野菜	4.78	3.4	16.25	0.6	2.87	0.8	3.82	4.8	22.94
レタス	3.05	9.6	19.20	4.4	8.80	11.4	22.80	9.2	18.40
その他のきく科 野菜	2.6	1.5	3.90	0.1	0.26	0.6	1.56	2.6	6.76
ねぎ	4.07	9.4	38.26	3.7	15.06	6.8	27.68	10.7	43.55
にら	3.59	2.0	7.18	0.9	3.23	1.8	6.46	2.1	7.54
アスパラガス	0.10	1.7	0.17	0.7	0.07	1.0	0.10	2.5	0.25
わけぎ	3.04	0.2	0.61	0.1	0.30	0.1	0.30	0.2	0.61
その他のゆり科 野菜	0.20	0.6	0.12	0.1	0.02	0.2	0.04	1.2	0.24
にんじん	0.26	18.8	4.89	14.1	3.67	22.5	5.85	18.7	4.86
セロリ	1.22	1.2	1.46	0.6	0.73	0.3	0.37	1.2	1.46

その他のせり科 野菜	0.8	0.2	0.16	0.1	0.08	0.3	0.24	0.3	0.24
トマト	0.200	32.1	6.42	19.0	3.80	32.0	6.40	36.6	7.32
ピーマン	0.763	4.8	3.66	2.2	1.68	7.6	5.80	4.9	3.74
なす	0.343	12.0	4.12	2.1	0.72	10.0	3.43	17.1	5.87
その他のなす科 野菜	3.6	1.1	3.96	0.1	0.36	1.2	4.32	1.2	4.32
きゅうり	0.47	20.7	9.73	9.6	4.51	14.2	6.67	25.6	12.03
かぼちゃ	0.08	9.3	0.74	3.7	0.30	7.9	0.63	13.0	1.04
すいか	0.15	7.6	1.14	5.5	0.83	14.4	2.16	11.3	1.70
メロン類	0.34	3.5	1.19	2.7	0.92	4.4	1.50	4.2	1.43
まくわうり	0.40	0.2	0.08	0.1	0.04	0.1	0.04	0.5	0.20
その他のうり科 野菜	2.60	2.7	7.02	1.2	3.12	0.6	1.56	3.4	8.84
ほうれんそう	7.70	12.8	98.56	5.9	45.43	14.2	109.34	17.4	133.98
オクラ	0.51	1.4	0.71	1.1	0.56	1.4	0.71	1.7	0.87
しょうが	0.18	1.5	0.27	0.3	0.05	1.1	0.20	1.7	0.31
未成熟いんげん	0.82	2.4	1.97	1.1	0.90	0.1	0.08	3.2	2.62
えだまめ	0.508	1.7	0.86	1.0	0.51	0.6	0.30	2.7	1.37
その他の野菜	13.9	13.4	186.26	6.3	87.57	10.1	140.39	14.1	195.99
みかん	0.60	17.8	10.68	16.4	9.84	0.6	0.36	26.2	15.72
なつみかんの果皮	1.01	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10
なつみかんの果 実全体	1.50	1.3	1.95	0.7	1.05	4.8	7.20	2.1	3.15
その他のかんき つ類果実	4.66	5.9	27.49	2.7	12.58	2.5	11.65	9.5	44.27
りんご	0.62	24.2	15.00	30.9	19.16	18.8	11.66	32.4	20.09
日本なし	0.572	6.4	3.66	3.4	1.94	9.1	5.21	7.8	4.46
びわ	0.25	0.5	0.13	0.3	0.08	1.9	0.48	0.4	0.10
もも	0.301	3.4	1.02	3.7	1.11	5.3	1.60	4.4	1.32
ネクタリン	0.80	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08
すもも	0.18	1.1	0.20	0.7	0.13	0.6	0.11	1.1	0.20
うめ	1.44	1.4	2.02	0.3	0.43	0.6	0.86	1.8	2.59
おうとう	1.86	0.4	0.74	0.7	1.30	0.1	0.19	0.3	0.56
いちご	0.560	5.4	3.02	7.8	4.37	5.2	2.91	5.9	3.30
ぶどう	4.02	8.7	34.97	8.2	32.96	20.2	81.20	9.0	36.18
かき	0.50	9.9	4.95	1.7	0.85	3.9	1.95	18.2	9.10

キウイ	0.15	2.2	0.33	1.4	0.21	2.3	0.35	2.9	0.44
マンゴー	0.33	0.3	0.10	0.3	0.10	0.1	0.03	0.3	0.10
その他の果実	1.78	1.2	2.14	0.4	0.71	0.9	1.60	1.7	3.03
茶	13.9	6.6	91.74	1.0	13.90	3.7	51.43	9.4	130.66
その他のスパイス	4.81	0.1	0.48	0.1	0.48	0.1	0.48	0.2	0.96
その他のハーブ	18.9	0.9	17.01	0.3	5.67	0.1	1.89	1.4	26.46
合計			868		408		713		1,050

注)・畜産物については、予想飼料負荷量においていずれも定量限界未満であったことから、摂取量の計算に含めていない。

- ・残留値は、登録又は申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均値のうち、ジノテフランの最大値を用いた(参照 別紙3)。
- ・注:平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照 170)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・摂取量:残留値並びに農産物残留量から求めたジノテフランの推定摂取量(μg/人/日)
- ・かんしょ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。
- ・しゅんぎく及びさやえんどうについては、農薬の使用回数が登録された使用回数と異なるため、摂取量の計算には用いなかった。
- ・『きょうな』については、みずなの残留値を用いた。
- ・『その他のアブラナ科野菜』については、わさび(根茎)、畑わさび(茎葉)、なばな及びオクタムポエムのうち、残留値の高い畑わさび(茎葉)の値を用いた。
- ・『その他のきく科野菜』については、食用ぎく、すいぜんじな及びふきのうち、残留値の高いすいぜんじなの値を用いた。
- ・『その他のゆり科野菜』については、らっきょうの残留値を用いた。
- ・『その他のせり科野菜』については、せりの残留値を用いた。
- ・『その他のなす科野菜』については、ししとう、とうがらし(葉)及び食用ほおずきのうち、残留値の高いとうがらし(葉)の値を用いた。
- ・『その他のうり科野菜』については、きゅうり(葉)、きゅうり(花)及びにがりのうち、残留値の高いきゅうり(花)の値を用いた。
- ・『その他の野菜』については、くわい、食用カーネーション、食用トレニア、食用パンジー、食用ミニバラ、食用金魚草及びえごまのうち、残留値の高いえごまの値を用いた。
- ・『その他のかんきつ』については、かぼす及びすだちのうち残留値の高いすだちの値を用いた。
- ・『その他の果実』については、あけび及びオリーブのうち、残留値の高いオリーブの値を用いた。
- ・『その他のスパイス』については、みかんの皮の残留値を用いた。
- ・『その他のハーブ』については、わさび(花及び花茎)、わさび(葉)、畑わさび(花茎)、はっか、しそ及びバジルのうち、残留値の高い畑わさび(花茎)の値を用いた。
- ・端数処理のため合計は一致しない。

<参照>

- 1 農薬抄録ジノテフラン(殺虫剤)(平成16年4月7日改訂):三井化学株式会社、2004年、一部公表
- 2 ¹⁴C標識ジノテフラン(MTI-446)を用いたラット体内における代謝試験-1(GLP対応):Covance Laboratories Inc.、2000年、未公表
- 3 ¹⁴C標識ジノテフラン(MTI-446)を用いたラット体内における代謝試験-2:三井化学(株)、2000年、未公表
- 4 *in vitro*代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 5 水稲における代謝試験-1(GLP対応):Ricerca Inc.、2000年、未公表
- 6 水稲における代謝試験-2:三井化学(株)、2000年、未公表
- 7 ナスにおける代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 8 キャベツにおける代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 9 キュウリにおける代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 10 インゲンにおける代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 11 イチゴにおける代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 12 カブにおける代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 13 ミカンにおける代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 14 ナシにおける代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 15 リンゴにおける代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 16 DNのキュウリおよびインゲンにおける代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 17 UFのキュウリにおける代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 18 MNGのキュウリにおける代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 19 PHPおよび446-DOのインゲンにおける代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 20 好氣的土壤代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 21 好氣的湛水土壤代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 22 嫌氣的土壤代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 23 DN土壤代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 24 UF土壤代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 25 MNG土壤代謝試験:三井化学(株)、2000年、未公表
- 26 NG土壤代謝試験:三井化学(株)、2001年、未公表
- 27 ジノテフランの土壤吸着係数試験(GLP対応):(株)化学分析コンサルタント、2000年、未公表
- 28 代謝物DNリン酸塩の土壤吸着係数試験(GLP対応):RCC Ltd.、2001年、未公表
- 29 代謝物MNGの土壤吸着係数試験(GLP対応):RCC Ltd.、2001年、未公表
- 30 土壤カラムリーチング試験:三井化学(株)、2000年、未公表

- 31 エイジドリーチング試験：三井化学（株）、2000年、未公表
- 32 DN、UF、MNGの土壌カラムリーチング試験：三井化学（株）、2000年、未公表
- 33 鉛直浸透試験（水田圃場）：三井化学（株）、2001年、未公表
- 34 鉛直浸透試験（畑圃場）：三井化学（株）、2001年、未公表
- 35 土壌表面光分解試験：三井化学（株）、2000年、未公表
- 36 ジノテフランの加水分解性試験（GLP対応）：（株）化学分析コンサルタント、2000年、未公表
- 37 ジノテフランの加水分解性試験（強アルカリ性を含む）（GLP対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、1998年、未公表
- 38 代謝物 DN リン酸塩の加水分解性試験（GLP対応）：RCC Ltd.、2001年、未公表
- 39 代謝物 MNG の加水分解性試験（GLP対応）：RCC Ltd.、2001年、未公表
- 40 ジノテフランの水中光分解試験（GLP対応）：（株）化学分析コンサルタント、2000年、未公表
- 41 水中光分解試験：三井化学（株）、2000年、未公表
- 42 薄膜光分解試験：三井化学（株）、2000年、未公表
- 43 代謝物 DN リン酸塩の水中光分解試験（GLP対応）：RCC Ltd.、2001年、未公表
- 44 代謝物 MNG の水中光分解試験（GLP対応）：RCC Ltd.、2001年、未公表
- 45 DN 光分解試験（薄膜、水中）：三井化学（株）、2000年、未公表
- 46 UF 光分解試験（薄膜、水中）：三井化学（株）、2000年、未公表
- 47 MNG 光分解試験（薄膜、水中）：三井化学（株）、2000年、未公表
- 48 PHP、446-DO、BCDN、DN-3-OH 光分解試験（水中）：三井化学（株）、2000年、未公表
- 49 代謝物の水中安定性試験（BCDN、DN-2-OH）：三井化学（株）、2000年、未公表
- 50 ジノテフランの土壌残留試験成績：（財）化学物質評価研究機構、2003年、未公表
- 51 ジノテフランの作物残留試験成績：日本食品分析センター、2003年、未公表
- 52 ジノテフランの作物残留試験成績：三井化学（株）、2003年、未公表
- 53 ジノテフランの作物残留試験成績：化学分析コンサルタント、2003年、未公表
- 54 乳汁中のジノテフラン濃度：（財）畜産生物科学安全研究所、1999年、未公表
- 55 乳汁中のジノテフラン及び主要代謝物の濃度：（財）畜産生物科学安全研究所、三井化学（株）、2000年、未公表
- 56 ジノテフラン原体（MTI-446）の薬理試験：実医研、1999年、未公表
- 57 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：Corning Hazleton（米国）、1997年、未公表
- 58 ジノテフラン原体(MTI-446)のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：

- Corning Hazleton (米国)、1997年、未公表
- 59 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) :
Corning Hazleton (米国)、1997年、未公表
- 60 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) :
Covance Laboratories Inc. (英国)、1999年、未公表
- 61 代謝物 (動物、植物) A-5(446-DO)のマウスを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対
応) : ポゾリサーチセンター、2000年、未公表
- 62 代謝物 (動物、植物、光分解)A-12(BCDN)のマウスを用いた急性経口毒性試験 (GLP
対応) : ポゾリサーチセンター、2000年、未公表
- 63 代謝物 (動物、植物、土壌、光分解) A-13(DN)のマウスを用いた急性経口毒性試
験 (GLP 対応) : ポゾリサーチセンター、2000年、未公表
- 64 代謝物 (動物、植物、光分解) A-11(DN-3-OH)のマウスを用いた急性経口毒性試
験 (GLP 対応) : ポゾリサーチセンター、2000年、未公表
- 65 代謝物 (動物、植物、土壌、光分解) A-7 (FNG) のマウスを用いた急性経口毒性
試験 (GLP 対応) : ポゾリサーチセンター、2000年、未公表
- 66 代謝物 (動物、植物、光分解)A-4(PHP)のマウスを用いた急性経口毒性試験 (GLP
対応) : ポゾリサーチセンター、2000年、未公表
- 67 代謝物 (動物、植物、土壌、光分解) A-6(UF)のマウスを用いた急性経口毒性試験
(GLP 対応) : ポゾリサーチセンター、2000年、未公表
- 68 混在物① (2-MTI-446) のマウスを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ポゾ
リサーチセンター、2000年、未公表
- 69 混在物③ (FMPZ) のマウスを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ポゾリサ
ーチセンター、2000年、未公表
- 70 混在物④ (FPZ) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ポゾリサー
チセンター、2000年、未公表
- 71 混在物④ (FPZ) のマウスを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ポゾリサー
チセンター、2000年、未公表
- 72 代謝物 (動物、植物、光分解) A-9 (MG)の急性経口毒性: *Cesko-Slovenska Farmacie*.
Vol.1,pp.434,1952年
- 73 代謝物 (動物、植物、土壌、光分解) A-3 (MNG)の急性経口毒性: *Toxicology and*
Industrial Health, Vol.9,No.3,pp.457-477,1993年
- 74 代謝物 (植物、土壌)A-2 (NG)の急性経口毒性: *Hygiene and Sanitation* Vol.45,
No.1,pp.18-20,1980年
- 75 混在物⑥ (混在物 A) の急性経口毒性、1970年、公表 (*FAO Nutrition Meetings*
Report Series. 48A, 94, (1970))
- 76 混在物⑦ (混在物 B) の急性経口毒性、1983年、公表 (*Hygiene and Sanitation.48,*
No.4, 66-67,(1983))
- 77 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた急性経口神経毒性試験 (GLP 対

- 応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、1998年、未公表
- 78 ジノテフラン原体(MTI-446)のウサギを用いた眼一次刺激性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、1998年、未公表
- 79 ジノテフラン原体(MTI-446)のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、1998年、未公表
- 80 ジノテフラン原体(MTI-446)のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、1997年、未公表
- 81 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた混餌投与による 13 週間亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Corning Hazleton. (米国)、1997年、未公表
- 82 ジノテフラン原体(MTI-446)のマウスを用いた混餌投与による 13 週間亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Corning Hazleton. (米国)、1997年、未公表
- 83 ジノテフラン原体(MTI-446)のイヌを用いた混餌投与による 13 週間亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、1999年、未公表
- 84 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた混餌投与による 13 週間亜急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、2001年、未公表
- 85 ジノテフラン原体(MTI-446)のイヌを用いた混餌投与による 52 週間慢性毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、1999年、未公表
- 86 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた飼料混入投与による 104 週間慢性毒性・発がん性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、2000年、未公表
- 87 ジノテフラン原体(MTI-446)のマウスを用いた混餌投与による 78 週間発がん性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、2001年、未公表
- 88 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた繁殖試験 (GLP 対応) : (株) 実医研、2000年、未公表
- 89 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた繁殖試験追加試験 (GLP 対応) : (株) 実医研、2000年、未公表
- 90 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : (株) 実医研、1998年、未公表
- 91 ジノテフラン原体(MTI-446)のウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : (株) 実医研、1998年、未公表
- 92 ジノテフラン原体(MTI-446)の細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : ビー・エム・エル、1996年、未公表
- 93 ジノテフラン原体(MTI-446)の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : オリンパス光学工業株式会社染色体研究センター(CRC)、1996年、未公表
- 94 ジノテフラン原体(MTI-446)の CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : オリンパス光学工業株式会社染色体研究センター (CRC)、1996年、未公表
- 95 ジノテフラン原体(MTI-446)のげっ歯類を用いた小核試験 (GLP 対応) : (財) 食

- 品農医薬品安全性評価センター、1995年、未公表
- 96 代謝物(動物、植物)A-5(446-DO)の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP対応) : 新日本科学、2000年、未公表
 - 97 代謝物(動物、植物、光分解)A-12(BCDN)の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP対応) : 新日本科学、2000年、未公表
 - 98 代謝物(動物、植物、土壌、光分解)A-13(DN)の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP対応) : ポゾリサーチセンター、1999年、未公表
 - 99 代謝物(動物、植物、光分解)A-11(DN-3-OH)の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP対応) : 新日本科学、2000年、未公表
 - 100 代謝物(動物、植物、土壌、光分解)A-7(FNG)の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP対応) : 新日本科学、1999年、未公表
 - 101 代謝物(動物、植物、光分解)A-9(MG)の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP対応) : 新日本科学、2000年、未公表
 - 102 代謝物(動物、植物、土壌、光分解)A-3(MNG)の細菌を用いた復帰突然変異試験 : Final Report for the Period 11 June 1991 to 12 November 1991 AL-TR-1991-0161, Armstrong Laboratory, 1991年、公表
 - 103 代謝物(植物、土壌)A-2(NG)の細菌を用いた復帰突然変異試験 : Letterman Army Institute of Research, San Francisco, CA Technical Report, No.260 Toxicology Series 107, 1988年、公表
 - 104 代謝物(動物、植物、光分解)A-4(PHP)の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP対応) : 新日本科学、2000年、未公表
 - 105 代謝物(動物、植物、土壌、光分解)A-6(UF)の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP対応) : ポゾリサーチセンター、1999年、未公表
 - 106 混在物①の細菌を用いた復帰突然変異試験 : ポゾリサーチセンター(GLP対応)、1999年、未公表
 - 107 混在物②の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP対応) : 新日本科学、1999年、未公表
 - 108 混在物③の細菌を用いた復帰突然変異試験 : 新日本科学、1999年、未公表
 - 109 混在物③のCHL/IU細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験(GLP対応) : ビー・エム・エル、1997年、未公表
 - 110 混在物③のラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期DNA合成試験(GLP対応) : (財)食品農医薬品安全性評価センター、1997年、未公表
 - 111 混在物③のげっ歯類を用いた小核試験(GLP対応) : オリパス光学工業株式会社染色体研究センター(CRC)、1996年、未公表
 - 112 混在物⑥の細菌を用いた復帰突然変異試験 : 微生物を用いる変異原性データ集(エル・アイ・シー社)、1991年
 - 113 混在物⑦の細菌を用いた復帰突然変異試験 : Food Chemistry and Toxicology, Vol.22, No.8, pp623-636、1984年

- 114 ジノテフランの農薬抄録について：三井化学（株）、2005年、未公表
- 115 ジノテフランの安全性評価資料－回答資料（2001年6月22日）－：三井化学（株）、2001年、未公表
- 116 ジノテフランの安全性評価資料－回答資料（2001年10月18日）－：三井化学（株）、2001年、未公表
- 117 食品健康影響評価について（平成16年4月28日付け厚生労働省発食安第0428001号）
- 118 ジノテフランの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について：三井化学株式会社、2004年、未公表
- 119 ジノテフランに係る食品健康影響評価の結果の通知について（平成17年6月16日付け府食第605号）
- 120 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年7月28日付け平成17年厚生労働省告示第456号）
- 121 農薬抄録ジノテフラン（殺虫剤）（平成18年9月8日改訂）：三井化学株式会社、2006年、一部公表
- 122 ジノテフランの作物残留性試験成績：日本食品分析センター、2003～2005年、未公表
- 123 ジノテフランの作物残留性試験成績：三井化学株式会社、2003～2005年、未公表
- 124 食品健康影響評価について（平成18年9月4日付け厚生労働省発食安第0904004号）
- 125 食品健康影響評価について（平成18年11月6日付け厚生労働省発食安第1106003号）
- 126 SCV-05の産卵鶏における鶏卵中移行残留試験：（財）畜産生物科学安全研究所、2005年、未公表
- 127 SCV-05の搾乳牛における乳汁中移行残留試験：（財）畜産生物科学安全研究所、2005年、未公表
- 128 食品健康影響評価について（平成18年11月6日付け18消安第8073号）
- 129 農薬抄録ジノテフラン（殺虫剤）（平成19年1月22日改訂）：三井化学株式会社、2006年、一部公表
- 130 ジノテフランの作物残留性試験成績（マンゴー）：化学分析コンサルタント、2005年、未公表
- 131 ジノテフランの作物残留試験成績（おくら）：三井化学株式会社、2005年、未公表
- 132 ジノテフランに係る食品健康影響評価の結果の通知について（平成19年7月26日付け府食第722号）
- 133 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成19年10月26日付け平成19年厚生労働省告示第347号）
- 134 農薬抄録ジノテフラン（殺虫剤）（平成21年9月30日改訂）：三井化学アグロ

- 株式会社、2009年、一部公表
- 135 ジノテフランの安全性評価資料－繁殖試験（ラット）（GLP 対応）：三井化学アグロ株式会社、2009年、未公表
 - 136 ジノテフランの安全性評価資料－植物代謝試験（りんご）（GLP 対応）：三井化学アグロ株式会社、2009年、未公表
 - 137 ジノテフランの安全性評価資料－植物代謝試験（レタス）（GLP 対応）：三井化学アグロ株式会社、2009年、未公表
 - 138 ジノテフランの安全性評価資料－植物代謝試験（ばれいしょ）（GLP 対応）：三井化学アグロ株式会社、2009年、未公表
 - 139 ジノテフランの安全性評価資料－植物代謝試験（なたね）（GLP 対応）：三井化学アグロ株式会社、2009年、未公表
 - 140 ジノテフランの作物残留試験成績：三井化学アグロ株式会社、2009年、未公表
 - 141 食品健康影響評価について（平成 22 年 2 月 15 日付け厚生労働省発食安 0215 第 78 号）
 - 142 ジノテフランに係る食品健康影響評価の結果の通知について（平成 22 年 9 月 9 日付け府食第 706 号）
 - 143 食品健康影響評価について（平成 24 年 5 月 16 日付け厚生労働省発食安 0516 第 12 号）
 - 144 農薬抄録ジノテフラン（殺虫剤）（平成 24 年 1 月 11 日改訂）：三井化学アグロ株式会社、2012年、一部公表
 - 145 ジノテフランの作物残留試験成績：三井化学アグロ株式会社、2012年、未公表
 - 146 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 24 年 4 月 26 日付け厚生労働省告示第 345 号）
 - 147 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 10 月 29 日付け府食発第 948 号）
 - 148 食品健康影響評価について（平成 25 年 8 月 19 日厚生労働省発食安 0819 第 20 号）
 - 149 農薬抄録ジノテフラン（殺虫剤）（平成 25 年 6 月 21 日改訂）：三井化学アグロ株式会社、2013年、一部公表
 - 150 ジノテフランの海外作物残留試験成績：三井化学アグロ株式会社、2012年、未公表
 - 151 混在物④のラットにおける急性経口毒性試験：株式会社化合物安全性研究所、2005年、未公表
 - 152 混在物⑤のラットにおける急性経口毒性試験：株式会社化合物安全性研究所、2005年、未公表
 - 153 ジノテフラン原体のウサギを用いた催奇形性試験：株式会社化合物安全性研究所、2013年、未公表
 - 154 ジノテフラン原体のラットにおける発達神経毒性試験：Charles River Laboratories、2010年、未公表

