

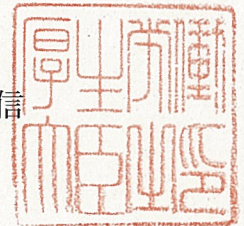
食品衛生分科会 報告事項

- ① 食品中の農薬等の残留基準の設定について
 - ・ ジクロルプロップ（暫定基準の見直し） 2～78
 - ・ フルベンジアミド（適用拡大申請） 79～199
 - ・ デルタメトリン及びトラロメトリン
（暫定基準の見直し・適用拡大申請） 200～424
 - ・ スペクチノマイシン（暫定基準の見直し） 425～508
 - ・ デキサメタゾン（暫定基準の見直し） 509～574

厚生労働省発生食1113第4号
平成29年11月13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等について

- ・残留基準の見直し
 - 動物用医薬品デキサメタゾン
 - 農薬及び動物用医薬品デルタメトリン及びトラロメトリン
 - 農薬ジクロルプロップ
 - 農薬シフルメトフェン
 - 農薬フルベンジアミド
 - 農薬レピメクチン

- ・残留基準の一括削除
 - 動物用医薬品オレアンドマイシン
 - 農薬ヒドラメチルノン
 - 農薬フェンチン
 - 農薬フルカルバゾンナトリウム塩
 - 農薬プロパジン

平成 29 年 12 月 15 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 11 月 13 日付け厚生労働省発生食 1113 第 4 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくジクロロプロップ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。

ジクロルプロップ

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：ジクロルプロップ [Dichlorprop (ISO)]

(2) 用途：植物成長調整剤

クロロフェノキシ系の植物成長調整剤である。オーキシン活性によって植物のエチレン生成及びセルラーゼ活性を抑制し、果実の離層形成を遅らせることにより植物成長調整効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

(*RS*)-2-(2,4-Dichlorophenoxy)propionic acid (IUPAC)

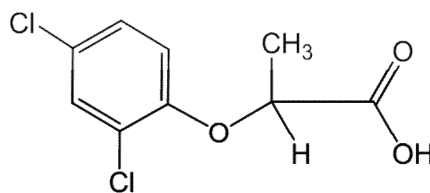
Propanoic acid, 2-(2,4-dichlorophenoxy)- (CAS : No. 120-36-5)

ジクロルプロップ P

(*R*)-2-(2,4-Dichlorophenoxy)propionic acid (IUPAC)

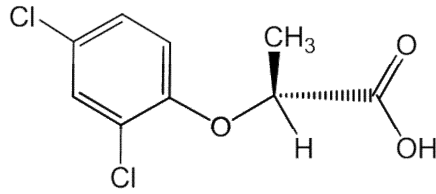
Propanoic acid, 2-(2,4-dichlorophenoxy)-, (*2R*)- (CAS : No. 15165-67-0)

(4) 構造式及び物性



ジクロルプロップ
(ラセミ体、*R*体：*S*体=1：1)

分子式	C ₉ H ₈ Cl ₂ O ₃
分子量	235.06
水溶解度	0.595 g/L (25°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 1.11 (pH 5) log ₁₀ Pow < 1 (pH 7 及び pH 9)



ジクロルプロップ P (R体)

分子式 $C_9H_8Cl_2O_3$
 分子量 235.06
 分配係数 $\log_{10}Pow = 1.91$ (pH 4)
 $\log_{10}Pow = 0.83$ (pH 9)
 $\log_{10}Pow = 0.67$ (pH 7)

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 4.5%ジクロルプロップ液剤

作物名	適用	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	ジクロルプロップ を含む農薬の 総使用回数
りんご	収穫前落 果防止	1000～ 1500 倍	300～600 L/10 a	収穫開始予定日の 25 日～7 日前 (ただし、2 回散布 の場合は 10 日程度 間隔をあける)	2 回 以内	立木全 面散 布	2 回以内
なし (赤なし、た だし、王秋 を除く)		2000～ 3000 倍	200～300 L/10 a	収穫開始予定日の 14 日～7 日前	1 回		1 回
なし (青なし)		1500～ 2000 倍					
なし (王秋)		2000～ 3000 倍					

(2) 海外での使用方法

① 25 g/L ジクロルプロップ P 液剤 (豪州)

作物名	適用	使用量	使用時期	使用方法
マンダリン	果実肥大促進	100~200 mL/100 L (2.5~5 g ai/100 L)	収穫100日前 まで	散布
オレンジ		200 mL/100 L (5 g ai/100 L)		

ai:active ingredient (有効成分)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

【国内】

① 分析対象物質

- ・ジクロルプロップ

② 分析法の概要

試料から塩酸酸性下アセトンで抽出し、減圧濃縮する。0.5 mol/L塩酸を加え、*n*-ヘキサンで洗浄後ジエチルエーテル・ベンゼン (1:1) 混液に転溶する。又は、アセトニトリル/*n*-ヘキサン分配した後ジエチルエーテル・*n*-ヘキサン (2:1) 混液に転溶する。あるいは、ジクロロメタン又はジエチルエーテルに転溶し、2%炭酸水素ナトリウム溶液で抽出した後、6 mol/L塩酸を加えて約pH 2としてジクロロメタン又はジエチルエーテルに転溶する。あるいは、ジエチルエーテルに転溶し、2%炭酸水素ナトリウム溶液で抽出した後、ジクロロメタンで洗浄し、6 mol/L塩酸を加えて約pH 1としてジエチルエーテルに転溶する。*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミドを触媒として2,2,2-トリクロロエタノールでトリクロロエチルエステル化し、*n*-ヘキサンを加え、2%炭酸水素ナトリウム溶液及び0.2 mol/L塩酸で洗浄した後、フロリジルカラムを用いて精製し、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。

なお、ジクロルプロップとジクロルプロップPはクロマトグラム上のピークは同一であり、分別されない。

定量限界：0.005~0.01 mg/kg

【海外】

① 分析対象物質

- ・ジクロルプロップ (エステル体及び抱合体を含む)

② 分析法の概要

試料から酸性下メチル *tert*-ブチルエーテルで抽出する。アルミナ (塩基性) カラムを用いて精製し、ジアゾメタンでメチル化後、ガスクロマトグラフ・質量分析計

(GC-MS) で定量する。

定量限界：0.01～0.05 mg/kg

(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 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたジクロロプロップ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：3.64 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(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：0.036 mg/kg 体重/day

(参考)

ジクロロプロップの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の細胞毒性が認められる用量及びチャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた SCE^{注)} 試験において陽性であったが、ジクロロプロップ及びジクロロプロップ P のマウスを用いた小核試験、ジクロロプロップ P のチャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた染色体異常試験を含め、他の *in vivo* 試験結果は全て陰性であったことから、ジクロロプロップ及びジクロロプロップ P は生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

注) 姉妹染色分体交換

(2) ARfD

最大無作用量：30 mg/kg 体重

(動物種) マウス

(投与方法) 経口

(試験の種類) 一般薬理試験

安全係数：100

ARfD：0.3 mg/kg 体重

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、カナダにおいて

ジクロロプロップとして小麦、畜産物等に、EUにおいてジクロロプロップ（ジクロロプロップPを含む）として小麦、オレンジ等に、豪州及びニュージーランドにおいてジクロロプロップPとしてオレンジ、その他のかんきつ類果実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

ジクロロプロップ（R体及びS体）とする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物中の暴露評価対象物質をジクロロプロップ（親化合物のみ：ジクロロプロップPを含む）としている。

(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）	0.5
幼小児（1～6歳）	1.9
妊婦	0.5
高齢者（65歳以上）	0.6

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

TMDI 試算式：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を参照。

注) 基準値案又は作物残留試験における最高残留濃度（HR）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。

ジクロロプロップの作物残留試験一覧表 (国内)

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度 (mg/kg) 注)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
りんご (無袋・果実)	2	4.5%液剤	1000倍散布 十分量, 30 L/本	<u>2</u>	13	圃場A : 0.02
					19	圃場B : 0.02
	2	4.5%液剤	1000倍散布 550 L/10 a, 十分量	<u>2</u>	0, 3, <u>7</u> , 14	圃場A : 0.018 (2回, 14日)
					0, 3, <u>7</u> , 15	圃場B : 0.028
	2	4.5%液剤	1000倍散布 350~400 L/10 a	1	0, <u>7</u> , 14, 20, 25, 30	圃場A : 0.019 圃場B : 0.015
	2	4.5%液剤	1000倍散布 420~500 L/10 a	<u>2</u>	15	圃場A : 0.014
						圃場B : 0.038
	りんご (有袋・果実)	2	4.5%液剤	1000倍散布 550 L/10 a, 十分量	<u>2</u>	0, 3, <u>7</u> , 14
0, 3, <u>7</u> , 15						圃場B : 0.020 (2回, 15日)
なし (果実)	2	4.5%液剤	1500倍散布 180~300 L/10 a	<u>1</u>	<u>7</u> , 14	圃場A : 0.028 (1回, 14日)
					8, 15	圃場B : 0.012 (1回, 15日)

注) 当該農薬の登録又は申請された適用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濃度の最大値を示した。

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濃度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濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載した。

ジクロロプロップPの作物残留試験一覧表 (豪州)

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度 (mg/kg) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
マンダリン (果実)	1	50 g/Lジクロロ プロップ液剤	5 g ai/100 L 散布	1	167	圃場A:0.01 (#) 注2)
オレンジ (果実)	7	25 g/Lジクロロ プロップP液剤	3.75 g ai/100 L 散布	1	179	圃場A:0.048
			7.5 g ai/100 L 散布	1	204	圃場B:0.02 (#)
					179	圃場C:0.062 (#)
					169	圃場D:0.036 (#)
		5 g ai/100 L 散布	1	179	圃場E:0.066	
				169	圃場F:0.11	
		50 g/Lジクロロ プロップ液剤	7.5 g ai/100 L 散布	1	179	圃場G:0.11 (#)

注1) 当該農薬の登録又は申請された適用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濃度の最大値を示した。

注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、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	
とうもろこし		0.05				
大豆		0.05				
小豆類		0.05				
えんどう		0.05				
そら豆		0.05				
らっかせい		0.05				
その他の豆類		0.05				
ばれいしょ		0.05				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.05				
かんしょ		0.05				
やまいも(長いもをいう。)		0.05				
こんにゃくいも		0.05				
その他のいも類		0.05				
てんさい		0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.05				
かぶ類の根		0.05				
かぶ類の葉		0.05				
西洋わさび		0.05				
クレソン		0.05				
はくさい		0.05				
キャベツ		0.05				
芽キャベツ		0.05				
ケール		0.05				
こまつな		0.05				
きょうな		0.05				
チンゲンサイ		0.05				
カリフラワー		0.05				
ブロッコリー		0.05				
その他のあぶらな科野菜		0.05				
ごぼう		0.05				
サルシフィー		0.05				
アーティチョーク		0.05				
チコリ		0.05				
エンダイブ		0.05				
しゅんぎく		0.05				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		0.05				
その他のきく科野菜		0.05				
たまねぎ		0.05				
ねぎ(リーキを含む。)		0.05				
にんにく		0.05				
にら		0.05				
アスパラガス		0.05				
わけぎ		0.05				
その他のゆり科野菜		0.05				
にんじん		0.05				
パースニップ		0.05				
パセリ		0.05				
セロリ		0.05				
みつば		0.05				
その他のせり科野菜		0.05				
トマト		0.05				
ピーマン		0.05				
なす		0.05				
その他のなす科野菜		0.05				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.05				

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	
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.05				
しろり		0.05				
すいか		3				
メロン類果実		3				
まくわり		3				
その他のうり科野菜		0.05				
ほうれんそう		0.05				
たけのこ		0.05				
オクラ		0.05				
しょうが		0.05				
未成熟えんどう		0.05				
未成熟いんげん		0.05				
えだまめ		0.05				
マッシュルーム		0.05				
しいたけ		0.05				
その他のきのこ類		0.05				
その他の野菜		0.05				
みかん		3				
なつみかんの外果皮		10				
なつみかんの果実全体	0.2	3		0.2	豪州	【豪州マンダリン0.01(#)、オレンジ(0.02~0.11(#)(n=7))参照】
レモン	0.2	3		0.2	豪州	【豪州マンダリン、オレンジ参照】
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.2	3		0.2	豪州	【豪州マンダリン、オレンジ参照】
グレープフルーツ	0.2	3		0.2	豪州	【豪州マンダリン、オレンジ参照】
ライム	0.2	3		0.2	豪州	【豪州マンダリン、オレンジ参照】
その他のかんきつ類果実	0.2	3		0.2	豪州	【豪州マンダリン、オレンジ参照】
りんご	0.2	3	○			0.014,0.038
日本なし	0.2	3	○			0.012,0.028(\$)
西洋なし	0.2	3	○			(日本なし参照)
マルメロ		3				
びわ		3				
もも		3				
ネクタリン		3				
あんず(アプリコットを含む。)		3				
すもも(プルーンを含む。)		3				
うめ		3				
おうとう(チェリーを含む。)		3				
いちご		3				
ラズベリー		3				
ブラックベリー		3				
ブルーベリー		3				
クランベリー		3				
ハuckleベリー		3				
その他のベリー類果実		3				
ぶどう		3				
かき		3				
バナナ		3				
キウイ		3				
パパイヤ		3				
アボカド		3				
パイナップル		3				
グアバ		3				
マンゴー		3				
パッションフルーツ		3				
なつめやし		3				

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	
その他の果実		3				
ひまわりの種子		3				
ごまの種子		3				
べにばなの種子		3				
綿実		3				
なたね		3				
その他のオイルシード		3				
ぎんなん		3				
くり		3				
ペカン		3				
アーモンド		3				
くるみ		3				
その他のナッツ類		3				
茶		0.1				
ホップ		0.1				
その他のスパイス		3				
その他のハーブ		0.05				
ミネラルウォーター類	0.1	0.1		0.1		※

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(暫定基準)については、網をつけて示した。

「登録有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で農薬等としての使用が認められていることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、登録又は申請の適用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。

※WHO飲料水水質ガイドラインのガイドライン値に基づき設定。ガイドライン値とは、WHOにおいて各国の規制当局と給水サービス提供者による飲料水水質の維持・向上を目的に設定されるWHO飲料水水質ガイドラインにおいて、飲料水水質を評価するための基礎となる数値であり、生涯にわたって摂取した場合、摂取者の健康に重大なリスクを起さない濃度を示す。

ジクロロプロップ推定摂取量 (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
なつみかんの果実全体	0.2	0.3	0.1	1.0	0.4
レモン	0.2	0.1	0.0	0.0	0.1
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	0.2	1.4	2.9	2.5	0.8
グレープフルーツ	0.2	0.8	0.5	1.8	0.7
ライム	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.2	1.2	0.5	0.5	1.9
りんご	0.2	4.8	6.2	3.8	6.5
日本なし	0.2	1.3	0.7	1.8	1.6
西洋なし	0.2	0.1	0.0	0.0	0.1
計		10.0	11.0	11.4	12.1
ADI比 (%)		0.5	1.9	0.5	0.6

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

ジクロロプロップの推定摂取量（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 (%)
なつみかんの果実全体	なつみかん	0.2	○ 0.11	1.4	0
レモン	レモン	0.2	○ 0.11	0.2	0
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	オレンジ	0.2	○ 0.11	1.0	0
	オレンジ果汁	0.2	○ 0.11	1.1	0
グレープフルーツ	グレープフルーツ	0.2	○ 0.11	1.9	1
	きんかん	0.2	○ 0.11	0.3	0
その他のかんきつ類果実	ぼんかん	0.2	○ 0.11	1.2	0
	ゆず	0.2	○ 0.11	0.2	0
	すだち	0.2	○ 0.11	0.2	0
りんご	りんご	0.2	0.2	2.9	1
	りんご果汁	0.2	0.2	2.1	1
日本なし	日本なし	0.2	0.2	3.0	1
西洋なし	西洋なし	0.2	0.2	2.8	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）を用いて短期摂取量を推計した。

ジクロロプロップの推定摂取量（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 (%)
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	0.2	○ 0.11	3.0	1
	オレンジ果汁	0.2	○ 0.11	2.0	1
りんご	りんご	0.2	0.2	6.4	2
	りんご果汁	0.2	0.2	6.7	2
日本なし	日本なし	0.2	0.2	5.8	2

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

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

○：作物残留試験における最高残留濃度（HR）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57年	6月	9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	3月	12日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成29年	7月	4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	11月	13日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成29年	11月	14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)

ジクロロプロップ

食品名	残留基準値 ppm	
なつみかんの果実全体 レモン オレンジ(ネーブルオレンジを含む。) グレープフルーツ ライム その他のかんきつ類果実 ^{注)}	0.2 0.2 0.2 0.2 0.2 0.2	今回基準値を設定するジクロロプロップとは、ジクロロプロップ(R体)及びジクロロプロップ(S体)の和をいう。 注)「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。
りんご 日本なし 西洋なし	0.2 0.2 0.2	
ミネラルウォーター類	0.1	



府 食 第 4 5 1 号
平成 29 年 7 月 4 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 25 年 3 月 12 日付け厚生労働省発食安 0312 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ジクロルプロップに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ジクロルプロップの一日摂取許容量を 0.036 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

ジクロールプロップ

2017年7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	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	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) ラット①（ジクロルプロップ）	11
(2) ラット②（ジクロルプロップ）	13
(3) ラット（ジクロルプロップP）	14
(4) ラット（ジクロルプロップP-EHE）	16
(5) ラット（ジクロルプロップP-DMAS）	17
(6) ヤギ（ジクロルプロップP）	17
2. 植物体内運命試験	17
(1) 小麦（ジクロルプロップ）	17
(2) りんご（ジクロルプロップ）	18
3. 土壌中運命試験	19
(1) 好氣的土壌中運命試験（ジクロルプロップP）	19
(2) 土壌吸着試験（ジクロルプロップ）	19
4. 水中運命試験	19
(1) 加水分解試験（ジクロルプロップP）	19
(2) 水中光分解試験（ジクロルプロップP、緩衝液）	19
(3) 水中光分解試験（ジクロルプロップ、自然水）	20
5. 土壌残留試験	20
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 (ジクロロプロップP、ラット)	26
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	27
(1) ジクロロプロップ	27
(2) ジクロロプロップP	27
(3) ジクロロプロップP-EHE	27
(4) ジクロロプロップP-DMAS	28
10. 亜急性毒性試験	28
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ジクロロプロップ、ラット)	28
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ジクロロプロップ、マウス)	28
(3) 90日間亜急性毒性試験 (ジクロロプロップ、イヌ)	29
(4) 90日間亜急性毒性試験 (ジクロロプロップP、ラット)	30
(5) 90日間亜急性毒性試験 (ジクロロプロップP、マウス)	30
(6) 3か月間亜急性毒性試験 (ジクロロプロップP、イヌ)	31
(7) 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ジクロロプロップP、ラット)	31
(8) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ジクロロプロップP-EHE、ラット)	32
(9) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ジクロロプロップP-DMAS、ラット)	33
(10) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ジクロロプロップP、ウサギ)	33
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
(1) 1年間慢性毒性試験 (ジクロロプロップ、イヌ)	34
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ジクロロプロップ、ラット)	34
(3) 2年間発がん性試験 (ジクロロプロップ、ラット) <参考資料>	35
(4) 78週間発がん性試験 (ジクロロプロップ、マウス) <参考資料>	36
(5) 1年間慢性毒性試験 (ジクロロプロップP、イヌ)	37
(6) 78週間発がん性試験 (ジクロロプロップP、マウス)	37
12. 生殖発生毒性試験	38
(1) 3世代繁殖試験 (ジクロロプロップ、ラット)	38
(2) 2世代繁殖試験 (ジクロロプロップ、ラット)	39
(3) 発生毒性試験 (ジクロロプロップ、ラット)	41
(4) 発生毒性試験 (ジクロロプロップ、ウサギ)	41
(5) 発生毒性試験 (ジクロロプロップP、ラット)	41
(6) 発生毒性試験 (ジクロロプロップP、ウサギ)	42
13. 遺伝毒性試験	42
III. 食品健康影響評価	45
・別紙1：代謝物/分解物略称	55
・別紙2：検査値等略称	56

- 別紙 3 : 作物残留試験成績 57
- 参照 58

<審議の経緯>

ー清涼飲料水関連ー

- 1982年 6月 9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）
（ジクロロプロップを含む要請対象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3）
- 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4）
- 2013年 3月 12日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0312第7号）、関係書類の接受（参照5、6）
- 2013年 3月 18日 第467回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2017年 3月 2日 第62回農薬専門調査会評価第三部会
- 2017年 3月 24日 第63回農薬専門調査会評価第三部会
- 2017年 4月 21日 第147回農薬専門調査会幹事会
- 2017年 5月 16日 第649回食品安全委員会（報告）
- 2017年 5月 17日 から6月15日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2017年 6月 28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 7月 4日 第656回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(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	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

<第62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 63 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

玉井郁巳

山手丈至

<第 147 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

クロロフェノキシ系の植物成長調整剤である「ジクロルプロップ」(CAS No. 120-36-5)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。また、ラセミ体であるジクロルプロップの **R** 体を有効成分とする農薬「ジクロルプロップ P」(CAS No. 15165-67-0)について、欧州、米国及び豪州が行った評価も併せて整理した。

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(小麦及びりんご)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性毒性/神経毒性併合(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)、3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、ジクロルプロップ及びジクロルプロップ P 投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(肝細胞肥大、壊死等)及び腎臓(重量増加等)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。

ラットを用いたジクロルプロップの2世代繁殖試験において、出産率低下、交尾率低下等が認められた。

各種毒性試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジクロルプロップ(親化合物のみ:ジクロルプロップ Pを含む)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ジクロルプロップのラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の 3.64 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 0.036 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、ジクロルプロップ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、ジクロルプロップのマウスを用いた一般薬理試験の最大無作用量 30 mg/kg 体重であったことから、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：ジクロルプロップ

英名：dichlorprop (ISO 名)

和名：ジクロルプロップ P

英名：dichlorprop-P (ISO 名)

3. 化学名

ジクロルプロップ

IUPAC

和名：(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオン酸

英名：(*RS*)-2-(2,4-dichlorophenoxy)propionic acid

CAS (No. 120-36-5)

和名：2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロパン酸

英名：2-(2,4-dichlorophenoxy)propanoic acid

ジクロルプロップ P

IUPAC

和名：(*R*)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオン酸

英名：(*R*)-2-(2,4-dichlorophenoxy)propionic acid

CAS (No. 15165-67-0)

和名：(*R*)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロパン酸

英名：(*R*)-2-(2,4-dichlorophenoxy)propanoic acid

4. 分子式

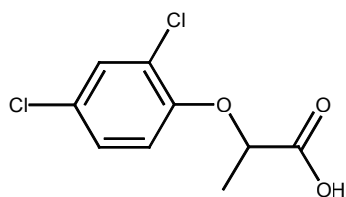
$C_9H_8Cl_2O_3$

5. 分子量

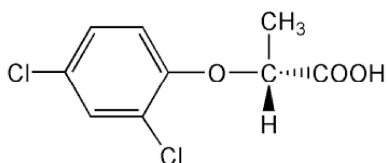
235.1

6. 構造式

ジクロルプロップ (ラセミ体、*R*体：*S*体=1：1)



ジクロルプロップ P (*R*体)



7. 開発の経緯

ジクロルプロップはクロロフェノキシ系の植物成長調整剤であり、オーキシシン活性によって植物のエチレン生成抑制及びセルラーゼ活性を抑制し、果実の離層形成を遅らせることにより植物成長調整効果を示すと考えられている。

ジクロルプロップ（ラセミ体）は、米国において 1960 年代に植物成長抑制作用を有する除草剤として登録され、その後、*R* 体が除草活性本体であることが明らかにされたことから、*R* 体のみ合成する方法が開発され、海外においては、現在、*R* 体であるジクロルプロップ P が除草剤又は植物成長調整剤として登録されている。

国内においては、ジクロルプロップが 1982 年に植物成長調整剤として登録され、ジクロルプロップ P は登録されていない。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。（参照 8）

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、ジクロルプロップ（ラセミ体）のフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -ジクロルプロップ」という。）、ジクロルプロップ P (*R*体)のフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -ジクロルプロップ P」という。）、ジクロルプロップ P-エチルヘキシルエステルのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -ジクロルプロップ P-EHE」という。）及びジクロルプロップ P-ジメチルアミン塩のフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識されたもの（以下「 ^{14}C -ジクロルプロップ P-DMAS」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）からジクロルプロップの濃度（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。

なお、暫定基準値はジクロルプロップ（酸）として設定されているが、各種試験はジクロルプロップ（酸）、ジクロルプロップ P（酸）、ジクロルプロップ-トリエタノールアミン塩、ジクロルプロップ P-ジメチルアミン塩（DMAS）及びジクロルプロップ P-エチルヘキシルエステル（EHE）を用いて実施されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①（ジクロルプロップ）

① 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a] で得られた単回投与後の尿及びケージ洗浄液中の放射能から、ジクロルプロップの吸収率は投与後 96 時間で 74.5%~82.8% と考えられた。（参照 5）

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C -ジクロルプロップを 117 mg/kg 体重で単回経口投与又は 1 mg/kg 体重で 1、5、10 及び 14 日間反復経口投与して、体内分布が検討された。また、SD ラット（雌雄各 1 匹）に ^{14}C -ジクロルプロップを 117 mg/kg 体重で単回経口投与して、投与 6、24 及び 48 時間後の全身オートラジオグラフィーが実施された。

単回投与 1.5 及び 96 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。

投与 1.5 時間後に胃、血漿、肝臓及び腎臓に、投与 96 時間後に脂肪、皮膚及びカーカス¹に高い残留放射能が認められたが、時間経過とともに減少した。

反復経口投与後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

単回経口投与 6、24 及び 48 時間後の全身オートラジオグラムから、投与 6 時

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。）。

間後は消化管への分布が高く、投与 24 時間後の雄で膀胱、腎臓、腹腔内液及び肝臓、雌で腎臓、下部小腸、腹腔内及び皮膚、投与 48 時間後は雌の腎臓のみで分布が認められた。(参照 5)

表 1 単回投与 1.5 及び 96 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	投与 1.5 時間後	投与 96 時間後
雄	胃(716)、血漿(319)、肝臓(196)、甲状腺(188)、腎臓(185)、肺(154)、心臓(127)、回腸(119)、皮膚(107)、カーカス(103)	脂肪(16.9)、皮膚(7.95)、カーカス(5.65)、結腸(5.22)、胃(3.38)、肝臓(2.06)、回腸(1.98)、腎臓(1.84)、骨格筋(1.65)、血漿(1.51)
雌	胃(869)、血漿(372)、腎臓(207)、肺(203)、肝臓(196)、甲状腺(169)、心臓(162)、皮膚(136)、副腎(132)、回腸(116)、生殖腺(102)	皮膚(11.3)、脂肪(9.59)、結腸(8.96)、カーカス(7.55)、生殖腺(3.10)、腎臓(3.08)、胃(2.28)、回腸(2.00)、肺(1.83)、骨格筋(1.75)、肝臓(1.62)、甲状腺(1.27)、血漿(1.24)

表 2 反復経口投与後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

臓器・組織	雄					雌				
	反復投与日数									
	1	5	10	14	(0.05)	1	5	10	14	(0.06)
血漿	0.10	0.17	0.14	0.17	(0.05)	0.04	0.07	0.13	0.07	(0.06)
肝臓	0.04	0.11	0.10	0.10	(0.04)	0.01	0.03	0.06	0.03	(0.02)
腎臓	0.26	0.48	0.38	0.45	(0.10)	0.09	0.13	0.29	0.22	(0.10)
骨格筋	0.01	0.01	0.02	0.02	(0.02)	<0.01	0.01	0.01	0.01	(0.01)
甲状腺	0.01	0.02	0.04	0.05	(0.01)	<0.01	0.07	0.04	0.03	(<0.01)
副腎	0.08	0.05	0.04	0.07	(0.02)	0.01	0.07	0.04	0.03	(0.02)
脂肪	0.05	0.09	0.12	0.15	(0.07)	0.03	0.05	0.12	0.08	(0.09)

注：試料採取は最終投与 24 時間後に実施した。14 日間反復経口投与における最終投与 96 時間後の結果は()に示した。

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a]で得られた投与後 6～12 時間及び 12～24 時間の尿(雌雄各 1 匹)を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

放射能中には 3 種の成分が認められ、主な成分は未変化のジクロロプロップで 78.7%TRR～86.5%TRR²であった。加水分解処理によって未変化のジクロロプロップが遊離したことから、ジクロロプロップは抱合を受けると考えられた。(参照 5)

² 2 次元薄層クロマトグラフィーに用いた試料の%TRR

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に ^{14}C -ジクロルプロップを 117 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 96 時間の尿及び糞を採取して、排泄試験が実施された。また、投与後 24 時間の雌雄各 1 匹の呼気が採取された。

単回投与後の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

単回投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は、雄で 83.6%TAR、雌で 89.4%TAR であり、大部分は投与後 72 時間までに排泄され、主に尿中に排泄された。また、投与後 24 時間に呼気中への排泄は認められなかった。（参照 5）

表 3 単回投与後の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	性別	採取時間 (時間)	雄	雌
尿		0~24	50.9	66.9
糞			6.6	5.4
尿		0~72	71.8	81.4
糞			9.2	6.9
尿		0~96	73.5	82.1
糞			10.1	7.3
呼気		0~24	0	0
ケージ洗浄液		0~96	1.0	0.7
回収率			84.6	90.1

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（雄 3 匹）に ^{14}C -ジクロルプロップを 117 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 24 時間に 40.4%TAR~51.7%TAR が胆汁中へ排泄された。尿及び糞中排泄 [1. (1)④a.] の結果と合わせると、ジクロルプロップは腸肝循環を受けて主に尿中に排泄されるものと考えられた。（参照 5）