- 155 混在物④の細菌を用いた変異原性試験 : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
- 156 混在物⑤の細菌を用いた変異原性試験 : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
- 157 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 25 年 10 月 22 日付け平成 25 年厚生労働省告示 337 号)
- 158 食品健康影響評価について (平成 28 年 7 月 11 日付け厚生労働省発生食 0711 第 9 号)
- 159 農薬抄録ジノテフラン (殺虫剤) (平成 26 年 10 月 10 日改訂) : 三井化学アグロ株式会社、一部公表
- 160 家畜代謝試験 (反芻動物) (GLP 対応) : Ricerca Inc.、2002 年、未公表
- 161 家畜代謝試験 (家禽) (GLP 対応) : Ricerca Inc.、2002 年、未公表
- 162 ジノテフランの作物残留性試験成績 : 三井化学アグロ株式会社、2010、2011 及び 2013 年、未公表
- 163 家畜残留試験 (反芻動物) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 164 家畜残留試験 (家禽) : 科学飼料研究センター、2009 年、未公表
- 165 JMPR: "Dinotefuran", Pesticide residues in food – 2012. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.119-140 (2012)
- 166 JMPR: "Dinotefuran", Pesticide residues in food–2012 evaluations. Part I. Residues. p.477-590 (2012)
- 167 JMPR : "Dinotefuran", Pesticide residues in food-2012 evaluations. Part II. Toxicology. p.167-252 (2012)
- 168 EPA: Dinotefuran: Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on *Brassica* Leafy Vegetables Subgroup 5B and Turnip Greens (2009)
- 169 EPA: Dinotefuran: Human Health Risk Assessment for Proposed Section 3 Uses on Rice and Food/Feed Handling Establishments, and New Horse Spot-On and Total Release Fogger Products. (2012)
- 170 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)
- 171 農薬抄録ジノテフラン (殺虫剤) (平成 27 年 10 月 31 日改訂) : 三井化学アグロ株式会社、一部公表
- 172 ジノテフランの作物残留試験成績 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
- 173 ジノテフランに係る食品健康影響評価の結果の通知について (平成 25 年 12 月 2 日付け府食第 967 号)

ジノテフラ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11月16日～平成28年12月15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・情報の概要※	食品安全委員会の回答
<p>【意見1】 5分割したものを送信します。 (意見1) 厚労省が設定した現行のジノテフランの食品別残留基準の資料では、TMD I 総量は、国民平均 2221、幼小児 1241.5、妊婦 1824.2、高齢者 2359.9 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ であり、貴委員会の農薬評価書における推定摂取量は、上の区分に対応して、868、408、713、1050 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ である。 残留基準設定に際しては、残留実態を反映させ、もっと低く設定するよう厚労省に申し入れられたい。</p> <p>[理由] 1、残留基準が 2ppm を超える食品が多数あることは、安全・安心を求める消費者の意向にそぐわない。とくに、米、レタス、ねぎ、ほうれんそう、その他の野菜、りんご。ぶどう、かき、茶の寄与が高いことが気がかりであるとして、厚労省にパブコメ意見を述べたが、受け容れられなかった。</p> <p>2、厚労省の残留基準、農薬評価書にある残留試験最大値及び農水省の調査に</p>	<p>【回答1】 (意見1及び意見3について) 食品安全委員会は、今回設定した一日摂取許容量(ADI)及び急性参照用量(ARfD)に基づく適切なリスク管理が実施されれば、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。 いただいた文献情報等について、食品安全委員会は記載されている内容とジノテフランの摂取との直接的な関連が不明確であり、評価に用いることは困難と判断しました。 複合影響については、現段階では国際的にも評価手法として確立したものはなく、基礎的な検討段階にあることから、現段階では総合的な評価は困難であると考えております。複数の農薬が同時に摂取された場合の人への健康影響について、FAO/WHO では、 ①100倍の安全係数には、複数の化合物の暴露を受けた場合に起こりうる相乗作用も考慮されている。 ②相互作用については、農薬だけでなく人が暴露する可能性のある全ての化合物についての問題であり、その組み</p>

よる残留調査結果の事例を下記に示すが、残留基準も残留試験値も、残留実態より高すぎる。

食品名 残留基準 残留試験最大値
農水省残留調査(2014年度)

レタス 25ppm 3.20ppm 0.03
しゅんぎく 20 12.7 14.80 (平均
1.323)

ねぎ 15 8.37 0.36
ほうれんそう 15 9.43 0.29
こまつな 10 3.87 1.60
チンゲンサイ 10 3.94 0.77
にら 10 5.24 2.40
米 2 1.01 0.13

3、ジノテフラン単独の残留基準だけでなく、同じ作用をするアセタミプリド、イミダクロプリド、クロチアニジン、チアクロプリド、チアメトキサム、ニテンピラム等を合わせたネオニコチノイド類として複合摂取した場合の基準の設定が必要である。

(意見3)

ジノテフランだけの毒性評価だけでなく、他のネオニコチノイド類、さらには、ネオニコチノイドと同じく神経伝達経路に作用するコリン作動性物質である有機リン、カーバメートを含めた、複合毒性の評価をすべきである。

[理由]

1、ネオニコチノイド系農薬は、日常的にヒトが取り込んでおり、複数のネオニコチノイド類が尿中に検出されている。

[参考文献]

- ・ Jun Ueyama et al. : J. Occupational Health, Vol. 56, p-461, 2014
- ・ Kouji H. Harada et al. ; Plos One 2016/01/05号

合わせは膨大となることから、非常に低いレベルでしか存在しない残留農薬の相互作用のみを特別の懸念として取り上げる必要はない。

とされています。

ご指摘いただいた残留基準値の設定については、厚生労働省に情報提供いたします。

2、ネオニコチノイドとともに、有機リンや、カーバメート及びその代謝物などが、ヒトの尿中に検出されている。

[参考文献]

- ・環境省のパンフ「日本人における化学物質のばく露量について」(2013-15)
- ・Jun Ueyama et al.: Environ Sci Technol : Vol. 49(24):14522(2015)
- ・Aya Osaka et al.: Environmental Research Vol. 147, p-89(2016)

3、ネオニコチノイドは人体中の代謝物も含め毒性評価すべきである。

[参考文献]

- ・池中良徳 ネオニコチノイド系農薬の生体への曝露実態 環境ホルモン学会第30回講演会テキスト(2016年6月)

(意見2)

ネオニコチノイドの、ミツバチやポリネーター、水生生物への悪影響が明らかになっているが、ヒトにおいても、ネオニコチノイドの発達神経毒性が懸念されていることに鑑み、当該毒性試験成績の詳細を公表し、再検討すべきである。

[理由]

1、農薬評価書において、p-76-77に、ラットの発達神経毒性試験の概要及び結果のまとめ一覧が、表74「各試験における無毒性量等」のp-86に記載されているだけで、『発達神経毒性は認められなかった』と結論されているが、その根拠となる試験データの詳細は不明である。文末にある参照152は未発表であり、参照157の内容は残留基準に関するものである。また、評価書p121にある参照154には、ジノテフラン原体のラットにおける発達神経毒性試験との表題なのに、本文には、示されていない。

(意見2について)

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会で審議された剤のうち、公開で審議された農薬の審議資料(農薬抄録等)は食品安全委員会農薬専門調査会幹事会終了後に食品安全委員会事務局内において閲覧可能となっており、ジノテフランについても閲覧できます。

なお、当該農薬抄録は、公にすることにより試験成績所有者の権利、競争上の地位その他正当な利益を害する恐れのある部分については、非公開としております。

いただいた文献情報等について、記載されている内容とジノテフランの摂取との関連が不明確であり、食品健康影響評価に用いることは困難と判断しました。

食品安全委員会は、ラットの発達神経毒性試験[評価書12.(7)]において、児動物に検体投与の影響は認められなかったことから、発達神経毒性は認められ

2、貴委員会は、2011年に「ヒトの発達障害と農薬に関する情報収集調査」を公表しているが、ネオニコチノイド関連の論文等の調査はされていない。

【参考文献】

- ・木村-黒田純子 ネオニコチノイド系農薬の影響評価;作用機構と影響インパクト 環境ホルモン学会第30回講演会テキスト(2016年6月)

ないものと判断しました。また、同試験の参照番号について、152は149、157は154の誤りでした。御指摘いただきましてありがとうございました。

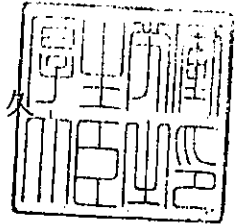
※頂いた意見・情報については、内容により分割を行いまとめていますが、原文のまま掲載しています。

大

厚生労働省発食安0311第2号
平成26年3月11日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮問書

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

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

チアムリン

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 26 年 3 月 11 日付け厚生労働省発食安 0311 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 項の規定に基づくチアムリンに係る食品中の動物用医薬品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。

チアムリン

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：チアムリン [Tiamulin]

(2) 用途：抗生物質

バルネムリンと類似のプレウロムチリンの化学構造を有するジテルペン系抗生物質である。リボソームのタンパク質合成を阻害することにより、主にグラム陽性菌及びマイコプラズマに抗菌活性を発揮する。

国内では、豚赤痢、豚のマイコプラズマ性肺炎、豚ヘモフィルス感染症、慢性型豚増殖性腸炎等を適応症として、フマル酸チアムリンが飼料添加剤及び飲水添加剤として、チアムリンが注射剤として用いられる。

海外では、赤痢、肺炎及びマイコプラズマ感染の予防のため、豚、ウサギ及び家きんに用いられる。

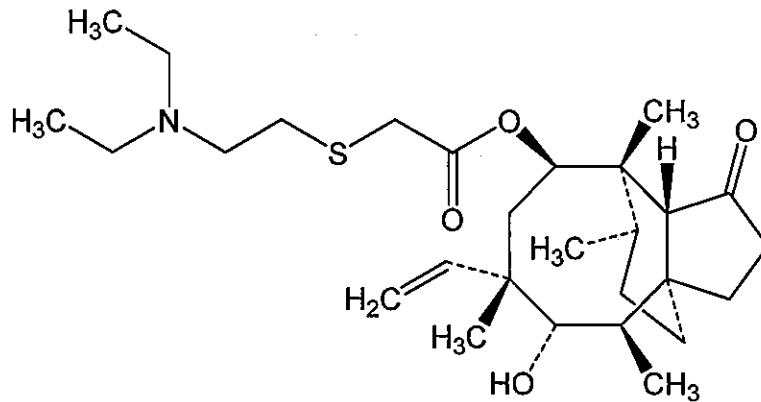
ヒト用医薬品としては使用されていない。

(3) 化学名及びCAS番号

(3aR, 4R, 5R, 7S, 8S, 9R, 9aS, 12S)-8-Hydroxy-4, 7, 9, 12-tetramethyl-3-oxo-7-vinyldecahydro-4, 9a-propanocyclopenta[8]annulen-5-yl 2-[[2-(diethylamino)ethyl]thio]acetate (IUPAC)

Acetic acid, 2-[[2-(diethylamino)ethyl]thio]-, (3aS, 4R, 5S, 6S, 8R, 9S, 9aR, 10R)-6-ethenyldecahydro-5-hydroxy-4, 6, 9, 10-tetramethyl-1-oxo-3a, 9-propano-3aH-cyclopentacycloocten-8-yl ester (CAS : No. 55297-95-5)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{28}H_{47}NO_4S$
 分子量 493.74

(5) 適用方法及び用量

チアムリンの使用対象動物及び使用方法等は以下のとおり。

① 国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法	休薬期間
フマル酸チアムリンを有効成分とする飼料添加剤	豚	飼料 1 t 当たり 300 g (力価) 以下の量を混じて経口投与する。
フマル酸チアムリンを有効成分とする飲水添加剤		飲水 1 L 当たり 60 mg (力価) 以下の量を溶かして経口投与する。
チアムリンを有効成分とする注射剤		1 日量として体重 1 kg 当たり 10 mg (力価) 以下の量を筋肉内に注射する。

② 海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法	使用国	休薬期間
チアムリンを有効成分とする飲水添加剤	1 日量として体重 1 kg 当たり 23.1 mg 以下の量を 5 日間経口投与する。体重 113 kg を超える豚には使用してはならない。	米国	7 日
	1 日量として体重 1 kg 当たり 7.7 mg 以下の量を 5 日間経口投与する。体重 113 kg を超える豚には使用してはならない。		3 日

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休業期間
フマル酸チアムリンを有効成分とする 飲水添加剤	豚	1日量として体重1 kg 当たりチアムリンとして23.1 mg 以下の量を5日間経口投与する。	米国	7日
		1日量として体重1 kg 当たりチアムリンとして7.7 mg 以下の量を5日間経口投与する。		3日
飼料1 t 当たりチアムリンとして200 g 以下の量を混じて14日間経口投与する。		7日		
飼料1 t 当たりチアムリンとして35 g 以下の量を混じて10日以上経口投与する。		2日		
フマル酸チアムリンを有効成分とする 飼料添加剤				
フマル酸チアムリンを有効成分とする 飼料添加剤	豚	1日量として体重1 kg 当たり5~10 mg の量を7~10日間経口投与する。	EU	6日
		1日量として体重1 kg 当たり7.5 mg の量を10~14日間経口投与する。		6日
	鶏	1日量として体重1 kg 当たり2.0 mg の量を2~4週間経口投与する。		1日
		1日量として体重1 kg 当たり25 mg の量を3~5日間経口投与する。		1日 (卵0日)
	七面鳥	1日量として体重1 kg 当たり40 mg の量を3~5日間経口投与する。		4日
	ウサギ	1日量として体重1 kg 当たり3 mg の量を経口投与する。流行性ウサギ全腸炎 (ERE) の治療の場合は、臨床症状が消失した後2~3日目まで、ERE の予防の場合は、離乳後1週目から3~4週間投与する。		0日
フマル酸チアムリンを有効成分とする 飲水添加剤	豚	1日量として体重1 kg 当たり17.6 mg の量を6日間経口投与する。	豪州	5日
		1日量として体重1 kg 当たり8.8 mg の量を3~5日間経口投与する。		
	家きん	1日量として体重1 kg 当たり40 mg の量を6日間経口投与する。食用の卵を生産する可能性のある家きんには使用してはならない。		
		1日量として体重1 kg 当たり20 mg の量を3~5日間経口投与する。食用の卵を生産する可能性のある家きんには使用してはならない。		

2. 対象動物における分布、代謝

(1) 豚における分布、代謝

- ① 豚（雌雄各2頭/時点）に³H標識フマル酸チアムリンを5日間経口投与（10 mg/kg体重/日）し、最終投与3日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における総残留濃度を液体シンチレーション計数法（LSC）により測定した。

表1. 豚に³H標識フマル酸チアムリンを5日間経口投与後の組織中の総残留濃度（mg/kg）

組織	最終投与3日後
筋肉	0.055 (4)
脂肪	0.150 (4)
肝臓	3.223 (4)
腎臓	0.150 (4)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ② 豚（雌雄各2頭/時点）に³H標識フマル酸チアムリンを10日間経口投与（10 mg/kg体重/日）し、最終投与2、5、10及び25日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における総残留濃度をLSCにより測定した。

表2. 豚に³H標識フマル酸チアムリンを10日間経口投与後の組織中の総残留濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数			
	2	5	10	25
筋肉	0.11 (4)	0.05 (4)	0.03 (4)	0.01 (4)
脂肪	0.18 (4)	0.12 (4)	0.07 (4)	0.04 (4)
肝臓	8.77 (4)	2.09 (4)	0.93 (4)	0.17 (4)
腎臓	0.48 (4)	0.13 (4)	0.05 (4)	0.01 (4)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ③ 豚に³H標識フマル酸チアムリンを経口投与した結果、6-脱メチルチアムリンは、胆汁及び尿中の総残留濃度の1%未満しか占めておらず、その抗菌活性はチアムリンの抗菌活性の67%であった。他の4種の代謝物における抗菌活性は、チアムリンの0.7～3.3%、その他の代謝物では全て0.3%未満であった。

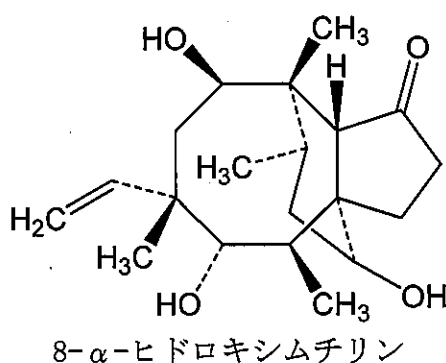
(2) 家きんにおける分布、代謝

- ① 採卵鶏に³H標識チアムリンを5日間経口投与（50 mg/kg体重/日）し、最終投与2及び8時間後に筋肉、皮膚/脂肪及び肝臓における総残留の濃度をLSCにより測定した。また、最終投与8時間後に8- α -ヒドロキシムチリンの残留濃度を測定した（分析法不明）。

表3. 採卵鶏に³H標識チアムリンを5日間経口投与後の組織中の代謝物及び総残留濃度

(mg/kg)

組織	分析対象	最終投与後時間	
		2	8
筋肉	8- α -ヒドロキシムチリン	-	0.05
	総残留	3.80	1.35
皮膚/脂肪	8- α -ヒドロキシムチリン	-	<0.05
	総残留	5.20	ND
肝臓	8- α -ヒドロキシムチリン	-	17.5
	総残留	93.8	106.7



- ② 採卵鶏に³H標識フマル酸チアムリンを5日間経口投与 (50 mg/kg体重/日) し、最終投与3、5及び6日後に卵黄及び卵白における総残留の濃度をLSCにより測定した。また、チアムリン及び8- α -ヒドロキシムチリンの残留濃度を測定した (分析法不明)。

表4. 採卵鶏に³H標識フマル酸チアムリンを5日間経口投与後の卵中のチアムリン、代謝物及び総残留濃度 (mg/kg)

組織	分析対象	最終投与後日数		
		3	5	6
卵黄	チアムリン	4.3	8.4	7.6
	8- α -ヒドロキシムチリン	<LOQ	<LOQ	<0.07
	総残留	8.1	15.4	19.1
卵白	チアムリン	4.0	4.1	4.0
	8- α -ヒドロキシムチリン	0.06	0.11	0.05
	総残留	8.0	9.4	7.9

- ③ 七面鳥に³H標識チアムリンを5日間経口投与 (50 mg/kg体重/日) し、最終投与2時間後に筋肉、皮膚/脂肪及び肝臓における総残留の濃度をLSCにより測定した。また、最終投与2時間後に8- α -ヒドロキシムチリンの残留濃度を測定した (分析法不明)。

表5. 七面鳥に³H標識チアムリンを5日間経口投与後の組織中の代謝物及び総残留濃度 (mg/kg)

組織	分析対象	最終投与 2 時間後
筋肉	8- α -ヒドロキシムチリン	0.11
	総残留	3.15
皮膚/脂肪	8- α -ヒドロキシムチリン	0.12
	総残留	4.6
肝臓	8- α -ヒドロキシムチリン	8.3
	総残留	87

3. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・チアムリン
- ・加水分解により8- α -ヒドロキシムチリンに変換される代謝物

② 分析法の概要

i) チアムリン

バイオアッセイによる方法

試料から水・メタノール (1:2) 混液で抽出し、スチレンジビニルベンゼン共重合体カラムで精製した後、*Micrococcus luteus* ATCC9341 を試験菌とした円筒平板法で定量する。

または、試料にリン酸緩衝液 (pH 3.5) を加えて加熱した後、遠心分離する。冷却して脂肪を固化し、水層を採り、石油エーテルで洗浄する。水酸化ナトリウム溶液で pH 11.0~11.5 として塩化カリウムを加え、四塩化炭素に転溶し、*Micrococcus luteus* ATCC9341 を試験菌とした円筒平板法で定量する。

あるいは、試料からメタノール・0.1 mol/L 塩酸 (3:2) 混液で抽出する。脂肪は緩衝液 (pH 3.5) で抽出する。水を加え沸騰水浴中で加熱した後、遠心分離し、上清液を氷冷して固化した脂肪を除去する。アルカリ性としてジクロロメタンに転溶した後、*Micrococcus luteus* ATCC9341 を試験菌とした円筒平板法で定量する。

検出限界 0.02~0.08 mg (力価) /kg

液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) による方法

試料 (鶏卵) から 0.1% (w/v) 酒石酸溶液で抽出し、LC-MS/MS で定量する。

定量限界 0.1 mg/kg

紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) による方法

試料 (鶏卵) からアセトンで抽出し、濃縮乾固後ヘキサンに溶かし、0.5 mol/L 塩酸で抽出する。エーテルで洗浄した後、クロロホルムに転溶し、HPLC-UVで定量する。

定量限界 0.5 mg/kg

ii) 加水分解により8- α -ヒドロキシムチリンに変換される代謝物

試料から0.5 mol/L 塩酸・アセトン (1:60) 混液で抽出し、塩酸及び7 mol/L水酸化ナトリウム溶液で加水分解した後、塩酸酸性下ジクロロメタンに転溶する。ペンタフルオロプロピオン酸無水物を加えて誘導体化し、フロリジルカラムで精製した後、電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ (GC-ECD) で定量する。

定量限界 0.05 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 豚 (3頭/時点) にチアムリンを10日間強制経口投与 (10 及び30 mg (力価)/kg体重/日) し、最終投与1、2、3、6及び7日後に筋肉 (大腿筋)、脂肪、肝臓、腎臓、心臓、胃、回腸及び肺におけるチアムリン濃度をバイオアッセイにより測定した。

表6. 豚にチアムリンを10日間経口投与後の組織中のチアムリン濃度 (mg (力価)/kg)

投与量	組織	最終投与後日数				
		1	2	3	6	7
10 mg力価 /kg体重/ 日	筋肉	<0.04 (3)	<0.04 (3)	—	—	—
	脂肪	<0.08 (3)	<0.08 (3)	—	—	—
	肝臓	0.268±0.282 (3)	0.025±0.044 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)
	腎臓	<0.04 (3)	<0.04 (3)	—	—	—
	心臓	<0.04 (3)	<0.04 (3)	—	—	—
	胃	<0.04 (3)	<0.04 (3)	—	—	—
	回腸	<0.04 (3)	<0.04 (3)	—	—	—
	肺	0.063±0.066 (3)	<0.04 (3)	<0.04	—	—
30 mg力価 /kg体重/ 日	筋肉	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)
	脂肪	<0.08 (3)	<0.08 (3)	<0.08 (3)	—	—
	肝臓	0.364±0.139	0.137±0.080 (3)	0.050±0.002 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)
	腎臓	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	—	—
	心臓	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	—	—
	胃	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	—	—
	回腸	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	—	—
	肺	0.054±0.048 (3)	0.016±0.028 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：筋肉、肝臓、腎臓、心臓、胃、回腸及び肺 0.04 mg(力価)/kg、脂肪 0.08 mg(力価)/kg

- ② 豚（3頭/時点）にフマル酸チアムリンを24時間間隔で2回、筋肉内注射（チアムリンとして10 mg(力価)/kg体重/日）し、最終投与1、7、14、21及び28日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓及び小腸におけるチアムリン濃度をバイオアッセイにより測定した。

表7. 豚にフマル酸チアムリンを24時間間隔で2回筋肉内注射後の組織中のチアムリン濃度 (mg(力価)/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	7	14	21	28
筋肉	0.317±0.038(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
脂肪	0.143±0.042(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
肝臓	0.414±0.121(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
腎臓	0.084±0.018(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
心臓	0.058±0.020(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
小腸	0.122±0.018(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.02 mg(力価)/kg

- ③ 豚にチアムリンを24時間間隔で2回、筋肉内注射（10及び30 mg(力価)/kg体重/日）し、最終投与1、7、14、21及び28日後に筋肉、脂肪、心臓、肝臓、腎臓及び小腸におけるチアムリン濃度をバイオアッセイにより測定した。

表8. 豚にチアムリンを24時間間隔で2回筋肉内注射後の組織中のチアムリン濃度 (mg(力価)/kg)

投与量	組織	最終投与後日数				
		1	7	14	21	28
10 mg力価 /kg体重/ 日	筋肉	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	脂肪	0.190±0.068(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	肝臓	0.449±0.121(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	腎臓	0.149±0.053(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	心臓	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	0.070±0.010(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.02 mg(力価)/kg

表9. 豚にチアムリンを24時間間隔で2回筋肉内注射後の組織中のチアムリン濃度 (mg(力価)/kg)

投与量	組織	最終投与後日数				
		1	7	14	21	28
30 mg力価 /kg体重/ 日	筋肉	0.126±0.105(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	脂肪	0.657±0.243(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	肝臓	1.50 ±1.39(3)	0.148±0.095(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	腎臓	0.355±0.029(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	心臓	0.154±0.096(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	0.284±0.151(3)	<0.02, <0.02, <0.101	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.02 mg(力価)/kg

- ④ 豚にチアムリンを2週間間隔で2回、筋肉内注射 (10 mg(力価)/kg体重/日) し、最終投与1、7及び14日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、大腸及び肺におけるチアムリン濃度をバイオアッセイにより測定した。

表10. 豚にチアムリンを2週間間隔2回筋肉内注射後の組織中のチアムリン濃度 (mg(力価)/kg)

組織	最終投与後日数		
	1	7	14
筋肉	<0.032(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
脂肪	0.217±0.082(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
肝臓	0.995±0.302(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
腎臓	<0.066(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
大腸	0.134±0.052(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
肺	0.902±0.193(3)	<0.02(3)	<0.02(3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.02 mg(力価)/kg

- ⑤ 豚 (雌雄各4頭 /時点) にチアムリンを10日間混餌投与 (39 ppm) し、最終投与2及び12時間後に肝臓における加水分解により8- α -ヒドロキシムチリンに変換される代謝物の合計濃度をGC-ECDにより測定した。

表11. 豚にチアムリンを10日間混餌投与後の肝臓中の8- α -ヒドロキシムチリン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間	
	2	12
肝臓	0.447(8)	0.247(8)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑥ 豚（雌雄各2頭/時点）にフマル酸チアムリンを5日間強制経口投与（23 mg/kg体重/日）し、最終投与2、3、4、5及び6日後に肝臓における8- α -ヒドロキシムチリン濃度をGCにより測定した（分析法の詳細不明）。

表12. 豚にフマル酸チアムリンを5日間経口投与後の肝臓中の8- α -ヒドロキシムチリン濃度(mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	2	3	4	5	6
肝臓	0.645±0.196(4)	0.313±0.074(4)	0.202±0.086(4)	0.167±0.076(4)	0.115±0.052(4)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑦ 豚（雌雄各2頭 /時点）にフマル酸チアムリンを14日間混餌投与（200 ppm）し、最終投与12、24、48、72及び96時間後に肝臓における8- α -ヒドロキシムチリン濃度をGCにより測定した（分析法の詳細不明）。

表13. 豚にフマル酸チアムリンを14日間混餌投与後の肝臓中の8- α -ヒドロキシムチリン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間				
	12	24	48	72	96
肝臓	0.595±0.185(4)	0.715±0.320(4)	0.384±0.156(4)	0.271±0.116(4)	0.199±0.068(4)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑧ 豚（8～12頭/時点）にチアムリンを10～18日間混餌投与（35 ppm、平均投与量1.7～2.1 mg/kg体重/日）し、最終投与2、12、16、20及び24時間後に肝臓における8- α -ヒドロキシムチリン濃度をGCにより測定した（分析法の詳細不明）。

表14. 豚にチアムリンを10～18日間混餌投与後の肝臓中の8- α -ヒドロキシムチリン濃度(mg/kg)

組織	最終投与後時間				
	2	12	16	20	24
肝臓	0.447±0.104(8)	0.226±0.085(12)	0.256±0.118(8)	0.214±0.066(8)	0.175±0.059(8)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑨ 採卵鶏（6羽/時点）にチアムリンを5日間混餌投与（27.8 mg/kg体重/日）し、最終投与0、6、12、24及び48日後に肝臓における加水分解により8- α -ヒドロキシムチリンに変換される代謝物の濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表15. 採卵鶏にチアムリンを5日間混餌投与後の肝臓中の8- α -ヒドロキシムチリン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間				
	0	6	12	24	48
筋肉	<0.05 (6)	<0.05 (6)	<0.05 (6)	<0.05 (6)	<0.05 (6)
皮膚/脂肪	<0.05 (6)	<0.05 (6)	<0.05 (6)	<0.05 (6)	<0.05 (6)
肝臓	0.445±0.091 (6)	0.133±0.027 (6)	0.145±0.039 (6)	0.143±0.066 (6)	<0.1 (6)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉・皮膚/脂肪 0.05 mg/kg、肝臓 0.1 mg/kg

- ⑩ 採卵鶏 (12羽/時点) にチアムリンを5日間飲水投与 (飲水中濃度0.025%) し、最終投与0及び8時間並びに1、2、3及び5日後に筋肉、皮膚/脂肪、肝臓における加水分解により8- α -ヒドロキシムチリンに変換される代謝物の濃度をGC-ECDにより測定した。また、卵におけるチアムリン濃度をHPLC-UVにより測定した。

表16. 採卵鶏にチアムリンを5日間飲水投与後の組織中の8- α -ヒドロキシムチリン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間・日数			
	0時間	8時間	1日	2日
筋肉	<0.05 (6)	<0.05 (6)	-	-
皮膚/脂肪	<0.05 (6)	<0.05 (6)	<0.05 (6)	<0.05 (6)
肝臓	1.56±0.78 (6)	0.850±0.149 (6)	0.318±0.065 (6)	0.083±0.045 (6)

組織	最終投与後時間・日数	
	3日	5日
筋肉	-	-
皮膚/脂肪	<0.05 (6)	<0.05 (6)
肝臓	0.0791, <0.05 (5)	<0.05 (6)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.05 mg/kg

表17. 採卵鶏にチアムリンを5日間飲水投与後の鶏卵中のチアムリン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間・日数				
	0時間	8時間	1日	2日	5日
卵	<0.5 (10)	0.585, 0.511, <0.5 (7)	<0.5 (10)	<0.5 (10)	<0.5 (10)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.5 mg/kg

- ⑪ 採卵鶏（14羽）にフマル酸チアムリンを5日間混餌投与（27.8 mg/kg体重/日）し、最終投与0、1、2、3、4、5、6及び7日後に卵におけるチアムリンの濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表18. 採卵鶏にフマル酸チアムリンを5日間混餌投与後の鶏卵中のチアムリン濃度（mg/kg）

最終投与後日数	チアムリン濃度（mg/kg）
0	<0.1(12)
1	<0.1(13)
2	<0.1(14)
3	<0.1(14)
4	<0.1(14)
5	<0.1(14)
6	<0.1(14)
7	<0.1(11)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.1 mg/kg

- ⑫ 七面鳥（雌雄各6羽/時点）にチアムリンを5日間飲水投与（0.025 w/v%）し、最終投与0及び8時間後並びに1、2及び3日後に筋肉、皮膚/脂肪及び肝臓における8- α -ヒドロキシムチリンの濃度をGC-ECDにより測定した（分析法の詳細不明）。

表19. 七面鳥にチアムリンを5日間飲水投与後の組織中の8- α -ヒドロキシムチリン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後時間・日数				
	0時間	8時間	1日	2日	3日
筋肉	<0.05(12)	<0.05(12)	<0.05(12)	<0.05(12)	<0.05(12)
皮膚/ 脂肪	0.072, <0.05(11)	0.090, <0.05(11)	0.071, <0.05(11)	<0.05(12)	<0.05(12)
肝臓	0.905(12)	0.518(12)	0.527(12)	0.253(12)	0.228(12)

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.05 mg/kg

- ⑬ ウサギ（6匹/時点）にチアムリンを21日間経口投与（13 mg/kg体重/日）し、最終投与0及び8時間後並びに1、2及び3日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における加水分解により8- α -ヒドロキシムチリンに変換される代謝物の濃度をGC-ECDにより測定した（分析法の詳細不明）。

表20. ウサギにチアムリンを21日間経口投与後の組織中の8- α -ヒドロキシムチリン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間・日数				
	0時間	8時間	1日	2日	3日
筋肉	<0.02(6)	<0.02(6)	<0.02(6)	<0.02(6)	<0.02(6)
脂肪	<0.02(6)	<0.02(6)	<0.02	<0.02(6)	<0.02(6)
肝臓	0.529(6)	0.283(6)	0.127(6)	0.063(6)	0.037(6)
腎臓	0.035(6)	<0.02(6)	<0.02(6)	<0.02(6)	<0.02(6)

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.02 mg/kg

4. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたチアムリ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) 毒性学的 ADI について

無毒性量：3 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 1年間慢性毒性試験及び26週間亜急性毒性試験

安全係数：100

ADI：0.03 mg/kg 体重/day

(2) 微生物学的 ADI について

平成18年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」により、詳細な知見が得られており、この結果から VICH ガイドラインに基づいて微生物学的 ADI を算出することができる。

チアムリンの MIC_{calc}*1 に 0.000030 mg/mL、結腸内容物に 220 g/日、細菌が暴露される分面に 0.05、ヒト体重に 60 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算定された。

$$ADI = \frac{0.000030^{*1} \times 220^{*2}}{0.05^{*3} \times 60} = 0.0022 \text{ mg/kg 体重/day}$$

*1：MIC_{calc}：薬剤がその菌に対して活性を有する属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限値から算出

*2：結腸内容物の量

*3：イヌにおける糞中排泄率が55～72%であり、抗菌活性を示したのは排泄物中の約7%であることから0.05とした。

(3) ADI の設定について

微生物学的 ADI は、毒性学的 ADI よりも小さいことから、チアムリンの ADI は、微生物学的 ADI の 0.0022 mg/kg 体重/day とすることが適当であると判断された。

5. 諸外国における状況

JECFA におけるリスク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、米国及びカナダにおいて豚に、EU において豚、鶏等に、豪州において豚及び家きんに基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

鶏の卵にあってはチアムリンとし、その他の食品にあっては加水分解により 8- α -ヒドロキシムチリンに変換される代謝物とする。

鶏の卵については、採卵鶏を用いた代謝試験等により、チアムリンが主要残留物であることが示唆されていることから、チアムリンを残留の規制対象とする。

その他の食品については、対象動物を用いた代謝試験等により、チアムリンは投与後速やかに代謝されることが示唆されており、主要残留物である加水分解により 8- α -ヒドロキシムチリンに変換される代謝物を残留の規制対象とする。

(2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。

(3) 暴露評価

1 日当たり摂取する動物用医薬品等の量の 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 2 参照。なお、鶏の卵を除く食品については、チアムリンに対する 8- α -ヒドロキシムチリンの分子量比 (1.47) を用いて、基準値案をチアムリン濃度に換算して暴露評価に用いた。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	16.0
幼小児 (1~6 歳)	41.7
妊婦	15.2
高齢者 (65 歳以上)	13.1

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

(4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一

般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、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項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

食品名	基準値案 ^{注1} ppm	基準値現行 ^{注1} ppm	承認有無	参考基準値 ^{注1}		残留試験成績等 ^{注1} ppm
				国際基準 ppm	外国基準値 ppm	
豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1	0.04	○		0.1 EU	(注2参照) 【<0.02(n=6)(投与後8時間)(EU)】
豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.03	○			(注2参照) 【<0.02(n=6)(投与後8時間)(EU)】
豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.6	0.04	○		0.6 米国	【0.175±0.059(n=8)(投与後24時間)(米国)】 【0.283(n=6)(投与後8時間)(EU)】
豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.04	○			(注2参照) 【<0.02(n=6)(投与後8時間)(EU)】
豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1	0.04	○			(注2参照) (その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓参照)
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉	0.1	0.1			0.1 EU	【<0.05(n=6)(投与後6時間)(EU)】 【<0.05(n=12)(投与後3日)(EU)】
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.1	0.1			0.1 EU	【<0.05(n=6)(投与後6時間)(EU)】 【<0.05(n=12)(投与後3日)(EU)】
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	1	0.6			1 EU	【0.318±0.065(n=6)(投与後1日)(EU)】 【0.228(n=12)(投与後3日)(EU)】
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.1	0.1				(鶏の筋肉及び脂肪の基準値参照) (その他の家きんの筋肉及び脂肪の基準値参照)
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	0.1	0.1				(鶏の筋肉及び脂肪の基準値参照) (その他の家きんの筋肉及び脂肪の基準値参照)
鶏の卵 その他の家きんの卵	0.2	1				【<0.1(n=12)(投与後0日)(EU)】

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

注1) 基準値案、参考基準値及び残留試験成績は8-α-ヒドロキシムチリンとしての濃度で、基準値現行はチアムリンとしての濃度でそれぞれ示している。ただし、鶏の卵については、いずれもチアムリンとしての濃度で示している。

注2) 豚について、代謝試験の結果等から肝臓以外の組織におけるチアムリン及びその代謝物の残留性が低いことが示されているため、ほとんどの残留試験が肝臓を標的臓器として実施されている。このため、肝臓以外の組織について、代謝試験の結果や分析法の定量限界(0.05 mg/kg)、海外の基準値等を考慮して、残留基準として0.1 ppmを設定することとする。

チアムリンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた値※ (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
豚の筋肉	0.1	0.15	6.2*	4.9*	6.3*	4.5*
豚の脂肪	0.1	0.15				
豚の肝臓	0.6	0.88	0.09	0.44	0.0	0.09
豚の腎臓	0.1	0.15	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.6	0.88	0.53	0.26	0.09	0.35
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.1	0.15	0.3*	0.07*	0.3*	0.3*
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.1	0.15				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.5	0.73				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.1	0.15				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.5	0.73				
鶏の筋肉	0.1	0.15				
鶏の脂肪	0.1	0.15	2.7*	2.0*	2.9*	2.0*
鶏の肝臓	1	1.47	1.0	0.7	0.0	1.2
鶏の腎臓	0.1	0.15	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.1	0.15	0.3	0.2	0.4	0.2
その他の家さんの筋肉	0.1	0.15	0.0*	0.0*	0.0*	0.0*
その他の家さんの脂肪	0.1	0.15				
その他の家さんの肝臓	0.3	0.44				
その他の家さんの腎臓	0.1	0.15				
その他の家さんの食用部分	0.1	0.15				
鶏の卵	0.2	0.2	8.3	6.6	9.6	7.5
計			19.4	15.1	19.6	16.2
ADI 比 (%)			16.0	41.7	15.2	13.1

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

*各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

※鶏の卵を除く食品については、チアムリンに対する8- α -ヒドロキシムチリンの分子量比
(1.47) を用いて、基準値案をチアムリン濃度に換算して暴露評価に用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
平成22年 2月16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25年 6月17日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成26年 3月11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]

- 稲山 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)

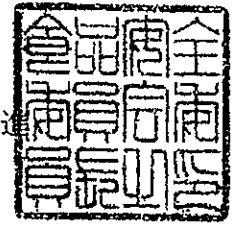
チアムリン

食品名	残留基準値 ppm	
豚の筋肉	0.1	※今回基準値を設定するチアムリンとは、鶏の卵にあつてはチアムリンをいい、その他の食品にあつては加水分解により8- α -ヒドロキシムチリンに変換される代謝物を8- α -ヒドロキシムチリンに換算したものをいう。 注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。 注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。 注3)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.1	
豚の脂肪	0.1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	
豚の肝臓	0.6	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5	
豚の腎臓	0.1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	
豚の食用部分 ^{注2)}	0.1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1	
鶏の筋肉	0.1	
その他の家きん ^{注3)} の筋肉	0.1	
鶏の脂肪	0.1	
その他の家きんの脂肪	0.1	
鶏の肝臓	1	
その他の家きんの肝臓	0.3	
鶏の腎臓	0.1	
その他の家きんの腎臓	0.1	
鶏の食用部分	0.1	
その他の家きんの食用部分	0.1	
鶏の卵	0.2	

府食第479号
平成25年6月17日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 達



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年2月15日付け厚生労働省発食安0215第86号をもって貴省から当委員会に意見を求められたチアムリンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

チアムリンの一日摂取許容量を0.0022 mg/kg 体重/日とする。

別添

動物用医薬品評価書

チアムリン

2013年6月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 有効成分の一般名.....	5
3. 化学名.....	5
4. 分子式.....	5
5. 分子量.....	5
6. 構造式.....	5
7. 使用目的及び使用状況等.....	5
II. 安全性に係る知見の概要.....	6
1. 薬物動態試験.....	6
(1) 薬物動態試験（ラット）.....	6
(2) 薬物動態試験（イヌ）.....	6
(3) 薬物動態試験（豚）.....	7
(4) 薬物動態試験（ラット及び豚）.....	9
(5) 薬物動態試験（鶏）.....	9
(6) 薬物動態試験（鶏及び七面鳥）.....	9
2. 残留試験.....	10
(1) 残留試験（ウサギ）.....	10
(2) 残留試験（豚）.....	10
(3) 残留試験（鶏）.....	15
(4) 残留試験（卵）.....	17
(5) 残留試験（七面鳥）.....	18
3. 遺伝毒性試験.....	18
4. 急性毒性試験.....	19
5. 亜急性毒性試験.....	20
(1) 30日間亜急性毒性試験（ラット、経口投与）.....	20
(2) 13週間亜急性毒性試験（ラット、経口投与）.....	21
(3) 26週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）.....	21
(4) 26週間亜急性毒性試験（イヌ、経口投与）.....	21
(5) 28日間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）〈参考データ〉.....	22
6. 慢性毒性及び発がん性試験.....	22

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ、経口投与）	22
(2) 122週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、混餌投与）	23
(3) 30か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、混餌投与）	23
7. 生殖発生毒性試験	24
(1) 3世代生殖発生毒性試験（ラット、混餌投与）	24
(2) 生殖毒性試験（ラット、経口投与）	24
(3) 生殖毒性試験（豚、混餌投与）	25
(4) 発生毒性試験（ラット、経口投与）	25
(5) 発生毒性試験（ウサギ、経口投与）	25
8. 微生物学的影響に関する試験（ヒト由来臨床分離菌に対するMIC）	26
9. ヒトにおける知見	26
10. 一般薬理試験（マウス、ラット、イヌ、アカゲザル及びヒト）	27
11. その他の試験	27
(1) 眼粘膜刺激性試験（ウサギ）	27
III. 食品健康影響評価	27
1. 諸外国における評価	27
(1) EMEAにおける評価	27
(2) FDAにおける評価	28
2. 食品健康影響評価	28
(1) 毒性学的ADIについて	28
(2) 微生物学的ADIについて	28
(3) ADIの設定について	29
・ EMEA及びFDAにおける各種試験の無毒性量等の比較	30
・ 別紙：検査値等略称	32
・ 参照	33

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2010年 2月 16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0215第86号）、関係資料の接受
2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 12月 18日 第64回肥料・飼料等専門調査会
2013年 1月 16日 第65回肥料・飼料等専門調査会
2013年 4月 8日 第470回食品安全委員会（報告）
2013年 4月 9日 から2013年 5月 8日まで 国民からの意見・情報の募集
2013年 6月 13日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 6月 17日 第478回食品安全委員会（報告）
同日付けで食品安全委員会から厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)	(2011年10月1日から)
唐木 英明（座長）	唐木 英明（座長）
酒井 健夫（座長代理）	津田 修治（座長代理）
青木 宙 高橋 和彦	青木 宙 舘田 一博
秋葉 征夫 舘田 一博	秋葉 征夫 戸塚 恭一
池 康嘉 津田 修治	池 康嘉 細川 正清
今井 俊夫 戸塚 恭一	今井 俊夫 宮島 敦子
江馬 眞 細川 正清	江馬 眞 山中 典子
桑形 麻樹子 宮島 敦子	桑形 麻樹子 吉田 敏則
下位 香代子 元井 霞子	下位 香代子
高木 篤也 吉田 敏則	高橋 和彦

要 約

ジテルペン系抗生物質である「チアムリン (CAS No. 55297-95-5)」について、EMEA の評価書、FDA 資料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、薬物動態 (ラット、イヌ、豚、鶏及び七面鳥)、残留 (ウサギ、豚、鶏及び七面鳥)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス、ラット及び鶏)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性 (マウス、ラット及びイヌ)、生殖発生毒性 (ラット、ウサギ及び豚)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

チアムリンについては、各種遺伝毒性試験の結果がいずれも陰性であり、慢性毒性/発がん性併合試験でも発がん性が認められなかったことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、一日摂取許容量 (ADI) を設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験の結果から、最も低い用量で認められた影響は、イヌを用いた 26 週間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験における心電図所見の変化、血液生化学的検査値の変化等であり、無毒性量 (NOAEL) は 3 mg/kg 体重/日であった。

毒性学的 ADI については、安全係数 100 (種差 10、個体差 10) を適用し、0.03 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

微生物学的 ADI については、VICH 算出式により求められた 0.0022 mg/kg 体重/日を採用するのが適当と考えられた。

微生物学的 ADI は、毒性学的 ADI よりも小さいことから、チアムリンの ADI を 0.0022 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：チアムリン

英名：Tiamulin

3. 化学名

IUPAC

英名：(4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*aR*,10*R*)-5-Hydroxy-4,6,9,10-tetramethyl-1-oxo-6-vinyldecahydro-3*a*,9-propanocyclopenta[8]annulen-8-yl {[2-(diethylamino)ethyl]sulfanyl}acetate

CAS (No. 55297-95-5)

英名：(3*aS*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*aR*,10*R*)-[[2-(Diethylamino)ethyl]thio]acetic acid 6-ethenyldecahydro-5-hydroxy-4,6,9,10-tetramethyl-1-oxo-3*a*,9-propano-3*aH*cyclopentacycloocten-8-yl ester

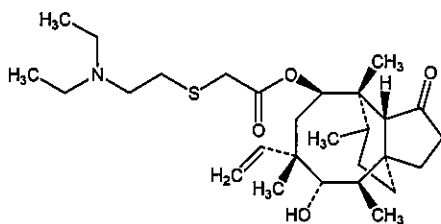
4. 分子式

$C_{28}H_{47}NO_4S$

5. 分子量

493.74

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

チアムリンは、バルネムリンと類似のプレウロムチリンの化学構造を有するジテルペン系抗生物質である。チアムリンは、リボソームのタンパク質合成を阻害することにより、主にグラム陽性菌及びマイコプラズマに抗菌活性を發揮する。

チアムリンは、動物用医薬品として使用されており、海外では、赤痢、肺炎及びマイ

コプラズマ感染の予防のため、豚及び家きんに用いられる。(参照 3)

日本では、豚赤痢、豚のマイコプラズマ性肺炎、豚ヘモフィルス感染症、慢性型豚増殖性腸炎等を適応症として、フマル酸チアムリンが飼料添加剤、飲水添加剤及び注射剤として用いられる。

ヒト用医薬品としては承認、使用されていない。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。(参照 1)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EMEA の評価書、FDA 資料等を基に、チアムリンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称は別紙に記載した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ラット)

ラット (系統等不記載) に ³H 標識チアムリンを単回経口投与 (50 mg/kg 体重) 又は単回静脈内投与 (10 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

経口投与試験では、血中濃度は、投与 2~4 時間後に C_{max} (2.8~5 µg eq/mL) に達した。T_{1/2} は、α 相が 45~60 分、β 相が 3~4 日であった。投与量の約 100% が、尿、胆汁及び糞中に排泄された。このうちの 92~100% は投与 2 日以内に排泄され、投与 3 日後以降に排泄されたのは 1% 未満であった。尿中には投与量の 15~30% が、胆汁中には投与量の 45~63% が排泄された。吸収率は 75% 以上であった。肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉中の放射活性は、投与 1 日後にそれぞれ 2.8、1.5、0.2 及び 0.2 ppm eq で、投与 11 日後にはそれぞれ 0.5、0.4、0.1 及び 0.1 ppm eq に減少した。

また、静脈内投与試験では、吸収率は 85% 以上で、投与量の約 91% が尿、胆汁及び糞中に排泄された。

経口投与における生物学的利用率は、静脈内投与と比較して 95~100% であった。ラットの尿中には、数種類の代謝物及び少量の未変化体がみられた。(参照 3、4)

(2) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌに ³H 標識チアムリンを単回経口投与 (10 mg/kg 体重) 又は単回静脈内投与 (3 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

経口投与において、血中濃度は投与 40~60 分後に C_{max} (2.6 µg eq/mL) に達し、T_{1/2} は、α 相が 5.5 時間 (0.67~12 時間)、β 相が 7.5 日 (3~10 日) であった。吸収率は 80% 以上であった。

投与経路に関係なく、投与量の 55~72% が糞中に、14~36% が尿中に、投与後 10 日に排泄された。総排泄量の 95% が最初の 3 日間に排泄された。抗菌活性を示したのは排泄物中の約 7% のみであった。チアムリンは肝臓で大部分が代謝され、代謝物の 67% には抗菌活性がみられなかった。(参照 3、4)

¹ 平成 17 年 厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値 (参照 1)

イヌに ^3H 標識チアムリンを 5 日間経口投与 (10 mg/kg 体重/日) し、最終投与 10 日後の組織中濃度を測定した。

その結果、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉中濃度は、それぞれ 1.34、0.28、0.097 及び 0.13 ppm eq であった。これらの組織に抗菌活性は認められなかった。(参照 4)

(3) 薬物動態試験 (豚)

豚に $^3\text{H}+^{14}\text{C}$ 標識又は ^3H 標識チアムリンを 10 日間経口投与 (5 mg/kg 体重、2 回/日) し、薬物動態試験が実施された。