(2) ラット② (ジクロルプロップ)

SD ラット（雄 1 匹）に ^{14}C -ジクロルプロップを 117 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 1.5 時間後に採取した血漿及び投与後 24 時間の尿を試料として、代謝物同定試験が実施された。

血漿中において、97.7%TRR~97.8%TRR が未変化のジクロルプロップであり、1 種類の未同定代謝物が認められたが、1.4%TRR 以下であった。

尿中において、非加水分解試料では未変化のジクロルプロップが 92.5%TRR~93.1%TRR、未同定代謝物 1 及び 2 が 1.3%TRR~4.2%TRR 認められた。酵素加水分解により未変化のジクロルプロップが 4.0%TRR~4.4%TRR 増加し、未同定代謝物 1 は 3.5%TRR~4.0%TRR 減少したことから、未同定代謝物 1 はジクロル

プロップの抱合体であると考えられた。(参照 5)

(3) ラット (ジクロルプロップ P)

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に、¹⁴C-ジクロルプロップ P を 5 mg/kg 体重 (以下[1. (3)]において「低用量」という。) 又は 100 mg/kg 体重 (以下[1. (3)]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。

各投与群の血漿中薬物動態学的パラメータは表 4 に示されている。(参照 5)

表 4 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	5		100	
性別	雄	雌	雄	雌
C _{max} (µg/g)	19.4	26.2	412	425
T _{max} (hr)	2.4	2.7	5.4	4.2
T _{1/2} (hr)	4.40	14.8	16.5	6.55
AUC _{0-∞} (hr · µg/g)	114	130	9,650	6,110

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (3)④] で得られた単回投与後 48 時間の尿、ケージ洗浄液中の放射能から、ジクロルプロップ P の吸収率は、低用量単回投与群において、少なくとも雄で 88.0%、雌で 95.5%、高用量単回投与群において、少なくとも雄で 84.6%、雌で 89.3%、反復投与群において、少なくとも雄で 75.9%、雌で 85.6%であると考えられた。(参照 5)

② 分布

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に、¹⁴C-ジクロルプロップ P を低用量又は高用量で単回投与し、低用量群では投与後 120 時間後まで、高用量群では投与後 168 時間まで経時的に試料を採取して、体内分布試験が実施された。また、Wistar ラット (一群雌雄 5 匹) に、ジクロルプロップ P を低用量で 14 日間反復経口投与し、最終投与 24 時間後に ¹⁴C-ジクロルプロップ P を低用量で単回経口投与 (以下 [1. (3)] において「反復投与」という。) し、最終投与 120 時間後に試料を採取して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

低用量単回投与群において、T_{max} 付近の投与 3 時間後で腎臓、甲状腺及び副腎で高い放射能分布が認められた。低用量単回投与群における投与 120 時間後及び反復投与群の最終投与 120 時間後では、ほとんどの組織で検出限界未満であった。高用量単回投与群における投与 168 時間後では、脂肪、皮膚、副腎等、加えて雌では生殖腺で残留放射能が検出された。(参照 5)

表 5 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 3 時間後	投与 120 又は 168 時間後 ^a
単回	5	雄	血漿(28.9)、腎臓(28.5)、甲状腺(20.2)、血液(16.7)、副腎(12.6)、心臓(8.98)、肝臓(8.64)	皮膚(0.12)、脂肪(0.07)、腎臓(0.05)、血液(0.04)、肝臓(0.02)、カーカス(0.02)、血漿(0.02)
		雌	腎臓(30.1)、甲状腺(26.6)、血漿(25.3)、血液(16.3)、生殖腺(15.7)、副腎(11.0)、子宮(8.40)	皮膚(0.05)、脂肪(0.03)、腎臓(0.02)、血漿(0.01)、血液(ND)
	100	雄		脂肪(14.4)、皮膚(5.51)、副腎(3.57)、カーカス(1.72)、腎臓(1.45)、肝臓(0.75)、胃(0.59)、血液(0.52)、肺(0.44)、甲状腺(0.42)、骨格筋(0.34)、血漿(0.30)
		雌		脂肪(9.75)、生殖腺(6.64)、皮膚(3.95)、子宮(2.15)、カーカス(1.51)、腎臓(0.87)、副腎(0.41)、血液(0.20)、血漿(ND)
反復	5	雄		皮膚(0.07)、腎臓(0.04)、脂肪(0.03)、血漿(0.02)、カーカス(0.01)、肝臓(0.01)、副腎(0.01) 血液(ND)
		雌		皮膚(0.06)、腎臓(0.03)、血漿(0.01)、血液(ND)

ND：検出せず

/：投与群の設定なし

a：低用量単回投与群及び反復投与群では 120 時間後、高用量単回投与群では 168 時間後

③ 代謝

体内分布試験[1. (3)②]で得られた投与後 6 時間の尿並びに投与後 24 時間及び投与後 24～48 時間の糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中には、未変化のジクロロプロップ P が 1.68%TAR～32.6%TAR 認められたほか、5 種の未同定成分が検出されたが、いずれも 1%TAR 未満であった。

糞中には、未変化のジクロロプロップ P が 0.53%TAR～7.53%TAR 認められたほか、4 種の未同定成分が検出されたが、いずれも 1%TAR 未満であった。(参照 5)

④ 排泄

体内分布試験[1. (3)②]で得られた低用量群では投与後 120 時間、高用量群では投与後 168 時間の尿及び糞を用いて排泄試験が実施された。

各投与群の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 120 又は 168 時間の排泄率は 79.9%TAR～100%TAR で、低用量単回投与群及び反復投与群ではともに最終投与後 24 時間、高用量単回投与群では投

与後 48 時間で投与放射能の大部分が排泄され、主に尿中へ排泄された。（参照 5）

表 6 各投与群の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

採取時間	投与方法	単回				反復	
	投与量 (mg/kg 体重)	5		100		5	
	性別 試料	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0~24	尿	75.4	70.7	47.8	65.2	60.1	62.2
	糞	3.16	2.89	8.63	5.61	2.83	8.97
	ケージ洗浄液	11.5	24.3	5.81	19.8	14.6	22.0
	合計	90.1	97.9	62.2	90.6	77.5	93.0
0~48	尿	76.3	71.1	77.5	69.2	60.9	63.2
	糞	3.69	3.37	11.0	6.61	3.27	9.44
	ケージ洗浄液	11.7	24.5	7.04	20.1	14.9	22.4
	合計	91.7	99.0	95.5	95.9	79.1	95.0
0~ 120/168*	尿	76.7	71.3	80.6	70.5	61.2	63.6
	糞	3.91	3.50	11.9	6.94	3.58	9.66
	ケージ洗浄液	11.9	24.6	7.64	20.6	15.1	22.6
	合計	92.5	99.4	100	98.0	79.9	95.9
動物体		0.35	0.07	1.72	1.42	0.02	<0.01
ケージ屑		0.16	0.02	0.25	0.39	3.02	0.76
最終洗浄液		0.03	0.03	0.02	0.04	0.06	0.16
回収率		93.0	99.5	102	99.9	83.0	96.8

*：低用量単回投与群及び反復投与群の排泄率は 0~120 時間、高用量単回投与群の排泄率は 0~168 時間の値を示す。

(4) ラット (ジクロロプロップ P-EHE)

Wistar ラット (雄 5 匹) に ^{14}C -ジクロロプロップ P-EHE を 5 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。

^{14}C -ジクロロプロップ P-EHE は速やかに吸収され、血漿における T_{\max} は 3 時間以内、 $T_{1/2}$ は約 4 時間であった。吸収率は 85% と推定された。

投与 168 時間後に、投与放射能の 83% TAR が尿中に、約 5% TAR が糞中に排泄され、投与放射能の大部分が投与後 12 時間に排泄された。呼気中には放射能は認められなかった。

投与 168 時間後においてカーカス及びほとんどの組織中に残留放射能は認められず、残留放射能の最高値は皮膚及び脂肪でそれぞれ 0.137 及び 0.019 $\mu\text{g/g}$ であった。

尿中の主な代謝物はジクロロプロップ P であり、未変化のジクロロプロップ P-EHE は尿中に認められなかった。尿中にはほかに 4 種類の未同定代謝物が合計で約 5% TAR 認められた。糞中には 8 種類の未同定代謝物が認められた。(参照 9、11)

(5) ラット (ジクロロプロップ P-DMAS)

Wistar ラット (雄 5 匹) に ^{14}C -ジクロロプロップ P-DMAS を 5 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。

^{14}C -ジクロロプロップ P-DMAS は速やかに吸収され、血漿における T_{\max} は 1.2 時間であった。投与された放射能の 83% TAR が尿中に、約 4% TAR が糞中に排泄され、投与放射能の大部分が投与後 12 時間に排泄された。呼気中には放射能は認められなかった。

カーカス中の残留放射能は検出限界未満であり、投与 168 時間後において、ほとんどの組織中に残留放射能は認められず、残留放射能の最高値は皮膚、脂肪及び腎臓でそれぞれ 0.030、0.036 及び 0.002 $\mu\text{g/g}$ であった。

尿中の主な代謝物はジクロロプロップ P であり、ほかに 6 種類の未同定代謝物が合計で約 3% TAR 認められた。(参照 11)

(6) ヤギ (ジクロロプロップ P)

泌乳ヤギに ^{14}C -ジクロロプロップ P を 0.159 又は 1.43 mg/kg 体重 (5 又は 50 mg/kg 飼料相当) で 7 日間投与して、動物体内運命試験が実施された。

乳汁中の残留放射能は、試験期間中に 0.003~0.007 $\mu\text{g/g}$ 認められた。組織中には、残留放射能は腎臓に 0.488 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓に 0.047 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉に 0.008 $\mu\text{g/g}$ 、脂肪に 0.009~0.011 $\mu\text{g/g}$ 認められた。

肝臓及び腎臓において主要成分は未変化のジクロロプロップ P で、肝臓に 54% TRR~89% TRR、腎臓に 86% TRR 認められた。ほかに、未同定の代謝物が肝臓及び腎臓でそれぞれ 7.9% TRR 及び 1.0% TRR~2.1% TRR 認められた。(参照 9)

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦 (ジクロロプロップ)

小麦 (品種 : Flanders) の播種約 7 か月後に、水溶液に調製した ^{14}C -ジクロロプロップを 2,820 g ai/ha の用量で茎葉散布処理し、処理 1、25 及び 49 日後に未成熟の植物体 (茎葉) 並びに処理 102 日後 (収穫期) にわら及び穀粒を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中の総残留放射能及び代謝物は表 8 に示されている。

残留放射能中の主な成分は未変化のジクロロプロップであり、22.0% TRR~90.5% TRR (0.40~35.4 mg/kg) 認められた。ほかに代謝物 M1 が 0.00% TRR~6.61% TRR (0.00~0.31 mg/kg)、フェニル基の水酸化の位置が異なる 2 成分の代謝物 M2 が 1.65% TRR~8.53% TRR (0.03~1.60 mg/kg) 認められた。(参照 5)

表 8 試料中の総残留放射能及び代謝物

採取日	試料		総残留放射能	エーテル抽出画分				抽出残渣
				ジクロロプロップ	M1	M2	未同定成分	
1	茎葉	%TRR	96.6	90.5	0.49	4.09	1.02	3.4
		mg/kg	39.1	37.8	0.19	1.60	0.40	1.31
25	茎葉	%TRR	84.9	57.2	6.61	8.53	7.47	15.1
		mg/kg	4.69	3.98	0.31	0.40	0.35	0.71
49	茎葉	%TRR	80.1	63.6	4.92	3.47	6.65	19.9
		mg/kg	3.46	2.77	0.17	0.12	0.23	0.69
102	わら	%TRR	28.6	22.0	0.00	1.65	1.10	71.4
		mg/kg	1.82	0.52	0.00	0.03	0.02	1.30
	穀粒	%TRR	16.7	-	-	-	-	83.3
		mg/kg	0.126	0.021	-	-	-	0.105

- : 穀粒中の残留放射活性は低値であったため、放射性成分は分析せず

(2) りんご (ジクロロプロップ)

りんご (品種: レッドデリシャス) の果実、葉及び枝に水溶液に調製した ^{14}C -ジクロロプロップを収穫予定 25 及び 15 日前に 31 mg/L の濃度で合計 85 mL 塗布 (ジクロロプロップ換算で 2.6 mg) し、第 1 回処理直後から第 1 回処理 31 日後まで経時的に処理果実及び無処理果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

果実中の放射能分布は表 7 に示されている。

無処理果実では、葉及び枝から処理放射能が移行したと考えられた。

第 1 回処理 25 日後の無処理果実中の残留放射能中には未変化のジクロロプロップ及びジクロロプロップの抱合体が 59.5%TRR (6.19 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 認められた。ほかに同定された成分は認められなかった。(参照 5)

表 7 果実中の放射能分布 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

第 1 回処理後日数 (日)	0	5	10	15	20	25	31
処理果実	63.8	27.2	22.2 ^a	44.7 ^b	62.9	38.0	47.9
無処理果実	0.0	8.0	3.5 ^a	8.6 ^b	11.0	13.4	10.4

a : 第 2 回処理前

b : 第 2 回処理後

植物体内におけるジクロロプロップの代謝経路は、ジクロロプロップの抱合化、フェノキシエーテルの開裂による代謝物 M1 の生成、ジクロロフェノキシ環の水酸化による代謝物 M2 の生成であると考えられた。(参照 5)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験（ジクロロプロップ P）

砂壤土（米国）に滅菌した飽和湿度空気を通気し 24～27℃、暗所条件下で 41 日間プレインキュベートした後、水分含量を最大容水量の 75%に調整し、¹⁴C-ジクロロプロップ P を 2.93 mg/kg 乾土となるように添加し、最長 90 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。

土壌中の抽出画分中の残留放射能は、処理直後の 110%TAR から経時的に減少し、処理 90 日後には 5.70%TAR であった。抽出残渣中の残留放射能は経時的に増加し、処理 61 日後の 34.5%TAR が最大であった。¹⁴CO₂は経時的に増加し、処理 61 日後の 44.5%TAR が最大であった。

抽出画分中の主な成分は未変化のジクロロプロップ P であった。ジクロロプロップ P は経時的に減少し、処理 61 日後には 4.85%TAR であった。抽出画分中には、ほかに分解物 M1 及び M3 が最大で処理 7 日後に 3.85%TAR 及び 4.15%TAR 認められた。

ジクロロプロップ P の推定半減期は 14 日と算出された。（参照 5）

(2) 土壌吸着試験（ジクロロプロップ）

1 種類の水田土壌 [軽埴土（高知）] 及び 3 種類の畑地土壌 [壤土（北海道）、軽埴土（和歌山）、砂土（宮崎）] を用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.611～3.36、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{ads_{oc}}$ は 44.3～137 であった。（参照 5）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験（ジクロロプロップ P）

pH5.0（酢酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、¹⁴C-ジクロロプロップ P を 10 mg/L となるように添加し、暗所条件下で 25±1℃、最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

ジクロロプロップ P は、いずれの緩衝液中においても安定であり、分解物は認められなかった。（参照 5）

(2) 水中光分解試験（ジクロロプロップ P、緩衝液）

pH 7 の滅菌緩衝液（リン酸緩衝液）に、¹⁴C-ジクロロプロップ P を 10 mg/L となるように添加し、25.5±1.8℃、キセノンランプ（光強度：639 W/m²、波長：290 nm 未満をカット）を最長 8 日間照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。

ジクロロプロップ P は光照射により分解され、照射 8 日後には 24.3%TAR となった。¹⁴CO₂及び分解物 M1 の生成は経時的に増加し、照射 8 日後で 7.24%TAR

及び0.4%TARであった。

ジクロロプロップ P の推定半減期は4日、自然太陽光（北緯35度、春）換算では25.9日と算出された。暗所対照区ではジクロロプロップ P の分解は認められなかった。（参照5）

（3）水中光分解試験（ジクロロプロップ、自然水）

滅菌自然水（池水、pH 8.2、米国）に、¹⁴C-ジクロロプロップを0.25 mg/Lとなるように添加し、25±2℃、キセノンランプ（光強度：380 W/m²、波長：300 nm 未満をカット）を最長8日間照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。

ジクロロプロップは光照射により分解され、照射8日後には6.8%TARとなった。分解物 M4 及び M5 の生成は経時的に増加し、照射8日後で14.1%TAR 及び16.5%TAR であった。

ジクロロプロップの推定半減期は2.35日、自然太陽光（北緯35度、春）換算では8.9日と算出された。暗所対照区ではジクロロプロップの分解は認められなかった。（参照5）

5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土（神奈川）、洪積土・埴土（高知）及び洪積土・埴壤土（愛知）を用いて、ジクロロプロップ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9に示されている。（参照5）

表9 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期
				ジクロロプロップ
容器内試験	畑地状態	1.84 mg/kg	火山灰土・埴壤土	6日
			洪積土・埴壤土	3日
ほ場試験	畑地	300 g ai/ha	火山灰土・埴壤土	1日以内
			洪積土・埴土	1日以内

注）容器内試験ではジクロロプロップ純品、ほ場試験ではジクロロプロップ水溶液を使用

6. 作物残留試験

りんご及びなしを用いてジクロロプロップ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。

ジクロロプロップの最大残留値は、最終散布15日後に収穫したりんご（果実）の0.038 mg/kg であった。（参照5）

7. 一般薬理試験

ジクロロプロップ（原体）のラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一

般薬理試験が実施された。

結果は表 10 に示されている。(参照 5)

表 10 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/ 群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無 作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 10	0、30、100、 300 (経口)	30	100	300 mg/kg 体重投与 群：正向反射の消失及 び腹筋緊張度の亢進(投 与 15 分～24 時間後) 100 mg/kg 体重以上投 与群：異常歩行、触反応 の亢進、うずくまり及び 自発運動低下(投与 15 分～6 時間後)
	自発運動 量(回転 カゴ法)	ICR マウス	雄 10	0、30、100、 300 (経口)	30	100	100 mg/kg 体重以上投 与群：自発運動量減少 (投与 30 分後以降)
呼吸・ 循環系	呼吸数 呼吸振幅 血圧 心拍数 心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 5	0、1、5、 25 (静脈内)	1	5	呼吸数増加、呼吸振幅減 少、一過性の血圧下降、 一過性の心拍数減少及 び心電図上に徐脈に伴 う R-R 間隔の延長
自律神経系	摘出回腸 への影響	Hartley モルモッ ト	雄 6	1×10^{-6} 、 3×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 3×10^{-5} 、 1×10^{-4} 、 3×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-5} g/mL	1×10^{-4} g/mL	単独処理では影響なし。 アセチルコリンによる 収縮に対して影響なし。 ヒスタミンによる収縮 を抑制。
	摘出子宮 への影響	Wistar ラット	雌 5～6	1×10^{-6} 、 3×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 3×10^{-5} 、 1×10^{-4} 、 3×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-5} g/mL	1×10^{-4} g/mL	単独処理では影響なし。 アセチルコリンによる 収縮に対して影響なし。 オキシトシンによる収 縮を抑制。
末梢神経系	横隔膜 神経筋 標本	Wistar ラット	雄 3 又は 5	1×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-4} g/mL	—	影響なし

消化管	炭末輸送能	ICRマウス	雄 10	0、30、100、300 (経口)	300	—	影響なし
血液	血液凝固試験	Wistarラット	雄 10	0、150、300、600 (経口)	600	—	影響なし
	溶血試験	日本白色種ウサギ	雄 6	1×10^{-5} 、 1×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-4} g/mL	—	影響なし

経口及び静脈内投与の溶媒は、0.5%CMC 生理食塩液が用いられた。

—：最小作用量は設定されなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ジクロロプロップ（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 11 に示されている。（参照 5）

表 11 急性毒性試験概要（ジクロロプロップ）

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 一群雌雄各 10 匹 ^a	863	870	雄：650、740、850、970、1,100、1,250、1,430、1,860、2,410 mg/kg 体重 雌：650、850、1,100、1,430、1,860、2,410 mg/kg 体重 650 mg/kg 体重以上：沈うつ、筋緊張増加、歩行困難等（雌雄、投与 30 分～2 日後） 雄：740 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：650 mg/kg 体重以上で死亡例 （死亡例：雄で投与 6 時間～4 日後、雌で投与 12 時間～4 日後に全身麻痺、昏睡及び呼吸困難）
	SD ラット 一群雌雄各 5 匹 ^b	555	555	雌雄：200、400、600、800、1,000 mg/kg 体重 800 mg/kg 体重以上：正向反射消失、筋緊張低下及び沈うつ（雌雄、投与 2～48 時間後） 600 mg/kg 体重以上：運動失調（雌雄、投与 4～48 時間後）、昏睡（雄、投与 24 時間後）、眼瞼下垂（雌、投与 4 時間後）、振戦、着色尿（雌、投与 24 時間後）及び努力呼吸（雌、投与 48 時間後） 400 mg/kg 体重以上：過敏、異常歩行、握力低下、立毛、呼吸数低下（雌雄、投与 2～48 時間後）、振戦、着色尿、眼瞼下垂（雄：投与 24 時

			間後) 及び昏睡 (雌、投与 24 時間後) 200 mg/kg 体重以上: 自発運動低下 (雌雄、投与 2~4 時間後) 雌雄: 400 mg/kg 体重以上で死亡例
Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹 ^c	1,470	825~ 1,470	雌雄: 464、825、1,470、2,150 mg/kg 体重 2,150 mg/kg 体重: 血尿 (雄、投与 1 日後)、筋攣縮 (雌、投与 1 日後) 1,470 mg/kg 体重以上: 異常姿勢、筋弛緩、運動麻痺、痛覚反射消失、角膜反射消失、麻酔状態、立毛、脱水症及び無関心 (雄、投与 30 分~9 日後) 1,470 mg/kg 体重: 流涙 (雌雄: 投与 1 日後)、筋攣縮 (雄、投与 4 時間~1 日後) 825 mg/kg 体重以上: 呼吸困難、歩行失調及び一般状態の悪化 (雌雄) 及び無関心 (雌、投与 30 分~1 時間後) 雌雄: 1,470 mg/kg 体重以上で死亡例
ICR マウス 一群雌雄各 10 匹 ^a	1,180	1,100	雄: 650、850、1,100、1,430、1,860、2,410 mg/kg 体重 雌: 850、1,100、1,430、1,860、2,410 mg/kg 体重 1,100 mg/kg 体重以上: 筋緊張低下、前肢麻痺、全身麻痺及び昏睡 (雌雄、投与 10 分~3 日後) 850 mg/kg 体重以上: 沈うつ、筋緊張増加、後肢麻痺による異常歩行、流涙及び間代性痙攣 (雌、投与 10 分~3 日後) 650 mg/kg 体重以上: 沈うつ、筋緊張増加、後肢麻痺による異常歩行、流涙及び間代性痙攣 (雄、投与 10 分~3 日後) 雄: 650 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 850 mg/kg 体重以上で死亡例 (死亡例: 呼吸困難、皮温低下、投与 3 時間~9 日後)
CF マウス 一群雌雄各 5 匹 ^d	620	620	雌雄: 100、200、400、600、800、1,000 mg/kg 体重 800 mg/kg 体重以上: 筋緊張、正向反射の消失 (雌雄、投与 30 分~2 時間後) 600 mg/kg 体重以上: 身悶え (雌雄、投与 30 分~1 日後) 400 mg/kg 体重以上: 沈うつ及び異常歩行 (雌雄、投与 30 分~1 日後) 100 mg/kg 体重以上: 運動失調、過敏及び挙尾 (雌雄、投与 30 分~1 日後)

				雄：200 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：600 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 一群雌雄各 10 匹 ^a	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
腹腔内	SD ラット 一群雌雄各 10 匹 ^a	276	289	沈うつ、筋緊張増加、後肢麻痺による歩行困難、 前肢麻痺、流涙、筋緊張低下、腹臥位及び後肢 麻痺 雌雄：230 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 一群雌雄各 10 匹 ^a	288	248	筋緊張の低下、全身麻痺、腹臥位、昏睡、前後 肢麻痺、歩行困難、沈うつ、筋緊張増加及び歩 行異常 雄：150 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：190 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	SD ラット 一群雌雄各 10 匹 ^a	547	550	沈うつ、筋緊張増加、前後肢麻痺による歩行困 難、流涙、筋緊張低下、腹臥位、沈うつ及び後 肢麻痺 雄：420 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：340 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 一群雌雄各 10 匹 ^a	681	607	沈うつ、筋緊張増強、後肢及び前肢麻痺、筋緊 張低下、全身麻痺、腹臥位及び昏睡 及び後肢麻痺による歩行困難 雌雄：510 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸数減少、閉眼及び喘鳴
		>3.37	>3.37	死亡例なし

a：5%アラビアゴム液、b：0.25%MC、c：0.5%CMC 及び d：MC に懸濁

ジクロロプロップ-トリエタノールアミン塩のラット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 5)

表 12 急性毒性試験概要 (ジクロロプロップ-トリエタノールアミン塩)

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 一群雌雄各 10 匹	3,350 ^a (1,520)	3,760 ^a (1,700)	雄：1,503、1,965、2,543、2,890、3,352、3,815、 4,277、4,855、5,549 mg/kg 体重 雌：1,503、1,965、2,543、3,352、4,277、5,549 mg/kg 体重 2,543 mg/kg 体重以上：円背位、筋緊張低下、前

				肢麻痺による歩行困難、尿失禁、被毛汚染、立毛、全身麻痺及び昏睡（雌雄：投与7日後まで） 1,503 mg/kg 体重以上：沈うつ、筋緊張増強及び後肢麻痺によるよろめき歩行（雌雄、1,965 mg/kg 体重以下：投与10分～6時間後） 雄：2,890 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,543 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 一群雌雄各 10 匹	2,800 ^a (1,260)	2,910 ^a (1,320)	雄：1,156、1,503、1,965、2,543、3,352、4,277 mg/kg 体重 雌：925、1,156、1,503、1,965、2,543、3,352、4,277 mg/kg 体重 1,965 mg/kg 体重以上：円背位、筋緊張低下、前肢麻痺による歩行困難、間代性痙攣、全身麻痺、腹臥位及び昏睡（雌：投与15分～3日後） 1,503 mg/kg 体重以上：円背位、筋緊張低下、前肢麻痺による歩行困難、間代性痙攣、全身麻痺、腹臥位及び昏睡（雄：投与15分～3日後） 1,156 mg/kg 体重以上：沈うつ、筋緊張増強及び後肢麻痺によるよろめき歩行（雄、投与15分～6時間） 925 mg/kg 体重以上：沈うつ、筋緊張増強及び後肢麻痺によるよろめき歩行（雌：投与15分～6時間） 雌雄：1,965 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 一群雌雄各 10 匹	>2,300	>2,300	症状及び死亡例なし

^a：検体の比重（1.156 mg/mL）に基づき算出された LD₅₀ 値

（ ）：ジクロロプロップ・トリエタノールアミン塩としての LD₅₀ 値

ジクロロプロップ P、ジクロロプロップ P-EHE 及びジクロロプロップ P-DMAS のラット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 5、7、8、9、11）

表 13 急性毒性試験概要（ジクロロプロップ P）

塩又は エステル	投与 経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
酸	経口	Wistar ラット 一群雌雄 各 5 匹 ^a	962	825～ 1,470	雌雄：464、825、1,470、2,150 mg/kg 体重 2,150 mg/kg 体重：角膜反射消失、流涙（雌雄：投与30分～投与4時間後）、平衡失調（雌雄、30分後）及び麻酔状態（雄：投与4時間後） 1,470 mg/kg 体重以上：異常姿勢、筋弛緩、

				筋麻痺、筋攣縮及び脱水（雄：投与1時間～1日後）、麻酔状態及び痛覚反射喪失（雌：投与2日後） 1,470 mg/kg 体重：流涎（雌雄：投与1日後） 825 mg/kg 体重以上：呼吸困難、無関心、異常歩行及び一般状態の悪化（雌雄：投与30分～8日後）、異常姿勢、筋弛緩、筋麻痺、筋攣縮及び脱水症（雌、投与1時間～2日後） 825 mg/kg 体重：立毛（雄、投与2時間～6日後）及び平衡失調（雄、投与2時間～2日後） 雄：825 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,470 mg/kg 体重以上で死亡例
		ラット（系統及び匹数不明）	567	投与量、症状等の記載なし
	経皮	ラット系統及び匹数不明	>2,000	症状等の記載なし
	吸入	ラット系統及び匹数不明	>2.7 mg/L	症状等の記載なし
EHE	経口	ラット（系統及び匹数不明）	824	投与量、症状等の記載なし
	経皮	ラット（系統及び匹数不明）	>2,000	症状等の記載なし
	吸入	ラット（系統及び匹数不明）	>4.1 mg/L	症状等の記載なし
DMAS	経口	ラット系統及び匹数不明	637	投与量、症状等の記載なし
	経皮	ラット系統及び匹数不明	>2,000	症状等の記載なし
	吸入	ラット系統及び匹数不明	>5.28 mg/L	症状等の記載なし

注) a : 0.5%CMC に懸濁

EHE : ジクロロプロップ P-エチルヘキシルエステル DMAS : ジクロロプロップ P-ジメチルアミン塩

(2) 急性神経毒性試験（ジクロロプロップP、ラット）

Wistar ラット（一群雌雄 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、125、250、400 及び 500 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

立毛以外の臨床症状は投与 7 日後までに回復し、中枢及び末梢神経系に特異的な影響は認められなかった。本試験において、250 mg/kg 体重以上投与群で自発運動量減少等が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 125 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 9、11）