最終投与 10 及び 25 日後の ^3H 及び ^{14}C の組織中濃度を表 1 に示した。

吸収率は約 90% であった。 ^3H は、平均 95% が尿及び糞中に排泄された。 $^3\text{H}+^{14}\text{C}$ 標識投与群における ^{14}C の排泄は平均 79% であった。(参照 4)

表 1 豚における $^3\text{H}+^{14}\text{C}$ 標識又は ^3H 標識チアムリン 10 日間経口投与 (10 mg/kg 体重/日) 後の組織中濃度 (ppm eq)

試料	最終投与後日数 (日)			
	10		25	
	^3H	^{14}C	^3H	^{14}C
肝臓	0.93	2.2	0.17	0.48
腎臓	0.05	0.60	0.01	0.22
筋肉	0.03	0.72	0.01	0.43
脂肪	0.07	0.72	0.04	0.91

豚 (雌雄各 2 頭/群) に $^3\text{H}+^{14}\text{C}$ 標識チアムリン塩基を 10 日間経口投与 (5 mg/kg 体重/日) し、薬物動態試験が実施された。

投与量の約 35% が尿中に、約 65% が糞中に排泄された。

組織中濃度は、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪において、最終投与 10 日後ではそれぞれ 21,880、600、720 及び 720 $\mu\text{g eq/kg}$ 、最終投与 25 日後ではそれぞれ 480、220、430 及び 910 $\mu\text{g eq/kg}$ であった。(参照 3)

豚に ^3H 標識フマル酸チアムリンを 5 日間経口投与 (10 mg/kg 体重/日) した場合、肝臓中から 15 種類以上の代謝物が検出されたが、個々の代謝物は総残留物の 5% を超えなかった。

LSC で測定された組織中濃度は、肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪では最終投与 2 時間後でそれぞれ 41,000、4,100、500 及び 800 $\mu\text{g eq/kg}$ 、最終投与 24 時間後でそれぞれ 20,000、900、200 及び 400 $\mu\text{g eq/kg}$ であった。(参照 3)

豚に ^3H 標識チアムリンを経口投与した場合、6-脱メチルチアムリンは胆汁及び尿中の総残留物の 1% 未満しか占めておらず、その抗菌活性は寒天平板拡散法で測定した結果、

チアムリンの抗菌活性の67%であった。他の4種の代謝物における抗菌活性は、チアムリンの0.7~3.3%、他の代謝物では全て0.3%未満であった。(参照3)

豚(5及び7頭/群)にチアムリンを単回経口投与(5又は10 mg/kg体重)し、投与0.5、1、2、4、8、12及び24時間後の血清中濃度をバイオアッセイにより測定した。

血清中濃度は、両投与群とも投与2時間後にC_{max}に到達し、その濃度は5及び10 mg/kg体重投与群でそれぞれ0.29及び0.42 µg/mLであった。血中からの消失は、5 mg/kg体重投与群では投与8時間後には定量限界以下となりその半減期は求められなかった。10 mg/kg体重投与群では、T_{1/2}は2.8時間で、投与12時間後に定量限界以下になった。AUCは投与量と高い相関が認められた。(参照4)

豚に非標識チアムリンを単回経口投与(10、25又は50 mg/kg体重/日)した結果、血中濃度は投与2~4時間後にC_{max}に達した。(参照4)

豚(交雑種、100日齢、去勢雄4頭及び雌2頭)にチアムリンを単回筋肉内投与(10 mg(力価)/kg体重)し、薬物動態試験が実施された。血液、尿及び糞中濃度の測定には去勢雄3頭を、分布試験には去勢雄1頭及び雌2頭を用いた。血清中濃度は、投与前、投与0.5、1、2、4、8、12及び24時間後に、糞及び尿中濃度は、投与前、投与後0~3、3~6、6~12、12~24及び24~48時間にそれぞれ試料を採取し測定した。また、分布試験では、投与6時間後の筋肉、脂肪、心臓、肝臓、腎臓、肺、胆汁及び血液(血清)を採取し、血清及び組織中濃度を測定した。

血清中濃度は、全例が投与1時間後にC_{max}(平均0.209 µg(力価)/mL)に達し、投与24時間後には全例が検出限界以下となった。

尿中排泄では、投与3時間後以降に高濃度(平均5 µg(力価)/mL)の排泄が観察され、投与12時間後まで高濃度が持続した。投与後0~3時間では全例が、投与後24~48時間では2頭が検出限界以下であった。投与後48時間の尿中排泄率は1.1~2.0%であった。

糞中排泄では、1例が投与後12~24時間にピークを示した後、投与後24~48時間に検出限界以下となったが、他の2例では投与48時間後以降も排泄が継続する傾向が示された。投与後48時間の糞中排泄率は投与量の0.13%以下であった。

また、投与6時間後の血液及び組織中分布濃度は、肺で最も高く(平均約5.5 µg(力価)/g)以下、胆汁(2.9 µg(力価)/mL)、肝臓、腎臓、血清、脂肪、筋肉、心臓の順であった。(表2)(参照5)

表2 豚におけるチアムリン単回筋肉内投与(10 mg(力価)/kg体重)6時間後の血液及び組織内分布(µg(力価)/g又はµg(力価)/mL)

試料	肝臓	腎臓	心臓	肺	血清	胆汁	筋肉	脂肪
平均値	0.417	0.256	0.090	5.477	0.226	2.942	0.098	0.179

(4) 薬物動態試験 (ラット及び豚)

ラット及び豚を用いた³H標識チアムリンの経口投与試験が実施され、NMR-MS (核磁気共鳴質量分析) により尿、糞及び胆汁中代謝物が測定された。その結果、これらの代謝物は両動物種間で質的にも量的にも同様であり、総残留物の7%を超える代謝物はなかった。(参照3)

ラット及び豚の胆汁及び尿中の主要代謝物が数種類の異なる分析方法により同定され、豚及びラットの胆汁及び尿中代謝物プロファイルが比較された。この比較データから、豚及びラットにおける代謝は質的に同様であることが示された。

豚の可食部組織 (肝臓) 中から検出された全ての主要代謝物はラットからも検出された。豚の肝臓中にはラットの胆汁中には存在しない微量の代謝物が存在したが、それらの代謝物の中で肝臓中の総残留物の2%を超えるものはなかった。(参照6)

(5) 薬物動態試験 (鶏)

鶏に³H+¹⁴C標識チアムリンを3日間飲水投与 (250 mg/L) し、薬物動態試験が実施された。

投与量の平均85%が糞中に認められ、このうちの90%が投与後2日に排泄された。

最終投与3及び5日後の組織中濃度を表3に示した。(参照4)

表3 鶏における³H+¹⁴C標識チアムリン3日間飲水投与 (250 mg/L) 後の組織中濃度 (ppm eq)

試料	最終投与後日数 (日)			
	3		5	
	³ H	¹⁴ C	³ H	¹⁴ C
肝臓	1.27	1.91	0.56	1.06
腎臓	0.43	1.09	0.22	0.66
脂肪	0.40	1.0	0.24	0.9
筋肉	0.04	0.41	0.05	0.39
皮膚	0.63	1.13	0.44	0.93

鶏 (5羽/群) にチアムリンを単回経口投与 (25又は50 mg/kg体重) し、投与0.5、1、2、4、8、12及び24時間後の血清中濃度をバイオアッセイにより測定した。

血清中濃度は、両投与群とも投与2時間後にC_{max}に到達し、その濃度は25及び50 mg/kg体重投与群でそれぞれ3.5及び5.0 µg/mLであった。T_{1/2}はそれぞれ約2.9及び4.5時間で、投与24時間後には定量限界以下になった。また、AUCは投与量にほぼ比例した。(参照4)

(6) 薬物動態試験 (鶏及び七面鳥)

鶏 (卵用鶏、肉用鶏) 及び七面鳥 (各6羽/群) に³H標識フマル酸チアムリンを5日

間経口投与 (10 mg/kg 体重/日) し、薬物動態試験が実施された。

その結果、組織中から 15 種類以上の代謝物が検出されたが、残留の大部分は 4 種の代謝物で占められていた。組織中の総残留物の 30%を超える代謝物はなかった。(参照 3)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (ウサギ)

ウサギ (6 匹/時点) にチアムリンを 21 日間混餌投与 (平均投与量: 13 mg/kg 体重/日) し、残留試験が実施された。最終投与 0 及び 8 時間後並びに 1、2 及び 3 日後に、可食部組織における 8- α -ヒドロキシムチリンに加水分解される代謝物の合計を GLC-ECD により測定した (定量限界: 20 μ g/kg)。

ウサギの腎臓における 8- α -ヒドロキシムチリンの平均残留は最終投与直後で 35 μ g/kg であったが、そのあとの時点ではいずれも定量限界未満であった。肝臓では、平均残留は最終投与直後で 529 μ g/kg で、最終投与 8 時間後並びに 1、2 及び 3 日後にはそれぞれ 283、127、63 及び 37 μ g/kg と減少した。筋肉及び脂肪では、全例が全時点で定量限界未満であった。(参照 7)

(2) 残留試験 (豚)

① ガスクロマトグラフィ (GC) による残留試験

豚 (雌雄各 4 頭/時点) にチアムリンを 10 日間混餌投与 (39 ppm) し、肝臓中の 8- α -ヒドロキシムチリンに加水分解される代謝物の平均濃度を GC-電気化学検出により測定した結果、最終投与 2 及び 12 時間後ではそれぞれ 447 及び 247 μ g eq/kg であった。

18 日間投与試験における肝臓中 8- α -ヒドロキシムチリンの平均濃度は、投与 12、16、20 及び 24 時間後でそれぞれ 184、256、214 及び 175 μ g eq/kg であった。(参照 3)

チアムリンを経口投与された豚の肝臓では、8- α -ヒドロキシムチリンに加水分解される代謝物 (残留マーカー) の総残留物に対する割合は、投与 4、24 及び 96 時間後でそれぞれ 3.5、3.6 及び 5.7% であった。(参照 3)

豚 (交雑種、去勢雄及び雌各 2 頭/時点/群) にフマル酸チアムリン製剤を飲水として 5 日間強制経口投与 (10.5 mg/lb 体重/日 : 23 mg/kg 体重/日) し、最終投与 2、3、4、5 及び 6 日後に肝臓中の 8- α -ヒドロキシムチリンを GC により測定した。

結果を表 4 に示した。(参照 8)

表 4 豚におけるチアムリン 5 日間飲水投与 (10.5 mg/lb 体重/日) 後の肝臓中の 8- α -ヒドロキシムチリン濃度 (ppb)

	最終投与後経過日数 (日)				
	2	3	4	5	6
残留濃度	645	313	202	167	115

n=4

豚（交雑種、雌雄各 2 頭/投与群/時点、4 頭/対照群）にフマル酸チアムリンを 14 日間混餌投与（200 ppm）し、最終投与 12、24、48、72 及び 96 時間後に、肝臓中の残留マーカである 8- α -ヒドロキシムチリンを GC により測定した。なお、対照群及び投与期間（14 日間）後の投与群には被験物質無添加の飼料を投与した。

結果を表 5 に示した。（参照 9）

表 5 豚におけるフマル酸チアムリン 14 日間混餌投与（200 ppm）後の肝臓中の 8- α -ヒドロキシムチリン残留（ppb）

	最終投与後経過時間（時間）				
	12	24	48	72	96
残留濃度	595	715	384	271	199

n=4

豚（雌雄各 4 頭/時点）にチアムリンを 10 日間混餌投与（10 ppm : 0.5~0.6 mg/kg 体重/日に相当）し、最終投与 8、12 及び 16 時間後に標的組織（肝臓）中の 8- α -ヒドロキシムチリン濃度を測定した。

結果を表 6 に示した。（参照 10）

表 6 豚におけるチアムリン 10 日間混餌投与（10 ppm）後の肝臓中の 8- α -ヒドロキシムチリンの残留（ppb）

	最終投与後経過時間（時間）		
	8	12	16
残留濃度	157	141	105

n=8

② 放射標識を用いた残留試験

豚（雌雄各 2 頭/群）を用いたチアムリンの残留試験が実施された。

^3H 標識フマル酸チアムリンの 5 日間経口投与（10 mg/kg 体重/日）試験における最終投与 3 日後の平均組織中総残留濃度は、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪でそれぞれ 3,223、150、55 及び 150 $\mu\text{g eq/kg}$ であった。

^3H 標識フマル酸チアムリンの 3 日間筋肉内投与（15 mg/kg 体重/日）試験における最終投与 3 日後の平均組織中総残留濃度は、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪でそれぞれ 6,853、618、135 及び 378 $\mu\text{g eq/kg}$ であった。最終投与 3 日後の投与部位における総残留濃度は、第 2 回及び第 3 回投与部位でそれぞれ 20,725 及び 38,955 $\mu\text{g eq/kg}$ であった。抗菌活性を持つ残留物の平均濃度は、第 2 回及び第 3 回投与部位で総残留のそれぞれ約 6 及び 45%に相当した。（参照 3）

③ バイオアッセイによる残留試験

豚（ランドレース種、雌雄、3頭/時点/投与群、3頭/対照群）にチアムリン製剤を10日間強制経口投与（チアムリンとして10又は30 mg(力価)/kg 体重/日、対照群にはコーンスターチを投与）し、残留試験が実施された。最終投与1、2、3、6及び7日後に組織（大腿筋、肝臓、腎臓、心臓、胃、回腸、肺及び脂肪）中のチアムリン濃度をバイオアッセイにより測定した（検出限界、脂肪以外：0.04 µg(力価)/g、脂肪：0.08 µg(力価)/g）。

結果を表7に示した。

チアムリンが検出されたのは、肝臓及び肺のみであった。

10 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、肝臓からは最終投与2日後まで、肺からは最終投与1日後のみチアムリンが検出され、最終投与3日後以降は全例が検出限界以下であった。30 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、肝臓からは最終投与3日後まで、肺からは最終投与2日後までチアムリンが検出され、最終投与6日後以降は全例が検出限界以下であった。（参照4）

表7 豚におけるチアムリン製剤10日間強制経口投与後の組織中残留（µg(力価)/g）

投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	試料	最終投与後経過日数（日）				
		1	2	3	6	7
10	大腿筋	ND	ND	—	—	—
	肝臓	0.268	0.025	ND	ND	ND
	腎臓	ND	ND	—	—	—
	心臓	ND	ND	—	—	—
	胃	ND	ND	—	—	—
	回腸	ND	ND	—	—	—
	肺	0.063	ND	ND	—	—
	脂肪	ND	ND	—	—	—
30	大腿筋	ND	ND	ND	ND	ND
	肝臓	0.364	0.137	0.050	ND	ND
	腎臓	ND	ND	ND	—	—
	心臓	ND	ND	ND	—	—
	胃	ND	ND	ND	—	—
	回腸	ND	ND	ND	—	—
	肺	0.054	0.016	ND	ND	ND
	脂肪	ND	ND	ND	—	—

n=3 ND：検出限界以下 —：測定せず

検出限界 大腿筋、肝臓、腎臓、心臓、胃、回腸、肺：0.04 µg(力価)/g、脂肪：0.08 µg(力価)/g

豚（雌雄、3頭/時点/投与群、3頭/対照群）にチアムリン製剤を水溶液で5日間経口投与（8 mg(力価)/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与1、5及び6日後に組織（筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪）中のチアムリン濃度をバイオアッセイにより測定し

た (定量限界 : 0.1 µg(力価)/g)。

結果を表 8 に示した。

最終投与 1 日後では、肝臓の全例から検出され、脂肪及び腎臓からは各 1 例から残留が検出された。筋肉からは検出されなかった。最終投与 5 及び 6 日後には、いずれの組織からも残留は検出されなかった。(参照 4)

表 8 豚におけるチアムリン 5 日間経口投与 (8 mg(力価)/kg 体重/日) 後の組織中残留 (ppm(力価))

試料	最終投与後経過日数 (日)		
	1	5	6
筋 肉	ND	ND	ND
腎 臓	ND ~ 0.1*1	ND	ND
脂 肪	ND ~ 0.47*2	ND	ND
肝 臓	0.44 ~ 0.48	ND	ND

*1 : 1/3 例が 0.1ppm *2 : 1/3 例が 0.47ppm ND : 検出限界以下

豚 (交雑種、2.5 か月齢、去勢雄 3 頭/時点/投与群、1 頭/対照群) にチアムリン製剤を 24 時間間隔で 2 回筋肉内投与 (10 mg(力価)/kg 体重/回) し、残留試験が実施された。最終投与 1、7、14、21 及び 28 日後に血清及び組織 (肝臓、腎臓、心臓、小腸、筋肉、脂肪及び投与部位周囲筋肉) 中のチアムリン濃度をバイオアッセイにより測定した (検出限界 : 0.02 µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL)。

結果を表 9 に示した。

第 2 回投与 1 日後のチアムリンの分布濃度は、投与部位周囲筋肉で最も高く、以下肝臓、筋肉、脂肪、小腸、腎臓、心臓、血清の順であった。投与部位周囲筋肉中からは第 2 回投与 7 日後まで残留が検出され、第 2 回投与 14 日後には検出限界未満になったが、他の試料では、第 2 回投与 1 日後にはわずかな残留がみられたが、第 2 回投与 7 日後には全例が検出限界未満になった。(参照 5)

表 9 豚におけるチアムリン製剤 24 時間間隔 2 回筋肉内投与 (10 mg(力価)/kg 体重/回) 後の組織中残留 ($\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$)

試料	第 2 回投与後経過日数 (日)				
	1	7	14	21	28
肝臓	0.414	ND	ND	ND	ND
腎臓	0.084	ND	ND	ND	ND
心臓	0.058	ND	ND	ND	ND
小腸	0.122	ND	ND	ND	ND
筋肉	0.317	ND	ND	ND	ND
脂肪	0.143	ND	ND	ND	ND
血清	ND~0.050	ND	ND	ND	ND
投与部位周囲筋肉	1,323.004	0.120	ND	ND	ND

n=3 ND: 検出限界 (0.02 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$) 未満

豚 (交雑種、約 80 日齢、去勢雄 3 頭/時点/投与群、6 頭/対照群) にチアムリン製剤を 24 時間間隔で 2 回筋肉内投与 (10 又は 30 mg(力価)/kg 体重/回) し、残留試験が実施された。最終投与 1、7、14、21 及び 28 日後に血清及び組織 (筋肉、脂肪、心臓、肝臓、腎臓、小腸及び投与部位周囲筋肉) 中のチアムリン濃度をバイオアッセイにより測定した (検出限界: 0.02 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$)。

結果を表 10 に示した。

10 mg(力価)/kg 体重/回投与群では、第 2 回投与 1 日後のみの試料で、濃度の高い方から、投与部位周囲筋肉、肝臓、脂肪、腎臓、小腸の順に検出され、血清、筋肉及び心臓は検出限界未満であった。

30 mg(力価)/kg 体重/回投与群では、第 2 回投与 1 日後の全例で、濃度の高い方から、投与部位周囲筋肉、肝臓、脂肪、血清、腎臓、小腸、心臓、筋肉の順に検出された。第 2 回投与 7 日後でも肝臓の全例、投与部位周囲筋肉の 2 例及び小腸の 1 例に残留が認められたが、その他はすべて検出限界未満となった。(参照 5)

表 10 豚におけるチアムリン製剤 24 時間間隔 2 回筋肉内投与後の組織中残留
($\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$)

投与量 ($\text{mg}(\text{力価})/\text{kg}$ 体重/回)	試料	第 2 回投与後経過日数 (日)				
		1	7	14	21	28
10	肝臓	0.449	ND	ND	ND	ND
	腎臓	0.149	ND	ND	ND	ND
	心臓	ND	ND	ND	ND	ND
	小腸	0.070	ND	ND	ND	ND
	筋肉	ND	ND	ND	ND	ND
	脂肪	0.190	ND	ND	ND	ND
	血清	ND	ND	ND	ND	ND
	投与部位 周囲筋肉	6.240	ND	ND	ND	ND
30	肝臓	1.502	0.148	ND	ND	ND
	腎臓	0.355	ND	ND	ND	ND
	心臓	0.154	ND	ND	ND	ND
	小腸	0.284	ND~0.101	ND	ND	ND
	筋肉	0.126	ND	ND	ND	ND
	脂肪	0.657	ND	ND	ND	ND
	血清	0.561	ND	ND	ND	ND
	投与部位 周囲筋肉	703.914	ND~0.034	ND	ND	ND

n=3 ND : 検出限界 (0.02 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$) 未満

豚 (交雑種(LWD)、14 週齢、3 頭/時点) にチアムリン製剤を 2 週間間隔で 2 回筋肉内投与 (10 $\text{mg}(\text{力価})/\text{kg}$ 体重/回) し、残留試験が実施された。最終投与 1、7 及び 14 日後に血清及び組織 (肝臓、腎臓、肺、大腸、筋肉、脂肪及び投与部位周囲筋肉) 中のチアムリン濃度をバイオアッセイにより測定した (検出限界 : 0.02 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$)。

その結果、第 2 回投与 1 日後のチアムリン濃度は投与部位周囲筋肉が最も高く (4.489 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$)、次いで肝臓 (0.995 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$)、肺 (0.902 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$)、脂肪 (0.217 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$)、大腸 (0.134 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$)、腎臓 (検出限界未満~0.105 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$)、筋肉 (検出限界未満~0.055 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$)、血清 (すべて検出限界未満) の順であった。投与 7 日後以降は全例が検出限界未満となった。(参照 5)

(3) 残留試験 (鶏)

① 放射標識を用いた残留試験

鶏 (卵用鶏、6 羽/群) に ^3H 標識チアムリンを 5 日間投与 (50 mg/kg 体重/日、投与経路不記載) し、LSC により組織中残留を測定した。

最終投与 2 時間後では、肝臓、筋肉及び皮膚/脂肪中の平均総残留は、それぞれ 93,800、3,800 及び 5,200 $\mu\text{g eq/kg}$ であった。最終投与 8 時間後では、肝臓及び筋肉中でそれぞれ 106,700 及び 1,350 $\mu\text{g eq/kg}$ であったが、皮膚/脂肪からは検出されなかった。最終投与 8 時間後には、代謝物 8- α -ヒドロキシムチリンの平均残留は肝臓、筋肉及び皮膚/脂肪における総残留のそれぞれ 8.5、2.5 及び 0.5% を占めた。総残留物に対するチアムリンの比率は代謝物 8- α -ヒドロキシムチリンよりかなり大きかったが、8- α -ヒドロキシムチリンは有効な分析方法における分析物質であることから、鶏組織において適切な残留マーカールであると考えられた。最終投与 8 時間後における 8- α -ヒドロキシムチリンの平均濃度は、肝臓及び筋肉で 17,500 及び 50 $\mu\text{g eq/kg}$ で、皮膚/脂肪では 50 $\mu\text{g eq/kg}$ 未満であった。(参照 3)

鶏 (肉用鶏) に ^3H 標識チアムリンを 5 日間投与 (50 mg/kg 体重/日、投与経路不記載) し、LSC により組織中残留を測定した。

最終投与 2 時間後の肝臓、筋肉及び皮膚/脂肪中の平均総残留濃度は 108,000、550 及び 6,500 $\mu\text{g eq/kg}$ であった。同時点における肝臓、脂肪及び筋肉中のチアムリンの平均残留濃度はそれぞれ 15,500、1,400 及び 2,200 $\mu\text{g/kg}$ であった。肉用鶏の組織において代謝物 8- α -ヒドロキシムチリンの残留は、肝臓、筋肉及び皮膚/脂肪中で総残留のそれぞれ約 7、3 及び 2% であった。(参照 3)

② バイオアッセイによる残留試験

鶏 (肉用鶏(ハバード)、雌雄、3 羽/時点/投与群、3 羽/対照群) にチアムリン製剤を 5 日間強制経口投与 (チアムリンとして 50 又は 150 mg(力価)/kg 体重/日、対照群には乳糖を投与) し、残留試験が実施された。50 mg(力価)/kg 体重/日投与群では最終投与 1、2、3、5 及び 6 日後に、150 mg(力価)/kg 体重/日投与群では最終投与 1、2、3、6、7 及び 8 日後に組織 (胸筋、腹腔内脂肪、肝臓、腎臓、心臓、胃、回腸及び肺) 中のチアムリン濃度をバイオアッセイにより測定した (検出限界、脂肪以外: 0.04 $\mu\text{g(力価)/g}$ 、脂肪: 0.08 $\mu\text{g(力価)/g}$)。

結果を表 11 に示した。

50 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、肺からは最終投与 3 日後まで、肝臓、腎臓及び回腸からは最終投与 2 日後まで、胃からは最終投与 1 日後のみチアムリンが検出されたが、最終投与 5 日後以降は全組織が検出限界以下であった。

150 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、胸筋、肝臓、回腸及び肺からは最終投与 6 日後まで、腎臓、心臓、胃及び脂肪からは最終投与 3 日後までチアムリンが検出されたが、最終投与 7 日後以降は全組織が検出限界以下であった。(参照 4)

表 11 鶏におけるチアムリン製剤 5 日間強制経口投与後の平均組織中残留 ($\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$)

投与量 ($\text{mg}(\text{力価})/\text{kg}$ 体重/日)	試料	最終投与後経過日数 (日)				
		1	2	3	5	6
50	胸筋	ND	ND	ND	ND	ND
	肝臓	0.218	0.086	ND	ND	ND
	腎臓	0.134	0.037	ND	ND	ND
	心臓	ND	ND	ND	ND	ND
	胃	0.327	ND	ND	ND	ND
	回腸	0.176	0.080	ND	ND	ND
	肺	1.381	0.922	0.115	ND	ND
	脂肪	ND	ND	ND	ND	ND
150	胸筋	0.093	0.075	0.056	—	0.029
	肝臓	0.644	0.363	0.110	—	0.014
	腎臓	0.416	0.077	0.035	—	ND
	心臓	0.023	ND	0.035	—	ND
	胃	0.076	ND	0.014	—	ND
	回腸	0.604	0.101	0.147	—	0.042
	肺	3.911	0.555	0.594	—	0.049
	脂肪	0.130	ND	0.183	—	ND

n=3 ND: 検出限界以下 —: 測定せず

150 $\text{mg}(\text{力価})/\text{kg}$ 体重/日投与群の最終投与 7 及び 8 日後はいずれも ND

検出限界 胸筋、肝臓、腎臓、心臓、胃、回腸、肺: 0.04 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 、脂肪: 0.08 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$

鶏 (5 週齢、雌雄、9 羽²/時点/投与群、11 羽/対照群) にチアムリン製剤を 5 日間飲水投与 (平均 22.3 $\text{mg}(\text{力価})/\text{kg}$ 体重/日) し、残留試験が実施された。最終投与 0、5、6、7 及び 8 日後に組織 (皮下脂肪、筋肉、肝臓及び腎臓) 中のチアムリン濃度をバイオアッセイにより測定した (定量限界: 0.1 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$)。

その結果、最終投与 0 日後に肝臓の全例から残留 (平均 2.5 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$) が認められた。最終投与 5 日後以降には、いずれの組織からも残留は検出されなかった。(参照 4)

(4) 残留試験 (卵)

鶏 (卵用鶏) に ³H 標識チアムリンを 5 日間投与 (50 mg/kg 体重/日、投与経路不記載) し、卵中の残留を SC で測定した。

卵黄中総残留濃度は、最終投与 3、5 及び 6 日後でそれぞれ 8,100、15,400 及び 19,100 $\mu\text{g eq}/\text{kg}$ であり、卵白中ではそれぞれ 8,000、9,400 及び 7,900 $\mu\text{g eq}/\text{kg}$ であった。8- α -ヒドロキシムチリン残留は、卵黄中で最終投与 3 及び 5 日には定量限界未満、最終投与 6 日後には 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ となり、卵白中では、それぞれ 60、110 及び 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。

² 3 羽の組織を集めて 1 プール検体とした。

チアムリンの残留濃度は 8- α -ヒドロキシムチリンより高かった。最終投与 3、5 及び 6 日後のチアムリンの平均残留濃度は、卵黄中でそれぞれ 4,300、8,400 及び 7,600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、卵白でそれぞれ 4,000、4,100 及び 4,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。チアムリンを経口投与した卵用鶏から得られた卵中のチアムリン残留マーカの総残留物に対する割合は、約 50%であった。(参照 3)

(5) 残留試験 (七面鳥)

① GCによる残留試験

七面鳥 (雌雄各 6羽/時点) にチアムリンを 5日間飲水投与 (0.025 w/v%) し、GC-電気化学検出により組織中残留を測定した。測定は、各時点の雌雄の試料を合計して 6試料として実施された。

その結果、筋肉中の 8- α -ヒドロキシムチリン残留は 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満であった。皮膚/脂肪では、最終投与 0 及び 8 時間後並びに 1 日後に 1 例で 8- α -ヒドロキシムチリンが検出され、その濃度はそれぞれ 72、90 及び 71 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。最終投与 2 日後には皮膚/脂肪の全例で 8- α -ヒドロキシムチリン残留は 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満となった。肝臓中における 8- α -ヒドロキシムチリンの平均濃度は、最終投与 0 及び 8 時間並びに 1、2 及び 3 日後でそれぞれ 905、518、527、253 及び 228 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。七面鳥の組織において 8- α -ヒドロキシムチリンは総残留の 3%を超えることはなかった。(参照 3、11)

② 放射標識を用いた残留試験

七面鳥に ^3H 標識チアムリンを 5日間投与 (50 mg/kg 体重/日) し、LSCにより組織中残留を測定した。

最終投与 2 時間後の肝臓、筋肉及び皮膚/脂肪中の総残留濃度は、それぞれ 87,000、3,150 及び 4,600 $\mu\text{g eq}/\text{kg}$ であった。同時点における 8- α -ヒドロキシムチリンの平均残留は、肝臓、筋肉及び皮膚/脂肪でそれぞれ 8,300、110 及び 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。8- α -ヒドロキシムチリンは七面鳥においても適切な残留マーカであると結論付けられ、肝臓、筋肉及び皮膚/脂肪における総残留のそれぞれ約 3、1 及び 1%であった。(参照 3、11)

3. 遺伝毒性試験

チアムリンの遺伝毒性試験結果を表 12 にまとめた。(参照 3、4、5)

表 12 チアムリンの遺伝毒性試験結果

	検査項目	試験対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0.01、0.05、0.1、0.5、 1、5、10、50、100、 500 µg/plate (±S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 <i>E. coli</i> B/r WP2 <i>try</i> 、B/r WP2 <i>uvrA</i>	0、30、100、300 µg/plate (±S9)	陰性
	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> M45、H17	50、500、5,000 µg/disk (±S9)	陰性
		<i>B. subtilis</i> M45、H17	6,000 µg/disk (±S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター-V79 細胞 (hprt 座位)	—	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞	420 mg/kg 体重 単回経口投与 投与 24、48、72 hr	陰性

—：不記載

以上の結果から、チアムリンは生体に影響を及ぼす遺伝毒性はないと考えられる。

4. 急性毒性試験

チアムリンの急性毒性試験がマウス、ラット及び鶏を用いて経口、皮下、静脈内及び筋肉内の各投与経路により調べられている。

結果を表 13 に示した。(参照 3、4、5、12)

表 13 チアムリンの急性毒性試験結果

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
マウス	経口	740 (649~844)	690 (595~800)
		710 (620~810)	
		1,305 (1,069.7~1,592.1)	1,300 (1,120.7~1,508.0)
		770	650
		841	
	皮下	1,150 (1,066~1,241)	1,100 (1,000~1,210)
		1,020 (930~1,130)	
		1,175 (839.3~1,645.0)	960 (752.9~1224.0)
		521	
	静脈内	58 (54~62)	52 (49~55)
		49 (45~52)	
		約 50	
腹腔内	320 (280.7~364.8)	280 (241.4~324.8)	
ラット	経口	2,800 (3,220~3,435)	2,650 (2,304~3,048)
		2,230 (1,960~2,540)	
		3,050 (2,550~3,672)	3,073 (2,364~3,995)
		2,740	1,830
	皮下	3,060 (2,833~3,305)	2,900 (2,698~3,118)
		4,380 (3,860~4,980)	
		>3,000	>3,000
	静脈内	33 (28~38)	28 (24~32)
		20 (18~21)	
		19~20	
	腹腔内	218.0 (191.2~248.5)	230.0 (193.3~273.7)
	鶏	経口	1,550 (1,430~1,680)
静脈内		25 (23~28)	
筋肉内		250 (220~290)	

(): 95%信頼限界

5. 亜急性毒性試験

(1) 30日間亜急性毒性試験 (ラット、経口投与)

ラット (Wistar 系、5 週齢、雌雄各 20 匹/群) にチアムリンを 30 日間経口投与 (0、30、90 又は 270 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。なお、最終投与後 28 日間の回復期間が設定された。

その結果、病理組織学的検査で、270 mg/kg 体重/日投与群で肝臓に脂肪変性がみられた以外、一般状態、体重、摂餌量、飲水量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、

臓器重量のいずれの検査項目においても投与に起因する影響はみられなかった。回復期間後は対照群と同程度に回復した。(参照 4)

本試験における NOAEL は、90 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、経口投与)

ラット (Wistar 系、5 週齢、雌雄各 20 匹/群) にチアムリンを 13 週間経口投与 (0、30、60、90 又は 270 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。なお、最終投与後 5 週間の回復期間が設定された。

一般状態、摂餌量、飲水量、尿検査及び血液学的検査に投与に起因する影響はみられなかった。

体重では、270 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に増加抑制がみられた。

血液生化学的検査では、90 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、AST、ALT 及び ALP が増加した。

臓器重量では、90 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓重量が増加した。

剖検では、270 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓に淡黄混濁色斑がみられ、病理組織学的検査では、270 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓の脂肪変性がみられた。電子顕微鏡所見では肝細胞に脂肪滴、ペルオキシゾーム、ライソゾームの増加、細胞基質濃縮がみられた。

また、回復期間後は対照群と同程度に回復した。(参照 4)

本試験における NOAEL は、60 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (CFE Carworth 系) にチアムリンを 26 週間混餌投与 (0、5 又は 30 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。別に、最初の 10 週間は 180 mg/kg 体重/日の用量で、続く 16 週間は 270 mg/kg 体重/日の用量で混餌投与する群を数群設け、そのうち 1 群は最終投与後に剖検した。残りは最終投与後 4 あるいは 8 週間にわたり、対照群と同様チアムリン無添加の餌を投与した。

180 mg/kg 体重/日投与群では、血清中 Chol.及び飲水量が増加した。投与量が 270 mg/kg 体重/日に増加すると、血清中 ALP、ALT 及び AST が増加した。腹部膨満、糞の硬化 (dense faeces) 及び尿比重の増加も観察された。雌雄共に肝臓の絶対及び相対重量が増加し、病理組織学的検査では肝臓に脂肪変性がみられた。肝臓における投与の影響は、回復群で改善された。(参照 3)

本試験における NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 26 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) にチアムリンを 26 週間経口投与 (0、3 又は 10 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセルで投与) し、亜急性毒性試験が実施された。別に、最初の 13 週間は 30 mg/kg 体重/日の用量で、その後 45 mg/kg 体重/日の用量に増やす追加の群を設けたが、雄 2 匹が 3 回目の 45 mg/kg 体重/日の投与 2 時間以内に死亡したため、残った動物に対しては投与量を 30 mg/kg 体重/日に戻した。その後、雌雄各 2 匹を最高用量

投与群に加え投与試験を続行し、チアムリン無添加の餌を試験期間終了前の4又は8週間に投与した。

対照群を含む全群で嘔吐がみられた。血清中ALTが10 mg/kg体重/日投与群で有意に増加した。最高用量(30→45→30 mg/kg体重/日)投与群で肝臓重量が増加し、その1例の肝臓には脂肪沈着がみられた。10 mg/kg体重/日以上投与群では、QT延長及び双峰性のT波の出現頻度が増加した。(参照3)

本試験におけるNOAELは3 mg/kg体重/日と考えられた。

(5) 28日間亜急性毒性試験(ラット、皮下投与)〈参考データ〉

ラット(SD系、5週齢、雌雄各17匹/群)にチアムリンを28日間皮下投与(0、20、40又は80 mg/kg体重/日、ゴマ油に溶解して投与)し、亜急性毒性試験が実施された。なお、各群7匹には、最終投与後28日間の回復期間を設定した。

いずれの投与群においても死亡例はなかった。

一般状態では、80 mg/kg体重/日投与群で、自発運動の低下及び接触刺激に対する過敏反応がみられ、投与部位においては、20 mg/kg体重/日投与群で投与部位皮膚の硬結及び変色が、40 mg/kg体重/日投与群で投与部位皮膚の硬結及び一部潰瘍化がみられ、80 mg/kg体重/日投与群では投与部位皮膚の潰瘍が多発した。

80 mg/kg体重/日投与群の雄で軽度の摂餌量減少を伴う軽度の体重増加抑制がみられた。

血液学的検査では、80 mg/kg体重/日投与群でHb、Ht、MCV及びMCHが軽度に減少し、WBC、網状赤血球数及び血小板数が軽度に増加した。

血液生化学的検査では、40 mg/kg体重/日以上投与群でAlbの低下に伴うTPの軽度の減少及びA/G比の軽度の低下がみられ、80 mg/kg体重/日投与群では、AST、ALT及びChol.が軽度に増加した。

臓器重量では、80 mg/kg体重/日投与群で肝臓、腎臓及び脾臓重量が軽度に増加した。

剖検では、対照群を含む全群の投与部位皮下に油状物質の貯留がみられ、40 mg/kg体重/日以上投与群で投与部位皮下に潰瘍形成、その周辺に肉芽組織形成がみられ、皮膚、皮下及び筋肉が癒着した。80 mg/kg体重/日投与群の雌で肝臓の退色がみられた。

病理組織学的検査では、対照群を含む全群の投与部位皮下に嚢胞の形成がみられ、40 mg/kg体重/日以上投与群で皮下組織の線維化及び炎症細胞の浸潤がみられた。40 mg/kg体重/日投与群の雌及び80 mg/kg体重/日投与群の雌雄で肝臓の脂肪変性並びに80 mg/kg体重/日投与群の雌で脾臓の髓外造血が増加した。

回復期間後は、投与群は対照群と同程度に回復した。(参照5)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ、経口投与)

イヌ(ビーグル種、雌雄各4匹/群)にチアムリンを1年間経口投与(3、10又は30 mg/kg体重/日、ゼラチンカプセルで投与)し、慢性毒性試験が実施された。体重、飲水量の測定、一般状態観察、心電図、眼科学的検査、臨床検査、剖検、病理組織学的検査が行われた。

その結果、10 mg/kg 体重/日以上投与群で、投与2時間後に、血清中Kのわずかな減少及び心電図のわずかなQT延長がみられた。これらの変化は30 mg/kg 体重/日投与群では、試験期間中を通じてみられたが、10 mg/kg 体重/日投与群では、投与開始6か月後においてのみ明らかであった。これらの被験動物において、心電図における他の異常所見はみられず、心臓組織に投与に起因する剖検及び病理組織学的変化もみられなかった。試験期間後半におけるLDHと心臓組織に関連したLDHを比較しても違いはみられなかった。3 mg/kg 体重/日投与群では、投与に起因する心電図及び血清中電解質の変化はみられなかった。試験期間中を通じて他のパラメータにおける変化が様々な時点で時折みられたが、これらの変化は、本試験の開始時に被験動物が幼獣（3～4か月齢）であったことによる成長成熟の過程の個体差であると考えられ、投与に起因するものではないと考えられた。（参照6）

本試験におけるNOAELは3 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 122週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、混餌投与）

マウス（CD:COBS系、雌雄各70匹/群）にチアムリンを生生涯混餌投与（0、2、8又は32 mg/kg 体重/日）し、慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。最高用量投与群の混餌濃度は、投与開始20週に48 mg/kg 体重/日に、投与開始34週に64 mg/kg 体重/日に漸増させた。さらに、混餌濃度を投与開始60週に0、1、6及び48 mg/kg 体重/日に再び調整した。各群10匹を投与開始26、53及び78週に安楽死させ、病理組織学的検査に供し、最終検査は、雌で投与開始112週後、雄で投与開始122週後に実施された。

その結果、投与に起因する死亡率及び腫瘍発生率への影響はみられなかった。中用量及び高用量投与群の雌雄いずれにおいても、対照群と比較して体重増加量が有意に変化した。対照群と比較し、平均体重が9%以上異なることはなく、雌の平均体重の変化に用量相関性はみられなかった。また、中用量投与群でみられた変化は投与に起因するものとは考えられず、低用量投与群の体重は雌雄共に対照群と同様であった。血液学的検査及び血液生化学的検査のパラメータの数項目にわずかな変化がみられたが、生物学的な意義はみられず、チアムリンの投与との関連性はないと考えられた。いずれの腫瘍タイプが発生にも有意な用量依存的傾向はみられなかった。（参照3、6）

本試験におけるNOAELは6 mg/kg 体重/日と考えられた。発がん性はみられなかった。

(3) 30か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、混餌投与）

チアムリンの混餌投与（0、2、8又は32 mg/kg 体重/日）による3世代生殖毒性試験及び催奇形性試験に用いたF_{1a}由来のラット（CD:Charles River系、雌雄各65匹/群）を用いた30か月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。各投与用量で子宮内暴露された各群の動物に、同用量で30か月投与を継続した。体重及び摂餌量の測定、眼科学的検査並びに血液及び尿検査が実施された。各群雌雄各5匹を投与開始6、12及び18か月後に、残りの被験動物は、投与開始30か月後に剖検に供した。

その結果、対照群を含む全群で胆管線維症及び胆管増生が顕著にみられ、その発生率は、32 mg/kg 体重/日投与群の雌雄においてのみ有意であった。病変の重篤度は軽微であ

り、時間の経過及び投与の持続により増強されることはなかった。32 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では胆管増生及び肝細胞空胞化がみられ、雌では体重が減少した。他の検査項目に異常はみられなかった。いずれの腫瘍タイプの発生にも有意な用量依存的傾向はみられなかった。(参照 3、6)

本試験における NOAEL は 8 mg/kg 体重/日と考えられた。発がん性はみられなかった。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代生殖発生毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (CD:Charles River 系、雄 10 匹及び雌 20 匹/群) にチアムリンを混餌投与 (0、2、8 又は 32 mg/kg 体重/日) し、3 世代生殖発生毒性試験が実施された。死亡率、体重変化、摂餌量、雌雄の受胎率、妊娠期間、児動物の生存率、同腹児数及び児動物の体重について調べ、試験終了時に、F₂ 親動物 (雌雄各 5 匹/群) 及び F_{3b} 離乳児動物 (雌雄各 10 匹/群) を剖検した。また、F_{3c} 世代を用いて催奇形性を調べた。

その結果、いずれの検査項目においても被験物質の影響はみられなかった。試験終了時に剖検した F₂ 親動物及び F_{3b} 離乳児動物において投与に起因する剖検及び病理組織学的所見に異常はみられなかった。F_{3c} 世代の胎児では、いずれの投与群においても、催奇形性はみられなかった。(参照 6)

本試験における NOAEL は、最高用量である 32 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性はみられなかった。

(2) 生殖毒性試験 (ラット、経口投与)

ラット (OFA 系、10 週齢、雄) にチアムリンを交尾前に 10 週間経口投与 (0、30、55 又は 100 mg/kg 体重/日、2%ゼラチン溶液に懸濁) し、無投与の未経産雌と交尾させ、生殖毒性試験が実施された。妊娠雌の半数を妊娠 13 日に安楽死の後検査し、残りは出産及び哺育させた。出産 21 日後に親動物及び児動物ともに検査した。

その結果、投与に起因する毒性徴候はみられなかった。

雄の交尾率及び授胎率は正常であり、妊娠 13 日の雌及び出生児を哺育させた雌のいずれにも異常な所見はみられなかった。

胚の着床前及び着床後死亡並びに児の出生前、分娩時及び出生後死亡数は正常範囲内であった。

以上より、チアムリンは雄ラットの授胎並びに出生前及び出生後の児の発育に対し影響を及ぼさないと考えられた。(参照 4)

ラット (OFA 系、10 週齢、雌) にチアムリンを経口投与 (0、30、55 又は 100 mg/kg 体重/日、2%ゼラチン溶液に懸濁) し、無投与の雄と 2 週間同居させ、生殖毒性試験が実施された。投与は交尾 2 週間前から妊娠及び哺育期間を通じて実施された。妊娠雌の半数を妊娠 13 日に安楽死の後検査し、残りは出産及び哺育させた。分娩後 21 日に親動物及び児動物ともに検査した。

その結果、投与に起因する毒性徴候はみられなかった。

妊娠 13 日及び出産 21 日後の雌に異常はみられず、交尾率及び受胎率も正常範囲内であった。

胚の着床前及び着床後死亡並びに児の出生前、分娩時及び出生後死亡数は正常範囲内であった。

以上より、チアムリンは雌ラットの受胎並びに出生前及び出生後の児の発育に対し影響を及ぼさないと考えられた。(参照 4)

(3) 生殖毒性試験 (豚、混餌投与)

豚の繁殖成績に対するチアムリンの影響について、数種の試験が実施された。

雌の生殖毒性試験では、育成雌豚の妊娠 84~92 日にチアムリンを混餌投与 (200 ppm) する群、交尾 2 日後から 6 週間にわたって混餌投与 (16 mg/kg 体重/日相当) する群、さらに妊娠期間中の様々な期間にチアムリンを飲水投与 (8.8 mg/kg 体重/日) する群を設け、いくつかの群では児の離乳まで投与した。母動物の健康、妊娠、出産、一腹の児数、児の成長及び生存率、発情周期及びその後の繁殖成績に影響はみられなかった。

雄の生殖毒性試験では、繁殖用の雄にチアムリンを 14 日間混餌投与 (16 mg/kg 体重/日) した。健康状態、性欲及び精液の性状に影響を及ぼさなかった。(参照 3)

(4) 発生毒性試験 (ラット、経口投与)

ラット (OFA 系) の妊娠 6~15 日にチアムリンを経口投与 (0, 30, 100 又は 300 mg/kg 体重/日、2%ゼラチン溶液に懸濁) し、発生毒性試験が実施された。妊娠 21 日に母動物の主要臓器を剖検し、黄体数、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数等を、胎児については外表、内臓及び骨格異常等について調べた。

一般状態では、300 mg/kg 体重/日投与群で、興奮及び粗毛といった軽度の毒性徴候がみられた。

全ての検査項目において、結果は正常範囲内であり異常はみられなかった。

300 mg/kg 体重/日投与群で、軽度の胎児体重減少及び骨化遅延胎児数の増加がみられた。100 mg/kg 体重/日投与群以下では胚毒性及び催奇形性はみられなかった。(参照 3, 4)

本試験における母動物及び胎児毒性の NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性はみられなかった。

(5) 発生毒性試験 (ウサギ、経口投与)

ウサギ (yellow silver 種、6~15 匹/群) の妊娠 6~18 日にチアムリンを強制経口投与 (0, 30, 55, 100 又は 300 mg/kg 体重/日、2%ゼラチン溶液に懸濁) し、発生毒性試験が実施された。被験動物数は 300 mg/kg 体重/日投与群では 6 匹、他の投与群では 15 匹であった。妊娠 29 日に、母動物では生存胎児数及び胚・胎児死亡数を、胎児については、外表及び内部器官の異常について調べた。

母動物では、55 mg/kg 体重/日以上投与群で、用量依存的な体重減少及び死亡率の増加がみられた。強い母体毒性及び胎児毒性が 300 mg/kg 体重/日投与群でみられたため、催奇形性について十分に評価できなかった。55 及び 100 mg/kg 体重/日投与群でみられ

た母体毒性が胎児毒性（胎児数減少及び胎児体重減少）に影響していると思われたが、催奇形性は観察されなかった。30 mg/kg 体重/日投与群では、胎児毒性も催奇形性もみられなかった。（参照 3、6）

母体毒性及び胎児毒性の NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性はみられなかった。

8. 微生物学的影響に関する試験（ヒト由来臨床分離菌に対する MIC）

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」（平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月）において、ヒト臨床分離株等に対するチアムリンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている（表 14）。

表 14 ヒト腸内細菌におけるチアムリンの MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	>128	32~>128
<i>Enterococcus</i> sp.	30	>128	32~>128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	64	0.12~>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	128	2~>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	≤0.06	≤0.06
<i>Eubacterium</i> sp.	20	≤0.06	≤0.06~4
<i>Clostridium</i> sp.	30	128	16~>128
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	0.12	≤0.06~0.5
<i>Prevotella</i> sp.	20	≤0.06	≤0.06~0.12
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	128	2~>128
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	0.12	≤0.06~32