表 14 急性神経毒性試験（ジクロロプロップ P、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（6 例、投与当日） ・立毛、低体温及び半眼 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（2 例、投与 1 週） ・立毛、低体温、半眼及び肛門生殖器の汚れ
400 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1 例、投与当日） ・体重増加抑制 ・運動失調及び一般状態の悪化 	
250 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・FOB（自発運動量減少、腹臥位/側臥位、半眼、自発運動低下、無関心、低体温、立ち上がり回数減少、開脚幅増加、立ち直り反射遅延、後肢握力低下及び着地開脚幅増加） 	<ul style="list-style-type: none"> ・FOB（自発運動量減少、腹臥位/側臥位、半眼、自発運動低下、無関心、低体温及び立ち上がり回数減少）
125 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

(1) ジクロロプロップ

ジクロロプロップ（原体）の Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法及び Open Epicutaneous Test）が実施され、Maximization 法では明確な結果が得られなかったが、Open Epicutaneous Test では皮膚感作性は認められなかった。（参照 5）

(2) ジクロロプロップ P

ジクロロプロップ P（原体）のウサギ（系統不明）を用いた皮膚及び眼粘膜刺激性試験が実施され、軽微から軽度の皮膚刺激性及び重度の眼粘膜刺激性が認められた。

モルモット（系統不明）を用いた皮膚感作性試験が実施され、結果は陰性であった。（参照 7、8、9、11）

(3) ジクロロプロップ P-EHE

ジクロロプロップ P-EHE（原体）のウサギ（系統不明）を用いた皮膚及び眼粘膜刺激性試験が実施され、軽微から軽度の皮膚刺激性及び軽度の眼粘膜刺激性が認められた。

モルモット（系統不明）を用いた皮膚感作性試験が実施され、結果は陽性であ

った。(参照 8、11)

(4) ジクロルプロップ P-DMAS

ジクロルプロップ P-DMAS (原体) のウサギ (系統不明) を用いた皮膚刺激性試験が実施され、ごく軽微な皮膚刺激性が認められた。

モルモット (系統不明) を用いた皮膚感作性試験が実施され、結果は陽性であった。(参照 8、11)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ジクロルプロップ、ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 [原体 : 0、100、500 及び 2,500 ppm : 0、5、25 及び 125 mg/kg 体重/日 (計算値)³] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (25 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 5)

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (ジクロルプロップ、ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none">筋緊張低下 (試験終了時)体重増加抑制 (投与 7 日以降)Hb 及び Ht 減少BUN、AST、ALT 及び ALP 増加TP 及び Alb 減少尿比重、尿中ナトリウム及びカリウム減少肝細胞索の乱れ、肝細胞質均質化、小葉中心性好酸性化、び漫性単細胞変性及び単核細胞の門脈周囲性集簇	<ul style="list-style-type: none">筋緊張低下 (試験終了時)体重増加抑制 (投与 10 日以降)Hb 及び RBC 減少AST 及び ALP 増加TP 及び Alb 減少尿中カリウム減少肝細胞索の乱れ及び肝細胞質均質化
500 ppm 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 (ジクロルプロップ、マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 20 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 16 参照] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

³ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 10)。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ジクロロプロップ、マウス）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	12.1	37.1	121	365
	雌	14.2	43.6	146	447

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌で遠位尿細管に上皮多核細胞化等が認められたことから、無毒性量は雄で 300 ppm (37.1 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (146 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 5)

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ジクロロプロップ、マウス）で認められた
毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎絶対及び比重量減少 ・ 小葉中心性好酸性肝細胞肥大 ・ 腎尿細管再生性変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 10 週以降） ・ Ht 及び Hb 減少 ・ ALP 増加 ・ 肝及び胸腺絶対及び比重量増加 ・ 下垂体絶対及び比重量減少 ・ 小葉中心性好酸性肝細胞肥大、肝細胞索の乱れ及び肝臓の褐色色素沈着 ・ 腎遠位尿細管上皮多核細胞化
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎遠位尿細管上皮多核細胞化 ・ PLT 増加 	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
300 ppm 以下	毒性所見なし	

(3) 90 日間亜急性毒性試験（ジクロロプロップ、イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌[原体：0、78、303 及び 1,210 ppm⁴]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。

本試験において、303 ppm 以上投与群の雌雄で PSP（フェノールスルフォンフタレイン）排泄低下が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 78 ppm (3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 5)

⁴ 28 日間の用量設定試験において 32 mg/kg 体重/日まで毒性影響が認められなかったことから、最高用量を 48 mg/kg 体重/日として、0、3、12 及び 48 mg/kg 体重/日となるように、摂餌量を 40 g/日として混餌飼料が調製された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ジクロロプロップ、イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,210 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺（全例、43～57 日後） ・皮膚壊死性斑（投与 8 日以降）、眼及び口腔粘膜蒼白（投与 21 日以降）、出血性粘液便（投与 30 日以降）、多尿及び多飲（投与 33 日以降） ・体重減少（投与 2 週以降）及び摂餌量減少（投与 30 日以降） ・Hb、Ht、RBC 及び Lym 減少 ・WBC 及び Neu 増加 ・BUN^a、ALT^a、Bil^a、α₂Glob、α₃Glob 及びγGlob^a増加 ・α₁Glob 減少 ・尿中ナトリウム^a及びカリウム^a減少、尿比重^a減少 ・小葉中心性肝細胞変性^b（類洞拡張、褐色色素貪食クッパー細胞）及び肝細胞壊死^b ・消化管粘膜の潰瘍^b及び出血^b ・限局性潰瘍性皮膚炎^b ・肺胞の多核巨細胞^b 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺（3 例、43～59 日後） ・出血性粘液便（投与 11 日以降）、眼及び口腔粘膜蒼白（投与 21 日以降）、皮膚壊死性斑（投与 30 日以降）、衰弱（投与 38 日以降）及び脱水症（投与 50 日以降） ・体重減少（投与 2 週以降）及び摂餌量減少（投与 38 日以降） ・Hb、Ht 及び RBC 減少 ・BUN^a、ALT^a、Bil^a、α₃Glob 及びγGlob^a増加 ・TP、Alb 及びα₁Glob 減少 ・尿中ナトリウム^a及びカリウム^a減少、尿比重^a減少 ・小葉中心性肝細胞変性^b（類洞拡張、褐色色素貪食クッパー細胞）及び肝細胞壊死^b ・消化管粘膜の潰瘍^b及び出血^b ・限局性潰瘍性皮膚炎^b
303 ppm 以上	・PSP 排泄低下 ^a （PSP 試験）	・PSP 排泄低下（PSP 試験）
78 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：有意差はないが、投与の影響と判断した。

^b：統計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。

注）PSP 試験：腎機能検査

（4）90 日間亜急性毒性試験（ジクロロプロップ P、ラット）

ラット（系統不明、一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌 [原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：0、5、25 及び 125 mg/kg 体重/日（計算値）³] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

2,500 ppm 投与群の雌雄において体重、飲水量及び血液生化学的検査結果に、同投与群の雄において摂餌量に影響が認められた。

500 ppm 以上投与群の雄及び 2,500 ppm 投与群の雌において腎比重量の増加が認められ、EPA は検体投与の影響と判断しているが、病理組織学的変化を伴っていないことから、食品安全委員会は検体投与の影響とは判断しなかった。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌雄で体重等への影響が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雌雄：25 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 11）

（5）90 日間亜急性毒性試験（ジクロロプロップ P、マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌 [原体：0、100、1,000 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照] 投与による 90 日間亜急性毒性試験

が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ジクロロプロップ P、マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20	224	683
	雌	33	380	1,040

2,500 ppm 投与群の雄において、体重増加抑制及び食餌効率の低下が認められた。同投与群の雌雄において、ALP の増加、シアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の増加並びに肝絶対及び比重量の増加が認められた。

病理組織学的検査において、2,500 ppm 投与群の雌雄で好酸性肝細胞及び尿管上皮細胞の細胞質の顕著なエオジン好染化が認められた。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌雄において、好酸性肝細胞等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：224 mg/kg 体重/日、雌：380 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 11）

（6）3 か月間亜急性毒性試験（ジクロロプロップ P、イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌 [原体：0、25、175 及び 525 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照] 投与による 3 か月間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 3 か月間亜急性毒性試験（ジクロロプロップ P、イヌ）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	175 ppm	525 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.7	5.1	15.7
	雌	0.8	5.8	18.1

525 ppm 投与群において、主に投与 7～10 週に雄 4 匹及び雌 2 匹で下痢が認められた。また、同投与群の雌雄で RBC 減少（投与 6 週）、雌で TG 減少（投与 6 及び 13 週）が認められた。

本試験において、525 ppm 投与群の雌雄で下痢、RBC 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 175 ppm（雄：5.1 mg/kg 体重/日、雌：5.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 9、11）

（7）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ジクロロプロップ P、ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌 [原体：0、100、500、2,000（雄）及び 3,000（雌） 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/亜急性神経毒性併合試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性/亜急性神経毒性併合試験（ジクロロプロップ P、ラット）
の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	35	144	
	雌	8	42		245

/: 設定なし

各投与群で認められた毒性試験は 22 に示されている。

FOB 及び自発運動量への検体投与の影響は認められなかった。

本試験において 2,000 ppm 投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：35 mg/kg 体重/日、雌：42 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 5、7、9）

表 22 90 日間亜急性毒性/亜急性神経毒性併合試験（ジクロロプロップ P、ラット）
で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 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） ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・WBC、MCH 及び MCHC 増加 ・ALT 及び ALP 増加 ・カルシウム、Glob、TG 及び Chol 減少 ・肝並びに腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞質好酸性化、顆粒状細胞質を伴う肝細胞変性及び小葉中心性肝細胞肥大
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 14 日以降） ・摂餌量減少（投与 7～14 日） ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ALP 増加 ・カルシウム、Glob、TG 及び Chol 減少 ・Cre、T.Bil. 及び Alb 増加 ・肝細胞質好酸性化及び顆粒状細胞質を伴う肝細胞変性 	
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

/: 投与群なし

（8）28 日間亜急性経皮毒性試験（ジクロロプロップ P-EHE、ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮 [原体：0、15、150 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 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。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、雄 1 例 (3 及び 4 回投与) 及び雌 4 例 (13 及び 14 回投与) に軽微から明瞭な紅斑が認められた。また、同投与群において投与終了後に皮膚刺激性は認められなかったが、試験期間中、検体投与部位に散発的な皮膚刺激性が認められた。

150 mg/kg 体重/日投与群において、雌 1 例で斑点状の明瞭な紅斑が 15 及び 16 回投与で認められた。投与終了後に皮膚刺激性は認められなかった。

15 mg/kg 体重/日投与群において、雌 1 例で 12 及び 13 回投与で明瞭な紅斑が、14 回投与で軽微な紅斑が認められた。投与終了後に皮膚刺激性は認められなかった。

本試験において、全身に対する検体投与の影響は認められなかったことから、全身毒性に関する無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 11)

(9) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ジクロロプロップ P-DMAS、ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 [原体 : 0、12、120 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 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。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、雄 1 例に 5 及び 6 回投与で明瞭及び軽微な紅斑が、同投与群の雌 2 例に 4 回投与以降で僅かな紅斑が認められた。

本試験において、全身に対する検体投与の影響は認められなかったことから、全身毒性に関する無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 11)

(10) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ジクロロプロップ P、ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 [原体 : 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、7 日/週] 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、軽微から中等度のび慢性表皮肥厚及び/又は表皮内の炎症性細胞を伴った軽微から明瞭な皮膚刺激性が認められた。

100 mg/kg 体重/日投与群において、軽微から明瞭な皮膚刺激性 (紅斑、浮腫、処理部位の褐色変化及び皮膚脱落) 及び軽微なび慢性皮膚肥厚が雄 4 例及び雌 3 例に認められた。

10 mg/kg 体重/日投与群において、軽微な紅斑が雌雄各 1 例に、軽微なび慢性表皮肥厚が雌 3 例に、表皮内のび慢性炎症性細胞に伴うび慢性表皮肥厚が雌 1 例に認められた。

本試験において、全身に対する検体投与の影響は認められなかったことから、全身毒性に関する無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 11)

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（ジクロロプロップ、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、3、8 及び 20 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 23 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎臓近位尿細管好酸性化等、雌で肝臓の小肉芽腫等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 5）

表 23 1 年間慢性毒性試験（ジクロロプロップ、イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 趾間部、肉球又は耳介部の腫脹、発赤、びらん、潰瘍、痂皮、脱毛^a（投与 5～18 週） ・ 腎近位尿細管好酸性化及び肥大^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 趾間部、肉球又は耳介部の腫脹、発赤、びらん、潰瘍、痂皮、脱毛^a（投与 5～33 週） ・ 肝臓のクッパー細胞色素沈着及び小肉芽腫^a
8 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：統計検定が実施されていないが、投与の影響と判断した。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ジクロロプロップ、ラット）

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 56 匹、投与 26、52 及び 78 週後の中間と殺群：一群雌雄各 8 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 24 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 24 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ジクロロプロップ、ラット）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	3.64	11.0	36.5	116
	雌	4.42	13.1	45.7	147

各投与群で認められた毒性所見は表 25 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、300 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で尿比重減少等が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm（3.64 mg/kg 体重/日）、雌で 300 ppm（13.1 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 5、8）

表 25-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ジクロロプロップ、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 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） ・飲水量増加 ・RBC、Ht及びHb減少 ・ALP、AST、ALT、Alb及びA/G比増加 ・Glob減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大及び肝細胞褐色色素沈着 ・腎臓の石灰沈着 	<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） ・RBC、Ht及びHb減少 ・Alb及びA/G比増加 ・Glob及びT.Chol減少 ・び慢性肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量増加 ・腎近位尿細管上皮褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・飲水量増加 ・尿比重減少 ・尿中タンパク低下 ・腎近位尿細管上皮褐色色素沈着
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・尿比重減少 ・尿中タンパク低下 	300 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

表 25-2 1年間慢性毒性試験（ジクロロプロップ、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 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） ・飲水量増加 ・RBC、Ht及びHb減少 ・ALP及びAlb増加 ・Glob減少 ・A/G比増加 ・尿比重減少 ・尿中タンパク低下 ・び慢性肝細胞肥大及び肝細胞褐色色素沈着 	<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） ・RBC、Ht及びHb減少 ・Glob及びT.Chol減少 ・A/G比増加 ・尿比重減少 ・尿中タンパク低下 ・腎近位尿細管上皮褐色色素沈着 ・び慢性肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量増加 ・腎近位尿細管上皮褐色色素沈着 	・飲水量増加
300 ppm 以下	毒性所見なし	

（3）2年間発がん性試験（ジクロロプロップ、ラット）＜参考資料^{5）}＞

SDラット（対照群：雌雄各90匹、投与群：一群雌雄各50匹）を用いた混餌
[原体：0、25、50及び200/150 mg/kg 体重/日^{6）}] 投与による2年間発がん性試

^{5）} 飼料の調製方法の詳細が不明であり、投与量の確認ができないため参考資料とした。

^{6）} 200 mg/kg 体重/日投与群の体重増加抑制が顕著であったことから、投与15か月以降は投与量を150 mg/kg 体重/日に減じた。なお、用量設定試験で軽度の体重増加が認められた200 mg/kg 体重/日が本試験の最高用量として設定された。

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。

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。(参照 5)

表 26 2 年間発がん性試験（ジクロロプロップ、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200/150 mg/kg 体重/日	<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） ・ Ht 及び RBC 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝再生域増加、胆汁うっ滞、肝細胞肥大及び好塩基性肝細胞巣 ・ 間質性腎炎、尿細管拡張、腎盂腎炎、腎髄質循環量過多、腎再生域増加及び尿細管膿瘍 ・ 膀胱上皮過形成 ・ 精巣浮腫 ・ リンパ節髄質赤血球増加及び組織球増生 	<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） ・ Ht 及び RBC 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞壊死巣、再生域増加、胆汁うっ滞及び肝細胞変性 ・ 間質性腎炎及び腎変性 ・ リンパ節組織球増生
50 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（4）78 週間発がん性試験（ジクロロプロップ、マウス）＜参考資料⁷＞

Swiss マウス（対照群：雌雄各 90 匹、投与群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌〔原体：0、25、100 及び 300 mg/kg 体重/日〕投与による 78 週間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。(参照 5)

表 27 78 週間発がん性試験（ジクロロプロップ、マウス）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"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞変性/壊死 ・ 胆汁うっ滞 ・ 胆管重複（bile duct duplication） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 胆汁うっ滞
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞の大小不同 	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

⁷ 飼料の調製方法の詳細が不明であり、投与量の確認ができないことから参考資料とした。

(5) 1年間慢性毒性試験（ジクロロプロップP、イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各5匹）を用いて混餌〔原体：0、120、240及び720 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（ジクロロプロップP、イヌ）の平均検体摂取量

投与群		120 ppm	240 ppm	720 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.5	7.0	22.2
	雌	3.9	7.7	26.1

各投与群で認められた毒性所見は表29に示されている。

720 ppm 投与群において、雌雄各2例に潰瘍性及び壊死性の歯肉炎/口内炎及び/又は舌炎が認められたため、試験途中で切迫と殺された（投与49及び93日）。

240 ppm 投与群の雄で潰瘍性歯肉炎及び歯肉縁の充血が認められたが、この変化は1例における変化であり、局所刺激性によるものと考えられることから、食品安全委員会は毒性所見ではないと判断した。

本試験において、720 ppm 投与群の雄で腎リンパ球浸潤、尿細管空胞化、尿細管拡張等が、雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は240 ppm（雄：7.0 mg/kg 体重/日、雌：7.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照9、11）

表29 1年間慢性毒性試験（ジクロロプロップP、イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
720 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢（3例、投与1～3週） ・体重増加抑制（投与14～49日） ・RBC、Hb及びHt減少 ・口腔潰瘍性/壊死性歯肉炎、口内炎及び舌炎 ・肝クッパー細胞肉芽腫 ・腎リンパ球浸潤、尿細管空胞化、尿細管拡張 ・胃潰瘍 ・扁桃慢性炎症及び下顎リンパ節肥大 ・精巣上体過形成/萎縮、内腔組織片、精子減少症及び上皮扁平化 ・前立腺慢性炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢（5例、投与1～6週） ・体重増加抑制（投与14～49日） ・RBC、Hb及びHt減少 ・口腔潰瘍性/壊死性歯肉炎、口内炎及び舌炎 ・胃潰瘍 ・扁桃慢性炎症及び下顎リンパ節肥大 ・食道上皮過形成
240 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(6) 78週間発がん性試験（ジクロロプロップP、マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各50匹）を用いた混餌〔原体：0、40、400、2,000（雄）及び3,500（雌） ppm：平均検体摂取量は表30参照〕投与による78週間発がん性試験が実施された。また、発がん性の確認のために、B6C3F1 マウス

(一群雌 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、800 ppm : 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による追加試験が実施された。

表 30 78 週間発がん性試験 (ジクロロプロップ P、マウス) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	400 ppm	800 ppm ^a	2,000 ppm	3,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6	59	—	—	—
	雌	8	78	143	—	—

/ : 投与群なし

— : 投与開始 9 か月で全例と殺

^a : 800 ppm 投与群は追加試験として実施された。

本試験の最高用量である 2,000 及び 3,500 ppm では、対照群に対して雄で 20%、雌で 36% の体重増加抑制及び死亡率の増加 (雌 : 58%) が認められたため、投与開始 9 か月でと殺された。

400 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率低下、尿細管色素沈着が認められた。雌において、800 ppm 投与群で体重増加抑制 (投与 119 日以降)、400 及び 800 ppm 投与群で腎絶対及び比重量増加、慢性腎症並びに限局性腎石灰化が認められた。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で慢性腎症、限局性腎石灰化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄 : 6 mg/kg 体重/日、雌 : 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 7、9、11)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ジクロロプロップ、ラット)

SD ラット (一群雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた混餌 [原体 : 0、125、500 及び 2,000/1,000 ppm : 平均検体摂取量⁸は表 31 参照] 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 31 3 世代繁殖試験 (ジクロロプロップ、ラット) の平均検体摂取量

投与群		125 ppm	500 ppm	2,000/1,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	P	11.1	42.5	172
		F ₁	11.3	44.2	99.2
		F ₂	12.5	52.6	107
	雌	P	11.3	45.3	179
		F ₁	10.7	43.2	86.1
		F ₂	12.3	50.7	93.4

⁸ 検体摂取量は投与開始から第 1 回交配までの平均が算出された。なお、最高用量群では出産児数の減少及び体重増加抑制が認められたため、F₁ 世代の交配前から混餌濃度を 1,000 ppm に減量した。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 500 ppm (P 雄 : 42.5 mg/kg 体重/日、F₁雄 : 44.2 mg/kg 体重/日、F₂雄 : 52.6 mg/kg 体重/日、P 雌 : 45.3 mg/kg 体重/日、F₁雌 : 43.2 mg/kg 体重/日、F₂雌 : 50.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 5)

表 32 3 世代繁殖試験 (ジクロロプロップ、ラット) で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F _{1ab}		親 : F _{1b} 、児 : F _{2ab}		親 : F _{2b} 、児 : F _{3ab}		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
親動物	2,000/1,000 ppm	・体重増加抑制 ^{a1)} 及び摂餌量減少 ¹⁾	・体重増加抑制 ^{a1)} 及び摂餌量減少 ¹⁾	・体重増加抑制 ^{a1)} 及び摂餌量減少 ¹⁾	・1,000 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制 ^{a1)} 及び摂餌量減少 ¹⁾	・1,000 ppm 以下毒性所見なし
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	2,000/1,000 ppm	2,000 ppm ・体重増加抑制 ・産児数減少 ・生存児数減少 ・生後 12 及び 21 日生存率減少		1,000 ppm 以下毒性所見なし		1,000 ppm ・体重増加抑制 (F _{3b} 哺育 21 日)	
	500 ppm 以下	毒性所見なし				毒性所見なし	

a : 統計検定が実施されていないが、投与の影響と判断した。

1) 生育期間を通じて認められた。

(2) 2 世代繁殖試験 (ジクロロプロップ、ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 [原体 : 0、80、400 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照] 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33 2 世代繁殖試験 (ジクロロプロップ、ラット) の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	400 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.0	40.1	220
	雌	8.7	43.0	233

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

2,000 ppm 投与群において P 世代の雌 (2/25 例) が難産のため死亡し、同投与群の F₁世代生育期において、雄 1 例が摂餌量減少及び一般状態の悪化により離乳翌日に、雌 1 例が離乳 5 日後に死亡した。

親動物において、2,000 ppm 投与群で体重増加抑制及び肝臓及び腎臓への影響が認められ、児動物において体重増加抑制、生存率低下等が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は親動物及び児動物とも 400 ppm (雄 : 40.1 mg/kg

体重/日、雌：43.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、2,000 ppm 投与群の親動物で出産率低下、交尾率低下等が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は400 ppm（雄：40.1 mg/kg 体重/日、雌：43.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 11）

表 34 2 世代繁殖試験（ジクロロプロップ、ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F _{1ab}		親：F _{1b} 、児：F _{2ab}		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少（投与 1～5 週） ・体重増加抑制（投与 0～1 週） ・摂餌量減少（投与 0～1 週） ・飲水量増加（生育期） ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・TG、Chol 及び Glob 減少 ・尿中結晶及びウロビリノーゲン増加 ・腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（難産、2 例） ・体重減少及び体重増加抑制（妊娠 0 日以降及び哺育期） ・摂餌量減少（投与 0～1 週、妊娠 0～7 日、14～20 日：F_{1a}、妊娠期：F_{1b}） ・飲水量増加（生育期） ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・TG、Glob 及び TP 減少 ・Bil 増加 ・ALP 増加 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・好塩基性尿細管巢 ・移行上皮巢状過形成 ・妊娠率低下 ・妊娠期間延長 ・分娩状態不良 ・出産率低下 ・哺育状態不良 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（一般状態悪化、1 例） ・尿による被毛汚染（3 例） ・摂餌量減少（生育 4 週まで） ・飲水量増加（生育 1～2 週から） ・TG 及び Chol 減少 ・ALP 増加 ・腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び壊死巢 ・胆管過形成 ・尿中結晶増加 ・乳頭部/髓質結石 ・交尾率低下 ・受胎率低下（2 回目交配：F_{2b}） 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1 例） ・尿による被毛汚染（5 例） ・体重減少及び体重増加抑制（妊娠期及び哺育期） ・摂餌量減少（生育期、妊娠期：F_{2a}及びF_{2b}、哺育期：F_{2b}＊） ・飲水量増加（生育 1～2 週から） ・TG、Chol、Glob 及びTP 減少 ・Bil 増加 ・胆管過形成 ・乳頭部/髓質結石 ・交尾率低下 ・妊娠率低下（F_{2b}） ・未分娩（F_{2a}、2 例） ・妊娠期間延長 ・分娩状態不良 ・出産率低下 ・哺育状態不良
	400 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	2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・出産児数減少 ・生存出産児数減少 ・死産児数増加 ・出生率低下 ・生後 4 日生存率低下 ・同腹児数減少 ・体重増加抑制 ・耳介開展及び耳道開通遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・出産児数減少（F_{2a}） ・生存出産児数減少 ・死産児数増加 ・出生率低下 ・生後 4 日生存率低下 ・同腹児数減少 ・体重増加抑制 ・耳介開展及び耳道開通遅延 		

	<ul style="list-style-type: none"> ・瞳孔反射低下 (F_{1a}) ・握り反射低下 (F_{1b}) ・腎盂拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼瞼開裂遅延 ・腎盂拡張 (F_{1b})
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

* : F_{2a}のデータは入手できず。

(3) 発生毒性試験 (ジクロロプロップ、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、8、20、50 及び 125 mg/kg 体重/日⁹、溶媒 : 1%MC] 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児で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、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 125 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 5)

(4) 発生毒性試験 (ジクロロプロップ、ウサギ)

Dutch Belted ウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 [原体 : 0、12、30 及び 75 mg/kg 体重/日¹⁰、溶媒 : 1%MC] 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児で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、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 75 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 5)

(5) 発生毒性試験 (ジクロロプロップ P、ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 [原体 : 0、20、80 及び 160 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC] 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、160 mg/kg 体重/日投与群 1 例において、横臥位、努力呼吸及び一般状態の悪化が認められ、妊娠 13 日に死亡した。同投与群の他 1 例において、投与終了後 (妊娠 17~19 日) に努力呼吸及び一般状態の悪化が認められた。80 mg/kg 体重/日以上投与群において、体重増加抑制 (80 mg/kg 体重/日投与群 : 5%、妊娠 13 及び 15 日、160 mg/kg 体重/日投与群 : 5~8%、妊娠 10、13、15 及び 17 日) 及び摂餌量減少が妊娠 6~15 日に認められた。

胎児では、160 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、有意な低体重 (13%) 及び胸骨分節の未骨化が認められ、80 mg/kg 体重/日以上投与群で痕跡頸肋の発生

⁹ 0、25 及び 100 mg/kg 体重/日の投与量で実施された用量設定試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物及び 25 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で体重増加抑制等が認められたことから、本試験の用量が設定された。

¹⁰ 0、25 及び 100 mg/kg 体重/日の投与量で実施された用量設定試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で不安定歩行が認められ、3 例がと殺されたこと等から、本試験の用量が設定された。

頻度が背景データ（0%～6.5%）を超えて認められた。

本試験において、母動物では 80 mg/kg 体重/日以上投与群において体重増加抑制等が、胎児では同投与群において痕跡頸肋の発生頻度が増加したことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 7、9、11）

（6）発生毒性試験（ジクロロプロップ P、ウサギ）

ヒマラヤウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口〔原体：0、20、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC〕投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日投与群において横臥位、無排便及び一般状態の悪化が認められ、妊娠 22 日に 1 例が死亡し、他の 1 例も切迫と殺した。同投与群において投与期間を通じて有意な摂餌量抑制（15%）が認められ、妊娠 7～9 日に体重が有意な低値（～25%）を示し、妊娠 7～29 日の体重増加量も低値の傾向を示した。

胎児では、100 mg/kg 体重/日投与群において第 13 肋骨の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重及び摂餌量減少が、同投与群の胎児で第 13 肋骨の発生頻度増加が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 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。（参照 9）

1 3. 遺伝毒性試験

ジクロロプロップの細菌を用いた 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）を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた SCE 試験、マウスを用いた小核試験並びにラットを用いた優性致死試験が実施された。結果は表 35 に示されている。また、ジクロロプロップ P の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験（*Hgpert* 遺伝子座）、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 *in vivo / in vitro* 肝 UDS 試験、マウスを用いた小核試験及びチャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた染色体異常試験が実施された。結果は表 36 に示されている。

ジクロロプロップの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の細胞毒性が認められる用量及びチャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた SCE 試験において陽性であったが、ジクロロプロップ及びジクロロプロップ P のマウスを用いた小核試験、ジクロロプロップ P のチャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた染色体異常試験を含め、他の *in vivo* 試験結果は全て陰性であったことから、ジクロロプロップ及びジクロロプロップ P は生体において問題

となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 5、11、12)

表 35 遺伝毒性試験概要 (ジクロロプロップ)

試験	対象	投与量・処理濃度	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45)	20~5,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	1 回目 : 19.5~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA/pKM101 株)	2 回目 : 313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2hcr 株)	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	
染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	250~1,000 µg/mL (-S9) 1,500~3,000 µg/mL (+S9) (+S9 は 2 時間処理後、17.9 時間 後に、-S9 は 17.3 時間処理後、2.5 時間後に標本作成)	疑陽性 ^b (-S9) 陽性 ^a (+S9)	
<i>in vivo</i>	SCE 試験	チャイニーズハムスター (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	47、280*、1,780* mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24 時間後に採取)	陽性
	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	125、250、500 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24、48、72 時間後に採取)	陰性
	優性致死試験	SD ラット (雄 10 匹、雌 160 匹)	10、25、50 mg/kg 体重/日 (5 日間反復経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 1,780 mg/kg 体重投与群において、死亡、無関心、筋弛緩、不規則呼吸、しゃがみ込み及び立毛が認められ、280 ppm 投与群においては、同様の症状がより軽度に認められた。