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Bifidobacterium* sp. で、全株 0.06 µg/mL 以下であった。MIC_{calc}³は 0.030 µg/mL (0.000030 mg/mL) と算出された。（参照 13）

9. ヒトにおける知見

チアムリンはヒト用医薬品としては使用されていない。

ヒトにおけるパッチテストでは、0.05%製剤を局所投与しても皮膚過敏性及び感作性を引き起こさなかった。

ヒトボランティア(男性、6人)の5人にチアムリンを72時間毎に5回経口投与(0.125

³ 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限值

～7.2 mg/kg 体重) し、残り 1 人には単回経口投与 (8.2～10.7 mg/kg 体重) した結果、血圧、血液生化学的検査及び心電図所見に投与に起因する変化はみられなかった。(参照 3)

10. 一般薬理試験 (マウス、ラット、イヌ、アカゲザル及びヒト)

チアムリンの一般薬理試験について表 15 にまとめた。(参照 3)

表 15 チアムリンの一般薬理試験

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	影響
マウス	経口	～200	運動性、(cardiazol induced) 痙攣、体温及び瞳孔径に影響なし
ラット	経口	～100	黄体ホルモンに対する影響、子宮に対する影響、利尿効果及び同化作用 (anabolic effect) なし
イヌ	経口	1、5	5 mg/kg 体重で心電図への影響あり
アカゲザル	経口	～45	心電図への影響なし
ヒト	経口	～10.7	心電図への影響なし

11. その他の試験

(1) 眼粘膜刺激性試験 (ウサギ)

チアムリンの水溶液 (0.1、1 又は 10%) をウサギに点眼し、Draize 及び Kay & Calandra の方法に準じて試験した。

1%以上の濃度の水溶液を点眼した場合、点眼 1 時間後から結膜、瞬膜及び眼瞼周囲に腫脹、分泌液等がみられたが、1%水溶液点眼群では点眼 24 時間後に、10%水溶液点眼群では点眼 96 時間後にほぼ正常に回復した。また、10%水溶液を点眼 4 秒後に洗眼した場合、点眼 1 時間後の反応は洗眼しない場合における度合より半減し、点眼 24 時間後にはほとんど回復した。(参照 4)

III. 食品健康影響評価

1. 諸外国における評価

(1) EMEA における評価

EMEA では、イヌを用いた 26 週間及び 54 週間投与試験で、心電図所見の変化、より高用量の投与群において血清 ALT 及び LDH が上昇したことに基づき、毒性学的 ADI は 0.03 mg/kg 体重/日 (1.8 mg/ヒト) と設定された。また、微生物学的 ADI が、ヒトの腸由来の異なる 10 種の細菌 100 菌株以上から得られた感受性菌の MIC₅₀ の幾何平均 (0.32 µg/mL) を用いて CVMP の式により算出されている。

$$\text{ADI} = \frac{\frac{0.32 \times 2^{*2}}{1^{*1}} \times 150^{*3}}{0.05^{*4} \times 60} = 0.032 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

*1: *in vitro* ではチアムリンの耐性は生じにくい。また、チアムリンは *in vivo* の腸内細菌に対する耐性は生じない傾向を示し、使用から 20 年たってもその耐性は非常に低い。プレウロムチリン類はヒト用医薬品としては使用されておらず、抗菌スペクトルは比較的狭い。これらのデータからプラスミド媒介による耐性は生じにくい。

*2: ヒト腸由来の異なる代表的な 8 菌種の細菌に対する MIC は接種濃度を $10^6 \sim 10^8$ CFU/mL に上げると平均 2 倍に増加した。

*3: ヒトの一日糞便量

*4: 豚、ラット及びイヌを用いた薬物動態試験から、腸の遠位部において腸内細菌が利用可能な経口用量の分画として、少なく見積もって 5% と設定された。

毒性学的 ADI は微生物学的 ADI より小さく、安全性評価として最も適当であると考えられた。(参照 3)

(2) FDA における評価

チアムリンは、イヌが最も感受性の高い動物種であることが判明しており、慢性毒性試験において NOEL が 3 mg/kg 体重/日であった。この NOEL に基づき、安全係数 100 で除して ADI が 0.03 mg/kg 体重/日と算定された。(参照 6)

2. 食品健康影響評価

チアムリンについては、*in vitro* 及び *in vivo* の各種遺伝毒性試験の結果がいずれも陰性であり、慢性毒性/発がん性併合試験でも発がん性が認められなかったことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断された。

(1) 毒性学的 ADI について

各種毒性試験において、最も低い用量で認められた影響は、イヌを用いた 26 週間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験における心電図所見の変化 (QT 間隔の延長、双峰性の T 波出現頻度の増加) 及び血液生化学的検査値の変化 (血清中 ALT の増加又は血清中 K の減少) 等であり、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。

チアムリンの毒性学的 ADI の設定に当たっては、NOAEL (3 mg/kg 体重/日) に安全係数として種差 10、個体差 10 の 100 を適用し、0.03 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

(2) 微生物学的 ADI について

VICH ガイドラインに基づく新たな試算を行うに足る詳細な知見が、平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」から得られ

ており、この結果から微生物学的 ADI を算出することができる。

チアムリンの MIC_{calc} に 0.000030 mg/mL、結腸内容物に 220 g/日、細菌が暴露される分画に 0.05、ヒト体重に 60 kg を適用し、VICH の算出式に基づいて微生物学的 ADI を算出すると、以下のとおりとなる。

$$ADI = \frac{0.000030^{*1} \times 220^{*2}}{0.05^{*3} \times 60} = 0.0022 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

*1：薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均 MIC_{50} の 90%信頼限界の下限値から算出

*2：結腸内容物の量

*3：イヌにおける糞中排泄率が 55~72%であり、抗菌活性を示したのは排泄物中の約 7%であることから 0.05 とした。

微生物学的 ADI については、現時点において国際的コンセンサスが得られている VICH 算出式により求められた 0.0022 mg/kg 体重/日を採用するのが適当と考えられる。

(3) ADI の設定について

微生物学的 ADI (0.0022 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.03 mg/kg 体重/日) よりも小さいことから、チアムリンの ADI としては、次の値を採用することが適当と考えられる。

チアムリン 0.0022 mg/kg 体重/日

暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 16 EMEA 及び FDA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	
			EMEA	FDA
マウス	122 週間慢性 毒性/発がん 性併合試験	0、2/1、8/6、 32/48/64/48 (混餌投与)	— (発がん性記載なし)	6 体重増加量の変化 (発がん性記載なし)
ラット	26 週間亜急 性毒性試験	0、5、30、180/270 (混餌投与)	5 血清 Chol.の増加、飲水量の増 加	
	生殖毒性試験	0、30、55、100 (経口投与)	— 雌雄とも生殖毒性なし	— 雌雄とも生殖毒性なし
	3 世代生殖発 生毒性試験	0、2、8、32 (混餌投与)	— 毒性徴候なし	32 投与による影響なし 催奇形性なし
	発生毒性試験	0、30、100、300 (経口投与) 妊娠 6~15 日	母体、胎児ともに 100 母体：被毛粗剛 胎児：平均胎児体重減少、骨格 の発育遅延の出現頻度増加 催奇形性なし	— 催奇形性なし
	30 か月間慢 性毒性/発がん 性併合試験	0、2、8、32 (混餌投与)	8 胆管線維症、胆管増生、肝細胞 空胞化の増加、体重減少傾向 (発がん性記載なし)	8 胆管線維症及び胆管増生 (発がん性記載なし)
ウサギ	発生毒性試験	0、30、55、100 (経口投与) 妊娠 6~18 日	母動物、胎児ともに 30 母動物：死亡、体重増加抑制 胎児：同腹児数及び胎児体重 減少 催奇形性なし	30 母動物：体重減少及び死亡率増 胎児：胎児毒性あり 催奇形性なし
イヌ	26 週間亜急 性毒性試験	0、3、10、30/45 (経口投与)	3 血清中 ALT の増加、心電図所 見の変化 (QT 延長)	
	1 年間慢性毒 性試験	0、3、10、30 (経口投与)	3 嘔吐、血清中 K の減少、心電 図所見の変化 (QT 延長)	3 血清中 K 減少、心電図の QT 延 長
毒性学的 ADI			0.03 mg/kg 体重/日 SF : 100	0.03 mg/kg 体重/日 SF : 100
毒性学的 ADI 設定根拠			26 週間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) NOEL : 3 mg/kg 体重/日	1 年間慢性毒性試験 (イヌ) NOEL : 3 mg/kg 体重/日

微生物学的 ADI	32 µg/kg 体重/日	
微生物学的 ADI 設定根拠	ヒト腸内細菌由来菌 10 属の 幾何平均 MIC ₅₀ : 0.32 µg/mL(CVMP 算出式)	
ADI	0.03 mg/kg 体重/日	0.03 mg/kg 体重/日

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
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
CFU	コロニー形成単位
Chol.	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
ECD	電子捕獲型検出器
EMA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
GC	ガスクロマトグラフィ
GLC	ガス液体クロマトグラフィ
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
(L)SC	(液体)シンチレーション計測
T _{1/2}	消失半減期
TP	総タンパク質
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議
WBC	白血球数

〈参照〉

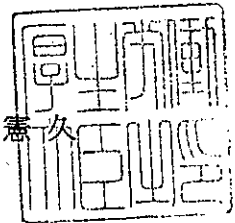
1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 14th Edition, 2006
3. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ,
TIAMULIN, SUMMARY REPORT(1) , 1999
4. 三共製薬株式会社、サンド薬品株式会社、日本スクイブ株式会社、日本全薬工業株式会社. チアムリン概要
5. 日本スクイブ株式会社. チアムリン注射液概要
6. FDA : ORAL DOSAGE FORM NEW ANIMAL DRUGS NOT SUBJECT TO
CERTIFICATION ; 21 CFR PARTS 520 AND 556 , TOLERANCES FOR
RESIDUES OF NEW ANIMAL IN FOOD ; TIAMULIN
7. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ,
TIAMULIN(Extension to rabbits), SUMMARY REPORT(2), 2000
8. NADA : Freedom of Information Summary , NADA140-916, 1993
9. NADA : Freedom of Information Summary , NADA139-472, 1994
10. NADA : Freedom of Information Summary , NADA139-472, 1987
11. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ,
TIAMULIN, SUMMARY REPORT(3), 2008
12. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority: JAPANESE
POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLs FOR :
TIAMULIN 2009
13. 食品安全委員会、平成 18 年度食品安全確保総合調査；動物用抗菌性物質の微生物学的
影響についての調査



厚生労働省発食安0730第6号
平成26年7月30日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲次



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

次に掲げる動物用医薬品及び飼料添加物の食品中の残留基準設定について

フラボフォスフォリポール

平成 29 年 10 月 5 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 穉山 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 26 年 7 月 30 日付け厚生労働省発食安 0730 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ラボフォスフォリポールに係る食品中の動物用医薬品及び飼料添加物の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

フラボフォスホリポール

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：フラボフォスホリポール [Flavophospholipol]

別名に、バンベルマイシン、フラボマイシン、モエノマイシン等がある。

(2) 用途：抗生物質

*Streptomyces*属の細菌が産生するホスホグリコリピッド系の抗生物質である。細菌の細胞壁の生合成を阻害することにより、抗菌活性を示すと考えられている。

国内では、豚及び鶏の飼料添加物として指定されている。

海外では、牛、豚、鶏及び七面鳥の増体率の上昇、飼料効率の改善等を目的とした飼料添加剤として使用されている。

ヒト用医薬品としては使用されていない。

(3) 化学名及びCAS番号

フラボフォスホリポール (CAS : No. 11015-37-5)

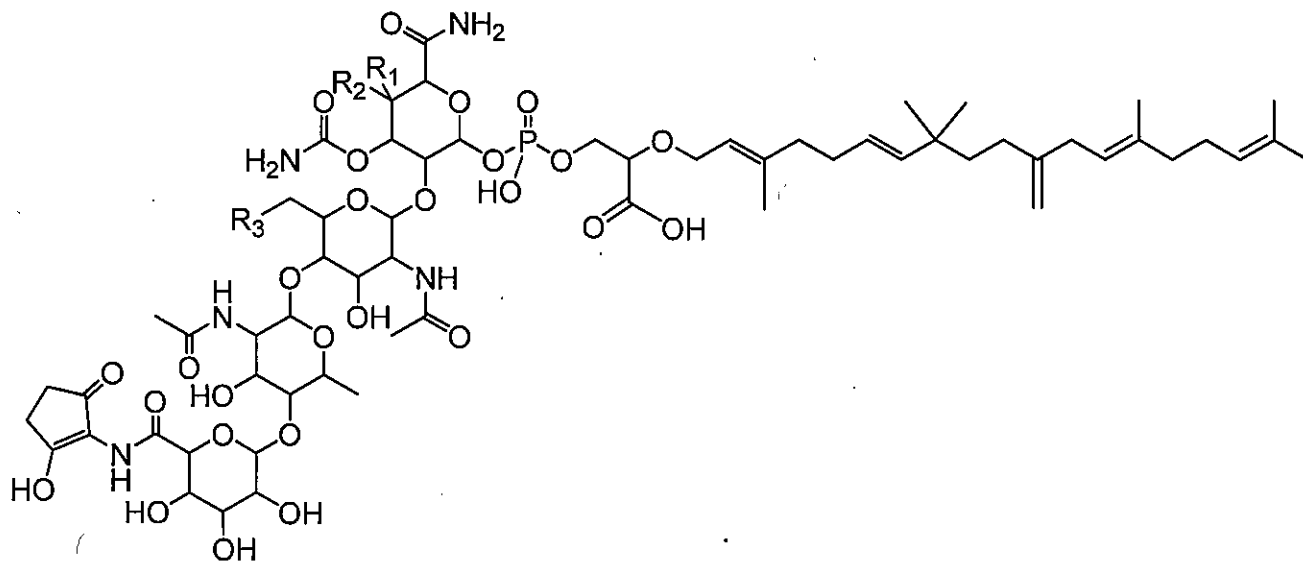
モエノマイシンA

3-[[{(3-[(3-Acetamido-5-[[3-acetamido-4-hydroxy-6-methyl-5-((3, 4, 5-trihydroxy-6-[(2-hydroxy-5-oxocyclopent-1-en-1-yl) carbamoyl] tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy) tetrahydro-2H-pyran-2-yl) oxy]-4-hydroxy-6-[(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3, 4, 5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2H-pyran-2-yl]methyl) tetrahydro-2H-pyran-2-yl) oxy]-6-carbamoyl-4-(carbamoyloxy)-5-hydroxy-5-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy} (hydroxy) phosphoryl) oxy]-2-[[(2E, 6E, 13E)-3, 8, 8, 14, 18-pentamethyl-11-methylenonadeca-2, 6, 13, 17-tetraen-1-yl]oxy} propanoic acid (IUPAC)

α -D-Glucopyranuronamide, O-[N-(2-hydroxy-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl)- β -D-galactopyranuronamidoyl]-(1 \rightarrow 4)-O-2-(acetylamino)-2, 6-dideoxy- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O-[β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]-O-2-(acetylamino)-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-4-C-methyl-, 3-carbamate 1-[(2R)-2-carboxy-2-[[(2Z, 6E, 13E)-3, 8, 8, 14, 18-pentamethyl-11-methylene-2, 6, 13, 17-nonadecatetraen-1-yl]oxy]ethyl hydrogen phosphate] (CAS : No. 76095-39-1)

(4) 構造式及び物性

フラボフォスホリポールは、化学的に類似した複数の成分の混合物であり、構造が未確定の成分を含む。主要な成分はモエノマイシンAで、他にモエノマイシンA₁₂、C₁、C₃、C₄等を含むが、構成比は不明である。



モエノマイシン A	R ₁ = CH ₃	R ₂ = OH	R ₃ = Glucosyl
モエノマイシン A ₁₂	R ₁ = OH	R ₂ = H	R ₃ = Glucosyl
モエノマイシン C ₁	R ₁ = OH	R ₂ = H	R ₃ = H
モエノマイシン C ₃	R ₁ = CH ₃	R ₂ = OH	R ₃ = H
モエノマイシン C ₄	R ₁ = CH ₃	R ₂ = OH	R ₃ = OH

モエノマイシンA

分子式：C₆₉H₁₀₈N₅O₃₄P

分子量：1582.58

(5) 適用方法及び用量

フラボフォスフォリポールの使用対象動物及び使用方法等は以下のとおり。

国内での使用方法

飼料添加物	対象動物及び使用方法		
フラボフォス フォリポール	鶏（ブロイラーを除く。）	幼すう・中すう	飼料 1 t 当たり 1～5 g（力価*） の量を混餌投与する。
	ブロイラー	前期・後期	飼料 1 t 当たり 1～5 g（力価*） の量を混餌投与する。
	豚	ほ乳期	飼料 1 t 当たり 2～10 g（力価*） の量を混餌投与する。
		子豚期	飼料 1 t 当たり 2.5～5 g（力価*） の量を混餌投与する。

産卵中の鶏及び食用を目的としてと殺する前7日間の豚又は鶏に使用してはならない。

* フラボフォスフォリポールの力価は、フラボフォスフォリポールとしての量を質量（力価）で示す。
1 mg（力価）は、標準フラボフォスフォリポール 1 mg に相当する。

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・フラボフォスフォリポール

② 分析法の概要

筋肉、肝臓及び腎臓については、試料に水を加えてホモジナイズし、メタノールを加えて50%メタノール溶液とする。脂肪については、試料にメタノールを加えてホモジナイズし、水を加えて50%メタノール溶液とする。pH 6.8に調整した後、約87°Cで15分間加熱還流して抽出する。

卵白については、エチレングリコールモノメチルエーテルを加えてホモジナイズした後、メタノールで抽出する。遠心分離して上澄液を採り、60°Cで乾固後、50%メタノールを加えて溶かす。

卵黄については、水を加えてホモジナイズした後、*Bacillus cereus* ATCC 19637の芽胞懸濁液を加えて培養する。メタノールを加え、15分間加熱還流して抽出する。遠心分離して上澄液を採り、蒸発乾固後、50%メタノールを加えて溶かす。

Bacillus cereus ATCC 19637を試験菌とした寒天平板カップ（穿孔）法による微生物学的定量法（バイオアッセイ）で定量する。

定量限界：0.05 mg（力価）/kg

(2) 残留試験結果

- ① 子豚（品種不明、平均体重62 kg、3頭（雌雄各1頭以上含む）/群）にフラボフォスフォリポールを60日間混餌（飼料中濃度60、70、80又は90 mg（力価）/kg）投与し、最終投与6～8時間後に採材した筋肉、脂肪、皮膚、肝臓及び腎臓におけるフラボフォスフォリポールの濃度を寒天平板カップ（穿孔）法によるバイオアッセイにより測定した。

全ての試料において、フラボフォスフォリポール濃度は定量限界（0.05 mg（力価）/kg）未満であった。

- ② 採卵鶏（品種不明、10羽/群）にフラボフォスフォリポールを12週間混餌（飼料中濃度20、50又は100 mg（力価）/kg）投与し、投与開始7及び12週間後に採取した卵白及び卵黄、及び投与開始12週間後に採材した筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓におけるフラボフォスフォリポールの濃度を寒天平板カップ（穿孔）法によるバイオアッセイにより測定した。

全ての試料において、フラボフォスフォリポール濃度は定量限界（0.05 mg（力価）/kg）未満であった。

3. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフラボフォスフォリポール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) 毒性学的ADIについて

各種毒性試験のうち、何らかの毒性影響が認められた試験で得られた最小のNOAELは、ウサギを用いた発生毒性試験における母動物の摂取量の減少及び体重増加の抑制に基づく14 mg/kg 体重/日であった。しかしながら、この試験は設定された用量の公比が大きいため、フラボフォスフォリポールの毒性学的ADIの設定の根拠とすることは適切でないと考えられ、また、フラボフォスフォリポールは、経口投与では、そのほとんどが体内に吸収されることなく、代謝されずに排泄されることから、毒性学的ADIは設定せず、微生物学的影響によりADIを設定することが適当であると考えた。

(2) 微生物学的ADIについて

平成18年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」により、詳細な知見が得られており、この結果からVICHガイドラインに基づいて微生物学的ADIを算出することができる。

MIC_{calc}は0.013038 mg/mL、微生物が利用可能な経口用量の分画1、結腸内容物に220 g、ヒト体重60 kgを適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.013038^{*1} \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{1^{*2} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.048$$

- *1: MIC_{calc}: その薬剤に感受性を示す菌のうち最も適切な属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值
 *2: 微生物が利用可能な経口用量の分画: ヒトの経口投与試験における糞中回収率等に関する知見が得られていないため、係数を1とする。

(3) ADIの設定について

ADIは微生物学的ADIの0.048 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると判断した。

4. 諸外国における状況

JECFAにおけるリスク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、豪州において牛、卵に基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

モエノマイシンAとする。

フラボフォスフォルポールの主要な成分はモエノマイシンAであることから、残留の規制対象をモエノマイシンAとする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量の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2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	0.2
幼小児 (1~6歳)	0.5
妊婦	0.2
高齢者 (65歳以上)	0.2

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

(4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、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項 1 に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉 豚の筋肉	0.05	0.01	○			<0.05(n=3)(投与後6~8時間)
牛の脂肪 豚の脂肪	0.05	0.01	○			<0.05(n=3)(投与後6~8時間)
牛の肝臓 豚の肝臓	0.05	0.01	○			<0.05(n=3)(投与後6~8時間)
牛の腎臓 豚の腎臓	0.05	0.01	○			<0.05(n=3)(投与後6~8時間)
牛の食用部分 豚の食用部分	0.05	0.01	○			(豚の肝臓及び腎臓の基準値参照)
乳		0.01				
鶏の筋肉	0.05	0.03	○			<0.05(n=10)(投与開始後12週間)
鶏の脂肪	0.05	0.03	○			<0.05(n=10)(投与開始後12週間)
鶏の肝臓	0.05	0.03	○			<0.05(n=10)(投与開始後12週間)
鶏の腎臓	0.05	0.03	○			<0.05(n=10)(投与開始後12週間)
鶏の食用部分	0.05	0.03	○			(鶏の肝臓及び腎臓の基準値参照)
鶏の卵 その他の家きんの卵	0.05	0.02	○			<0.05(n=10)(投与開始後12週間)

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(別紙2)

フラボフォスフォールの推定摂取量 (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
豚の筋肉	0.05	2.1*	1.7*	2.2*	1.5*
豚の脂肪	0.05				
豚の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の筋肉	0.05	0.9*	0.7*	1.0*	0.7*
鶏の脂肪	0.05				
鶏の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
鶏の卵	0.05	2.1	1.6	2.4	1.9
計		5.3	4.1	5.7	4.2
ADI 比 (%)		0.2	0.5	0.2	0.2

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

TMDI試算値: 基準値案×各食品の平均摂取量

* 各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
平成22年2月16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25年7月22日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成26年7月30日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年7月31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
平成29年9月7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)

フラボフォスフォリポール

食品名	残留基準値
	ppm
豚の筋肉	0.05
豚の脂肪	0.05
豚の肝臓	0.05
豚の腎臓	0.05
豚の食用部分 ^{注)}	0.05
鶏の筋肉	0.05
鶏の脂肪	0.05
鶏の肝臓	0.05
鶏の腎臓	0.05
鶏の食用部分	0.05
鶏の卵	0.05

※今回基準値を設定するフラボフォスフォリポールとは、モエノマイシンAをいう。

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



府食第587号
平成25年7月22日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 達



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年2月15日付け厚生労働省発食安0215第87号をもって貴省から当委員会に意見を求められたフラボフォスフォリポールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フラボフォスフォリポールの一日摂取許容量を0.048 mg/kg 体重/日とする。

別添

動物用医薬品・飼料添加物評価書

フラボフォスフォリポール

2013年7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
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	4
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況等	6
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験(鶏、吸収・排泄)	7
(2) 薬物動態試験(豚、分布)	7
(3) 薬物動態試験(豚、代謝、静脈内投与)	7
2. 残留試験	8
(1) 残留試験(豚)	8
(2) 残留試験(鶏)	9
(3) 残留試験(鶏、卵)	11
(4) 残留試験(鶏卵)	13
(5) 残留試験(ラット)〈参考データ〉	13
3. 遺伝毒性試験	14
4. 急性毒性試験	14
5. 亜急性毒性試験	15
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット、混餌投与)	15
(2) 91日間亜急性毒性試験(ラット、混餌投与)	16
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ、混餌投与)	16
6. 慢性毒性及び発がん性試験	17
(1) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、混餌投与)〈参考データ〉	17
(2) 子宮内暴露及び生後2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、混餌投与)	17
7. 生殖発生毒性試験	18
(1) 多世代生殖毒性試験(ラット、混餌投与)	18
(2) 発生毒性試験(ウサギ、強制経口投与)	19

8. 対象動物を用いた安全性試験	19
(1) 140 日間安全性試験 (豚)	19
(2) 90 日間安全性試験 (豚)	20
(3) 2 年間安全性試験 (鶏)	20
9. その他の試験	20
(1) 抗原性試験 (ウサギ、モルモット及び子牛)	20
(2) 一般薬理試験 (マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌ)	20
10. ヒトに関する知見	21
11. 微生物学的影響に関する試験	21
(1) 臨床分離菌に対する MIC	21
III. 食品健康影響評価	22
1. オーストラリアにおける評価について	22
2. 毒性学的 ADI について	22
3. 微生物学的 ADI について	22
4. ADI の設定について	23
・ 別紙：検査値等略称	24
・ 参照	25

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照 1)
2010年 2月 16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 0215 第 87 号)、関係資料の接受
2010年 2月 18日 第 320 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2013年 2月 19日 第 67 回肥料・飼料等専門調査会
2013年 5月 27日 第 475 回食品安全委員会 (報告)
2013年 5月 28日 から 6月 26 日まで 国民からの意見・情報の募集
2013年 7月 5日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 7月 22日 第 482 回食品安全委員会 (報告)
同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)	熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村 一正	野村 一正	三森 国敏 (委員長代理)
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

*: 2011年1月13日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)		(2011年10月1日から)	
唐木 英明 (座長)		唐木 英明 (座長)	
酒井 健夫 (座長代理)		津田 修治 (座長代理)	
青木 宙	高橋 和彦	青木 宙	舘田 一博
秋葉 征夫	舘田 一博	秋葉 征夫	戸塚 恭一
池 康嘉	津田 修治	池 康嘉	細川 正清
今井 俊夫	戸塚 恭一	今井 俊夫	宮島 敦子
江馬 眞	細川 正清	江馬 眞	山中 典子
桑形 麻樹子	宮島 敦子	桑形 麻樹子	吉田 敏則
下位 香代子	元井 菫子	下位 香代子	
高木 篤也	吉田 敏則	高橋 和彦	

要 約

含リン多糖類系の抗生物質である「フラボフォスフォリポール」(CAS No.11015-37-5)について、動物用医薬品承認申請時資料、オーストラリア政府提出資料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、薬物動態(鶏及び豚)、残留(豚及び鶏)、遺伝毒性、急性毒性(マウス、ラット、イヌ及び鶏)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性(ラット)、生殖発生毒性(ラット及びウサギ)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

フラボフォスフォリポールについては、染色体異常試験及び *in vivo* の小核試験が実施されていないが、*in vitro* 遺伝毒性試験であるサルモネラを用いた復帰突然変異試験において代謝活性化の有無に関わらず陰性であった。また、ラットを用いた子宮内暴露及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、投与に起因する腫瘍の発生は認められなかった。したがってフラボフォスフォリポールは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、一日摂取許容量(ADI)を設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験で得られた最小の無毒性量(NOEL)は、ウサギを用いた発生毒性試験における14 mg/kg 体重/日であった。しかしながら、この試験は設定された用量の公比が大きいため、フラボフォスフォリポールの毒性学的ADIの設定の根拠とすることは適切でないと考えられ、また、フラボフォスフォリポールは、経口投与では、そのほとんどが体内に吸収されることなく、代謝されずに排泄されることから、毒性学的ADIは設定せず、微生物学的影響によりADIを設定することが適当であると考えた。

微生物学的ADIについては、VICHの式により、0.048 mg/kg 体重/日と算出された。

以上より、フラボフォスフォリポールのADIを0.048 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フラボフォスフォリポール

英名：Flavophospholipol

フラボフォスフォリポール (Flavophospholipol) は、海外では Bambermycin、Flavomycin 及び Moenomycin という名称で使用されている。

3. 化学名

(参考)

IUPAC :

英名 : (2S,3S,4R,5R,6R)-5-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3-acetamido-5-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3-acetamido-4-hydroxy-6-methyl-5-[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-[(2-hydroxy-5-oxocyclopenten-1-yl)carbamoyl]oxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-4-hydroxy-6-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxy-4-carbamoyloxy-3-hydroxy-6-[hydroxy-[(2R)-2-hydroxy-3-oxo-3-[(3E,7E,14E)-4,9,9,15,19-pentamethyl-12-methylideneicosa-3,7,14,18-tetraenoxy]propoxy]phosphoryl]oxy-3-methyloxane-2-carboxylic acid (Bambermycin)

CAS (No. 11015-37-5)

4. 分子式

(参考)

$C_{69}H_{107}N_4O_{35}P$ (Moenomycin A)

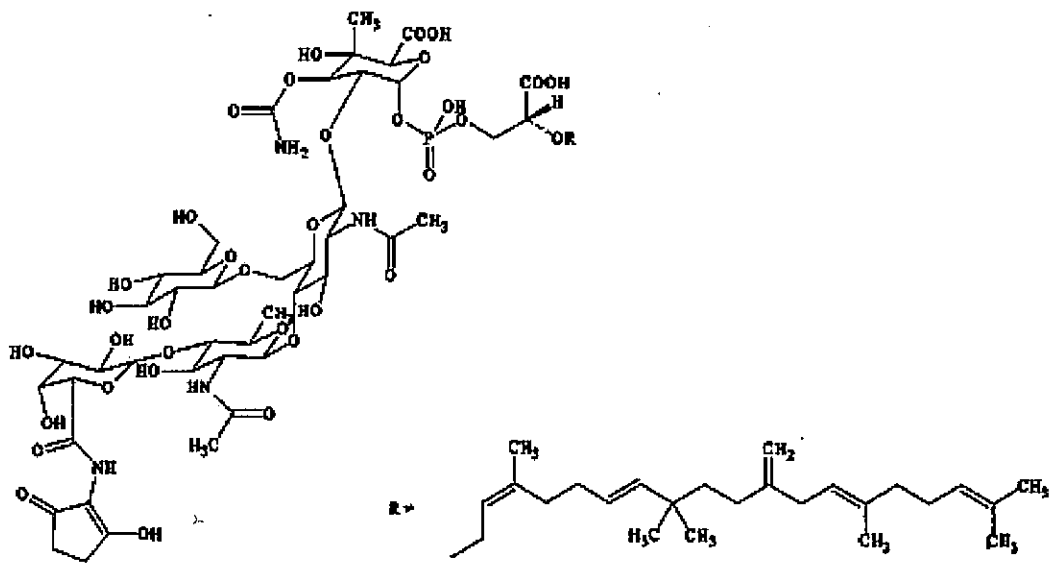
5. 分子量

(参考)

1584 (Moenomycin A)

6. 構造式

本品は化学的に類似した数成分の複合体であり、構造式は最終的には決定されていない。(参照 3)



(参考) Moenomycin A

(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

フラボフォスフォリポールは、*Streptomyces* 属の 4 種の細菌 (*Streptomyces bambergiensis*, *S. ghanaensis*, *S. geysiriensis* 及び *S. ederenis*) が産生する含リン多糖類系¹の抗生物質で、主にグラム陽性菌に有効である。作用機序は、細菌の細胞壁の生合成阻害である。

海外では、牛、豚、鶏及び七面鳥の増体率の上昇、飼料効率の改善、乳牛における泌乳促進等を目的とした動物用医薬品及び飼料添加物として使用されている。(参照 3、4)

日本では、鶏及び豚の飼料添加物として指定されており、動物用医薬品として現在承認されていない。

ヒト用医薬品としても承認されていない。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されている。(参照 1)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、動物用医薬品承認申請時資料、オーストラリア政府提出資料等を基に、フラボフォスフォリポールの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称は別紙に記載した。

¹ phosphoglycolipids ともいわれる。

² 平成 17 年 厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (鶏、吸収・排泄)

鶏 (8羽/群) にフラボフォスフォリポール (純度 0.8%) を 3 時間混餌投与 (48 ppm(力価)、2.322 mg(力価)/羽) し、バイオアッセイ (カップ法、検出限界: 0.1 µg(力価)/g) により糞中のフラボフォスフォリポール濃度が測定された。投与後 24 時間までに 2.360 mg が糞中から回収され、回収率は投与量の 101.6%であった。投与したほぼ全量が代謝されずに、排泄された。(参照 3)

鶏 (雄、6羽/群) にフラボフォスフォリポール (純度 0.22%) を 28 日間混餌投与 (550 ppm(力価) (55.6 mg(力価)/日/羽)) し、バイオアッセイ (カップ法、検出限界: 0.1 µg(力価)/g) により排泄物中のフラボフォスフォリポール濃度が測定された。28 日間の総投与量は 1,556.8 mg で、投与開始後 29 日間で 1,563.7 mg が排泄物中から回収され、回収率は投与量の 100.4%であった。(参照 3)

鶏 (人工肛門鶏、雌 4羽/群) にフラボフォスフォリポール (純度 0.8%) を単回強制経口投与 (2.117 mg(力価)/羽、カプセル) し、投与後 72 時間までの排泄物中のフラボフォスフォリポール濃度が、バイオアッセイ (カップ法、検出限界: 糞 0.1 µg(力価)/g、尿 0.02 µg(力価)/g) により測定された。

糞中からは、投与 11 時間後までに 1.982 mg、24 時間後まででは 1.991 mg が回収され、回収率はそれぞれ投与量の 93.6 及び 94.0%であった。尿からの回収量は、投与後 0~24、24~48 及び 48~72 時間に採集したいずれの試料においても 0.05 µg 未満であった。

投与量の大部分が糞中に排泄され、尿中には検出されないことから、フラボフォスフォリポールは、消化管からはほとんど吸収されないと考えられた。(参照 3)

(2) 薬物動態試験 (豚、分布)

豚 (雌雄各 3 頭/群) にフラボフォスフォリポール (純度 0.2%) を 6 か月間混餌投与 (50 ppm) し、肝臓、腎臓、胃、小腸、大腸、脾臓、胆汁、肺、心臓、筋肉、脂肪組織、皮膚、骨及び血液中の濃度が測定された。胃を除く全ての試料は、検出限界 (0.33 µg/g 未満。臓器により異なる。) 以下であった。6 例中 1 例の胃から 1.11 µg/g を検出したが、この胃は炎症を起こしており他の 5 頭の胃からは検出されなかったことから、この検出例は炎症によるものと考えられた。これらの結果から、フラボフォスフォリポールは、上記の組織等には分布しないと考えられた。(参照 3)

(3) 薬物動態試験 (豚、代謝、静脈内投与)

豚 (雄 2 頭/群) にフラボフォスフォリポール (純度 100%) を静脈内投与 (0.5 又は 2.0 mg/kg 体重) し、35 日間の薬物動態試験が実施された。フラボフォスフォリポールは、長時間血中に滞留し、投与量の 5.3~7.9%が尿中に排泄された。投与 35 日後に投与量のほぼ全量が、生体内及び排泄物中から回収された。血液、尿及び糞からの試料のク

ロマトグラフィーによる結果から、フラボフォスフォリポールは代謝を受けていないことが示された。(参照 3)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (豚)

① 60 日間混餌投与試験

子豚 (平均体重 : 62 kg、3 頭 (雌雄各 1 頭以上含む) /群) を用いたフラボフォスフォリポール (bambermycins) の高濃度添加による 60 日間混餌投与 (0、60、70、80 又は 90 ppm) による試験が実施され、各組織 (肝臓、腎臓、筋肉、脂肪組織及び皮膚) の残留が、バイオアッセイ (カップ法、検出限界 : 0.05 mg(力価)/kg) により測定された。

試験実施者の報告では、試験期間中の摂餌量及び体重増加量は、正常の範囲内であり、疾病の徴候及びその他の異常は認められなかった。

肝臓、腎臓、筋肉、脂肪組織及び皮膚のいずれの組織からもフラボフォスフォリポールは検出されなかった。(参照 5)

② 4~6 か月間混餌投与試験

子豚を用いた 4~6 か月間の混餌投与 (0.5~100 ppm(力価)) 試験が実施され、採取した試料中のフラボフォスフォリポール濃度が測定された。

結果を表 1 に示した。

推奨最高投与濃度の 5 倍に相当する 50 ppm 投与試験においても、フラボフォスフォリポールの組織残留は認められなかったが、添加差法を用いた分析 (additive difference assay procedure) ではわずかな残留が検出された。(参照 3)

表 1 子豚を用いたフラボフォスフォリポールの混餌投与による組織中残留試験結果

供試動物	混餌濃度 (ppm)	投与期間	フラボフォスフォリポールの形態 (純度%)	組織中残留濃度 (mg/kg)
豚 (初体重 20 kg、 5 頭/群)	0、1.25/0.5 又は 12.5/5.0 (開始時/終了時)	16 週間	菌体末 (0.225)	筋肉、肝臓及び腎臓から検出なし ^a
豚 (初体重 22.5 kg、 10 頭/群)	0 又は 12.5/5.0 (開始時/終了時)	18 週間	菌体末 (0.225)	筋肉、肝臓、腎臓、血液及び骨から検出なし ^a
豚 (7~9 週齢、 5 頭/群)	0 又は 100	20 週間	半精製品 (15)	筋肉、肝臓、腎臓、血液及び骨から検出なし ^a
豚 (5~6 週齢、 雌雄各 3 頭)	50 (推奨最高投与 濃度の 5 倍)	6 か月間	菌体末 (0.2)	筋肉、肝臓、腎臓、脾臓、胆汁、胃、小腸、大腸、骨、皮膚、脂肪、肺、心臓及び血液から検出なし ^{b,c}

a) 検出限界：筋肉 1.0、腎臓及び他の臓器 2.5、血液 0.25、骨 0.5 (mg/kg 又は mg/L)

b) 検出限界：筋肉 0.09、肝臓 0.33、腎臓 0.26、脾臓 0.19、胆汁 0.18、胃 0.18、小腸 0.21、大腸 0.28、骨 0.13、皮膚 0.09、脂肪 0.31、肺 1.20、心臓 0.27 及び血液 0.07 (mg/kg 又は mg/L)

c) 1 頭の胃から検出された (0.72 mg/kg) が、他の 5 頭からは検出されず、剖検時に認められた出血性胃炎によるものと考えられた。

③ 90 日間混餌投与試験

子豚 (交雑種 (LH)、肥育用、70 日齢、3 頭/群) にフラボフォスフォリポール 0.5% 製剤を 90 日間混餌投与 (0 又は 100 ppm(力価)) した試験が実施され、血液及び組織中のフラボフォスフォリポール濃度がバイオアッセイ (カップ法及び穿孔平板法、定量菌株: *Bacillus cereus* ATCC 19637) により測定された。

いずれの測定方法を用いた場合においても、血液、筋肉、心臓、腎臓、脾臓、肝臓及び脂肪組織からフラボフォスフォリポールの残留は検出されなかった (検出限界(穿孔平板法): 0.6 mg(力価)/L(血液)、0.48 mg(力価)/kg(筋肉、心臓、腎臓及び脾臓)及び 0.56 mg(力価)/kg(肝臓及び脂肪組織))。 (参照 3)

(2) 残留試験 (鶏)

① 8 週間混餌投与試験

肉用鶏 (2 羽/群) にフラボフォスフォリポール 0.5% 製剤を 8 週間混餌投与 (0、10、100 又は 1,000 ppm(力価)) した試験が実施され、胸筋肉及び肝臓中のフラボフォスフ

オリポール濃度がバイオアッセイ（カップ法、定量菌株：*B. cereus* ATCC 19637）により測定された（定量限界：0.3 mg(力価)/kg）。

1,000 ppm 投与群の肝臓で、対照群に比べてわずかに大きな阻止円がみられたが、定量限界以下であり、全ての群の試料において、フラボフォスフォリポール濃度は定量限界以下であることが示された。（参照 3）

肉用鶏（投与群：3羽、対照群：1羽）を用い8週間混餌投与（3 ppm）試験が実施され、胸筋、肝臓及び血液中のフラボフォスフォリポール濃度がバイオアッセイ（カップ法、定量菌株：*B. cereus* ATCC 19637）により測定された（検出限界：胸筋及び肝臓 0.1～0.2 mg/kg、血液 0.1 mg/L）。

いずれの試料においても、フラボフォスフォリポールの残留は検出されなかった。（参照 3）

② 6週間混餌投与試験

放射標識試験において、微量のフラボフォスフォリポールが骨に沈着するという結果が示されたため、フラボフォスフォリポール（純度 0.175%、菌体末）を高濃度で用いた肉用鶏（40日齢、4羽/群）への6週間混餌投与（175.0、437.5又は875.0 ppm(力価)）試験が実施され、骨への蓄積、貯蔵及び消失がバイオアッセイ（カップ法、定量菌株：*Staphylococcus aureus* 及び *B. cereus*、検出限界：筋肉 1.0、肝臓及び腎臓 2.5、骨 0.5(mg(力価)/kg)）により測定された。肝臓、腎臓及び脾臓中のフラボフォスフォリポール濃度は、投与開始6週間後に測定され、骨中の濃度は、投与開始2、4及び6週間後並びにその後の休薬期間（1～2週間）の後に測定された。

肝臓、腎臓及び脾臓については、いずれの投与群からもフラボフォスフォリポールの残留は検出されなかった。骨については、875.0 ppm 投与群において微量の残留が検出された（投与開始2、4及び6週間後にそれぞれ、0.50～0.84、検出限界未満～0.50及び検出限界未満～0.5 mg(力価)/kg）が、休薬1週間後ではいずれの投与期間の場合においても検出限界未満～痕跡程度となり、休薬2週間後では検出限界未満となった。（参照 3）

③ 4週間混餌投与試験

肉用鶏（6週齢ヒナ、雄、6羽/群）へのフラボフォスフォリポール（純度 0.22%、菌体末）を用いた4週間混餌投与（0又は550 ppm(力価)、推奨投与濃度(0.5 ppm)の1,100倍）試験が実施された。最終投与後並びに最終投与2及び3週間後に、バイオアッセイ（定量菌株：*S. aureus* 及び *B. cereus*）により組織中フラボフォスフォリポール濃度が測定された。

結果を表2に示した。フラボフォスフォリポールは、いずれの試料からも検出されなかった。（参照 3）

肉用鶏（6週齢ヒナ、雄、6羽/群）を用いて、フラボフォスフォリポールの4週間混餌投与（0、1,100、1,650又は5,000 ppm(力価)）試験が実施された。混餌濃度 1,100

及び1,650 ppmの飼料には菌体末（純度0.22%）が用いられ、混餌濃度5,000 ppmの飼料には、半精製品（純度15%）が用いられた。最終投与後並びに最終投与2及び3週間後に、バイオアッセイ（上記試験と同法）により組織中フラボフォスフォリポール濃度が測定された。

結果を表2にまとめて示した。最終投与2週間後の試料では、5,000 ppm投与群の腎臓から5 µg(力価)/kgの残留が認められたが、3週間後ではいずれの試料からも検出されなかった。（参照3）

表2 鶏を用いた4週間混餌投与によるフラボフォスフォリポールの組織中残留
(mg(力価)/kg 又は mg(力価)/L)

投与区分 (ppm(力価))	組織	最終投与後の時間		
		0 ^a	2週間後 ^b	3週間後 ^c
550	筋肉	ND	ND	ND
	肝臓	ND	ND	ND
	腎臓	ND	ND	ND
	血液	ND	—	—
1,100	筋肉	ND	ND	ND
	肝臓	ND	ND	ND
	腎臓	5.0、5.0、6.0	ND	ND
	血液	ND、0.23、0.26	—	—
1,650	筋肉	ND	—	—
	肝臓	ND	—	—
	腎臓	11.5、13.5、13.5	—	—
	血液	0.30、0.55、1.20	—	—
5,000	筋肉	ND	ND	ND
	肝臓	4.0、4.0、5.0	ND	ND
	腎臓	7.5、7.5、16.5	5	ND
	血液	0.41、0.75、0.80	—	—

a: 3羽/群、b: 1羽/群、c: 2羽/群

ND: 検出限界（筋肉1.0、肝臓及び腎臓2.5、血液0.25 (mg(力価)/kg 又は mg(力価)/L) 未満

—: 検査未実施

(3) 残留試験（鶏、卵）

① 6週間～2年間混餌投与試験

6週間～2年間の混餌投与（0.25～1,125 ppm(力価)）試験が実施され、採取した試料中のフラボフォスフォリポール濃度が測定された。

結果を以下の表3に示した。筋肉、肝臓、腎臓、血液、骨、脂肪付き皮膚及び卵（卵白及び卵黄）からフラボフォスフォリポールは検出されなかった。（参照3）

表 3 鶏を用いたフラボフォスフォリポールの混餌投与による組織中及び卵中の残留試験結果

供試動物	混餌濃度 (ppm(力価))	投与期間	フラボフォス フォリポール の形態 (純度%)	組織中又は卵中の残 留濃度 (mg(力価)/kg)
肉用鶏 (15日齢ヒナ、6羽/群)	0、0.25～8.0	8週間	菌体末 (0.175)	筋肉、肝臓及び腎臓から検出なし ^a
肉用鶏 (初生ヒナ、雄、3～6羽/群)	0、2.5、50.0、100.0、200.0	6週間	半精製品 (5)	筋肉、肝臓及び腎臓から検出なし ^a
肉用鶏 (初生ヒナ)	0、2.5 (ペニシリン又はクロルテトラサイクリン(10mg/kg)との併用試験)	6週間	菌体末 (0.04)	筋肉、肝臓及び腎臓から検出なし ^a
卵用鶏 (初生ヒナ、20羽)	0、50	2年間	半精製品 (15)	筋肉、肝臓、腎臓、血液及び骨から検出なし ^a
肉用鶏 (8日齢)	0、87.5、175、350	6週間	菌体末 (0.175)	筋肉、肝臓、腎臓、血液及び骨から検出なし ^a
肉用鶏 (6週齢ヒナ、5羽)	1,125	90日間	菌体末 (0.225)	筋肉及び肝臓から検出なし ^a 5羽の腎臓から検出 (5.5、5.5、7.75、8.5及び13.25)
肉用鶏 (1日齢ヒナ、雌雄各5羽/群)	0、100	10週間	菌体末 (0.2)	皮膚/脂肪から検出なし ^b
採卵鶏 (12か月齢、投与群:11羽、対照群:30羽)	0、2.5、50、100	15週間*	菌体末 (0.309)	いずれの時点でも卵中から検出なし ^c

採卵鶏 (5~18 か月齢、投与群 : 5羽/群、対照群 : 6羽/群)	0、5、50	2 か月間	純品	卵白、卵黄及び卵巣から検出なし ^d (卵は、投与開始8週間後まで毎週採取し測定に供した。卵巣は、投与8週間後に採取し測定した。)
--------------------------------------	--------	-------	----	--

* : 投与開始後 3、11 及び 15 週間後の残留値を測定

a) 検出限界 : 筋肉 1.0、肝臓及び腎臓 2.5、血液 0.25、骨 0.5 (mg(力価)/kg 又は mg(力価)/L)

b) 検出限界 : 脂肪付き皮膚 0.07 (mg(力価)/kg)

c) 検出限界 : 卵 0.02~0.14 (mg(力価)/kg)

d) 検出限界 : 卵白 0.01、卵黄及び卵巣 0.04 (mg(力価)/kg)

② 12 週間混餌投与試験

採卵鶏 (投与群 : 10 羽/群、対照群 : 25 羽) を用いたフラボフォスפורリポール (bambermycins) の 12 週間混餌投与 (0、20、50 又は 100 ppm(力価、推奨最高投与濃度(2~4 ppm)の 25~50 倍)) 試験が実施された。

投与開始 7 及び 12 週間後の各 3 日間に投与各群の鶏から 1 羽当たり 2 個の卵を採取し、卵白と卵黄に分けてプールし残留分析に供された。組織試料 (筋肉、肝臓、腎臓、脂肪付き皮膚及び卵巣) は各群 4 羽から採取し、そのうちの 3 羽分が残留分析 (1 試料 10 g) に供された。投与群については、12 週間経過後も試料 (卵及び組織) の採取までは試験飼料が給餌され、休薬期間はなかった。残留分析は、バイオアッセイ (カップ法、検出限界 : 0.0125 mg(力価)/kg) により行われた。