^a : 細胞毒性が認められない 1,500 µg/mL では陰性

^b : 751 µg/mL で有意な増加 (7%) が認められたが用量依存性は認められなかった。

表 36 遺伝毒性試験概要 (ジクロロプロップP)

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	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	0~5,000 µg/プレート 陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来線芽細胞 (V79) (<i>Hgprt</i> 遺伝子座)	①6.4~4,000 µg/mL (+/-S9) ②7.2~4,500 µg/mL (+/-S9) 陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	62.5、125、250 µg/mL (-S9) 250、500、1,000 µg/mL (+S9) 陰性
		ヒトリンパ球	10、30、100、300 µg/mL (+/-S9) 陰性
<i>in vivo / in vitro</i>	ラット (肝細胞) (一群雄 5 匹) UDS 試験	①500 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 2 時間後に試料採取) ②50、200、500 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 16 時間後に試料採取) (³ HTdR 時間処理後、4 時間後に採取)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	4、20、100 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24 時間後に採取、100 mg/kg 体重投与群は投与 48 及び 72 時間後に採取) 陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	300*、600*、1,200* mg/kg (単回経口投与) (投与 6、24、48 時間後に採取) 陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 全ての投与群において、不規則呼吸、立毛及びしゃがみ込みが認められた。

³HTdR : methyl-³H thymidine

ジクロロプロップ-トリエタノールアミン塩の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は、表 37 に示されているとおり、陰性であった。(参照 5)

表 37 遺伝毒性試験概要 (ジクロロプロップ-トリエタノールアミン塩)

試験	対象	投与量・処理濃度	結果
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA株)	4.25~2,125 µg/プレート (+/-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「ジクロルプロップ」の食品健康影響評価を実施した。また、ラセミ体であるジクロルプロップの **R** 体を有効成分とする農薬「ジクロルプロップ P」について、欧州、米国及び豪州が行った評価も併せて整理した。

ジクロルプロップのマウスを用いた発がん性試験及び神経毒性試験並びにジクロルプロップ P のラットを用いた慢性毒性試験、発がん性試験及び繁殖試験の情報が不足しているが、ジクロルプロップ及びジクロルプロップ P の毒性及び体内動態が類似していることから、両者の毒性試験成績を総合的に評価することが可能であると判断した。

¹⁴C で標識したジクロルプロップのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後 96 時間の吸収率は、74.5%~82.8%と考えられた。投与放射能の大部分は投与後 72 時間に排泄され、主に尿中に排泄された。尿中の主要成分は未変化のジクロルプロップであり、ほかにジクロルプロップの抱合体が認められた。

¹⁴C で標識したジクロルプロップ P のラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後 48 時間の吸収率は、84.6%~95.5%と考えられた。投与放射能の大部分は投与後 48 時間に排泄され、主に尿中へ排泄された。尿中の主要成分は未変化のジクロルプロップ P であった。

¹⁴C で標識したジクロルプロップ P の畜産動物（ヤギ）を用いた動物体内運命試験の結果、臓器中の主要成分は未変化のジクロルプロップ P であった。

¹⁴C で標識したジクロルプロップを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能中の主な成分は、未変化のジクロルプロップ及びジクロルプロップの抱合体であった。ほかに、小麦を用いた植物体内運命試験において茎葉中に代謝物 M1 及び M2 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

ジクロルプロップを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ジクロルプロップの最大残留値は、りんご（果実）の 0.038 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ジクロルプロップ及びジクロルプロップ P 投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（肝細胞肥大、壊死等）及び腎臓（重量増加等）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。

ラットを用いたジクロルプロップの 2 世代繁殖試験において、出産率低下、交尾率低下等が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジクロルプロップ（親化合物のみ：ジクロルプロップ P を含む）と設定した。

各試験におけるジクロルプロップ及びジクロルプロップ P の無毒性量等は表 38 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 39 にそれぞれ示されている。

各試験で得られたジクロルプロップ及びジクロルプロップ P の無毒性量のうち最小値は、ジクロルプロップのイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における 3

mg/kg 体重/日であり、この試験の最小毒性量は 12 mg/kg 体重/日であった。一方、より長期の試験であるジクロルプロップのイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量は 8 mg/kg 体重/日、最小毒性量は 20 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会は、この差は用量設定の違いによるものであり、得られた毒性所見を検討した結果、8 mg/kg 体重/日をジクロルプロップにおけるイヌの無毒性量とするのが妥当であると判断した。

したがって、各試験の無毒性量のうち最小値は、ジクロルプロップのラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 3.64 mg/kg 体重/日が最小であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.036 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、ジクロルプロップ及びジクロルプロップ P 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、ジクロルプロップのマウスを用いた一般薬理試験の最大無作用量 30 mg/kg 体重であったことから、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	0.036 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験 (ジクロルプロップ)
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3.64 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	一般薬理試験 (ジクロルプロップ)
(動物種)	マウス
(期間)	単回
(投与方法)	経口
(最大無作用量)	30 mg/kg 体重
(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。

< EFSA (2005 年) >

ADI (ジクロルプロップ P)	0.06 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験 (ジクロルプロップ P)
(動物種)	マウス
(期間)	78 週間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD (ジクロロプロップ P)	0.5 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験 (ジクロロプロップ P)
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6~18 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	50 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

< 米国 (2007 年) >

cRfD (ジクロロプロップ P)	0.036 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験 (ジクロロプロップ)
(動物種)	ラット
(期間)	2 年
(投与方法)	混餌
(無作用量)	3.6 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD (ジクロロプロップ P)	0.05 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験 (ジクロロプロップ P)
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日
(投与方法)	混餌
(無作用量)	5.1 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

< 豪州 (2007 年) >

ADI (ジクロロプロップ P)	0.03 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験 (ジクロロプロップ P)
(動物種)	マウス
(期間)	78 週間
(投与方法)	混餌
(無影響量)	6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200 (追加係数: 発がん性試験の動物種がマウスのみである)

ARfD (ジクロロプロップ P)	0.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験 (ジクロロプロップ P)
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6~15 日
(投与方法)	強制経口
(無影響量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 7~9)

表 38 各試験における無毒性量等（ジクロロプロップ及びジクロロルブプロップP）

原体	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)
				EU	米国	豪州 ²⁾	
ジクロロ ルブプロ ップ		90日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、 2,500 ppm	—	雌雄：腎尿管性 腎症	雌雄：25	雌雄：5 雄：Alb減少等 雌：肝臓の単細胞 変性
			0、5、25、125				
		2年間慢 性毒性/ 発がん性 併合 試験	0、100、300、 1,000、3,000 ppm	3.6	尿比重低下及び尿 タンパク質	雄：3.64 雌：13.1	雄：3.64 雌：13.1
			雄：0、3.64、 11.0、36.5、116 雌：0、4.42、 13.1、45.7、147			雌雄：尿比重減少 等	雌雄：尿比重減少 等
	ラット	3世代繁 殖試験	0、125、500、 2,000/1,000 ppm P雄：0、11.1、 42.5、172 F ₁ 雄：0、11.3、 44.2、99.2 F ₂ 雄：0、12.5、 52.6、107 P雌：0、11.3、 45.3、179 F ₁ 雌：0、10.7、 43.2、86.1 F ₂ 雌：0、12.3、			親動物及びび見動物： P雄：42.5 F ₁ 雄：44.2 F ₂ 雄：52.6 P雌：45.3 F ₁ 雌：43.2 F ₂ 雌：50.7 親動物及びび見動物： 親動物： 体重低値等 見動物： 出産児数減少等	

									雄：腎臓重量の高 値等 雌：肝臓の小肉芽 腫等
ジクロ ルプロ ップP	性毒性試 験	90日間 亜急性毒 性試験	0、100、500、 2,500 ppm	雄：5 雌：25	雄：腎比重量増加 雌：体重への影響	雄：35 雌：25	雄：腎臓の好酸化 雌：肝臓の小肉芽 腫等	雄：25 雌：25	雄：腎臓重量の高 値等 雌：肝臓の小肉芽 腫等
			0、5、25、125	雄：5 雌：25	雄：腎比重量増加 雌：体重への影響	雄：35 雌：25	雄：腎臓の好酸化 雌：肝臓の小肉芽 腫等	雄：25 雌：25	雄：腎臓重量の高 値等 雌：肝臓の小肉芽 腫等
ラット	性毒性試 験	90日間 亜急性/亜 急性神経 毒性併合 試験	0、100、500、 2,000 (雄)、 3,000 (雌) ppm	35	雌雄：体重増加 雌雄：摂餌量低下等	雄：35 雌：42	雄：腎臓の好酸化 雌：肝臓の小肉芽 腫等	雄：35 雌：42	雄：腎臓重量の高 値等 雌：肝臓の小肉芽 腫等
			雄：0、7、35、 144 雌：0、8、42、 245	35	雌雄：腎臓、腎臓 及び血液への影響 (亜急性神経毒性 は認められない)	雄：35 雌：42	雌雄：体重増加抑 制等 (亜急性神経毒性 は認められない)	雄：35 雌：42	雌雄：肝臓の好酸化 雌：肝臓の小肉芽 腫等
マウス	性毒性試 験	90日間 亜急性毒 性試験	0、20、80、160	母動物：20 胎児：80	母動物：体重増加 抑制等 胎児：痕跡頸肋 増加	母動物：20 胎児：80	母動物及び胎児と も：20	母動物及び胎児と も：20	母動物及び胎児と も：20
			0、100、1,000、 2,500 雄：0、20、224、 683	雄：224 雌：380	母動物：体重増加 抑制等 胎児：痕跡頸肋 増加	母動物：20 胎児：80	母動物：体重増加 抑制等 胎児：痕跡頸肋 増加	母動物：20 胎児：80	母動物及び胎児と も：20

		等	等	等	等
ADI (cRfD)	NOAEL : 6 SF : 100 ADI : 0.06 マウス 78 週間発 がん性試験	NOAEL : 3.6 UF : 100 cRfD : 0.036 ラット 2 年間慢性 毒性/発がん性併合 試験	NOEL : 6 SF : 200 ADI : 0.03 マウス 78 週間発 がん性試験	NOAEL : 3.64 SF : 100 ADI : 0.036 ラット 2 年間慢性 毒性/発がん性併合 試験	NOAEL : 8 SF : 100 ADI : 0.08 イヌ 1 年間慢性毒 性試験
ADI (cRfD) 設定根拠資料	<p>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</p> <p>NOAEL : 無毒性量 NOEL : 無影響量 - : 無毒性量は設定できない / : 記載なし</p> <p>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。</p> <p>2) : 豪州の無毒性量は無影響量を記した。</p>				

表 39 単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等

原体	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 (mg/kg 体重) ¹⁾
ジクロロプロップ	ラット	急性毒性試験	雄：650、740、850、970、1,100、1,250、1,430、1,860、2,410 雌：650、850、1,100、1,430、1,860、2,410	雌雄：－ 沈うつ、筋緊張増加、歩行困難等
			雌雄：200、400、600、800、1,000	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下
			雌雄：464、825、1,470、2,150	雌雄：464 雌雄：呼吸困難、歩行失調及び一般状態の悪化、雌で無関心
	マウス	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、30、100、300	雄：30 雄：異常歩行、自発運動低下等
		一般薬理試験 (自発運動量)	雄：0、30、100、300	雄：30 雄：自発運動量減少
		急性毒性試験	雄：650、850、1,100、1,430、1,860、2,410 雌：850、1,100、1,430、1,860、2,410	雄：－ 雌：－ 雌雄：沈うつ、筋緊張増加、後肢麻痺による異常歩行、流涙及び間代性痙攣
			雌雄：100、200、400、600、800、1,000	雌雄：－ 雌雄：運動失調、過敏及び挙尾
		急性神経毒性試験	0、125、250、400、500	雌雄：125 自発運動量減少等
	ウサギ	発生毒性試験	0、20、50、100	母動物：50 母動物：体重及び摂餌量減少
	ARfD			
ARfD 設定根拠資料				マウス一般薬理試験

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	略称	化学名
M1	2,4-ジクロロフェノール	2,4-ジクロロフェノール
M2	環水酸化体	— (環水酸基の位置が不明)
M3	2,4-ジクロロアニソール	2,4-ジクロロアニソール
M4	コハク酸	コハク酸
M5	マレイン酸	マレイン酸

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
Chol	コレステロール
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
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)]
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
Neu	好中球数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
SCE	姉妹染色分体交換
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
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>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジクロロプロップ			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (無袋) (果実) 1979年	1	1.35 ^L g ai/本	2	13	<0.01	<0.01	0.02	0.02
	1		2	19	<0.01	<0.01	0.02	0.02
りんご (有袋) (果実) 1980年	1	248 ^L	2	3 ^a	0.005	0.005	0.006	0.006
			2	7	0.010	0.010	0.007	0.006
			2	14	0.010	0.010	0.010	0.008
	1	不明	2	3 ^a	0.005	0.005	0.008	0.007
			2	7	0.010	0.009	0.009	0.008
			2	15	0.020	0.020	0.013	0.010
りんご (無袋) (果実) 1980年	1	248 ^L	2	3 ^a	0.009	0.008	0.016	0.012
			2	7	0.008	0.008	0.013	0.011
			2	14	0.008	0.007	0.019	0.018
	1	不明	2	3 ^a	0.028	0.028	0.056	0.049
			2	7	0.018	0.018	0.029	0.028
			2	15	0.012	0.011	0.027	0.026
りんご (無袋) (果実) 1982年	1	158 ^L	1	7	0.020	0.019		
				14	0.012	0.011		
				20	<0.005	<0.005		
				25	<0.005	<0.005		
				30 ^a	<0.005	<0.005		
	1	180 ^L	1	7	0.016	0.015		
				14	<0.005	<0.005		
				20	<0.005	<0.005		
				25	<0.005	<0.005		
				30 ^a	<0.005	<0.005		
りんご (無袋) (果実) 1985年	1	189 ^L	2	15	0.015	0.014	0.011	0.010
	1	225 ^L	2	15	0.006	0.006	0.038	0.038
なし (無袋：埼玉 及び 有袋：鳥取) (果実) 1985年	1	54 ^L	1	7	0.012	0.012	0.020	0.018
			1	14	0.008	0.008	0.029	0.028
	1	90 ^L	1	8	0.005	0.005	0.011	0.010
			1	15	<0.005	<0.005	0.013	0.012

注) L：液剤 /：データなし

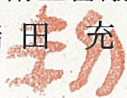
・農薬の使用時期（PHI）が、登録された使用方法から逸脱している場合は、PHIにaを付した。

<参照>

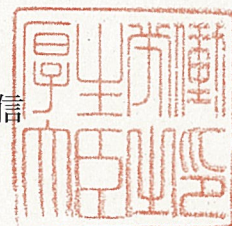
1. 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
2. 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
3. 食品健康影響評価について（平成 25 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安 0409 第 1 号）
4. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
5. 農薬抄録 ジクロルプロップ（植物成長調整剤）（平成 24 年 9 月 27 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
6. 食品健康影響評価について（平成 25 年 3 月 12 日付け厚生労働省発食安 0312 第 7 号）
7. EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dichlorprop-P. EFSA Scientific Report 2005; 52:1-67.
8. US EPA① : Reregistration Eligibility Decision for Dichlorprop-P (2,4-DP-P) (2007)
9. APVMA : Evaluation of the new active DICHLORPROP-P in the product (2007)
10. Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food、Annex 2、DOSE CONVERSION TABLE
11. US EPA② : 2-(2,4-dichlorophenoxy) R-propionic acid (2,4-DP-p), its salts and esters. HED Human Health Risk Assessment. PC Codes: 031402, 031403, 031465, Case #: 0294, DP Barcode:D342620
12. California EPA : Summary of Toxicology Data Dichlorprop-P (2002)

厚生労働省発生食1113第4号
平成29年11月13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等について

- ・残留基準の見直し
 - 動物用医薬品デキサメタゾン
 - 農薬及び動物用医薬品デルタメトリン及びトラロメトリン
 - 農薬ジクロルプロップ
 - 農薬シフルメトフェン
 - 農薬フルベンジアミド
 - 農薬レピメクチン

- ・残留基準の一括削除
 - 動物用医薬品オレアンドマイシン
 - 農薬ヒドラメチルノン
 - 農薬フェンチン
 - 農薬フルカルバゾンナトリウム塩
 - 農薬プロパジン

平成 29 年 12 月 15 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 11 月 13 日付け厚生労働省発生食 1113 第 4 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくフルベンジア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。

フルベンジアミド

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に伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：フルベンジアミド [Flubendiamide (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

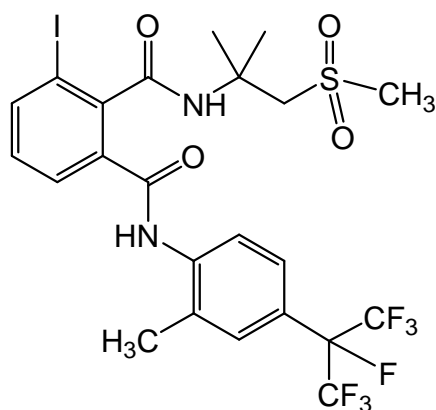
ヨウ化フタルアミド基を有するジアミド系殺虫剤である。鱗翅目昆虫の筋肉細胞小胞体のカルシウムイオンチャンネルに選択的かつ持続的に作用し、カルシウムイオンの細胞質への放出を促進して体収縮症状を引き起こすことにより、殺虫作用を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

3-Iodo-*N*²-{2-methyl-1-(methylsulfonyl)propan-2-yl}-*N*¹-{2-methyl-4-(perfluoropropan-2-yl)phenyl}phthalamide (IUPAC)

1,2-Benzenedicarboxamide, *N*-[1,1-dimethyl-2-(methylsulfonyl)ethyl]-3-iodo-*N*-[2-methyl-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]phenyl]-
(CAS : No. 272451-65-7)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₂₃ H ₂₂ F ₇ IN ₂ O ₄ S
分子量	682.39
水溶解度	29.9 × 10 ⁻⁶ g/L (20°C, pH 5.89~6.01)
分配係数	log ₁₀ Pow = 4.20 (24.9 ± 0.1°C, pH 5.91)

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。

(1) 国内での使用方法

① 20.0%フルベンジアミド顆粒水和剤

作物名	適用	希釈 倍数	使用 液量	使用 時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	フルベンジアミド を含む農薬の 総使用回数	
もも	ハマキムシ類 モモハモグリガ [®] シクイムシ類、ケムシ類	4000倍	200～ 700 L/10 a	収穫前日 まで	2回以内	散布	3回以内 (樹幹散布は 1回以内、 散布は2回以内)	
ネクタリン								
おうとう	ハマキムシ類							
小粒核果類 (うめ、すもも を除く)	ケムシ類							
うめ								
すもも	シクイムシ類、ケムシ類	4000～ 6000倍					2回以内	3回以内 (樹幹散布は 1回以内、 散布は2回以内)
なし	ハマキムシ類 シクイムシ類、ケムシ類							
りんご	ハマキムシ類							
	ギンモンハモグリガ [®] キンモンホリガ [®] ヨモギエダシヤク シクイムシ類 ケムシ類							
ぶどう	ハスモンヨトウ ハマキムシ類、ケムシ類							
かき	カキハタムシガ [®] イラガ [®] 類	収穫7日前 まで						
かんきつ	ミカンハモグリガ [®] 、ケムシ類 ハマキムシ類、アゲハ [®] 類	収穫前日 まで						
キウイ フルーツ	ハマキムシ類	収穫7日前 まで						
とうもろこし ヤングコーン	アヲノメイガ [®] オタバコガ [®]	2000～ 4000倍	100～ 300 L/10 a	収穫前日 まで	2回以内	2回以内		
そば	ハスモンヨトウ	2000～ 6000倍		収穫7日前 まで				
キャベツ	ヨトウムシ、オタバコガ [®] アオムシ、コナガ [®] ハイマダラノメイガ [®] ハスモンヨトウ、ウバ [®] 類	2000～ 4000倍	収穫前日 まで	3回以内	4回以内 (灌注は1回以内、 散布は3回以内)			
メキャベツ	アオムシ、コナガ [®] 、ウバ [®] 類	2000倍			3回以内			

① 20.0%フルベンジアミド顆粒水和剤（つづき）

作物名	適用	希釈 倍数	使用 液量	使用 時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	フルベンジアミド を含む農薬の 総使用回数		
はくさい	オタハコガ、アムシ コガ、ヨウムシ ハスモンヨウ	2000～ 4000倍	100～ 300 L/10 a	収穫前日 まで	3回以内	散布	4回以内 (灌注は1回以内、 散布は3回以内)		
カリフラワー	コガ、ヨウムシ ハイダラノメイガ				2回以内				
ブロッコリー	ハイダラノメイガ ヨウムシ、コガ ハスモンヨウ				3回以内 (灌注は1回以内、 散布は2回以内)				
なばな類 非結球あぶら な科葉菜類 (チンゲンサイを 除く)	コガ				2回以内				
チンゲンサイ	コガ、ハスモンヨウ				3回以内 (灌注は1回以内、 散布は2回以内)				
レタス	ウハ類、ヨウムシ ハスモンヨウ、オタハコガ								
非結球レタス							2回以内		
ねぎ	シイモシヨウ ネコガ				3回以内		収穫7日前 まで	3回以内	3回以内
かぶ	ハイダラノメイガ コガ				2回以内		収穫前日 まで	2回以内	2回以内
だいこん					1回		収穫7日前 まで	1回	1回
はつか だいこん									
わさび だいこん	コガ	2000倍	2回以内	2回以内	2回以内				
きゅうり	ハスモンヨウ ウリノメイガ	2000～ 4000倍			3回以内		3回以内		
すいか	ハスモンヨウ、ウリノメイガ オタハコガ				2回以内		2回以内		
メロン	ウリノメイガ、オタハコガ				3回以内		3回以内		
にがうり	ハスモンヨウ、ウリノメイガ	2000倍			3回以内	3回以内			
なす	ハスモンヨウ オタハコガ	2000～ 4000倍		収穫前日 まで	2回以内		2回以内		
トマト									
ミニトマト									
いちご									
ピーマン									
とうがらし類									
にんじん								ヨウムシ	
ばれいしょ								ハスモンヨウ	
さといも	ハスモンヨウ								
かんしょ	ハスモンヨウ ナジロシタハ	2000～ 6000倍							
やまのいも	ナジイモコガ ハスモンヨウ	2000～ 4000倍		収穫14日前 まで					
やまのいも (むかご)									

① 20.0%フルベンジアミド顆粒水和剤（つづき）

作物名	適用	希釈 倍数	使用 液量	使用 時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	フルベンジアミド を含む農薬の 総使用回数	
はすいも (葉柄)	ハスモンヨトウ	2000倍	100～ 300 L/10 a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内	
しそ				収穫7日前 まで	2回以内		3回以内	
しそ(花穂) バジル				収穫3日前 まで				
オクラ				2000～ 4000倍				
しょうが	アヲノメカ ハスモンヨトウ	収穫前日 まで						
しょくよう ほおずき	ハスモンヨトウ	2000倍		収穫7日前 まで	3回以内			3回以内
食用金魚草		4000倍						
食用ミニバラ		2000倍		収穫前日 まで				
みょうが (花穂)				みょうが(花穂) の収穫前日まで ただし、 花穂を収穫しな い場合にあって は開花期終了 まで				
みょうが (茎葉)	アスハラガス	オタバコ ヨウムシ		2000～ 4000倍	2回以内			2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 を除く)	ハスモンヨトウ	2000倍						
		2000～ 4000倍						
		アズキノメカ 4000倍						
さやいんげん	ハスモンヨトウ	2000～ 4000倍	2回以内	3回以内				
さやえんどう		シロイモジヨトウ						
えだまめ	ハスモンヨトウ	2000倍				3回以内		
だいず	マシクカ							
あずき	ヨウムシ	2000～ 6000倍				2回以内	2回以内	
かぼちゃ ごぼう	ハスモンヨトウ	2000～ 4000倍						
セルリー		2000倍						

① 20.0%フルベンジアミド顆粒水和剤 (つづき)

作物名	適用	希釈 倍数	使用 液量	使用 時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	フルベンジアミド を含む農薬の 総使用回数
茶	チャノコクモンハマキ チャノホリガ、チャハマキ ヨモギエダシヤク ハスモンヨトウ	2000倍	200～ 400 L/10 a	摘採7日前 まで	1回	散布	1回

② 18.0%フルベンジアミドフロアブル

作物名	適用	希釈 倍数	使用 液量	使用 時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	フルベンジアミド を含む農薬の 総使用回数
りんご	ハマキムシ類 キンモンホリガ、ケムシ類 ギンモンハモグリガ	4000～ 6000倍	200～ 700 L/10 a	収穫前日 まで	2回以内	散布	2回以内
	シンクイムシ類、ヒメボクトウ ヨモギエダシヤク	4000倍					
なし	ハマキムシ類	4000～ 6000倍	200～ 700 L/10 a	開花期 まで	1回	樹幹部及び 主枝に散布	3回以内 (樹幹散布は 1回以内、 散布は 2回以内)
	シンクイムシ類、ヒメボクトウ ケムシ類、フタモンマダラメイガ	4000倍					
すもも	コスカシハ	200倍	5～200 L/10 a	開花期 まで	1回	樹幹部及び 主枝に散布	2回以内
小粒核果類 (うめ、すもも を除く)	シンクイムシ類、ケムシ類 ハマキムシ類、コスカシハ	4000倍	200～ 700 L/10 a	収穫前日 まで	2回以内	散布	
うめ	ケムシ類	200倍	5～200 L/10 a	開花期 まで	1回	樹幹部及び 主枝に散布	3回以内 (樹幹散布は 1回以内、 散布は 2回以内)
	コスカシハ						
もも ネクタリン	ハマキムシ類、モモハモグリガ シンクイムシ類、ケムシ類	4000倍	200～ 700 L/10 a	収穫前日 まで	2回以内	散布	3回以内 (樹幹散布は 1回以内、 散布は 2回以内)
	コスカシハ	200～ 500倍	5～200 L/10 a	開花期 まで	1回	樹幹部及び 主枝に散布	
おうとう	ケムシ類	4000倍	200～ 700 L/10 a	収穫前日 まで	2回以内	散布	
	ハマキムシ類	4000～ 6000倍					
ぶどう	ハスモンヨトウ、ケムシ類 ハマキムシ類、スカシハ類 モンキクロメカイ、ミカ類 ホトヘツチイロメカイ	4000倍	5～200 L/10 a	収穫 14日前 まで	1回	樹幹部及び 主枝に散布	
	スカシハ類	500倍		開花期 まで			

② 18.0%フルベンジアミドフロアブル (つづき)

作物名	適用	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	フルベンジアミドを 含む農薬の 総使用回数
かき	フタモンダラメイカ [®] スカシ [®] 類	200 倍	5~200 L/10 a	開花期 まで	1 回	樹幹部及び 主枝に散布	3 回以内 (樹幹散布は 1 回以内、 散布は 2 回以内)
	カキハタムシ [®] 、イカ [®] 類 ハマキムシ類、ヒメコスカシ [®] フタモンダラメイカ [®] ケムシ類、ハスモンヨトウ	4000 倍	200~ 700 L/10 a	収穫 7 日前 まで	2 回以内	散布	
	くり			モモノゴマダラメイカ [®]			3 回以内
	かんきつ			アゲ [®] ハ類、ハスモンヨトウ ハマキムシ類、ケムシ類 ヨモギエダシヤク	収穫前日 まで		
	キウイ フルーツ			スカシ [®] 類、ハマキムシ類 キロマイカ [®] 、ケムシ類	収穫 7 日前 まで		3 回以内
ブルー ベリー	ケムシ類			収穫前日 まで	2 回以内		
だいち	ハスモンヨトウ	16~ 32 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	3 回以内
	ウコンメイカ [®] 、ネリムシ類	2000~ 4000 倍				散布	
	えだまめ	ハスモンヨトウ		2000~ 4000 倍			
てんさい	ヨトウムシ	4000~ 6000 倍	2 回以内				
茶	チャノホガ [®]	2000~ 4000 倍	200~ 400 L/10 a	摘採 7 日前 まで	1 回	無人ヘリコプター による散布	1 回
	チャハマキ、チャノコクモンハマキ ヨモギエダシヤク ハスモンヨトウ	2000 倍					
	チャトクガ [®]	4000 倍					

③ 4.0%フルベンジアミド・2.0%イミダクロプリドフロアブル

作物名	適用	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	フルベンジアミドを 含む農薬の 総使用回数
キャベツ	アブラムシ類、コナガ [®] アオムシ、ネリムシ類 ハスモンヨトウ ハイマダラメイカ [®] ネギアサミウマ	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 1.5~4 L) 当たり 0.5~1 L	定植 3 日前 ~定植時	1 回	灌漑	4 回以内 (灌漑は 1 回以内、 散布は 3 回以内)
はくさい	アブラムシ類、コナガ [®] ハイマダラメイカ [®]						3 回以内 (灌漑は 1 回以内、 散布は 2 回以内)
ブロッ コリー	ネリムシ類、ハスモンヨトウ						
レタス	アブラムシ類 ネリムシ類、ハスモンヨトウ オオタバコガ [®]						

④ 10.0%フルベンジアミドくん煙剤

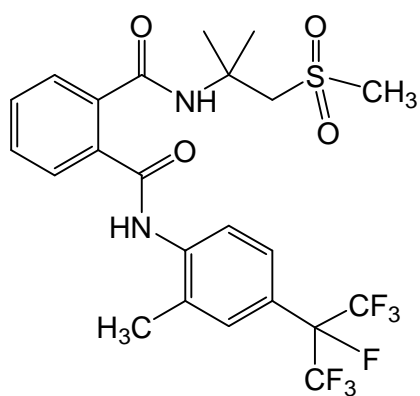
作物名	適用場所	適用	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルベンジアミドを含む農薬の総使用回数
いちご	温室、ビニールハウス等密閉できる場所	ハスモンヨトウ	くん煙室容積 400 m ³ (床面積 200 m ² ×高さ 2 m) 当たり 50 g	収穫前日まで	2 回以内	くん煙	2 回以内
トマト		材タバコ					
ピーマン		ハスモンヨトウ		みょうが(花穂)の収穫前日まで ただし、 花穂を収穫しない 場合にあっては 開花期終了まで	3 回以内		3 回以内
なす		材タバコ					
きゅうり		ウメハダ					
みょうが(花穂)		ハスモンヨトウ					
みょうが(茎葉)							

3. 作物残留試験

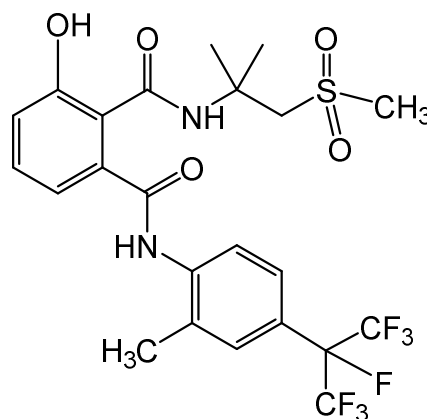
(1) 分析の概要

① 分析対象物質

- ・フルベンジアミド
- ・*N'*-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-*N*{4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル}フタルアミド (以下、代謝物 B という)
- ・3-ヒドロキシ-*N'*-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-*N*{4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル}フタルアミド (以下、代謝物 C という)



代謝物 B



代謝物 C

② 分析法の概要

i) フルベンジアミド

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液、アセトン・水（9：1）混液、アセトニトリル・塩酸（4：1）混液又はアセトニトリルで抽出し、多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製、または *n*-ヘキサン・トルエン（4：1）混液に転溶する。グラファイトカーボンカラム、NH₂カラム及びフロリジルカラム、またはさらにフェニルシリル化シリカゲル（PH）カラム、C₁₈カラム又はPSA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）、多波長検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-DAD）、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、PHカラムを用いて精製した後、LC-MSで定量する。

あるいは、試料からアセトン・水（9：1）混液で抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及びグラファイトカーボン・NH₂積層カラムを用いて精製した後、LC-MSで定量する。

定量限界：0.005～0.01 mg/kg

ii) 代謝物 B 及び代謝物 C

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液又は塩酸酸性アセトニトリルで抽出し、多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製、または *n*-ヘキサン・トルエン（4：1）混液に転溶する。グラファイトカーボンカラム、またはさらにPHカラムを用いて精製し、NH₂カラムで代謝物 B の画分及び代謝物 C の画分に分画する。代謝物 B 画分はフロリジルカラムを用いて、代謝物 C 画分はシリカゲルカラムを用いて精製した後、HPLC-UV 又は HPLC-DAD で定量する。

定量限界：代謝物 B 0.005～0.05 mg/kg

代謝物 C 0.005～0.05 mg/kg

(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。

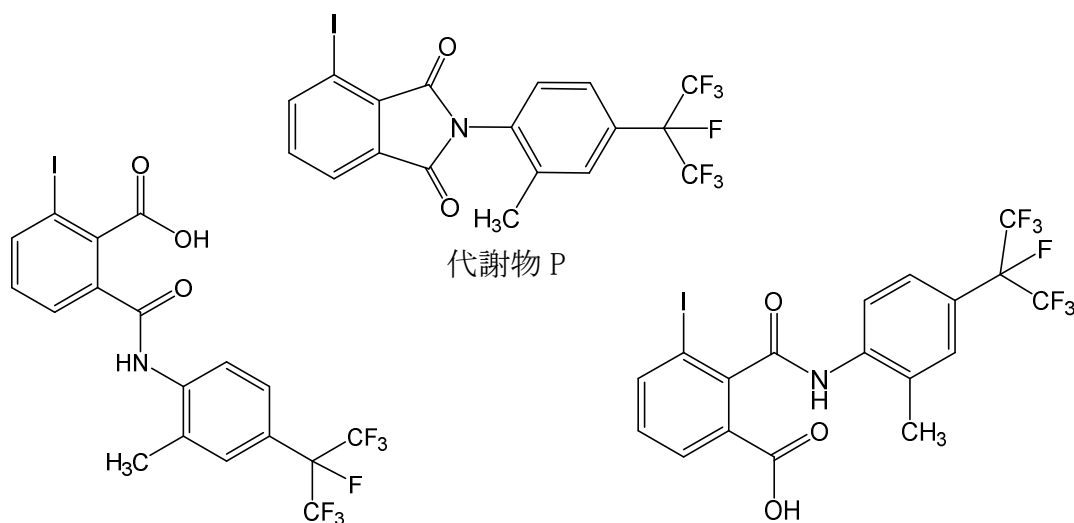
4. 畜産物における推定残留濃度

本剤については、飼料として給与した作物を通じ家畜の筋肉等への移行が想定されることから、飼料の最大給与割合等から算出した飼料中の残留農薬濃度と動物飼養試験の結果を用い、以下のとおり畜産物中の推定残留濃度を算出した。

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

- ・フルベンジアミド
- ・3-ヨード-N-{4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル}フタルイミド (以下、代謝物 P という)
- ・6-ヨード-N-{4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル}フタルアミドカルボン酸
(以下、フルベンジアミド脱アルキルアミノという)
- ・フルベンジアミド脱アルキルアミノの異性体



フルベンジアミド脱アルキルアミノ

フルベンジアミド脱アルキルアミノの異性体

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・水混液で抽出し、代謝物 P を弱アルカリ条件下でフルベンジアミド脱アルキルアミノ及びその異性体に変換する。多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製した後、LC-MS/MS で定量する。

定量限界：フルベンジアミド 0.01 mg/kg

代謝物 P 0.01 mg/kg

(2) 家畜残留試験 (動物飼養試験)

① 乳牛を用いた残留試験

乳牛 (ホルスタイン種、3 頭/群) に対して、飼料中濃度として 2.5、7.5、30 及び 50 ppm に相当する量のフルベンジアミドを含むカプセルを 29 日間にわたり強制経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるフルベンジアミド及び代謝物 P の濃度を LC-MS/MS で測定した。乳については、投与開始日から 1、2~3、7~8、9~10、14、16~17、21、23~24 及び 28 日後に採取した乳に含まれるフルベンジアミド及び代謝物 P の濃度を LC-MS/MS で測定した。結果は表 1 を参照。

表 1. 乳牛の組織中の残留濃度 (mg/kg)

		2.5 ppm 投与群	7.5 ppm 投与群	30 ppm 投与群	50 ppm 投与群
筋肉	フルベンジアミド	0.01 (最大) 0.01 (平均)	0.04 (最大) 0.03 (平均)	0.08 (最大) 0.07 (平均)	0.14 (最大) 0.12 (平均)
	代謝物 P	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	0.02 (最大) 0.01 (平均)
脂肪	フルベンジアミド	0.10 (最大) 0.08 (平均)	0.27 (最大) 0.19 (平均)	0.76 (最大) 0.62 (平均)	1.2 (最大) 0.91 (平均)
	代謝物 P	0.01 (最大) 0.01 (平均)	0.03 (最大) 0.02 (平均)	0.17 (最大) 0.11 (平均)	0.27 (最大) 0.17 (平均)
肝臓	フルベンジアミド	0.06 (最大) 0.04 (平均)	0.23 (最大) 0.15 (平均)	0.52 (最大) 0.38 (平均)	0.58 (最大) 0.46 (平均)
	代謝物 P	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	<0.01 (最大) <0.01 (平均)
腎臓	フルベンジアミド	0.06 (最大) 0.05 (平均)	0.20 (最大) 0.14 (平均)	0.54 (最大) 0.40 (平均)	0.57 (最大) 0.44 (平均)
	代謝物 P	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	0.01 (最大) 0.01 (平均)	0.02 (最大) 0.01 (平均)
乳	フルベンジアミド	<0.01 (平均)	0.02 (平均)	0.08 (平均)	0.10 (平均)
	代謝物 P	<0.01 (平均)	<0.01 (平均)	<0.01 (平均)	<0.01 (平均)

定量限界 : 0.01 mg/kg

上記の結果に関連して、JMPR は、肉牛及び乳牛の MDB^{注1)} をそれぞれ 47.9 ppm 及び 47.3 ppm、STMR dietary burden^{注2)} をそれぞれ 29.9 ppm 及び 25.0 ppm と評価している。

注 1) 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農薬が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濃度。飼料中濃度として表示される。

注 2) 平均的飼料由来負荷 (STMR dietary burden 又は mean dietary burden) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が平均的に残留していると仮定した場合に (作物残留試験から得られた残留濃度の中央値を試算に用いる)、飼料の摂取によって畜産動物が暴露される最大濃度。飼料中濃度として表示される。

(3) 推定残留濃度

牛について、MDB 又は STMR dietary burden と家畜残留試験結果から、畜産物中の推定残留濃度を算出した。結果は表 2 を参照。推定残留濃度はフルベンジアミドのみについて示した。

表 2. 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	0.13 (0.06)	1.14 (0.52)	0.57 (0.33)	0.57 (0.34)	0.097 (0.067)
肉牛	0.13 (0.07)	1.15 (0.62)	0.57 (0.38)	0.57 (0.40)	

上段：最大残留濃度

下段括弧内：平均的な残留濃度

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フルベンジア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：1.70 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

（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：0.017 mg/kg 体重/day

(2) ARfD

① 一般の集団

設定の必要なし

フルベンジアミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、ARfDは設定する必要がないと判断した。

② 授乳中の女性

無毒性量：15.0 mg/kg 体重/day

（動物種） ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 2世代繁殖、1世代繁殖及び発達神経毒性試験の総合評価

（投与期間） 2世代、1世代及び妊娠6日～哺育21日

安全係数：100

ARfD：0.15 mg/kg 体重

フルベンジア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として、2世代繁殖試験（ラット）、1世代繁殖試験（ラット）及び発達神経毒性試験（ラット）において、児動物で眼球腫大、虹彩癒着等の眼の異常が認められ、出生後の乳汁を介した暴露により惹起されると考えられることから、食品安全委員会は授乳中の女性を対象として急性参照用量（ARFD）を設定することが妥当と判断した。これらの変化に対する無毒性量のうち最小値は2世代繁殖試験の3.95 mg/kg 体重/日、最小毒性量のうち最小値は発達神経毒性試験の99.5 mg/kg 体重/日であった。一方、1世代繁殖試験において無毒性量15.0 mg/kg 体重/日が得られており、この差は用量設定の違いによるものと考えられた。したがって、食品安全委員会は、ラットを用いた2世代繁殖試験、1世代繁殖試験及び発達神経毒性試験の結果を総合的に評価し、15.0 mg/kg 体重/日を無毒性量とするのが妥当であると判断し、これを根拠として、安全係数100で除した0.15 mg/kg 体重を授乳中の女性に対するARFDと設定した。

6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価が行われ、2010年にADI及びARFDが設定されている。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、米国においてカリフラワー、ブルーベリー等に、カナダにおいてかぼちゃ、りんご等に、EUにおいてセロリ、ぶどう等に、豪州においてごぼう、いちご等に残留基準が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

フルベンジアミドとする。

作物残留試験においてフルベンジアミド、代謝物B及び代謝物Cの分析が行われているが、代謝物Bは検出例が認められるもののフルベンジアミドと比べて十分に低い値であること、代謝物Cは定量限界未満であることから、規制対象物質としては含めないこととする。

また、畜産物残留試験において代謝物Pの分析が行われているが、フルベンジアミドと比較して低い残留濃度であることから、規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をフルベンジアミド（親化合物のみ）としている。

(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。

	EDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	43.5
幼小児 (1~6 歳)	72.1
妊婦	38.7
高齢者 (65 歳以上)	50.0

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。

EDI 試算式：作物残留試験成績の平均値×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。

フルベンジアミドの作物残留試験一覧表 (国内)

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度 (mg/kg) 注1 【フルベンジアミド/代謝物B/代謝物C】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
とうもろこし (乾燥子実)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: <0.01/-/- 注2) 圃場B: <0.01/-/-
未成熟とうもろこし (種子)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: <0.01/-/- 圃場B: <0.01/-/-
そば (種子)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 190, 200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A: 1.10/-/- (2回, 14日) 圃場B: 3.24/-/-
だいず (乾燥子実)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 150, 200 L/10 a	3	7, 14, 21, 44 7, 14, 21, 42	圃場A: 0.032/<0.005/<0.005 圃場B: 0.088/<0.005/<0.005
	2	18.0%フロアブル	2000倍散布 176, 170 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: 0.06/-/- 圃場B: 0.05/-/- (3回, 14日)
	2		16倍散布 (無人ヘリコプター) 0.8 L/10 a		7, 14, 21	圃場A: 0.08/-/- 圃場B: 0.09/-/-
あずき (乾燥子実)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A: 0.04/-/- 圃場B: <0.01/-/-
ばれいしょ (塊茎)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.01/-/- 圃場B: <0.01/-/-
さといも (塊茎)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 14	圃場A: 0.01/-/- (2回, 3日) 圃場B: <0.01/-/-
かんしょ (塊根)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 300 L/10 a	2	1, 3, 14	圃場A: <0.01/-/- 圃場B: <0.01/-/-
やまのいも (塊茎)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 14	圃場A: <0.01/-/- 圃場B: <0.01/-/-
やまのいも (むかご)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.70/-/- 圃場B: 0.53/-/-
てんさい (根部)	2	18.0%フロアブル	4000倍散布 200, 209 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.01/-/- 圃場B: <0.01/-/-
だいこん (葉部)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 150, 200 L/10 a	2	7, 14, 21, 28	圃場A: 1.86/0.02/<0.01 圃場B: 3.88/0.04/<0.01
だいこん (根部)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 150, 200 L/10 a	2	7, 14, 21, 28	圃場A: 0.006/<0.005/<0.005 圃場B: 0.007/<0.005/<0.005
はつかだいこん (茎葉)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 100 L/10 a	1	3, 7, 14	圃場A: 5.20/-/- 圃場B: 1.81/-/-
はつかだいこん (根)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 100 L/10 a	1	3, 7, 14	圃場A: 0.02/-/- 圃場B: <0.01/-/-
かぶ (葉部)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 11.8/-/- 圃場B: 15.2/-/-
かぶ (根部)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.04/-/- (2回, 3日) 圃場B: 0.06/-/-
わさびだいこん (根部)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 150 L/10 a	2	6, 14, 21	圃場A: 0.06/-/- (2回, 14日) 圃場B: 0.04/-/- (2回, 14日)
はくさい (茎葉)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 21	圃場A: 1.80/0.02/<0.01 圃場B: 1.70/0.02/<0.01
	2	4.0%フロアブル + 20.0%顆粒水和剤	100倍灌注 1 L/箱 + 2000倍散布 300 L/10 a	1+3	1, 3, 14	圃場A: 1.64/-/- (4回, 3日) 圃場B: 2.07/-/- (4回, 3日)
キャベツ (葉球)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 120~150, 200 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 21	圃場A: 1.12/0.01/<0.01 圃場B: *1.50/*0.02/<0.01 (*3回, 3日)
	2		2000倍散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 21	圃場A: 0.32/<0.01/<0.01 圃場B: 0.12/<0.01/<0.01
	2	4.0%フロアブル + 20.0%顆粒水和剤	100倍灌注 1 L/箱 + 2000倍散布 300, 200 L/10 a	1+2	1, 3, 7	圃場A: 0.50/-/- (3回, 1日) 圃場B: 0.48/-/- (3回, 3日)
	2		100倍灌注 1 L/箱 + 2000倍散布 300 L/10 a	1+3	1, 3, 14	圃場A: 0.78/-/- 圃場B: 0.88/-/- (4回, 3日)

フルベンジアミドの作物残留試験一覧表 (国内)

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度 (mg/kg) 注1 【フルベンジアミド/代謝物B/代謝物C】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
メキャベツ (脇芽)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 1.20/-/- 圃場B: 0.36/-/- (3回, 3日)
こまつな (茎葉)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 17.2/-/- 圃場B: 7.59/-/-
チンゲンサイ (茎葉)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 2.86/-/- (2回, 3日) 圃場B: 2.22/-/-
カリフラワー (花蕾)	2	4.0%フロアブル + 20.0%顆粒水和剤	100倍灌注 1 L/箱 + 2000倍散布 300 L/10 a	1+2	1, 3, 7	圃場A: 0.72/-/- (#) 注3) 圃場B: 0.22/-/- (#)
ブロッコリー (花蕾)	2	4.0%フロアブル + 20.0%顆粒水和剤	100倍灌注 1 L/箱 + 2000倍散布 300, 200 L/10 a	1+2	1, 3, 6, 14, 20 1, 3, 7, 14, 18	圃場A: 1.60/-/- 圃場B: 0.87/-/-
なばな (茎葉)	2	4.0%フロアブル + 20.0%顆粒水和剤	100倍灌注 1 L/セルトレイ + 2000倍散布 200~208, 150 L/10 a	1+2	1, 3, 7, 14	圃場A: 4.22/-/- (3回, 1日) (#) 圃場B: 3.88/-/- (3回, 1日) (#)
はなっこりー (花蕾及び茎)	2	4.0%フロアブル + 20.0%顆粒水和剤	100倍灌注 1 L/箱 + 2000倍散布 200 L/10 a	1+2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.98/-/- (3回, 1日) (#) 圃場B: 1.10/-/- (3回, 1日) (#)
みずな (茎葉)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 150, 200 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 2.34/-/- 圃場B: 10.6/-/-
	2		2000倍散布 185, 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 7.41/-/- 圃場B: 5.17/-/-
のざわな (茎葉)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 2.68/-/- (2回, 3日) 圃場B: 2.81/-/-
ごぼう (根部)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 252, 250 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.01/-/- 圃場B: <0.01/-/-
レタス (茎葉)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A: *0.94/*0.01/*<0.01 (*3回, 1日) (#) 圃場B: *0.96/*0.02/**<0.01 (*3回, 3日、**3回, 1日) (#)
	1		2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7, 14, 21	圃場A: *0.78/0.01/<0.01 (*2回, 3日)
	2	4.0%フロアブル + 20.0%顆粒水和剤	100倍灌注 1 L/箱 + 2000倍散布 200 L/10 a	1+2	1, 3, 7	圃場A: 5.74/-/- (3回, 3日) 圃場B: 2.78/-/- (3回, 3日)
リーフレタス (茎葉)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200, 300 L/10 a	2	0, 1, 3, 7, 14, 21	圃場A: 7.48/0.10/<0.01 圃場B: 9.49/0.16/<0.01
サラダ菜 (茎葉)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 100, 80~150 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 3.77/0.06/<0.01 圃場B: 7.13/0.11/<0.01
ねぎ (茎葉)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	3	7, 14, 21, 28	圃場A: 0.88/0.01/<0.01 圃場B: 1.13/0.01/<0.01
アスパラガス (若茎)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 300 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.46/-/- 圃場B: 0.28/-/-
にんじん (根部)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 181 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.06/-/- 圃場B: <0.01/-/-
セルリー (茎葉)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 267, 281 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 4.92/-/- 圃場B: 5.26/-/-
トマト (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200, 300 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.18/<0.01/<0.01 圃場B: 0.25/<0.01/<0.01
	2	10.0%くん煙剤	くん煙 50 g/400 m ³	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.07/-/- 圃場B: 0.03/-/-
ミニトマト (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 300 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.36/-/- 圃場B: 0.44/-/- (2回, 3日)
ピーマン (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200, 250 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: *0.46/<0.01/<0.01 (*2回, 3日) 圃場B: 1.14/0.01/<0.01
	2	10.0%くん煙剤	くん煙 50 g/400 m ³	2	1, 7, 14	圃場A: 0.24/-/- 圃場B: 0.12/-/-

フルベンジアミドの作物残留試験一覧表 (国内)

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度 (mg/kg) 注1) 【フルベンジアミド/代謝物B/代謝物C】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
なす (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 250, 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.40/-/- 圃場B: 0.24/-/-
	2	10.0%くん煙剤	くん煙 50 g/400 m ³	3	1, 7, 14	圃場A: 0.05/-/- 圃場B: 0.06/-/-
ししとう (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 300, 250 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 1.47/-/- 圃場B: 2.04/-/-
甘長とうがらし (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 263, 211 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.95/-/- 圃場B: 1.38/-/-
きゅうり (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.12/-/- 圃場B: 0.22/-/-
	2	10.0%くん煙剤	くん煙 50 g/400 m ³ , 77.3 g/618 m ³	3	1, 3, 7	圃場A: <0.01/-/- 圃場B: 0.04/-/- (#)
かぼちゃ (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 231, 273 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.15/-/- (2回, 7日) 圃場B: 0.06/-/-
すいか (果肉)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 300 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.01/-/- 圃場B: <0.01/-/-
メロン (果肉)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 281, 275 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.01/-/- 圃場B: <0.01/-/-
にがうり (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.36/-/- (3回, 3日) 圃場B: 0.88/-/-
オクラ (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 250, 299 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.34/-/- 圃場B: 0.98/-/-
しょうが (根茎)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.01/-/- 圃場B: <0.01/-/-
さやえんどう (さや)	2	4.0%フロアブル + 20.0%顆粒水和剤	100倍灌注 1 L/セルトイ + 2000倍散布 200 L/10 a	1+2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.58/-/- (3回, 1日) (#) 圃場B: 0.46/-/- (3回, 3日) (#)
						圃場A: 0.60/-/- (3回, 1日) (#) 圃場B: 1.36/-/- (3回, 1日) (#)
えだまめ (さや)	2	4.0%フロアブル + 20.0%顆粒水和剤	100倍灌注 1 L/箱 + 2000倍散布 200 L/10 a	1+2	1, 3, 7	圃場A: 0.87/-/- (#) 圃場B: 1.67/-/- (#)
						圃場A: 1.54/-/- 圃場B: 1.44/-/-
						圃場A: 2.12/-/- 圃場B: 1.02/-/-
ヤングコーン (可食部)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: <0.01/-/- 圃場B: <0.01/-/-
食用金魚草 (花)	2	20.0%顆粒水和剤	4000倍散布 200 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A: 0.78/-/- 圃場B: 1.18/-/-
しょくようほおずき (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.01/-/- 圃場B: <0.01/-/-
はすいも (葉柄)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.18/-/-
					1, 3, 7, 14	圃場B: 0.25/-/-
みょうが (花穂)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: <0.01/-/- 圃場B: <0.01/-/-
					1, 3, 7	圃場A: <0.01/-/- 圃場B: 0.01/-/- (#)

フルベンジアミドの作物残留試験一覧表 (国内)

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度 (mg/kg) 注1) 【フルベンジアミド/代謝物B/代謝物C】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
温州みかん (果肉)	2	20.0%顆粒水和剤	4000倍散布 700 L/10 a	2	1, 3, 14	圃場A : 0.03/-/- 圃場B : 0.03/-/-
	2	18.0%フロアブル	4000倍散布 625,557 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A : <0.01/-/- 圃場B : 0.01/-/- (2回, 3日)
温州みかん (果皮)	2	20.0%顆粒水和剤	4000倍散布 700 L/10 a	2	1, 3, 14	圃場A : 3.16/-/- 圃場B : 2.58/-/-
	2	18.0%フロアブル	4000倍散布 625,557 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A : 2.89/-/- 圃場B : 2.32/-/- (2回, 7日)
なつみかん (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	4000倍散布 500 L/10 a	2	1, 3, 14	圃場A : 0.17/-/- (2回, 3日) 圃場B : 0.14/-/-
	2	18.0%フロアブル	3600倍散布 600,606 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A : 1.02/-/- 圃場B : 1.20/-/- (2回, 3日)
かぼす (果実)	1	20.0%顆粒水和剤	4000倍散布 615 L/10 a	2	1, 3, 14	圃場A : 0.22/-/- (2回, 3日)
	1	18.0%フロアブル	4000倍散布 555 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A : 0.06/-/- (2回, 7日)
すだち (果実)	1	20.0%顆粒水和剤	4000倍散布 500 L/10 a	2	1, 3, 14	圃場A : 0.55/-/-
	1	18.0%フロアブル	4000倍散布 500 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A : 0.12/-/-
りんご (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	4000倍散布 400,500 L/10 a	2	7, 14, 21, 49	圃場A : *0.150/**<0.005/**<0.005 (*2回, 21日、**2回, 7日)
			4000倍散布 500 L/10 a		7, 14, 21, 45	圃場B : *0.409/*<0.005/*<0.005 (*2回, 7日)
	2	18.0%フロアブル	4000倍散布 500,450 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A : 0.37/-/- 圃場B : 0.41/-/- (2回, 3日)
	4		4000倍散布 400,450,500 L/10 a	2	1	圃場A : 0.23/-/- 圃場B : 0.34/-/- 圃場C : 0.35/-/- 圃場D : 0.15/-/- 圃場E : 0.23/-/- 圃場F : 0.09/-/-
西洋なし (果実)	1	20.0%顆粒水和剤	4000倍散布 600 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A : 0.28/-/-
日本なし (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	4000倍散布 400,300 L/10 a	2	7, 14, 21, 28	圃場A : *0.204/*<0.005/*<0.005 (*2回, 7日)
			4000倍散布 600 L/10 a		1, 3, 7	圃場B : *0.250/*<0.005/*<0.005 (*2回, 7日)
	2	18.0%フロアブル	4000倍散布 400 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A : 0.32/-/- 圃場B : 0.16/-/- (2回, 3日)
			4000倍散布 406,500 L/10 a		1	圃場A : 0.17/-/- 圃場B : 0.13/-/-
もも (果肉)	2	20.0%顆粒水和剤	4000倍散布 500,400 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A : <0.005/<0.005/<0.005 圃場B : 0.012/<0.005/<0.005
	2	18.0%フロアブル	200倍樹幹散布 40 L/10 a + 3600倍散布 300,400 L/10 a	1+2	1, 3, 7	圃場A : <0.01/-/- 圃場B : <0.01/-/-
もも (果皮)	2	20.0%顆粒水和剤	4000倍散布 500,400 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A : 3.80/0.01/<0.01 圃場B : 5.20/0.01/0.01
	2	18.0%フロアブル	200倍樹幹散布 40 L/10 a + 3600倍散布 300,400 L/10 a	1+2	1, 3, 7	圃場A : 2.65/-/- 圃場B : 2.74/-/- (3回, 3日)
ネクタリン (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	4000倍散布 400,500 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A : 0.26/-/- 圃場B : 0.48/-/- (2回, 7日)
	2	18.0%フロアブル	200倍樹幹散布 40 L/10 a + 3600倍散布 400,360 L/10 a	1+2	1, 3, 14	圃場A : 0.16/-/- 圃場B : 0.46/-/- (3回, 3日)

フルベンジアミドの作物残留試験一覧表 (国内)

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度 (mg/kg) 注1) 【フルベンジアミド/代謝物B/代謝物C】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
すもも (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 400 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.22/-/- (2回, 3日) (#) 圃場B: 0.80/-/- (#)
	2	18.0%フロアブル	200倍樹幹散布 40, 39 L/10 a + 3600倍散布 360, 390 L/10 a	1+2	1, 3, 7	圃場A: 0.03/-/- 圃場B: 0.02/-/-
うめ (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 400 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A: 1.01/-/- (#) 圃場B: 1.35/-/- (2回, 7日) (#)
	2	18.0%フロアブル	200倍樹幹散布 40 L/10 a + 3600倍散布 400, 303 L/10 a	1+2	1, 3, 7	圃場A: 0.82/-/- 圃場B: 1.00/-/-
おうとう (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	4000倍散布 600, 500 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.57/-/- 圃場B: 0.43/-/- (2回, 3日)
	2	18.0%フロアブル	200倍樹幹散布 40 L/10 a + 3600倍散布 400 L/10 a	1+2	1, 3, 14	圃場A: 0.10/-/- 圃場B: 0.58/-/- (3回, 3日)
	2		200倍樹幹散布 40 L/10 a + 3600倍散布 450, 420 L/10 a		1	圃場A: 0.35/-/- 圃場B: 1.16/-/-
いちご (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.45/<0.01/<0.01 圃場B: 0.82/<0.01/<0.01
	2	10.0%くん煙剤	くん煙 50 g/400 m ³	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.20/-/- 圃場B: 0.15/-/-
ブルーベリー (果実)	2	18.0%フロアブル	4000倍散布 373, 350 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.60/-/- (2回, 7日) 圃場B: 0.93/-/-
ぶどう (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	4000倍散布 700, 500 L/10 a	2	14, 21	圃場A: 0.55/-/- 圃場B: 0.82/-/-
	2	18.0%フロアブル	4000倍散布 300 L/10 a	2	14, 21, 28	圃場A: 0.34/-/- (2回, 21日) 圃場B: 1.07/-/-
	2				14	圃場A: 0.36/-/- 圃場B: 0.30/-/-
	3	18.0%フロアブル	500倍樹幹散布 167, 183, 180 L/10 a + 4000倍散布 333, 341, 320 L/10 a	1+2	14, 21, 28	圃場A: 0.22/-/- (3回, 28日) 圃場B: 0.10/-/- (3回, 21日) 圃場C: 0.22/-/-
かき (果実)	2	20.0%顆粒水和剤	4000倍散布 500, 400 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.05/-/- 圃場B: 0.07/-/-
	2	18.0%フロアブル	200倍樹幹散布 40 L/10 a + 3600倍散布 400 L/10 a	1+2	7, 14, 21	圃場A: 0.26/-/- 圃場B: 0.22/-/-
キウイフルーツ (果実)	2	18.0%フロアブル	3600倍散布 375, 320 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: <0.01/-/- 圃場B: <0.01/-/-
くり (果実)	2	18.0%フロアブル	4000倍散布 380, 400 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: <0.01/-/- 圃場B: <0.01/-/-
茶 (あら茶)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10a	1	7, 10, 14, 21	圃場A: 29.0/0.08/<0.05 圃場B: *7.80/<0.05/<0.05 (*1回, 10日)
	2	18.0%フロアブル	2000倍散布 400 L/10 a	1	7, 14, 21	圃場A: 28.3/-/- 圃場B: 32.4/-/-
	4				7	圃場A: 34.8/-/- 圃場B: 11.8/-/- 圃場C: 6.3/-/- 圃場D: 31.8/-/-
茶 (浸出液)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10a	1	7, 10, 14, 21	圃場A: 3.34/<0.03/<0.03 圃場B: *0.84/<0.03/<0.03 (*1回, 10日)