投与 7 及び 12 週間後に採取された全投与群の卵 (卵白及び卵黄) 及び投与 12 週間後の組織 (筋肉、肝臓、腎臓、脂肪付き皮膚及び卵巣) からは、フラボフォスפורリポールの残留は検出されなかった (定量限界 : 0.05 mg(力価)/kg)。(参照 6)

(4) 残留試験 (鶏卵)

採卵鶏 (白色レグホン種、8 か月齢、10 羽/群) へのフラボフォスפורリポール 0.5% 含有製剤を用いた混餌投与 (0、20 又は 100 ppm(力価)) 試験が実施された。投与 1 日前、投与後 1、3、5、7、10 及び 15 日後に卵を採取 (対照群 : 2 個、20 及び 100 ppm 投与群 : 各 6 個) し、卵白と卵黄に分けて卵への移行残留がバイオアッセイ (カップ法、定量菌株 : *B. cereus* ATCC 19637) により測定された。

適用濃度の 10~20 倍に相当する 100 ppm 投与群を含む全ての試料において、フラボフォスפורリポールは検出されず、移行残留は認められなかった (検出限界 : 卵白 0.02、卵黄 0.05 mg(力価)/kg、回収率 : 卵白、卵黄ともにほぼ 100%)。(参照 3)

(5) 残留試験 (ラット) (参考データ)

ラット (Wistar 系、6 週齢、10 匹) へのフラボフォスפורリポール半精製品 (純度 15%) を用いた 2 年間混餌投与 (50 ppm(力価)) が行われ、組織中のフラボフォスフォ

リポール濃度が、バイオアッセイ（カップ法、定量菌株：*S. aureus*及び*B. cereus*）により測定された。筋肉、肝臓、腎臓及び血液のいずれの組織からもフラボフォスフォリポールは検出されなかった（検出限界：筋肉 1.0、肝臓及び腎臓 2.5、血液 0.25(mg(力価)/kg 又は mg(力価)/L)）。(参照 3)

3. 遺伝毒性試験

フラボフォスフォリポールの *in vitro* 遺伝毒性試験として、サルモネラを用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果を表 4 に示した。フラボフォスフォリポールは、0.04～5.0 µg/plate の濃度において、S9 mix の添加の有無に関わらず、変異原性を示さなかった。(参照 3)

表 4 フラボフォスフォリポールの復帰突然変異試験結果

対象	用量	S9 mix	結果
<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	0.04、0.2、1.0、5.0 µg/plate	-	陰性
<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	0.04、0.2、1.0、5.0 µg/plate	+	陰性

4. 急性毒性試験

各種動物におけるフラボフォスフォリポールの急性毒性試験の結果を表 5 に示した。(参照 3)

表 5 各種動物におけるフラボフォスフォリポールの急性毒性試験結果

動物種	系統 動物数/群	純度 (%)	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
				雄	雌
マウス	NMRI 系 SPF 雌雄各 10	94	経口	11,820	11,390
	NMRI 系 雌雄各 5	100	経口	>20,000	
	RFVL 系 雌雄各 5	100	経口	>10,000	
	NMRI 系 雌雄各 10	0.225 (菌体末)	経口	>202.5	
	NMRI 系 雌雄各 5	100	静脈内	738	
	RFVL 系 雌雄各 5	100	腹腔内	1,520	1,580
ラット	Wistar 系 SPF 雌雄各 10	94	経口	12,770	12,770
	Wistar 系 雌雄各 5	0.225 (菌体末)	経口	>90	
イヌ	ビーグル種 1	100	静脈内	>450	
鶏	白色レグホン 種 雄 5	100	経口	11,230	—
	肉用鶏 雄 10	0.225 (菌体末)	経口	>153	—
	肉用鶏 雄 10	100	静脈内	540	—
	白色レグホン 種 雄 5	100	静脈内	650	—
	白色レグホン 種 雄 5	100	腹腔内	2,250	—

マウス、ラットともに経口投与(10,000 mg/kg 体重以上)後 5 分で全身倦怠がみられ、その後けいれんがみられた。(参照 3)

フラボフォスフォリポールの経口投与による LD₅₀ は、マウス、ラット及び鶏のいずれの動物種においても 10,000 mg/kg 体重以上であり、急性毒性は低いと考えられた。

5. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (Wistar 系、SPF、雌雄各 30 匹/群) を用いたフラボフォスフォリポールの 90 日間混餌投与 (0(対照群 1 及び 2)、1,000 又は 10,000 ppm(力価)、雄: 0、86.9 又は 824.9 mg(力価)/kg 体重/日、雌: 0、93.6 又は 910.9 mg(力価)/kg 体重/日、対照群 2 は不活性物質として 13.16%プラスチック粉末を含む。) 試験が実施された。1,000 ppm

投与群にはフラボフォスフォリポールの菌体末（純度 0.76%）が用いられ、10,000 ppm 投与群には半精製品（純度 53.8 及び 54.8%）が用いられた。

試験期間中の死亡率は、対照群 1 及び 2 並びに 10,000 ppm 投与群で 0%、1,000 ppm 投与群では 3.3%であった。

一般状態では、対照群、投与群ともに投与開始 70～73 日後に体重増加量への影響がみられ、マイコプラズマ感染の症状が観察された。77 日後からは全ての群で正常に回復した。

血液学的検査では、全ての群で正常の範囲内にあった。

血糖値も全ての群で正常であった。

尿検査では、全ての群で糖、ケトン体及びビリルビンが陰性であり、対照群と投与群で異なる所見は認められなかった。

剖検、臓器重量及び病理組織学的検査では、投与に起因すると考えられる異常はみられなかった。（参照 3）

最高用量の 10,000ppm 投与群でも投与による影響がみられなかったことから、本試験における NOAEL は 10,000 ppm（雄：824.9 mg/kg 体重/日、雌：910.9 mg/kg 体重/日）と考えられた。

（2）91 日間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）

ラット（Wistar 系、雌雄各 10 匹/群）を用いたフラボフォスフォリポール（純度 0.5%）の 91 日間混餌投与（0、10、50 又は 500 ppm（力価）、雄：0、0.72、3.41 又は 38.5 mg（力価）/kg 体重/日、雌：0、0.73、3.50 又は 38.1 mg（力価）/kg 体重/日）試験が実施された。

一般状態では、全ての群において著明な変化はみられなかった。

体重は、10 ppm 投与群の雄で、投与開始 3 週以降に有意な増加がみられ、投与による発育促進効果と推定された。

摂餌量、血液学的検査及び血液生化学的検査では、対照群と比較して著しい変化はみられなかった。尿検査は、実施されなかった。

剖検では、全ての群において異常な所見はみられなかった。

臓器重量については、対照群と比較して差はみられなかった。

病理組織学的検査では、全ての群で異常な所見はみられなかった。（参照 3）

最高用量の 500 ppm 投与群でも投与による影響がみられなかったことから、本試験における NOAEL は 500 ppm（雄：38.5 mg/kg 体重/日、雌：38.1 mg/kg 体重/日）と考えられた。

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ、混餌投与）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 4 匹/群）を用いたフラボフォスフォリポール（純度 0.76 及び 58%）の混餌投与（0、400 又は 4,000 ppm（力価）、雄：0、16.7～20.2 又は 169.2～203.6 mg（力価）/kg 体重/日、雌：0、14.9～20.5 又は 141.3～197.0 mg（力価）/kg 体重/日）試験が実施された。

試験期間中に死亡例はなく、一般状態では、投与による影響はみられなかった。

血液学的検査では、4,000 ppm 投与群で好酸球の上昇がみられたのみであった。

血糖値は、対照群、投与群ともに正常の範囲内であった。

尿検査、剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因すると考えられる異常所見はみられなかった。(参照3)

本試験における NOAEL は最高用量である 4,000 ppm (雄：169.2～203.6 mg/kg 体重/日、雌：141.3～197.0 mg/kg 体重/日) と考えられた。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、混餌投与)〈参考データ〉

ラット(Wistar系、雌雄各30匹/群)を用いたフラボフォスフォリポール(純度15%)の2年間混餌投与(0又は50ppm(力価))試験が実施された。

試験期間中の死亡率は、対照群で雄40%、雌33%、投与群では雄37%、雌13%であった。両群ともに、投与開始後44週時に急性肺炎が発生し、テトラサイクリンを用いて治療された。投与群の死亡例の原因は、肺炎が13例、胸腺腫瘍が2例であった。

平均増体重は、対照群(雄263.3g、雌131.0g)より投与群(雄325.9g、雌185.5g)の方が多かった。

肝臓のグリコーゲン及び血糖値は、対照群及び投与群ともに通常の範囲内であった。

尿検査では、対照群で尿タンパク及び沈殿物等の検査から腎炎の徴候が認められ、投与群においても同様の傾向がみられた。

剖検では、対照群で下垂体の肥大(2/10例)、局部肺炎(4/10例)及び視床部のカルシウム沈着(2/10例)がみられ、投与群では局部肺炎(3/10例)及び視床部のカルシウム沈着(2/10例)の他に胸腺の腫大(5/10例)がみられた。

腫瘍の発生は、対照群の雄で胸腺腫瘍(1/30例)、雌で乳腺腫瘍(6/30例)、卵巣腫瘍(2/30例)及び胸腺腫瘍(1/30例)がみられ、投与群では雄で胸腺腫瘍(2/30例)及び脾臓腫瘍(2/10例)がみられたが雌では腫瘍の発生はみられなかった。

臓器重量では、対照群及び投与群ともに、肺重量の増加(対照群：2/10例、投与群：1/10例)等がみられた。

病理組織学的検査では、対照群及び投与群ともに、腎皮質細胞間への円形細胞の浸潤(対照群：4/10例、投与群：5/10例)がみられた。

以上のように、血液学的検査、生化学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査において、投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。(参照3)

投与群の死亡例に胸腺腫瘍がみられ、また投与群の剖検で胸腺の過形成がみられたが、投与群の腫瘍発生率は対照群と同様であり、投与に起因する腫瘍の発生はないと考えられた。

1用量群しか設けられておらず、適切な毒性評価ができないことから、NOAELは設定できなかった。また、供試動物数が少ないため、発がん性についても十分な評価はできないものの、本実験条件下では投与に起因する腫瘍の発生は認められなかった。

(2) 子宮内暴露及び生後2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、混餌投与)

ラット(COBS CD、親動物：雌雄各50匹/群、児動物：雌雄各60匹/群)を用いたフラボフォスフォリポール(純度5.12%)の混餌投与(0、512、1,024又は2,048ppm(力

価)、雄：0、429、886又は1,834 mg(力価)/kg 体重/日、雌：0、539、1,099又は2,324 mg(力価)/kg 体重/日)による子宮内暴露及び生後2年間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。児動物(雄：59~141 g、雌：46~116 g)を用いた慢性毒性/発がん性併合試験における総投与量は、雄で8.8、18.2及び35.7 g(力価)/匹、雌では7.0、14.6及び28.5 g(力価)/匹であった。慢性毒性/発がん性併合試験では、一般状態、体重、飼料摂取量、眼検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査が実施された。

子宮内暴露試験では、親動物の一般状態、生存率、体重、飼料摂取量、受精率及び平均妊娠期間並びに児動物(生産児)の生存率、発育、外表及び行動について、対照群と投与群の間で有意な差はみられなかった。

慢性毒性/発がん性併合試験では、一般状態及び生存率に有意な差は認められなかった。体重は、2,048 ppm 投与群の雌で試験期間を通していずれの対照群よりも有意に少なかったが、この雌の体重は、試験開始時から対照群の平均値よりも8~9%少なく、体重増加率では試験期間を通して実質的な差はみられなかった。飼料摂取量は、対照群と投与群ではほぼ同様であった。眼検査では、投与に起因する変化は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、対照群と比較して統計的に有意差のある項目が散見されたが、いずれも正常値の範囲内であり、投与に起因する影響はみられなかった。

剖検では、投与に起因する毒性及び催腫瘍性の所見はみられなかった。臓器重量については、肝臓で、絶対重量の増加が1,024及び2,048 ppm 投与群の雌(試験開始1年後)並びに2,048 ppm 投与群の雄(試験開始2年後)でみられ、相対重量の増加が2,048 ppm 投与群の雄(試験開始1及び2年後)及び雌(試験開始1年後)でみられた。腎臓では、絶対重量の増加が全投与群の雌(試験開始1年後)及び2,048 ppm 投与群の雄(試験開始2年後)でみられ、相対重量の増加が2,048 ppm 投与群の雄(試験開始1及び2年後)でみられた。甲状腺においても、絶対重量の有意な変化が2,048 ppm 投与群の雄及び512 ppm 投与群の雌(いずれも試験開始2年後)でみられた。病理組織学的検査では、投与に起因すると考えられる変化は認められず、雄で1,830 mg/kg 体重/日、雌では2,320 mg/kg 体重/日までの混餌投与試験において、発がん性はみられなかった。(参照7)

2,048 ppm 投与群の雄(1,830 mg/kg 体重/日相当)で肝臓及び腎臓の臓器重量(絶対及び相対重量)の増加がみられたことから、本試験におけるNOAELは1,024 ppm(886 mg/kg 体重/日)と考えられた。発がん性はみられなかった。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 多世代生殖毒性試験(ラット、混餌投与)

ラット(Wistar系、雌雄各10匹/群)を用いて5世代を通してフラボフォスフォリポール(純度5%)を混餌投与(0又は25 ppm(力価))し、生殖毒性試験が実施された。各世代の親動物を2回交尾させ、それぞれ第2回目に出生した児動物を次世代の親動物とした。児動物は、離乳後直ちに雌雄を対にして試験が続けられた。

親動物の出生から第2回目の出産までの期間は、投与群及び対照群ともにF₀、F₁及びF₂世代では140～146日であり、F₃及びF₄世代では164～174日で、投与による影響はみられなかった。

投与群及び対照群ともに世代間での差はみられなかった。各世代を通しての平均値で比較すると、出産率は投与群で82%、対照群で94%であった。1腹当たりの平均出生児数は、投与群11.6匹、対照群11.3匹で、出生時の児平均体重は、投与群5.82g、対照群5.47gであった。離乳時(生後21日)の平均体重は、投与群42.5g、対照群39.2gで、生後21日までの死亡率は、投与群32.0%、対照群28.8%であった。

各世代ともに対照群と比較して、投与による異常は認められず、催奇形性もみられなかった。(参照3)

(2) 発生毒性試験(ウサギ、強制経口投与)

妊娠ウサギ(ヒマラヤ種、雌15匹)を用いて、フラボフォスフォリポール(純度4.66%)を器官形成期に13日間強制経口投与(0、1.4、14又は140mg(力価)/kg体重/日)し、発生毒性試験が実施された。

母動物の一般状態では、排便量の減少が、対照群で2例、1.4mg/kg投与群で3例、14mg/kg投与群で8例及び140mg/kg投与群で9例認められた。140mg/kg投与群では、摂餌量の減少及びそれに伴う体重増加の抑制がみられた。着床数、及び吸収胚数には、投与による影響は認められなかった。

胎児の生存率、性別及び体重では、投与による影響はみられなかった。外表異常は、全ての群で認められなかった。骨格異常では、頭頂骨の小亀裂又は円形開口部が対照群の3例及び全投与群の1～4例でみられ、前肢の屈曲拘縮が14mg/kg投与群の2例でみられた。内臓異常では、腎臓表面の陥入及び腎盂拡張が14及び140mg/kg投与群の各1例でみられ、心室中隔欠損又は横隔膜ヘルニアが1.4mg/kg投与群でそれぞれ1例みられた。対照群では、水頭が1例みられた。

観察された骨格及び内臓異常は、いずれも自然発生によるものと考えられ、用量相関性もみられなかったことから、投与に起因する影響ではなく、催奇形性はないと判断された。(参照7)

本試験における母動物に対するNOAELは、140mg/kg体重/日投与群で摂餌量の減少及び体重増加抑制がみられたことから、14mg/kg体重/日と考えられた。胎児に対するNOAELは、試験の最高用量(140mg/kg体重/日)で投与に起因する影響がみられなかったことから、140mg/kg体重/日と考えられた。催奇形性はみられなかった。

8. 対象動物を用いた安全性試験

(1) 140日間安全性試験(豚)

豚(ランドレース種、10頭/群)を用いたフラボフォスフォリポール(純度15%)の140日間混餌投与(0又は100ppm(力価))試験が実施された。総投与量は、25,914mg(力価)/頭であった。

試験期間中の死亡例は脚骨折による1頭のみであった。体重及び摂餌量については、投与による影響はみられなかった。血液生化学的検査及び尿検査は実施されなかった。

血液学的検査、剖検、臓器重量の測定及び病理組織学的検査では、投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。(参照 3)

(2) 90 日間安全性試験 (豚)

豚 (交雑種(LH)、雌雄各 2 頭/群) を用いたフラボフォスフォリポール (純度 0.5%) の混餌投与 (0 又は 100 ppm(力価)) 試験が実施された。

試験期間中に死亡例はなかった。体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び剖検では、投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。摂餌量の測定、尿検査、臓器重量の測定及び病理組織学的検査は実施されなかった。(参照 3)

(3) 2 年間安全性試験 (鶏)

採卵鶏 (白色レグホン種、初生ヒナ、雌雄各 30 羽/群) を用いたフラボフォスフォリポール (純度 15%) の 2 年間混餌投与 (0 又は 50 ppm(力価)) 試験が実施された。総投与量は、雄で 4,446 mg(力価)/羽、雌では 4,334 mg(力価)/羽であった。

投与開始 10 週後の生存率は、対照群の雌雄及び投与群の雄で 100%であり、投与群の雌では 97%であった。

試験期間中の死亡率は、対照群で雄 17%、雌 30%、投与群では雄 13%、雌 27%であった。死亡原因は、白血病 (雌雄) 及び骨折 (雌) であった。

体重及び摂餌量では、投与による影響はみられなかった。

血液学的検査では、対照群で投与開始後 39 週時にリンパ球及び好酸球の減少並びに単核球の増加がみられ、投与群においても同じ傾向がみられた。

血糖値は、対照群及び投与群ともに正常であった。

剖検、臓器重量の測定及び病理組織学的検査では、投与に起因すると考えられる異常所見はみられなかった。

産卵率、産卵に対する飼料効率、受精率及びふ化率では、投与群は対照群より大きい値を示し、卵重量はほぼ同等であった。(参照 3)

9. その他の試験

(1) 抗原性試験 (ウサギ、モルモット及び子牛)

ウサギ (20 匹) を用いた経口投与 (1.2 g/匹) 試験及びモルモット (29 匹) を用いた皮下投与 (0.3 g/匹) 試験において、フラボフォスフォリポールの抗原性及び過敏性は観察されなかった。(参照 3)

ウサギ (3 匹) を用いた経口投与 (50 ppm) 試験及び子牛を用いた皮下投与 (2~200 mg/頭) 試験において、フラボフォスフォリポールの免疫原性は観察されなかった。(参照 2)

(2) 一般薬理試験 (マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌ)

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いた経口投与及び静脈内投与による一般薬理試験が実施された。中枢神経興奮作用、中枢神経抑制作用、筋弛緩作用、鎮痛作用、血圧への影響、ゴナドトロピン作用、エストロゲン/アンドロゲン作用、

血糖への影響及び神経毒作用に、フラボフォスフォリポール投与による影響はみられなかった。(参照3)

10. ヒトに関する知見

ヒト（ドイツ人、男性、4名）にフラボフォスフォリポール（純度100%）を経口投与（3 mg/kg 体重）し、14日間観察された。一般状態については、影響は認められなかった。(参照3)

11. 微生物学的影響に関する試験

(1) 臨床分離菌に対するMIC

平成18年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」（平成18年9月～平成19年3月）において、ヒト臨床分離株等に対するフラボフォスフォリポールの約 5×10^6 CFU/spotにおけるMICが調べられている(表6)。(参照8)

表6 ヒト腸内細菌に対するMIC₅₀

菌名	株数	MIC (µg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	32	1~>128
<i>Enterococcus</i> sp.	30	16	1~64
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	>128	>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	>128	>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	>128	128~>128
<i>Eubacterium</i> sp.	20	>128	>128
<i>Clostridium</i> sp.	30	>128	128~>128
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	>128	≤0.06~>128
<i>Prevotella</i> sp.	20	>128	>128
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	128	32~>128
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	16	8~32

調査された菌種のうち、最も低いMIC₅₀が報告されているのは *Enterococcus* sp.及び *Propionibacterium* sp.の16 µg/mLであった。本調査の結果からMIC_{calc}³は13.038 µg/mL (0.013038 mg/mL) と算出された。

³ 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值

III. 食品健康影響評価

1. オーストラリアにおける評価について

オーストラリア政府のTGAでは、2001年にラットの2年間慢性毒性試験におけるNOEL 29 mg/kg 体重/日から、フラボフォスפורリポール (Bambermycin) のADIを0.3 mg/kg 体重/日と設定している。(参照9)

2. 毒性学的 ADI について

フラボフォスפורリポールは、染色体異常試験及び *in vivo* の小核試験が実施されていないが、*in vitro* 遺伝毒性試験であるサルモネラを用いた復帰突然変異試験において代謝活性化の有無に関わらず陰性であった。また、ラットを用いた子宮内暴露及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、投与に起因する腫瘍の発生は認められなかった。したがってフラボフォスפורリポールは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADIを設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験のうち、何らかの毒性影響が認められた試験で得られた最小のNOAELは、ウサギを用いた発生毒性試験における母動物の摂餌量の減少及び体重増加の抑制に基づく14 mg/kg 体重/日であった。しかしながら、この試験は設定された用量の公比が大きいため、フラボフォスפורリポールの毒性学的ADIの設定の根拠とすることは適切でないと考えられ、また、フラボフォスפורリポールは、経口投与では、そのほとんどが体内に吸収されることなく、代謝されずに排泄されることから、毒性学的ADIは設定せず、微生物学的影響によりADIを設定することが適当であると考えた。

3. 微生物学的 ADI について

平成18年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」により、詳細な知見が得られており、この結果からVICHガイドラインに基づいて微生物学的ADIを算出することができる。

フラボフォスפורリポールのMIC_{calc}は0.013038 mg/mL、結腸内容物に220 g/日、微生物が利用可能な経口用量の分画（細菌が暴露される分画）に1、ヒト体重60 kgを適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$ADI = \frac{0.013038^a \times 220^b}{1^c \times 60^d} = 0.048 \text{ mg/kg 体重/日}$$

^a: MIC_{calc}

^b: 結腸内容物 (g)

^c: 微生物が利用可能な経口用量の分画: ヒトではフラボフォスפורリポールの経口投与における糞中回収率等に関する知見が得られていないため、係数を1 (100%) とする。なお、鶏では投与24時間後までにほぼ100%が糞中に排泄されることが示されている。

^d: ヒトの体重 (kg)

4. ADIの設定について

以上より、フラボフォスフォリポールの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

フラボフォスフォリポール 0.048 mg/kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

〈別紙：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
CFU	コロニー形成単位
LD ₅₀	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
TGA	Therapeutic Goods Administration
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 14th Edition, 2006
3. 川崎三鷹製薬株式会社、平成 20 年度食品中の飼料添加物の残留基準の見直しに関する資料（フラボフォスホリポールについての試験成績等の抄録）、昭和 57 年
4. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority : JAPANESE POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLs FOR: FLAVOPHOSPHOLIPOL.7, 2009
5. HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS Inc: SWINE TISSUE RESIDUE STUDY (bambermycins),1979
6. AMERICAN HOECHST CORPORATION ANIMAL HEALTH DIVITION: EGG AND TISSUE RESIDUE DATA FROM LAYING CHICKENS FED BAMBERMYCINS,1981
7. 川崎三鷹製薬株式会社、平成 20 年度食品中の飼料添加物の残留基準の見直しに関する資料、追加資料の抄録（フラボフォスホリポール）、昭和 62 年
8. 食品安全委員会：平成 18 年度食品安全確保総合調査：動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査
9. Australian Government Department of Health and Ageing Office of Chemical Safety: ADI LIST, ACCEPTABLE DAILY INTAKES FOR AGLICULTURAL AND VETERINARY CHEMICALS, 30. 2012