フルベンジアミドの作物残留試験一覧表 (国内)

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度 (mg/kg) 注1) 【フルベンジアミド/代謝物B/代謝物C】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
しそ (葉)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200, 300 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A : 9.13/-/- 圃場B : 19.2/-/-
しそ (花穂)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A : 15.2/-/- 圃場B : 17.2/-/-
バジル (葉)	2	20.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A : 10.8/-/- 圃場B : 12.5/-/-
食用ミニバラ (花器全体)	2	20.0%顆粒水和剤	4000倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A : 1.40/-/- 圃場B : 0.90/-/-

注1) 当該農薬の登録又は申請された適用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濃度の最大値を示した。

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濃度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濃度が得られた場合は、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、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、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	0.05	0.05	○	0.02		<0.01,<0.01(子実)/ <0.01,<0.01(未成熟)
そば	10	10	○			1.10,3.24(\$)
大豆	1	1	○	1		
小豆類	1	1	○	1		
えんどう	1	1		1		
そら豆	1	1		1		
その他の豆類	1	1		1		
ばれいしょ	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
さといも類(やつがしらを含む。)	0.05	0.05	○			<0.01,0.01
かんしょ	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
やまいも(長いもをいう。)	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
てんさい	0.05		申			<0.01,<0.01
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.1	0.1	○			<0.01,0.02 (はつかだいこんの根)
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	10	10	○			1.81,5.20 (はつかだいこんの葉)
かぶ類の根	0.3	0.3	○			0.04,0.06(\$)
かぶ類の葉	25	25	○			11.8,15.2(\$)
西洋わさび	0.3	0.3	○			0.04,0.06(\$)
はくさい	5	5	○			1.64,2.07
キャベツ	4	4	○	4		
芽キャベツ	4	4	○	4		
ケール	20	25	○			7.59,17.2(\$)(こまつな)、2.34 ~10.6(n=4)(みずな)
こまつな	20	25	○			(こまつな、みずな参照)
きょうな	20	20	○			(こまつな、みずな参照)
チンゲンサイ	5	5	○			2.22,2.86
カリフラワー	4	4	○	4		
ブロッコリー	5	5	○	4		0.87,1.60(\$)
その他のあぶらな科野菜	20	25	○	4		(こまつな、みずな参照)
ごぼう	0.05		申			<0.01,<0.01
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	15	15	○	7		7.48,9.49(リーフレタス)、 3.77,7.13(サラダ菜)
ねぎ(リーキを含む。)	3	3	○			0.88,1.13
アスパラガス	1	1	○			0.28,0.46
にんじん	0.3	0.3	○			<0.01,0.06(\$)
セロリ	10	5	申	5		4.92,5.26
トマト	2	2	○	2		
ピーマン	3	3	○	0.7		0.46,1.14(\$)
なす	1	1	○			0.24,0.40
その他のなす科野菜	5	5	○	0.7		1.47,2.04(ししとう)
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7	0.7	○	0.2		0.12,0.22(\$)
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.5	0.2	申	0.2		0.06,0.15
すいか	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
メロン類果実	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
その他のうり科野菜	2	2	○	0.2		0.36,0.88(こがうり)
オクラ	2	2	○			0.34,0.98
しょうが	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
未成熟えんどう	2	2	○	2		
未成熟いんげん	3	3	○	2		0.60,1.36(\$)(#)
えだまめ	5	5	○	2		1.02,2.12
その他の野菜	5	5	○	2		(えだまめ参照)

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	
みかん	0.2	0.2	○			0.03,0.03
なつみかんの果実全体	3	3	○			1.02,1.20
レモン	3	3	○			(なつみかん参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	3	3	○			(なつみかん参照)
グレープフルーツ	3	3	○			(なつみかん参照)
ライム	3	3	○			(なつみかん参照)
その他のかんきつ類果実	3	3	○			(なつみかん参照)
りんご	1	1	○	0.8		0.37,0.41
日本なし	0.8	1	○	0.8		
西洋なし	0.8	1	○	0.8		
マルメロ	0.8	0.8		0.8		
もも	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
ネクタリン	2	2	○	2		
あんず(アプリコットを含む。)	2	2	○	2		
すもも(プルーンを含む。)	2	2	○	2		
うめ	2	2	○	2		0.82,1.00
おうとう(チェリーを含む。)	2	2	○	2		
いちご	2	2	○			0.45,0.82
ブルーベリー	2		申			0.60,0.93
ぶどう	2	2	○	2		0.30~1.07(n=4)
かき	0.7	0.7	○			0.22,0.26
キウイ	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
その他の果実	0.1	0.1		0.1		
綿実	2	2		1.5		
ぎんなん	0.1	0.1		0.1		
くり	0.1	0.1	○	0.1		
ペカン	0.1	0.1		0.1		
アーモンド	0.1	0.1		0.1		
くるみ	0.1	0.1		0.1		
その他のナッツ類	0.1	0.1		0.1		
茶	50	50	○	50		
その他のスパイス	10	10	○			2.58,3.16(\$)(みかんの果皮)
その他のハーブ	25	25	○			15.2,17.2(しそ(花穂))
牛の筋肉	2	1		2		【推:0.13】
豚の筋肉	2	1		2		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	2	1		2		
牛の脂肪	2	2		2		【推:1.15】
豚の脂肪	2	2		2		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	2	2		2		
牛の肝臓	1	1		1		【推:0.57】
豚の肝臓	1	1		1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	1	1		1		
牛の腎臓	1	1		1		【推:0.57】
豚の腎臓	1	1		1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	1	1		1		
牛の食用部分	1	1		1		
豚の食用部分	1	1		1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	1	1		1		
乳	0.1	0.1		0.1		【推:0.097】

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	
とうがらし(乾燥させたもの)		7		7		※

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「○」の記載があるものは、国内で農薬等としての使用が認められていることを示している。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、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。

※加工食品である「とうがらし(乾燥させたもの)」について、国際基準が設定されているが、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。基準値が設定されていない加工食品については、原材料の基準値に基づき加工係数を考慮して適否を判断することとしている。なお、本物質について、JMPRIはとうがらし(乾燥させたもの)の加工係数を10と算出している。

フルベンジアミドの推定摂取量（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 (%)
とうもろこし	スイートコーン	0.05	0.05	0.5	0
そば	そば	10	○ 2.17	2.1	1
大豆	大豆	1	○ 0.18	0.1	0
小豆類	いんげん	1	○ 0.18	0.3	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.05	0.05	0.5	0
さといも類	さといも	0.05	0.05	0.3	0
かんしょ	かんしょ	0.05	0.05	0.5	0
やまいも（長いも）	やまいも	0.05	0.05	0.4	0
だいこん類（根）	だいこんの根	0.1	0.1	1.0	1
だいこん類（葉）	だいこんの葉	10	10	83.6	60
かぶ類（根）	かぶの根	0.3	0.3	2.2	1
かぶ類（葉）	かぶの葉	25	25	66.5	40
はくさい	はくさい	5	5	57.9	40
キャベツ	キャベツ	4	4	37.8	30
ケール	ケール	20	○ 17.2	138.1	90
こまつな	こまつな	20	○ 17.2	69.1	50
きょうな	きょうな	20	○ 17.2	55.1	40
チンゲンサイ	チンゲンサイ	5	5	36.1	20
カリフラワー	カリフラワー	4	4	29.7	20
ブロッコリー	ブロッコリー	5	5	31.2	20
その他のあぶらな科野菜	たかな	20	○ 17.2	135.0	90
	菜花	20	○ 17.2	38.4	30
ごぼう	ごぼう	0.05	0.05	0.2	0
レタス	レタス類	15	○ 9.49	53.8	40
ねぎ	ねぎ	3	3	10.2	7
アスパラガス	アスパラガス	1	1	1.8	1
にんじん	にんじん	0.3	0.3	1.4	1
	にんじんジュース	0.3	○ 0.035	0.2	0
セロリ	セロリ	10	10	53.9	40
トマト	トマト	2	2	19.7	10
ピーマン	ピーマン	3	3	7.2	5
なす	なす	1	1	6.0	4
その他のなす科野菜	とうがらし（生）	5	5	8.1	5
	ししとう	5	5	6.1	4
きゅうり	きゅうり	0.7	0.7	4.2	3
かぼちゃ	かぼちゃ	0.5	0.5	4.8	3
	ズッキーニ	0.5	0.5	3.6	2
すいか	すいか	0.05	0.05	1.7	1
メロン類果実	メロン	0.05	0.05	0.9	1
その他のうり科野菜	とうがん	2	2	34.0	20
	にがうり	2	2	17.4	10
オクラ	オクラ	2	2	2.9	2
しょうが	しょうが	0.05	0.05	0.0	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう（さや）	2	2	2.7	2
	未成熟えんどう（豆）	2	2	2.3	2
未成熟いんげん	未成熟いんげん	3	3	4.1	3
えだまめ	えだまめ	5	5	11.3	8
	ずいき	5	5	50.6	30
	もやし	5	5	11.2	7
	れんこん	5	5	30.3	20
その他の野菜	そら豆（生）	5	5	14.7	10
	みかん	0.2	0.2	1.7	1
	なつみかん	3	3	37.3	20
レモン	レモン	3	3	6.3	4
オレンジ	オレンジ	3	3	25.8	20
	オレンジ果汁	3	○ 1.11	8.1	5
グレープフルーツ	グレープフルーツ	3	3	48.5	30

フルベンジアミドの推定摂取量（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 (%)
その他のかんきつ類果実	きんかん	3	3	7.2	5
	ぼんかん	3	3	31.5	20
	ゆず	3	3	4.4	3
	すだち	3	3	4.7	3
りんご	りんご	1	1	13.6	9
	りんご果汁	1	○ 0.39	4.1	3
日本なし	日本なし	0.8	0.8	11.6	8
西洋なし	西洋なし	0.8	0.8	11.2	7
もも	もも	0.05	0.05	0.6	0
すもも	プルーン	2	2	11.7	8
うめ	うめ	2	2	2.7	2
おうとう	おうとう	2	2	5.0	3
いちご	いちご	2	2	6.7	4
ブルーベリー	ブルーベリー	2	2	2.9	2
ぶどう	ぶどう	2	○ 1.07	14.0	9
かき	かき	0.7	0.7	9.0	6
キウイ	キウイ	0.05	0.05	0.3	0
その他の果実	いちじく	0.1	0.1	0.8	1
ぎんなん	ぎんなん	0.1	○ 0.015	0.0	0
くり	くり	0.1	○ 0.015	0.0	0
アーモンド	アーモンド	0.1	○ 0.015	0.0	0
くるみ	くるみ	0.1	○ 0.015	0.0	0
茶	緑茶類	50	○ 2.09	1.2	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16年	9月	7日	農薬登録申請
平成17年	3月17日		農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（新規：だいず、キャベツ、もも等）
平成17年	3月31日		厚生労働大臣から食品安全委員会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10月	4日		薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成18年10月11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18年10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	2月27日		残留農薬基準告示
平成19年	2月27日		初回農薬登録
平成19年10月19日			農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（適用拡大：なし、おうとう等）
平成19年11月	9日		厚生労働大臣から食品安全委員会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	1月31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	3月	3日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年	3月	4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21年	6月	4日	残留農薬基準告示
平成21年	6月	8日	インポートトレランス設定の申請（とうもろこし、かぼちゃ等）
平成21年	8月21日		農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（適用拡大：ブロッコリー、ばれいしょ等）
平成21年10月27日			厚生労働大臣から食品安全委員会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	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23年	2月	3日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年	2月10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23年	7月19日		残留農薬基準告示
平成23年11月25日			農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（適用拡大：とうもろこし、そば等）

平成23年11月30日	インポートトレランス設定の申請（その他のナッツ類）
平成24年1月19日	厚生労働大臣から食品安全委員会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15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6月21日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成25年6月26日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成26年3月10日	残留農薬基準告示
平成28年4月18日	農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（適用拡大：ごぼう、かぼちゃ等）
平成28年7月11日	厚生労働大臣から食品安全委員会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7月18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11月13日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成29年11月14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)

フルベンジアミド

食品名	残留基準値		
	ppm		
とうもろこし	0.05		
そば	10		
大豆	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)}	1		
えんどう	1		
そら豆	1		
その他の豆類 ^{注2)}	1		
ばれいしょ	0.05	注2)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。	
さといも類(やつがしらを含む。)	0.05		
かんしょ	0.05		
やまいも(長いもをいう。)	0.05		
てんさい	0.05		
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.1	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。	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	10		
かぶ類の根	0.3		
かぶ類の葉	25		
西洋わさび	0.3		
はくさい	5		
キャベツ	4		
芽キャベツ	4		
ケール	20		
こまつな	20		
きょうな	20		
チンゲンサイ	5		
カリフラワー	4		
ブロッコリー	5		
その他のあぶらな科野菜 ^{注3)}	20		
ごぼう	0.05		
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	15		
ねぎ(リーキを含む。)	3		
アスパラガス	1		
にんじん	0.3		注4)「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。
セロリ	10		
トマト	2		
ピーマン	3		
なす	1		
その他のなす科野菜 ^{注4)}	5		
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7	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うり以外のものをいう。	
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.5		
すいか	0.05		
メロン類果実	0.05		
その他のうり科野菜 ^{注5)}	2		
オクラ	2		
しょうが	0.05		
未成熟えんどう	2		
未成熟いんげん	3		
えだまめ	5		

食品名	残留基準値	
	ppm	
その他の野菜 ^{注6)}	5	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、きこの類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
みかん	0.2	注7)「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。
なつみかんの果実全体	3	
レモン	3	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	3	
グレープフルーツ	3	
ライム	3	
その他のかんきつ類果実 ^{注7)}	3	
りんご	1	注8)「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、パンパイア、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。
日本なし	0.8	
西洋なし	0.8	
マルメロ	0.8	
もも	0.05	注9)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。
ネクタリン	2	
あんず(アピコットを含む。)	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	
ブルーベリー	2	
ぶどう	2	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。
かき	0.7	
キウイ	0.05	注11)「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。
その他の果実 ^{注8)}	0.1	
綿実	2	注12)「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。
ぎんなん	0.1	
くり	0.1	
ペカン	0.1	
アーモンド	0.1	
くるみ	0.1	
その他のナッツ類 ^{注9)}	0.1	
茶	50	注13)「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含む。
その他のスパイス ^{注10)}	10	
その他のハーブ ^{注11)}	25	注13)「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含む。
牛の筋肉	2	
豚の筋肉	2	注13)「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含む。
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注12)} の筋肉	2	
牛の脂肪	2	注13)「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含む。
豚の脂肪	2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	2	注13)「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含む。
牛の肝臓	1	
豚の肝臓	1	注13)「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含む。
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	1	
牛の腎臓	1	注13)「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含む。
豚の腎臓	1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	1	注13)「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含む。
牛の食用部分 ^{注13)}	1	
豚の食用部分	1	注13)「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含む。
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	1	
乳	0.1	



府 食 第 4 9 5 号
平成 29 年 7 月 18 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 5 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルベンジアミドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フルベンジアミドの一日摂取許容量を 0.017 mg/kg 体重/日、授乳中の女性に対する急性参照用量を 0.15 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する必要がないと判断した。

別 添

農薬評価書

フルベンジアミド (第5版)

2017年7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.....	6
○ 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.....	13
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（単回経口投与）.....	14
(2) ラット（反復経口投与）.....	18
(3) ラット及びマウス（反復経口投与）.....	20
(4) 泌乳ヤギ.....	20
(5) 産卵鶏.....	21
2. 植物体内運命試験.....	22
(1) りんご.....	22
(2) キャベツ.....	23
(3) トマト.....	24
(4) 水稻.....	25
(5) とうもろこし.....	26
(6) 後作物.....	26
3. 土壌中運命試験.....	27
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	27
(2) 土壌表面光分解試験.....	28
(3) 土壌吸脱着試験.....	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.....	29

6. 作物等残留試験	30
(1) 作物残留試験	30
(2) 後作物残留試験	30
(3) 畜産物残留試験	30
(4) 推定摂取量	31
7. 一般薬理試験	31
8. 急性毒性試験	32
(1) 急性毒性試験	32
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	33
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	33
10. 亜急性毒性試験	33
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	33
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	34
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	35
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	36
(1) 1年間慢性毒性試験 (ラット)	36
(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	37
(3) 2年間発がん性試験 (ラット)	38
(4) 18か月間発がん性試験 (マウス)	39
12. 生殖発生毒性試験	40
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	40
(2) 1世代繁殖試験 (ラット) <追加試験>	42
(3) 発生毒性試験 (ラット)	44
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	45
(5) 発達神経毒性試験 (ラット)	45
13. 遺伝毒性試験	46
14. その他の試験	47
(1) ラットの甲状腺関連ホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素に対する影響	47
(2) <i>In vitro</i> におけるヨードサイロニン脱ヨード酵素 type1 に対する影響	47
(3) 1世代繁殖試験における児動物の眼球の病理組織学的検査	48
(4) 混餌投与による眼発達に対する影響 (マウス)	48
(5) 眼球異常を惹起する暴露時期の検討試験 (ラット)	48
(6) 生後眼球発達における病理組織学的変化に対する影響 (ラット)	50
(7) 眼球異常と血液凝固阻害との関連性 (ラット)	50
(8) 肝ミクロソーム画分による <i>in vitro</i> 代謝試験	53
(9) 28日間免疫毒性試験 (ラット)	53
III. 食品健康影響評価	55

・別紙1：代謝物/分解物略称	63
・別紙2：検査値等略称	64
・別紙3：作物残留試験成績（国内）	66
・別紙4：作物残留試験成績（海外）	75
・別紙5：後作物残留試験成績	80
・別紙6：畜産物残留試験成績	81
・別紙7：推定摂取量	83
・参照	86

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 2005年 3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値設定依頼（新規：だいず、キャベツ等）
- 2005年 3月 31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0331001号）
- 2005年 4月 1日 関係書類の接受（参照1～41）
- 2005年 4月 7日 第89回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2005年 6月 15日 第31回農薬専門調査会
- 2005年 12月 12日 追加資料受理（参照42）
- 2006年 1月 11日 第40回農薬専門調査会
- 2006年 4月 3日 追加資料受理（参照43）
- 2006年 8月 2日 第3回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2006年 8月 28日 第2回農薬専門調査会幹事会
- 2006年 9月 7日 第158回食品安全委員会（報告）
- 2006年 9月 7日 から10月6日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2006年 10月 23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
- 2006年 10月 26日 第165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44）
- 2007年 2月 27日 残留農薬基準告示（参照45）
- 2007年 2月 27日 初回農薬登録

－第2版関係－

- 2007年 10月 19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（なし、おうとう等）
- 2007年 11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1109009号）
- 2007年 11月 12日 関係書類の接受（参照46～48）
- 2007年 11月 15日 第215回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 1月 18日 第34回農薬専門調査会幹事会
- 2008年 1月 29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 1月 31日 第224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49）

－第3版関係－

- 2009年 6月 8日 インポートトレランス設定の要請（とうもろこし、かぼちゃ等）
- 2009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：ブロッコリー、ばれいしょ等）

- 2009年 10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 1027 第4号）、関係書類の接受（参照 50～55）
- 2009年 10月 29日 第307回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 6月 28日 第63回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 7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
- 2010年 7月 22日 第341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 57）
- 2011年 7月 19日 残留農薬基準告示（参照 58）

－第4版関係－

- 2011年 11月 25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：とうもろこし、そば等）
- 2011年 11月 30日 インポートトレランス設定の要請（ナッツ類）
- 2012年 1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 0119 第5号）
- 2012年 1月 23日 関係書類の接受（参照 59～69）
- 2012年 1月 26日 第416回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 9月 27日 第86回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 10月 9日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 10月 15日 第449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 70）
- 2014年 3月 10日 残留農薬基準告示（参照 71）

－第5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設定依頼（適用拡大：ごぼう、かぼちゃ等）
- 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5号）（参照 72）
- 2016年 7月 12日 関係書類の接受（参照 73～74）
- 2016年 7月 19日 第615回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年 11月 8日 追加資料受理（参照 80～81）
- 2016年 11月 9日 第58回農薬専門調査会評価第二部会
- 2016年 12月 5日 第59回農薬専門調査会評価第二部会
- 2017年 3月 23日 追加資料受理（参照 84～86）
- 2017年 4月 10日 第63回農薬専門調査会評価第二部会
- 2017年 5月 19日 第148回農薬専門調査会幹事会
- 2017年 5月 30日 第651回食品安全委員会（報告）

2017年 5月 31日 から6月 29日まで 国民からの意見・情報の募集
 2017年 7月 12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 7月 18日 第658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
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
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 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
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

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

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

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(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
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三
佐々木有

代田真理子
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
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

(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

要 約

ヨウ化フタルアミド基を有する殺虫剤である「フルベンジアミド」(CAS No.272451-65-7)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、動物体内運命試験(ラット及びマウス)、作物残留試験(ごぼう、かぼちゃ等)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、マウス、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(りんご、キャベツ等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代及び1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、フルベンジアミド投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大、肝細胞脂肪化等)、甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)及び眼(眼球腫大等:ラット)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、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、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をフルベンジアミド(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、ラットを用いた2年間発がん性試験の1.70 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0.017 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フルベンジア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として、2世代繁殖試験(ラット)、1世代繁殖試験(ラット)及び発達神経毒性試験(ラット)において、児動物で眼球腫大、虹彩癒着等の眼の異常が認められ、出生後の乳汁を介した暴露により惹起されると考えられることから、食品安全委員会は授乳中の女性を対象として急性参照用量(ARfD)を設定することが妥当と判断した。これらの変化に対する無毒性量のうち最小値は2世代繁殖試験の3.95 mg/kg 体重/日、最小毒性量のうち最小値は発達神経毒性試験の99.5 mg/kg 体重/日であった。一方、1世代繁殖試験において無毒性量15.0 mg/kg 体重/日が得られており、この差は用量設定の違いによるものと考えられた。したがって、食品安全委員会は、ラットを用いた2世代繁殖試験、1世代繁殖試験及び発達神経毒性試験の結果を総合的に評価し、15.0 mg/kg 体重/日を無毒性量とするのが妥当であると判断し、これを根拠として、安全係数100で除した0.15 mg/kg 体重を授乳中の女性に対するARfDと設定した。また、一般の集団に対してはフルベンジアミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、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

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルベンジアミド

英名：flubendiamide (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-ヨード-*N*²(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-*N*{4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル}フタルアミド

英名：3-iodo-*N*²(2-mesyl-1,1-dimethylethyl)-*N*{4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]-*o*-tolyl}phthalamide

CAS (No. 272451-65-7)

和名：*N*²[1,1-ジメチル-2-(メチルスルホニル)エチル]-3-ヨード-*N*²{2-メチル-4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}-1,2-ベンゼンジカルボキサミド

英名：*N*²[1,1-dimethyl-2-(methylsulfonyl)ethyl]-3-iodo-*N*²{2-methyl-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]phenyl}-1,2-benzenedicarboxamide

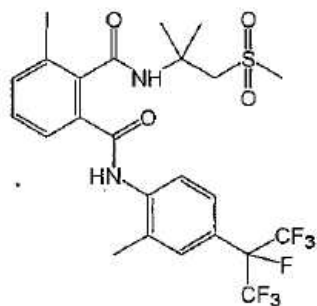
4. 分子式

C₂₃H₂₂F₇IN₂O₄S

5. 分子量

682.39

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルベンジアミドは、1998年に日本農薬株式会社により開発されたヨウ化フタルアミド基を有する殺虫剤である。本剤は、鱗翅目害虫の筋肉細胞小胞体のカルシウムイオンチャンネル（リアノジン受容体）に作用し、体収縮症状をもたらして殺虫活性を示す。

我が国では2007年2月27日に初回農薬登録され、欧州及び米国を始めとする諸外国においても登録されている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ごぼう、かぼちゃ等）がされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、フルベンジアミドのフタル酸環を ^{14}C で標識したもの（以下「[pht- ^{14}C]フルベンジアミド」という。）及びアニリン環を ^{14}C で標識したもの（以下「[ani- ^{14}C]フルベンジアミド」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）からフルベンジアミドの濃度（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（単回経口投与）

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に [pht- ^{14}C]フルベンジアミドを 2 mg/kg 体重（以下 [1. (1) 及び (2)] において「低用量」という。）又は 200 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

フルベンジアミドの吸収は比較的緩やかであった。雌雄間の血漿中濃度を比較すると、雌において若干緩やかな減衰が認められた。また、全血中濃度と血漿中濃度の差は時間が経つにつれて小さくなっていったことから、フルベンジアミドは血球中に若干分布することが考えられた。

雌雄とも高用量群では、低用量群の数倍の C_{\max} が観察されたのみであり、フルベンジアミドの吸収はほとんど飽和しているものと考えられた。（参照 2）

表 1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	2 mg/kg 体重				200 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
性別	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
試料	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
T_{\max} (hr)	12	12	6	6	48	12	6-48	12
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.182	0.233	0.142	0.196	0.5	0.5	0.5	0.4
$T_{1/2}$ (hr)	28.7	12.6	41.1	37.6	NA	NA	NA	NA
AUC (hr · $\mu\text{g/g}$)	5.45	5.58	7.62	9.18	NA	NA	NA	NA

NA : データポイント数不足のため算出せず

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④ b.] における、投与後 48 時間の胆汁及び尿中に排泄された放射能並びに体内に残存した放射能の合計より、消化管からの吸収率は低用量の雄で少なくとも 23.5%、雌で少なくとも 34.1%と推定された。（参照 4）

② 分布

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pht-¹⁴C]フルベンジアミドを低用量若しくは高用量又は[ani-¹⁴C]フルベンジアミドを低用量でそれぞれ単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要組織の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

投与 9 時間後では、吸収部位である消化管（胃、小腸及び大腸）、肝臓、腎臓、副腎、脂肪等に比較的高濃度の分布が認められた。投与 168 時間後では、全ての臓器及び組織中放射能濃度は、定量限界付近にまで減衰しており、フルベンジアミド及びその代謝物に蓄積性がないことが示唆された。（参照 2）

表 2 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	標識体	性別	投与 9 時間後	投与 168 時間後
2 mg/kg 体重	[pht- ¹⁴ C] フルベン ジアミド	雄	肝臓(2.42)、副腎(1.90)、白色脂肪(1.42)、大腸(1.26)、腎臓(1.07)、小腸(0.951)、骨髄(0.679)、心臓(0.676)、唾液腺(0.606)、膵臓(0.603)、肺(0.584)、胃(0.568)、甲状腺(0.566)、脾臓(0.409)、胸腺(0.376)、筋肉(0.319)、下垂体(0.290)、その他(0.28 未満)	肝臓(0.031)、白色脂肪(0.009)、副腎(0.007)、腎臓(0.005)、その他(0.005 未満)
		雌	大腸(0.857)、肝臓(0.657)、白色脂肪(0.536)、副腎(0.463)、小腸(0.227)、胃(0.188)、唾液腺(0.182)、腎臓(0.178)、膵臓(0.159)、骨髄(0.157)、卵巣(0.155)、甲状腺(0.150)、心臓(0.143)、肺(0.136)、子宮(0.123)、脾臓(0.114)、胸腺(0.097)、下垂体(0.090)、膀胱(0.072)、筋肉(0.070)、その他(0.03 未満)	肝臓(0.407)、白色脂肪(0.331)、副腎(0.137)、骨髄(0.105)、小腸(0.067)、卵巣(0.062)、膵臓(0.060)、腎臓(0.059)、唾液腺(0.057)、大腸(0.052)、胃(0.045)、甲状腺(0.038)、肺(0.039)、心臓(0.037)、胸腺(0.033)、子宮(0.033)、脾臓(0.030)、膀胱(0.026)、筋肉(0.023)、下垂体(0.020)、その他(0.01 未満)
	[ani- ¹⁴ C] フルベン ジアミド	雄		肝臓(0.016)、腎臓(0.006)、膀胱(0.006)、白色脂肪(0.006)、その他(0.004 未満)
		雌		肝臓(0.555)、白色脂肪(0.440)、副腎(0.208)、骨髄(0.169)、小腸(0.098)、卵巣(0.089)、膵臓(0.085)、唾液腺(0.083)、甲状腺(0.082)、腎臓(0.074)、大腸(0.066)、胃(0.064)、心臓(0.055)、子宮(0.053)、肺(0.052)、下垂体(0.045)、脾臓(0.045)、胸腺

			(0.044)、膀胱(0.033)、その他(0.02未満)
200 mg/kg 体重	[pht- ¹⁴ C] フルベン ジアミド	雄	大腸(60.2)、胃(28.1)、小腸(7.9)、下垂体(3.1)、白色脂肪(2.6)、副腎(2.4)、肝臓(2.2)、甲状腺(1.4)、腎臓(1.1)、唾液腺(1.1)、骨髄(0.9)、胸腺(0.8)、精巣(0.8)、前立腺(0.8)、心臓(0.7)、肺(0.6)、脾臓(0.6)、膵臓(0.6)、その他(0.6未満)
		雌	大腸(103)、胃(12.5)、白色脂肪(4.8)、小腸(4.2)、肝臓(3.8)、副腎(3.4)、子宮(3.2)、甲状腺(2.5)、唾液腺(2.4)、膵臓(1.5)、骨髄(1.5)、腎臓(1.3)、心臓(1.0)、肺(1.0)、脾臓(1.0)、胸腺(0.9)、卵巣(0.9)、筋肉(0.6)、膀胱(0.5)、その他(0.5未満)

注) 消化管(胃、小腸及び大腸)は内容物を除いて測定
 /: 試料採取せず

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④ a.] で得られた投与後 72 時間(低用量)又は投与後 24 時間(高用量)の尿及び糞、並びに胆汁中排泄試験 [1. (1)④ b.] で得られた投与後 48 時間の胆汁、糞及び消化管内容物を試料とした代謝試験が実施された。

尿、糞、胆汁及び消化管内容物における代謝物は表 3 に示されている。(参照 2、4)

表 3 尿、糞、胆汁及び消化管内容物における代謝物 (%TAR)

投与量	標識体	性別	試料	フルベンジアミド	代謝物
2 mg/kg 体重	[pht- ¹⁴ C] フルベン ジアミド	雄	尿	0.01	E(0.45)、H(0.03)、F(0.01)、その他(0.84)
			糞	15.4	E(37.3)、H(16.4)、F(0.44)、その他(12.7#)
		雌	尿	0.09	E(0.05)、H(0.01)、F(<0.01)、その他(0.08)
			糞	65.8	E(5.43)、H(<0.01)、F(<0.01)、その他(4.74)
	[ani- ¹⁴ C] フルベン ジアミド	雄	尿	0.04	E(0.42)、H(0.05)、F(0.03)、その他(0.78)
			糞	30.4	E(30.8)、H(14.9)、F(0.31)、その他(9.46#)

		雌	尿	0.21	E(0.05)、H(0.01)、F(<0.01)、その他(0.11)
			糞	65.7	E(5.73)、H(0.13)、F(<0.01)、その他(4.13)
		雄	胆汁	—	H(2.28)、G(1.81)、K-Glu(1.44)、E(1.27)、フルベンジアミド-GSH(1.22)、E/I-Glu(0.90)、R(0.33)、フルベンジアミド-Cys-Gly(0.27)、フルベンジアミド-Cys(0.27)、その他(1.26)
			糞	12.0	E(0.60)
			消化管内容物	56.3	E(3.38)、その他(0.12)
		雌	胆汁	—	フルベンジアミド-Cys(1.42)、フルベンジアミド-GSH(0.79)、フルベンジアミド-Cys-Gly(0.51)、G(0.19)、R(0.15)、E/I-Glu(0.11)、E(0.10)
糞	10.7		E(0.09)		
消化管内容物	49.7		E(0.59)		
200 mg/kg 体重	[pht- ¹⁴ C]フルベンジアミド	雄	尿	0.04	E(0.01)、F(<0.01)、H(<0.01)、その他(0.02)
			糞	89.1	F(0.25)、E(0.20)、H(<0.01)、その他(0.27)
		雌	尿	<0.01	E(<0.01)、F(<0.01)、H(<0.01)、その他(0.04)
			糞	97.8	F(0.24)、E(<0.01)、H(<0.01)、その他(0.31)

注) — : 検出されず

: 未同定代謝物の総和 (個々の代謝物は 4%TAR 以下)

Glu : グルクロン酸抱合、GSH : グルタチオン抱合、Cys-Gly : システイニルグリシン抱合

Cys : システイン抱合

代謝物 E の定量値 : 一部代謝物 I を含む、代謝物 F の定量値 : 一部代謝物 G を含む、

代謝物 G の定量値 : 一部代謝物 F を含む

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pht-¹⁴C]フルベンジアミドを低用量若しくは高用量又は [ani-¹⁴C]フルベンジアミドを低用量でそれぞれ単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 24、72 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

雌雄ともにほとんどが糞中排泄であった。(参照 2)

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pht- ¹⁴ C]フルベンジアミド								[ani- ¹⁴ C]フルベンジアミド			
	2 mg/kg 体重				200 mg/kg 体重				2 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	1.3	77.0	0.2	58.2	0.1	89.9	0.1	98.5	1.2	79.0	0.3	54.5
投与後 72 時間	1.6	94.8	0.3	81.0	0.1	93.5	0.1	99.3	1.5	92.6	0.5	79.6
投与後 168 時間	1.8	96.2	0.6	91.4	0.5	93.6	0.6	99.6	1.7	93.6	1.1	91.5

注) 投与後 168 時間の尿はケージ洗浄液を含む。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (雄 3 匹、雌 6 匹) に [pht-¹⁴C]フルベンジアミドを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。(参照 4)

表 5 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	2 mg/kg 体重	
性別	雄	雌
胆汁	11.1	3.3
尿	0.8	0.2
糞	12.8	11.0
肝臓	3.28	5.50
消化管	2.49	2.42
カーカス ¹	5.92	22.8

注) 消化管内容物に雄で 60.4%TAR、雌で 50.6%TAR の放射能が認められた。

(2) ラット (反復経口投与)

① 血中濃度推移

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pht-¹⁴C]フルベンジアミドを低用量で 14 日間反復経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血中濃度の消失推移は単回経口投与における場合と同様であったが、雌では雄に比べ放射能濃度の消失が遅い傾向が認められた。(参照 3)

② 分布

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pht-¹⁴C]フルベンジアミドを低用量で 14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

最終投与 168 時間後における主要組織の残留放射能濃度は表 6 に示されている。フルベンジアミド又はその代謝物が残留する臓器及び組織は認められず、反復投与においても、フルベンジアミド及び代謝物には蓄積性がないことが示された。(参照 3)

表 6 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	標識体	性別	最終投与 168 時間後
2 mg/kg 体重	[pht- ¹⁴ C] フルベン ジアミド	雄	下垂体(0.189)、白色脂肪(0.048)、肝臓(0.038)、甲状腺(0.031)、前立腺(0.021)、副腎(0.018)、腎臓(0.017)、脾臓(0.012)、肺(0.011)、その他(0.009 以下)
		雌	白色脂肪(1.71)、肝臓(1.64)、副腎(0.603)、骨髄(0.457)、小腸(0.317)、膵臓(0.273)、腎臓(0.248)、唾液腺(0.241)、卵巣(0.230)、胃(0.215)、大腸(0.211)、甲状腺(0.198)、肺(0.194)、心臓(0.188)、胸腺(0.152)、脾臓(0.151)、骨(0.107)、子宮(0.105)、膀胱(0.100)、下垂体(0.098)、筋肉(0.082)、血漿(0.034)、その他(0.028 以下)

注) 消化管 (胃、小腸及び大腸) は内容物を除いて測定

③ 代謝

[pht-¹⁴C]フルベンジアミドを用いた尿及び糞中排泄試験 [1. (2)④ a.] で得られた最終投与後 72 時間の尿及び糞を試料とした代謝試験が実施された。

糞中においては未変化のフルベンジアミドが 82.2%**TAR**~91.3%**TAR** を占め、ほかに代謝物 E が 2.2%**TAR**~7.2%**TAR**、H が<0.01%**TAR**~2.8%**TAR** 認められた。そのほかに未同定代謝物が検出されたが、1%**TAR** 未満と微量であった。尿中には 0.2%**TAR**~0.5%**TAR** しか排泄されず、未変化のフルベンジアミド及び代謝物 E が検出された。

最終投与 24 時間後の脂肪中未変化体及び代謝物の分析が実施された結果、フルベンジアミドが雌で 94.9%**TRR**、雄で 52.5%**TRR** 並びに代謝物 E (I 含む)、F 及び P がそれぞれ最大で 13.3%**TRR**、14.4%**TRR** 及び 3.3%**TRR** 認められた。(参照 3、73、77、80)

ラットにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は、トルイジン環 2 位メチル基の酸化による代謝物 E の生成及びチオアルキルアミン部分のメチル基の酸化による代謝物 I の生成であると推定された。これらの代謝物はさらにグルクロン酸抱合を受けた。また、フルベンジアミドのグルタチオン抱合もみられた。脂肪においては、アミド結合の開裂及び閉環によるフタルイミド誘導体 (代謝物 P) が認められた。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pht-¹⁴C]フルベンジアミドを低用量で 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。

最終投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

雌雄ともにほとんどが糞中に排泄された。（参照 3）

表 7 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	2 mg/kg 体重			
	雄		雌	
性別				
試料	尿	糞	尿	糞
最終投与後 24 時間	0.48	102	0.20	101
最終投与後 168 時間	0.57	103	0.31	104

注) 最終投与後 168 時間の尿はケージ洗浄液を含む。

(3) ラット及びマウス（反復経口投与）

Fischer ラット及び ICR マウス（一群雌雄各 3~4 匹）にフルベンジアミドを 200 mg/kg 体重で 1、7 及び 14 日間反復経口投与し、それぞれ投与 24 時間後にと殺し、血漿、肝臓及び脂肪を採取して、各試料中におけるフルベンジアミド及び代謝物 P の濃度が測定された。

血漿及び組織中フルベンジアミド及び代謝物 P の濃度は表 8 に示されている。（参照 73、77、81）

表 8 血漿及び組織中フルベンジアミド及び代謝物 P の濃度 (µg/ml 又は µg/g)

動物種		ラット						マウス						
		雄			雌			雄			雌			
性別														
試料		血漿	肝臓	脂肪	血漿	肝臓	脂肪	血漿	肝臓	脂肪	血漿	肝臓	脂肪	
フルベン ジアミド	投与 期間 (日)	1	0.1	1.8	7.9	0.9	19.0	46.5	0.2	2.8	8.2	0.1	1.9	1.9
		7	0.1	1.3	8.9	1.2	26.7	68.0	0.1	2.3	3.4	0.1	2.4	1.9
		14	<0.1	0.7	5.4	1.4	27.4	64.7	0.2	3.5	4.8	0.1	3.3	3.1
代謝物 P	投与 期間 (日)	1	<0.1	<1.0	<1.0	<0.1	<0.1	<1.0	<0.1	<1.0	<1.0	<0.1	<1.0	<1.0
		7	<0.1	<1.0	2.9	<0.1	<0.1	2.9	0.2	<1.0	<1.0	<0.1	<1.0	<1.0
		14	<0.1	<1.0	2.8	<0.1	<0.1	3.7	<0.1	<1.0	<1.0	<0.1	<1.0	<1.0

(4) 泌乳ヤギ

泌乳ヤギ（系統不明、一群 1 頭）に[pht-¹⁴C]フルベンジアミドを 4.83 mg/kg 体重/日（176 mg/kg 飼料相当）又は[ani-¹⁴C]フルベンジアミドを 5 mg/kg 体重/日（370 mg/kg 飼料相当）の用量でそれぞれ 1 日 1 回、4 日間経口投与した。乳汁は毎回投与直前の朝に、尿及び糞は 24 時間間隔で採取し、肝臓、胆嚢、腎臓、

筋肉及び脂肪を最終投与後のと殺時（初回投与から 77 時間後）に採取して、動物体内運命試験が実施された。

[pht-¹⁴C]フルベンジアミド投与群において、と殺時までに臓器・組織、乳汁、尿及び糞中に 53.7%TAR が回収された。そのうち大部分 (44.2%TAR) の放射能は糞中に認められ、ほかに臓器・組織に 8.7%TAR、乳汁中に 0.5%TAR が認められた。残留放射能濃度は脂肪 (9.9 µg/g) 及び肝臓 (10.1 µg/g) で高く、次いで腎臓に 2.4 µg/g、筋肉に 0.83 µg/g 及び乳汁に 0.70 µg/g 認められた。残留放射能の成分として、未変化のフルベンジアミドが 78.3%TRR~90.6%TRR を占めた。代謝物 P が乳汁及び各組織中に検出され、残留放射能濃度は脂肪 (1.0 µg/g : 11%TRR) 及び肝臓 (0.24 µg/g : 2.4%TRR) で高かった。肝臓中には、ほかに 5%TRR 未満の 6 種類の代謝物が検出された。

[ani-¹⁴C]フルベンジアミド投与群では、と殺時までに 25%TAR が排泄され、そのうち 24%TAR は糞中へ排泄された。乳汁中には 0.4%TAR、組織中には 15%TAR の放射能が認められた。残留放射能濃度は、脂肪 (21 µg/g) で最も高く、次いで肝臓に 13.5 µg/g、腎臓に 4.4 µg/g、筋肉に 1.5 µg/g 及び乳汁に 1.5 µg/g 認められた。残留放射能の成分として、未変化のフルベンジアミドが 72%TRR ~93%TRR を占めた。主要代謝物は P であり、乳汁に 17%TRR (0.24 µg/g)、脂肪に 24%TRR (5 µg/g) 及び筋肉に 8.4%TRR (0.13 µg/g) 認められた。ほかに検出された代謝物はいずれも 6%TRR 未満であった。(参照 73、75、76)

(5) 産卵鶏

産卵鶏（系統不明、一群 6 羽）に [pht-¹⁴C]フルベンジアミドを 1.0 mg/kg 体重/日 (17.0 mg/kg 飼料相当) 又は [ani-¹⁴C]フルベンジアミドを 0.71 mg/kg 体重/日 (8.86 mg/kg 飼料相当) の用量でそれぞれ 14 日間経口投与し、卵及び排泄物は投与期間中 1 日 1 回採取し、肝臓、胆嚢、腎臓、筋肉、皮膚、脂肪及び卵を最終投与 24 時間後のと殺時に採取して、動物体内運命試験が実施された。

[pht-¹⁴C]フルベンジアミド及び [ani-¹⁴C]フルベンジアミド投与群の臓器・組織、卵及び排泄物中から、それぞれ約 91%TAR 及び 98%TAR が回収された。大部分の放射能は排泄物中に認められ (62%TAR~66%TAR)、組織に 24.4%TAR、卵に 5.1%TAR~7.7%TAR 認められた。残留放射能濃度は、脂肪 (12.2~18 µg/g) で最も高く、次いで肝臓 (3.0~4.0 µg/g) 及び筋肉 (2.6~2.9 µg/g) の順であった。卵中放射能濃度は、投与開始から 4 日間は 0.15~0.33 µg/g、その後投与終了時まで 2.6~2.9 µg/g 認められた。

残留放射能の成分として、未変化のフルベンジアミドが卵で 92%TRR~93%TRR、筋肉で 95%TRR、脂肪で 97%TRR~98%TRR、肝臓で 82%TRR を占めた。代謝物 E が卵及び組織中に認められたが、10%TRR 未満であった。また、代謝物 P が [pht-¹⁴C]フルベンジアミド投与後の卵及び組織中に痕跡程度検出され、[ani-¹⁴C]フルベンジアミド投与後の脂肪中に 1.6%TRR (0.20 µg/g) 認めら

れた。(参照 73、75、76)

泌乳ヤギ及び産卵鶏における主要代謝経路は、メチル基の一連の酸化反応による水酸化体及びカルボン酸体の生成とそれに続くグルクロン酸抱合体の生成であり、また、アミド結合の開裂及び閉環によるフタルイミド誘導体(代謝物 P)の生成も主に泌乳ヤギでみられた。

2. 植物体内運命試験

(1) りんご

りんご(品種:ふじ)に[pht-¹⁴C]フルベンジアミド又は[ani-¹⁴C]フルベンジアミドを 200 g ai/ha で散布し、散布 0、7、14、28 及び 56 日後(成熟期)に採取された果実及び葉を試料とした植物体内運命試験が実施された。

りんご試料中放射能濃度は表 9 に示されている。

総残留放射能濃度は、果実及び葉のいずれも処理当日に最高値を示し、その後は経時的に漸減した。

果実では、未変化のフルベンジアミド及び代謝物 B のほか、未同定代謝物が処理直後に 6.3%TRR 未満(0.002 mg/kg 未満)、処理 56 日後に 18.2%TRR 未満(0.002 mg/kg 未満)検出された。

葉では、未変化のフルベンジアミド並びに代謝物 B、C、E、H、P 及び Q のほか、未同定代謝物が処理直後で 0.5%TRR~3.1%TRR(0.024~0.139 mg/kg)、処理 56 日後で 1.6%TRR~13.0%TRR(0.021~0.188 mg/kg)検出された。(参照 5)

表9 りんご試料中放射能濃度

標識体	[pht- ¹⁴ C]フルベンジアミド							
試料	果実				葉			
処理後日数	0日		56日		0日		56日	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	0.016	100	0.011	100	4.51	100	1.44
フルベンジアミド	93.8	0.015	54.5	0.006	106	4.76	52.9	0.763
B	-	-	<18.2	<0.002	0.8	0.035	7.2	0.104
C	-	-	-	-	-	-	0.7	0.010
E	-	-	-	-	0.1	0.004	2.1	0.031
H	-	-	-	-	0.4	0.017	3.5	0.050
P	-	-	-	-	0.2	0.011	-	-
Q	-	-	-	-	-	-	2.1	0.030
標識体	[ani- ¹⁴ C]フルベンジアミド							
試料	果実				葉			
処理後日数	0日		56日		0日		56日	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	0.043	100	0.010	100	4.45	100	1.64
フルベンジアミド	81.4	0.035	50.0	0.005	104	4.61	62.4	1.03
B	<4.7	<0.002	<10.0	<0.001	1.5	0.069	6.9	0.114
C	-	-	-	-	-	-	4.4	0.072
E	-	-	-	-	0.3	0.013	2.6	0.043
H	-	-	-	-	0.3	0.013	3.3	0.054
P	-	-	-	-	2.3	0.103	-	-

- : 検出限界以下

(2) キャベツ

キャベツ（品種：YR-晴徳）に[pht-¹⁴C]フルベンジアミド又は[ani-¹⁴C]フルベンジアミドを1個体当たり0.3 mgで葉面全体に塗布処理し、処理21及び42日後（成熟期）に植物体を結球部、外葉部及び根部の部位ごとに分割して採取された試料を用いた植物体内運命試験が実施された。

処理21及び42日後ともに、処理放射能のほとんど（101%TRR～108%TRR）は外葉部で検出され、表面洗浄画分に77.5%TRR以上が検出された。

キャベツ外葉部における放射能濃度は表10に示されている。

外葉部では、未変化のフルベンジアミド並びに代謝物B、C、E及びHのほか、未同定代謝物が0.2%TRR以下（0.012 mg/kg以下）検出された。

結球中の放射能濃度は低く、0.001 mg/kg以下であった。（参照6）

表 10 キャベツ外葉部における放射能濃度

試料	[pht- ¹⁴ C]フルベンジアミド				[ani- ¹⁴ C]フルベンジアミド			
	21 日		42 日		21 日		42 日	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	0.59	100	0.59	100	0.70	100	0.61
フルベンジアミド	90.2	0.53	90.2	0.54	90.7	0.64	89.3	0.54
B	1.3	0.008	1.5	0.009	1.3	0.009	1.5	0.009
C	0.7	0.004	1.3	0.008	1.0	0.007	1.5	0.009
E	0.3	0.002	0.5	0.003	0.4	0.003	0.7	0.005
H	0.1	0.001	0.3	0.002	0.2	0.002	0.5	0.003

(3) トマト

ミニトマト（品種：千果）に、[pht-¹⁴C]フルベンジアミド又は[ani-¹⁴C]フルベンジアミドを果実に1枝当たり0.125 mg、葉に1枝当たり0.80 mgで塗布処理し、処理0、7、14及び28日後に採取された処理部位の果実及び葉、処理28日後ではその他の部位全体（根部を含む。）を試料として採取し、植物体内運命試験が実施された。

放射能は、果実では処理直後の99.1%TRR～99.3%TRR（3.24～3.38 mg/kg）から処理28日後の65.9%TRR～68.7%TRR（1.32～1.49 mg/kg）と緩やかに減少した。葉では、いずれの時期においても89.9%TRR～106%TRR（14.9～45.4 mg/kg）とほぼ定量的に回収された。処理28日後におけるその他の部位全体への分布は、1.1%TRR²と僅かであった。果実及び葉とも、表面洗浄液に94.4%TRR以上が検出された。

トマト果実及び葉における放射能濃度は表11に示されている。

果実では、処理直後に未変化のフルベンジアミド及び代謝物Cが検出されたほか、未同定代謝物が総和で0.43%TRR～0.46%TRR（0.0146～0.0150 mg/kg）検出された。[pht-¹⁴C]フルベンジアミド処理区では更に代謝物Bが検出された。処理28日後には、未変化のフルベンジアミド並びに代謝物B、C、E及びHが検出されたほか、未同定代謝物が合計で2.3%TRR（0.0306～0.0336 mg/kg）検出された。

葉では、処理直後に未変化のフルベンジアミドが検出されたほか、未同定代謝物が0.83%TRR～0.84%TRR（0.365～0.381 mg/kg）検出された。[pht-¹⁴C]フルベンジアミド処理区ではさらに代謝物B及びCが検出された。処理28日後では、未変化のフルベンジアミド並びに代謝物B、C、E、H及びNが検出された。（参照7）

² その他の部位における放射能量は、果実及び葉への処理放射能量の合計に対する割合。

表 11 トマト試料中放射能濃度

標識体	[pht- ¹⁴ C]フルベンジアミド							
試料	果実				葉			
処理後日数	0日		28日		0日		28日	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	3.24	100	1.32	100	44.1	100	16.5
フルベンジアミド	99.5	3.22	96.2	1.27	99.1	43.7	90.9	15.0
B	0.05	0.0016	0.50	0.0066	0.04	0.0165	0.53	0.087
C	0.04	0.0013	0.23	0.003	0.05	0.0022	0.24	0.039
E	-	-	0.38	0.005	-	-	0.40	0.066
H	-	-	0.26	0.0034	-	-	0.33	0.055
N	-	-	0.07	0.0009	-	-	0.10	0.017
標識体	[ani- ¹⁴ C]フルベンジアミド							
試料	果実				葉			
処理後日数	0日		28日		0日		28日	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	3.38	100	1.49	100	45.4	100	14.9
フルベンジアミド	99.5	3.36	96.6	1.43	99.1	45.0	95.2	14.2
B	-	-	0.32	0.0048	-	-	0.36	0.054
C	0.04	0.0012	0.18	0.0027	-	-	0.20	0.030
E	-	-	0.32	0.0048	-	-	0.32	0.0478
H	-	-	0.29	0.0043	-	-	0.36	0.053

- : 検出限界以下

(4) 水稻

出穂直前の水稻（品種：日本晴）に[pht-¹⁴C]フルベンジアミドを 100 g ai/ha で散布し、処理直後、4 及び 9 週後（成熟期）に種子、茎葉及び根部試料を採取して植物体内運命試験が実施された。また、9 週後の試料として、一旦地上部を自然乾燥させたのち採取された試料も用いられた。

水稻試料中放射能濃度は表 12 に示されている。

残留放射能の大部分は茎葉部に認められ、種子（粃）及び根部の放射能残留は、それぞれ 0.053%TRR 及び 0.008%TRR と低レベルであった。また、成熟粃を玄米及び粃殻に分画した場合、玄米への放射能の移行はさらに低かった（0.001%TRR）。茎葉部の放射能は、表面洗浄液に 69.2%TRR 以上が検出された。

代謝物分析の結果、試料採取時期及び部位を問わず、88.8%TRR 以上が未変化のフルベンジアミドであり、代謝物 B、C、E 及び H が僅かに検出されたが、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 61）

表 12 水稻試料中放射能濃度

採取時期	処理直後		4 週		9 週		9 週 (乾燥後)			
	茎葉部		茎葉部		茎葉部		茎葉部		籾殻	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	2.12	100	0.623	100	1.41	100	3.04	100	0.052
フルベンジアミド	100	2.12	95.7	0.596	95.4	1.34	92.9	2.82	88.8	0.046
B	-	-	3.1	0.019	2.9	0.041	4.1	0.126	4.0	0.002
C	-	-	0.3	0.002	0.5	0.007	0.5	0.014	-	-
E	-	-	0.1	0.001	0.3	0.004	0.5	0.014	-	-
H	-	-	-	-	0.1	0.001	0.1	0.004	-	-

- : 検出限界以下

(5) とうもろこし

とうもろこし (品種: 不明) の雄穂抽出期 (BBCH59) に [pht-¹⁴C]フルベンジアミド又は [ani-¹⁴C]フルベンジアミドを 1 個体当たり 14.7 mg で 7 日間隔で 4 回葉面全体に塗布処理し、最終処理 1 日 (BBCH73-75/乳熟期) 及び 22 日 (BBCH97/成熟期) 後に雌穂及び茎葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

とうもろこし試料中放射能濃度は表 13 に示されている。

いずれの標識体を処理した場合においても、茎葉部で顕著な残留放射能が検出されたが、スイートコーンあるいは完熟種子における放射能は低値 (スイートコーン: 0.001~0.010 mg/kg、完熟種子: 0.003~0.016 mg/kg) であった。

茎葉部のアセトニトリル/水抽出画分における代謝物分析の結果、採取時期及び標識位置にかかわらず 68%TRR 以上が未変化のフルベンジアミドであり、10%TRR を超える代謝物として B が検出された。(参照 62)

表 13 とうもろこし茎葉部中放射能濃度

標識体	[pht- ¹⁴ C]フルベンジアミド				[ani- ¹⁴ C]フルベンジアミド			
	1 日		22 日		1 日		22 日	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	0.288	100	0.476	100	0.599	100	0.379
フルベンジアミド	74	0.212	68	0.324	86	0.513	81	0.308
B	18	0.050	8	0.036	5	0.029	9	0.037

(6) 後作物

土壌に [pht-¹⁴C]フルベンジアミド又は [ani-¹⁴C]フルベンジアミドを 440 g

ai/ha の用量で散布処理し、29、135 及び 274 日後に、それぞれ春小麦、ふだんそう及びかぶを作付けして植物体内運命試験が実施された。

[pht-¹⁴C]フルベンジアミド処理後、残留放射能濃度は 1 作目の小麦(わら:0.07 mg/kg) で最も高く、3 作目で 0.05 mg/kg に低下した。小麦(青刈り)は 0.013 から 0.016 mg/kg に増加し、小麦(穀粒)はほぼ一定であった(0.003 mg/kg)。ふだんそうは、0.022 から 0.015 mg/kg に低下した。かぶでは、葉部及び根部は 1 作目でそれぞれ 0.011 及び 0.006 mg/kg であり、その後はほぼ一定の濃度であった(葉部:0.005~0.006 mg/kg、根部:0.002 mg/kg)。

[ani-¹⁴C]フルベンジアミド処理後、残留放射能濃度は 1 作目の小麦(わら:0.137 mg/kg) で最も高く、2 及び 3 作目ではそれぞれ 0.068 及び 0.039 mg/kg に低下した。小麦(干し草)では 1 作目の 0.045 mg/kg から 3 作目で 0.021 mg/kg に低下した。小麦(青刈り)及びふだんそうは作付け期間中 0.009~0.019 mg/kg であり、小麦(穀粒)、かぶ(葉部)及びかぶ(根部)は 0.006 mg/kg 以下であった。

各試料中放射能の主要成分は、小麦(穀粒)を除き未変化のフルベンジアミドであり(22%TRR~88%TRR)、小麦(わら)で最大 0.10 mg/kg、可食部においてはふだんそうで最大 0.015 mg/kg 認められた。小麦(穀粒)では 1 作目で 4%TRR~8%TRR(0.001 mg/kg 未満)が未変化のフルベンジアミドであり、その後は 0.5%TRR に低下した。

主要代謝物として、B がふだんそうの 2 作目で 8.0%TRR(0.002 mg/kg)、代謝物 U が小麦(干し草)、小麦(わら)、ふだんそう及びかぶ(葉部)の 2 又は 3 作目で 12.7%TRR~20.7%TRR(0.001~0.01 mg/kg)認められた。ほかに、代謝物 E 及び H が最大で 1.2%TRR 及び 1.4%TRR(いずれも 0.001 mg/kg)認められた。(参照 73、75、76)

植物体内におけるフルベンジアミドの主要代謝経路は、光分解によりヨウ素原子が脱離した代謝物 B 及び C の生成、トルイジン環メチル基の酸化による代謝物 E 及び H の生成と考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[pht-¹⁴C]フルベンジアミド又は[ani-¹⁴C]フルベンジアミドを埴壤土(高知)に約 0.4 mg/kg 乾土となるように添加後、25℃の暗条件下で 180 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。

未変化のフルベンジアミドは、処理 56 日後で 98.9%TAR~100%TAR、試験終了時(処理 180 日後)で 98.0%TAR~99.0%TAR 検出された。微量ではあるが、分解物 B、E 及び H が試験終了時にそれぞれ 0.2%TAR、0.2%TAR~0.4%TAR 及び 0.4%TAR~0.7%TAR 検出された。

フルベンジアミドの分解は極めて緩やかであり、推定半減期は 180 日以上であった。(参照 8)

(2) 土壌表面光分解試験

[pht-¹⁴C]フルベンジアミド又は[ani-¹⁴C]フルベンジアミドを砂土(米国カリフォルニア州)で調製した厚さ 1~2 mm の土壌薄層に、1.3 µg/g 乾土となるように添加後、20°C±1°C でキセノンアークランプ(光強度: 583 W/m²、波長: 300~800 nm)を 11 日間連続照射して土壌表面光分解試験が実施された。

光照射区において、フルベンジアミドは経時的に減少し、処理 11 日後には 47.9% TAR~49.7% TAR になった。また、分解物 B 及び M がそれぞれ 15.5% TAR~17.6% TAR 及び 1.5% TAR~8.2% TAR 検出された。暗所対照区では、処理 11 日後においてもフルベンジアミドはほとんど分解されず、92.6% TAR~99.9% TAR が残存していた。

フルベンジアミドの推定半減期は、本試験条件下では 11.0~11.4 日、米国における太陽光下では 33.6~34.9 日と換算³された。

土壌表面において、フルベンジアミドは速やかに分解物 B へ分解されることが示された。また、分解物 B も土壌中では安定ではなく、分解物 M を経由し速やかに CO₂ 及び未抽出残渣にまで分解されることが示された。(参照 9)

(3) 土壌吸脱着試験

4 種類の国内土壌[軽埴土(高知)、壤土(北海道)、軽埴土(和歌山)及び砂土(宮崎)]を用いた土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 26.9~54.6 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 1,550~3,660 であった。また、脱着係数 K_{des} は 36.2~52.1 であった。

フルベンジアミドは、土壌において僅かな移行性があると考えられた。(参照 10)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[pht-¹⁴C]フルベンジアミド又は[ani-¹⁴C]フルベンジアミドを pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 5 (酢酸緩衝液、25°C 試験区のみ)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 12.1 µg/L となるように加えた後、25°C で 30 日間又は 50°C で 5 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

各処理区において、未変化のフルベンジアミドは 90.5% TAR~101% TAR 回収された。フルベンジアミドは、本試験条件下で加水分解に対し安定であった。(参

³ 米国の隣接する 48 州の年間平均の太陽光強度 190 W/m² を基準として換算した。

照 11)

(2) 水中光分解試験

[pht-¹⁴C]フルベンジアミド又は[ani-¹⁴C]フルベンジアミドを蒸留水 (pH 6.0～6.2)、自然水 (地下水 (大阪)、pH 7.4) 及び光増感剤として 1%アセトンを含む蒸留水 (いずれの試験水も滅菌後に使用) に 12.5 µg/L となるように加えた後、25°Cでキセノンアークランプ (光強度: 623～640 W/m²、波長: 280～800 nm) を 7 日間連続照射して、水中光分解試験が実施された。

フルベンジアミドは光照射により速やかに分解され、処理 7 日後に検出されたのは 31.3% TAR～46.7% TAR であった。

光分解物としては B、C 及び D が同定され、処理 7 日後にはそれぞれ 10.1% TAR～31.9% TAR、0.6% TAR～2.2% TAR 及び 0.2% TAR～11.6% TAR 検出された。

各水中の光照射区において、初期の主要分解物は B 及び C であり、C は後期に D へと分解されるものと推定された。暗所対照区においては、顕著な分解物は検出されなかった。

自然水中では、蒸留水中に比べ、フルベンジアミドの若干速やかな減衰が認められた。

フルベンジアミドの推定半減期は光照射区において 4.3～6.5 日であり、北緯 35 度 (東京) 春の自然太陽光下では 25.2～32.5 日と推定された。(参照 12)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土 (熊本) 及び沖積土・埴壤土 (高知) を用いて、フルベンジアミド並びに分解物 B、C 及び D (D の分析はほ場のみ) 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 14 に示されている。(参照 13)

表 14 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期	
			フルベンジアミド	フルベンジアミド+分解物
容器内試験	0.4 mg/kg	火山灰土・軽埴土	1 年以上	1 年以上
		沖積土・埴壤土	1 年以上	1 年以上
ほ場試験	300 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	247 日	250 日
		沖積土・埴壤土	34 日	34 日

※容器内試験で純品、ほ場試験で顆粒水和剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

野菜、果実、豆類、茶等を用いて、フルベンジアミド並びに代謝物 B 及び C (C の分析は国内のみ) を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

国内での試験結果については別紙 3 に、海外での試験結果については別紙 4 に示されている。

国内で栽培されている農産物におけるフルベンジアミドの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫した茶 (荒茶) の 34.9 mg/kg であった。代謝物 B の最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したリーフレタスの 0.20 mg/kg であったが、ほとんどの試料では定量限界未満であった。代謝物 C は全てが定量限界未満であった。

海外で栽培されている農産物におけるフルベンジアミドの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したほうれんそうの 6.72 mg/kg であった。代謝物 B の最大残留値は、最終散布 3 及び 7 日後に収穫したマスタードグリーン の 0.04 mg/kg であったが、ほとんどの試料では定量限界未満であった。(参照 14、15、48、52、63、64、73、74)

(2) 後作物残留試験

フルベンジアミドを 600 g ai/ha で 3 回散布して栽培したキャベツの後作物となるレタス及びだいこん (葉、根部) を用いて、フルベンジアミド並びに代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

結果は別紙 5 に示されており、いずれの作物でもフルベンジアミド並びに代謝物 B 及び C は定量限界未満であった。(参照 16)

(3) 畜産物残留試験

①産卵鶏

産卵鶏 (系統不明、一群 12 羽) にフルベンジアミドを 0.02、0.10 及び 0.50 mg/kg 飼料相当で 28 日間混餌投与し、フルベンジアミド及び代謝物 P を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。投与期間中卵は毎日採取し、最終投与 1 日後にと殺して、肝臓、脂肪、筋肉及び皮膚を採取して分析試料とした。また、別に 0.50 mg/kg 飼料相当で 28 日間混餌投与の 2 群が設定され、投与終了 14 日後までの回復試験が実施された。

結果は別紙 6 に示されている。

卵におけるフルベンジアミドの最大残留値は 0.06 µg/g であり、代謝物 P は検出されなかった (検出限界: 0.003 µg/g)。組織中におけるフルベンジアミド及び代謝物 P の最大残留値は脂肪で認められ、それぞれ 0.29 及び 0.02 µg/g であった。

最終投与 14 日後の回復期間終了後、卵中にはフルベンジアミドは検出されず、脂肪組織中では 0.01 µg/g (3 例中 1 例) に低下した。(参照 73、75、76)

②泌乳牛

泌乳牛（品種：ホルスタイン種、一群 3 頭）にフルベンジアミドを 2.5、7.5、30 及び 50 mg/kg 飼料相当の用量で 29 日間カプセル経口投与し、フルベンジアミド及び代謝物 P を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。投与期間中乳汁は 1 日 2 回採取し、最終投与後にと殺して肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して分析試料とした。また、別に 50 mg/kg 飼料相当投与群の 2 頭が設定され、29 日間反復投与終了後 21 日までの回復試験が実施された。

結果は別紙 6 に示されている。

乳汁におけるフルベンジアミド及び代謝物 P の最大残留値はそれぞれ 0.16 及び 0.01 µg/g であった。組織中におけるフルベンジアミド及び代謝物 P の最大残留値は脂肪で認められ、それぞれ 1.2 及び 0.27 µg/g であった。

最終投与 21 日後に乳汁中のフルベンジアミドは 0.02 µg/g に、組織中では最終投与後の濃度の 23%～32%に低下した。（参照 73、75、76）

（4）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験及び別紙 6 の畜産物残留試験の分析値を用いて、フルベンジア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 15 に示されている。（別紙 7 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フルベンジア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。また、畜産物における推定摂取量の算定には各試料の最大値を用いた。

表 15 食品中より摂取されるフルベンジアミドの推定摂取量

	国民平均 (体重:55.1kg)	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)	559	240	512	670

注) 畜産物における推定摂取量については、農薬登録の使用条件の範囲内での計算が困難であることから、試験結果のうち最大残留値を用いたため、農産物に比べて過大評価となっている可能性がある。

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 16 に示されている。（参照 17）

表 16 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)	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 3	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響なし
	一般状態 (FOB)	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響なし
	睡眠時間	ICR マウス	雄 8	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響なし
循環 器系	血圧・ 心拍数	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響なし
消化 器系	小腸 輸送能	ICR マウス	雄 8	0、200、600、 2,000	600	2,000	炭末輸送能の抑制が 認められた
腎 臓	腎機能	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響なし
血 液	溶血と凝固	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響なし

*: いずれの試験においてもフルベンジアミド原体を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁した検体を経口投与した。

—: 最小作用量は求められなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フルベンジアミドの急性毒性試験が実施された。

結果は表 17 に示されている。なお、急性吸入毒性試験では 0.07 mg/L が暴露可能な最高濃度であった。(参照 18~20)

表 17 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
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>0.07	>0.07	

フルベンジアミドの代謝物 B 及び C の急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 18 に示されている。代謝物 C において、投与 30 分後から軟便及び肛門周囲の被毛汚染がみられたが、投与 1 日後には消失した。（参照 21、22）

表 18 急性経口毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
B	SD ラット 雌 6 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
C	SD ラット 雌 6 匹	>2,000	>2,000	軟便及び肛門周囲の被毛汚染 死亡例なし

（2）急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、200、700 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、いずれの投与群でも検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 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 65）

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（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。皮膚刺激性は認められなかったが、軽度の眼刺激性が認められた。（参照 23、24）

Hartley モルモット（雌）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は認められなかった。（参照 25）

10. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、50、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	50 ppm	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.15	2.85	11.4	116	1,190
	雌	1.30	3.29	13.1	128	1,320

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

20,000 ppm 投与群の雌で散見された立ち上がり姿勢スコアの増加は、慢性毒性試験においてもほぼ同時期に観察されており、投与との関連は否定できないと判断したが、他の検査項目の変化を伴わないこの所見単独での軽微かつ一時的な変化について毒性学的意義を認めることは難しいと考えられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で PLT 増加が、200 ppm 以上投与群の雌で小葉周辺性肝細胞脂肪化等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (11.4 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (3.29 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 26)

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • MCV 減少 • TP 及び Alb 増加 • 肝絶対及び比重量⁴増加 	<ul style="list-style-type: none"> • MCH 減少 • TP 及び Alb 増加 • Glob 増加、T.Chol 及び TBA 減少 • 副腎、卵巣絶対及び比重量増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • PLT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> • PLT 増加、Ht 及び Hb 減少 • GGT 及びカリウム増加、TG 減少、ChE 活性低下 • 腎絶対及び比重量増加 • び慢性肝細胞肥大 • 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> • MCV 減少 • 肝絶対及び比重量増加 • 小葉周辺性肝細胞脂肪化
50 ppm 以下		毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、100、1,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、本試験は発がん性試験 (マウス) の予備試験であり、試験ガイドラインには準拠していない。

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.01	11.9	123	1,210
	雌	7.13	14.7	145	1,420

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 投与群以上の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認

⁴ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：11.9 mg/kg 体重/日、雌：14.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 43）

表 22 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・ 肝比重量増加	・ T.Bil 増加 ・ 卵巣比重量増加
1,000 ppm 以上	・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 小葉中心性肝細胞脂肪化	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 小葉中心性肝細胞脂肪化
100 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）を用いた混餌（原体：0、100、2,000 及び 40,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	2,000 ppm	40,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.58	52.7	1,080
	雌	2.82	59.7	1,140

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

40,000 ppm 投与群の雄でみられた軟便は検体投与の影響によるものと考えられたが、40,000 ppm 投与群の雌を含めた他の投与群でみられた軟便は、発生個体数が少なく、また、観察された週も少なかったことから、検体投与には関連しない症状であると考えられた。

40,000 ppm 投与群の雄の 2 例に肝臓の小肉芽腫が認められたが、この病変の程度は軽く、また、雌では用量に関連なく観察された所見であったため、検体投与とは関連しないものと考えられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で副腎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 100 ppm（雄：2.58 mg/kg 体重/日、雌：2.82 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 27）

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
40,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便（投与 1 週以降） ・体重増加抑制 ・ALP 増加、T.Chol 減少 ・副腎皮質細胞肥大 	
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・APTT 短縮 ・副腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・APTT 短縮 ・ALP 及び TG 増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞肥大
100 ppm	毒性所見なし	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（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、20、50、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 25 1 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	50 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.781	1.95	79.3	822
	雌	0.960	2.40	97.5	998

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

20,000 ppm 投与群の雌で散見された立ち上がり姿勢スコアの増加は、亜急性毒性試験においてもほぼ同時期に観察されており投与との関連は否定できないと判断したが、他の検査項目の変化を伴わないこの所見単独での軽微かつ一時的な変化について毒性学的意義を認めることは難しいと考えられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：1.95 mg/kg 体重/日、雌：2.40 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 28）

表 26 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb、RBC、MCV 及び MCH 減少、PLT 増加 ・ TP 増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 卵巣絶対及び比重量増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 網状赤血球数増加、PT 及び APTT 延長 ・ GGT 及び Alb 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb、RBC、MCV 及び MCH 減少 ・ GGT、TP、Alb 及びリン増加 ・ TBA、T.Chol 及び TG 減少 ・ 肝、腎及び心絶対及び比重量増加 ・ 副腎比重量増加 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 小葉周辺性肝細胞脂肪化及びび慢性肝細胞肥大
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,500 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,500 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.21	35.2	484
	雌	2.51	37.9	533

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加等、雌で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：2.21 mg/kg 体重/日、雌：2.51 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 29）

表 28 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ALP 及び ALT 増加、Alb 及び A/G 比減少 肝クッパー細胞褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制（0～52 週） ALT、GGT 及び TG 増加、Glu 減少 肝絶対重量増加 肝クッパー細胞褐色色素沈着
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制（0～52 週） APTT 短縮 ナトリウム減少 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> APTT 短縮 PLT 増加 ALP 増加
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）2年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、50、1,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 29 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	1,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.70	33.9	705
	雌	2.15	43.7	912

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

腫瘍性病変において、対照群と投与群の間に発生頻度の有意な差は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉周辺性肝細胞脂肪化等が認められたので、無毒性量は雌雄で 50 ppm（雄：1.70 mg/kg 体重/日、雌：2.15 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 30）

表 30 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 甲状腺絶対重量増加 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制（投与 76 週以降） 甲状腺、副腎及び卵巣絶対及び比重量増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 小葉周辺性肝細胞脂肪化 慢性腎症 	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 腎比重量増加 脱毛 小葉周辺性肝細胞脂肪化、び慢性肝細胞脂肪化及びび慢性肝細胞肥大 慢性腎症 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 皮膚毛包炎
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（4）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、50、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 31 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.85	94	988
	雌	4.44	93	937

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

腫瘍性病変において、対照群と投与群の間に発生頻度の有意な差は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 50 ppm（雄：4.85 mg/kg 体重/日、雌：4.44 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 31）

表 32 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝、甲状腺及び副腎絶対及び比重量増加 甲状腺コロイド変性 変異肝細胞巣（空胞細胞及び好塩基性細胞） 	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺絶対及び比重量増加 小葉周辺性肝細胞脂肪化（大型脂肪滴） 甲状腺コロイド変性及びろ胞上皮過形成
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞脂肪化及びび慢性肝細胞脂肪化（小型脂肪滴） 甲状腺水腫様変性を伴うろ胞上皮細胞肥大及び大型ろ胞増加 	<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、小葉中心性肝細胞脂肪化及びび慢性肝細胞脂肪化（小型脂肪滴） び慢性肝細胞脂肪化（大型脂肪滴） 甲状腺水腫様変性を伴うろ胞上皮細胞肥大及び大型ろ胞増加
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、20、50、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	50 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.30	3.30	131	1,310
		雌	1.59	3.95	159	1,580
	F ₁ 世代	雄	1.64	4.05	162	1,640
		雌	1.84	4.59	176	1,810

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

親動物において、2,000 及び 20,000 ppm 投与群の P 世代雌各 1 例が出産時に臨床症状を示すことなく死亡した。このうち 20,000 ppm 投与群の 1 例では、重度の肝細胞脂肪化及び塊状肝細胞壊死が認められたので、肝臓障害が死因の一つであったと考えられた。なお、追加実施された 1 世代繁殖試験 [12. (2)] の 20,000 ppm 投与群においても出産時死亡が認められたことから、20,000 ppm 投与群における死亡は検体投与に関連すると考えられたが、2,000 ppm 投与群での死亡は本試験のみで認められ、偶発的なものである可能性が高いと考えられた。

2,000 ppm 以上投与群の F₁ 及び F₂ 世代児動物で腫大が認められた眼球では、ほぼ全例に虹彩癒着が認められ、眼房水の流出阻害が眼球腫大に至ったと考えられた。また、これらの眼球では出血、角膜上皮基底細胞の水腫様変性、角膜上皮細胞の空胞化、角膜炎、虹彩炎及び白内障も観察された。

F₁ 世代児動物の雄において、50 ppm 以上投与群で包皮分離完了の遅延がみられ、対照群との間に有意差が認められた。しかし、50 及び 2,000 ppm 投与群の平均完了日（42.5 及び 43.0 日）は試験施設における同系統ラットの背景データ（40.9～43.4 日）の範囲内にあり、多重比較検定で解析した場合、平均完了日の有意な遅延は 2,000 ppm 以上投与群で認められ、50 ppm 投与群に有意差はなかった。また、追加実施された 1 世代繁殖試験においても、200 ppm 以下の投与群では包皮分離完了日に変動はみられなかったことから、50 ppm 投与群でみられた包皮分離完了の遅延は偶発的であると考えられた。

本試験において、親動物では 2,000 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が、児動物では 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、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で 50 ppm（P 雄：3.30 mg/kg 体重/日、P 雌：3.95 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：4.05 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：4.59 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 32）

（包皮分離完了遅延の検討については [12. (2)]、眼球腫大等の検討については [14. (3)、(5)～(7)] を参照）

表 34 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 副腎絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肝胆管増生及び多核肝細胞 副腎び慢性皮質細胞肥大 卵巣間質細胞の空洞化 	<ul style="list-style-type: none"> 肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 肝細胞脂肪化及び肝細胞肥大 精細胞数減少 	<ul style="list-style-type: none"> 子宮絶対重量増加 肝胆管増生
	2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 肝、甲状腺、腎及び子宮絶対及び比重量増加 副腎及び卵巣絶対重量増加 脾比重量減少 肝細胞脂肪化、肝細胞肥大及び肝褐色色素沈着 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 腎尿細管好塩基性化及び尿円柱 	<ul style="list-style-type: none"> 下垂体比重量減少 肝褐色色素沈着 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 肝、甲状腺及び腎絶対及び比重量増加 脾絶対及び比重量減少 下垂体比重量減少 肝細胞脂肪化、肝細胞肥大及び肝褐色色素沈着 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
	50 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	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 甲状腺比重量増加 肝胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 胸腺絶対重量減少 肝胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制
	2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 包皮分離完了遅延 眼球腫大 肝絶対及び比重量増加 脾及び胸腺絶対及び比重量減少 肝細胞脂肪化、肝細胞肥大及び肝褐色色素沈着 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 虹彩癒着、出血、角膜上皮基底細胞水腫性変性、角膜上皮細胞空胞化、角膜炎、虹彩炎及び白内障 	<ul style="list-style-type: none"> 眼球腫大 肝絶対及び比重量増加 子宮比重量増加 脾比重量減少 肝細胞脂肪化、肝細胞肥大、肝褐色色素沈着及び胆管増生 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 虹彩癒着、出血、角膜上皮基底細胞水腫性変性、角膜上皮細胞空胞化、角膜炎、虹彩炎及び白内障 	<ul style="list-style-type: none"> 眼球腫大 肝絶対及び比重量増加 脾比重量減少 肝細胞脂肪化、肝細胞肥大及び肝褐色色素沈着 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 虹彩癒着、出血、角膜上皮基底細胞水腫性変性、角膜上皮細胞空胞化、角膜炎、虹彩炎及び白内障 	<ul style="list-style-type: none"> 眼球腫大 肝絶対及び比重量増加 脾及び胸腺絶対及び比重量減少 肝細胞脂肪化、肝細胞肥大、肝褐色色素沈着及び胆管増生 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 虹彩癒着、出血、角膜上皮基底細胞水腫性変性、角膜上皮細胞空胞化、角膜炎、虹彩炎及び白内障
	50 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) 1 世代繁殖試験（ラット）＜追加試験＞

先に実施された 2 世代繁殖試験 [12. (1)] において、50 ppm 以上投与群の F₁ 児動物雄で認められた包皮分離完了の遅延を再確認するため、Wistar ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200、2,000 及び 20,000 ppm）

平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 1 世代繁殖試験が実施された。F₁ 世代親動物に関しては、雄で離乳後約 10 週間、雌で離乳後約 5 週間で試験期間とした。

表 35 1 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.25	12.9	127	1,290
		雌	3.84	15.0	149	1,490
	F ₁ 世代	雄	4.05	15.9	160	1,610
		雌	5.28	21.0	206	2,090

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

2,000 ppm 以上投与群の F₁ 児動物雄において包皮分離完了の遅延が認められたが、同世代雄動物で測定した肛門生殖突起間距離 (AGD) の短縮がなく、むしろこれらの群では大きい値を示しており、少なくとも検体が抗アンドロゲン作用によって性成熟を遅延させているのではないと考えられた。

本試験において、親動物では 2,000 ppm 以上投与群の雄で下垂体絶対及び比重量減少が、200 ppm 以上投与群の雌で腎絶対及び比重量増加等が認められ、児動物では 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、無毒性量は親動物の雄で 200 ppm (P 雄 : 12.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 15.9 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (P 雌 : 3.84 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 5.28 mg/kg 体重/日)、児動物で 200 ppm (P 雄 : 12.9 mg/kg 体重/日、P 雌 : 15.0 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 33)

(眼球腫大等の検討については [14. (3)、(5)~(7)] を参照)

表 36 1 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	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20,000 ppm	・甲状腺腫大及び褐色化 ・肝絶対及び比重量増加	・甲状腺絶対及び比重量増加	・肝暗調化 ・甲状腺褐色化 ・肝絶対及び比重量増加	・肝腫大 ・甲状腺比重量増加
	2,000 ppm 以上	2,000 ppm 以下 毒性所見なし	・肝腫大 ・甲状腺褐色化 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎、卵巣及び子宮絶対重量増加	・下垂体絶対及び比重量減少	・肝暗調化 ・肝及び卵巣絶対及び比重量増加
	200 ppm 以上		・肝暗調化	200 ppm 以下 毒性所見なし	・腎絶対及び比重量増加 ・下垂体絶対及び比重量減少
	50 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	20,000 ppm	・眼球腫大 ・体重増加抑制 ・胸腺絶対重量減少	・眼球腫大 ・体重増加抑制 ・甲状腺絶対重量減少 ・角膜炎、角膜上皮基底細胞の水腫様変性及び角膜上皮細胞の空胞化		
	2,000 ppm 以上	・肛門生殖突起間距離増加 ・包皮分離完了遅延 ・肝暗調化 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・甲状腺絶対重量減少 ・虹彩癒着、出血、角膜炎、虹彩炎、白内障、角膜上皮基底細胞の水腫様変性及び角膜上皮細胞の空胞化	・肝暗調化 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾及び胸腺絶対及び比重量減少 ・虹彩癒着、出血、虹彩炎及び白内障		
	200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		

(3) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で肝絶対及び比重量増加が認められた。

胎児には、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物の 100 mg/kg 以上投与群で肝絶対及び比重量増加が認められ、胎児では毒性所見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 34）

（４）発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、20、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC）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/日投与群において、妊娠末期に摂餌量減少及び軟便が認められた。

胎児には、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物の 1,000 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少等が認められ、胎児では毒性所見は認められなかったため、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 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 35）

（５）発達神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6 日～哺育 21 日に混餌（原体：0、120、1,200 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量はそれぞれ 0、9.9、99.5 及び 980 mg/kg 体重/日）投与して発達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 37 に示されている。

12,000 ppm 投与群の雄で水迷路検査における所要時間の高値（17.3 秒）がみられたが、対照群との差は僅かであり、雌で同様な変化はなく、さらに背景データ（11.3～21.4 秒）の範囲内であったことから、検体投与とは関係しないと考えられた。神経病理組織学的検査では、検体投与に関連する変化はみられなかった。

本試験において、母動物では 1,200 ppm 以上投与群で小葉中心性肝細胞肥大等、児動物では 1,200 ppm 以上投与群で包皮分離発現日遅延等が認められたため、無毒性量は母動物及び児動物で 120 ppm（9.9 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 55）

（眼球腫大等の検討については [14. (3)、(5)～(7)] を参照）

表 37 発達神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物
12,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> • 眼の異常¹⁾（眼赤色化、虹彩腫大、対光反射の消失、網膜変性、角膜炎、鉍質沈着、ブドウ膜炎、白内障及び視神経の萎縮） • 膈開口発現日遅延
1,200 ppm 以上	<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 	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制²⁾ • 包皮分離発現日遅延 • 眼の異常¹⁾（眼球腫大、角膜混濁、眼球突出及び虹彩前癒着）
120 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

¹⁾: 眼の異常については、発生頻度に有意差のない所見もあったが、いずれも検体投与に関連した変化と考えられた。

²⁾: 1,200 ppm については有意差がみられなかったが、検体投与に関連した変化と考えられた。

1 3. 遺伝毒性試験

フルベンジアミド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肺由来細胞（CHL）を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 38 に示されているとおり、全て陰性であった。フルベンジアミドに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 36～38、66、67）

表 38 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)	3.86～313 µg/プレート (-S9) 61.7～5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79) (<i>Hprt</i> 遺伝子座)	7.5～240 µg/mL (+/-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)	550～2,200 µg/mL (+/-S9) (6 時間処理) 125～500 µg/mL (-S9) (40 時間処理) 300～1,200 µg/mL (+S9) (20 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (強制単回経口投与)	陰性
	小核試験 NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄各 5 匹)	1,000, 2,000, 4,000 mg/kg 体重 (1 日 1 回、24 時間間隔で 2 回連続腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として植物、土壌及び水中由来の代謝物 B 及び C 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 39 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 39、40)

表 39 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・投与量	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	1.71~1,250 µg/プレート (-S9) 6.86~5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)		
代謝物 C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	3.86~313 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	6.86~5,000 µg/プレート (+/-S9)	

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) ラットの甲状腺関連ホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素に対する影響

反復経口投与による各種毒性試験 [10. ~12.] において、検体投与により甲状腺への影響が認められたため、Fischer ラット (一群雌 20 匹) に混餌 (原体 : 0、1,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量はそれぞれ 0、83 及び 812 mg/kg 体重/日に相当) 投与し、甲状腺関連ホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素に対するフルベンジアミドの影響について検討された。なお、各群 20 匹のラットを 10 匹ずつのサブグループ A 及び B に分け、A には 28 日間、B には 7 日間投与した。

検体投与により UDPGT 活性の誘導が認められた。これは T₄ 代謝の亢進による血中甲状腺ホルモンの代謝亢進を示唆するが、同酵素の誘導剤で認められるべき血清 T₄ 及び T₃ 濃度の減少を伴わずに TSH 濃度が増加していたことから、甲状腺への影響は肝臓の酵素誘導によるフィードバックメカニズムだけでは十分に説明できないと考えられた。(参照 42)

(2) *In vitro*におけるヨードサイロニン脱ヨード酵素 type1 に対する影響

反復経口投与による各種毒性試験 [10. ~12.] において、検体投与による甲状腺への影響が認められたため、Wistar ラット雄 2 匹の肝臓を用いて、甲状腺ホルモン代謝、特に T₄ から T₃ への活性化酵素であるヨードサイロニン脱ヨード酵素 type1 に対するフルベンジアミドの影響について検討された。

試験の結果、添加可能最大濃度である 100 µM に至るまでヨードサイロニン脱ヨード酵素 type1 の活性に影響を及ぼさなかったことから、フルベンジアミドはこの酵素の阻害を通じて甲状腺ホルモンの恒常性維持に影響を及ぼすことはないことが示唆された。(参照 42)

(3) 1 世代繁殖試験における児動物の眼球の病理組織学的検査

ラットを用いた 2 世代繁殖試験 [12. (1)] 及び 1 世代繁殖試験 [12. (2)] において F₁ 児動物で認められた眼球腫大の詳細を検討するため、1 世代繁殖試験の F₁ 児動物を対象として、異常所見のある眼球について病理組織学的検査が実施された。さらに、その前駆病変の有無を検索するため、肉眼的異常が認められなかった眼球についても検査が実施された。

2,000 及び 20,000 ppm 投与群で眼球に肉眼的異常を示した離乳児では、虹彩癒着、出血、角膜炎、虹彩炎、白内障、角膜上皮基底細胞の水腫様変性及び角膜上皮空胞化という種々の組織学的変化が認められ、虹彩癒着による眼房水の排泄障害による眼圧増加が眼球腫大の原因である可能性が考えられた。肉眼的異常のない離乳児の眼球では検体の投与に関連した影響はみられず、1 世代繁殖試験における眼球への影響に関する無毒性量は 200 ppm であると考えられた。(参照 42)

(4) 混餌投与による眼発達に対する影響 (マウス)

ICR マウス (対照群 : 雌 25 匹、投与群 : 雌 28 匹) の妊娠 6 日～哺育 21 日に混餌 (原体 : 0、2,000 及び 4,500 ppm) 投与して出生児の眼発達に対する影響が検討された。投与量については、平均検体摂取量が 1,000 mg/kg 体重/日となるように、妊娠 6 日～哺育 3 日の混餌濃度は 4,500 ppm、哺育 3～21 日では 2,000 ppm の混餌濃度を含有する試験飼料を自由に摂取させた。

母動物では、一般状態、体重変化及び繁殖能等への影響は認められなかった。

F₁ 児動物において、哺育 7 日以降の体重及び体重増加量が軽度な低値を示したが、眼の異常は観察されず、他の一般状態、産児数及び生存率等への影響も認められなかった。

本試験において、限界用量である 1,000 mg/kg 体重/日の混餌投与において出生児の眼発達に対する影響は認められなかった。(参照 68)

(5) 眼球異常を惹起する暴露時期の検討試験 (ラット)

Wistar 妊娠ラット (一群 10 匹) を用い、妊娠・哺育期 (妊娠 5 日～哺育 21 日)、妊娠期 (妊娠 5 日～出産) 及び哺育期 (出産～哺育 21 日) の各投与群及び対照群に混餌 (原体 : 0 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 40 参照) 投与し、開眼時 (生後 14～16 日) に眼球の観察を行って、フルベンジアミドの眼球異常を惹起する暴露時期の検討試験が実施された。

表 40 眼球異常を惹起する暴露時期の検討試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		妊娠・哺育期	妊娠期	哺育期
投与量 (ppm)		2,000	2,000	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠・哺育期	213	/	/
	妊娠期	126	136	/
	哺育期	300	/	312

/: 該当せず

母動物及び児動物における眼球所見は表 41 に示されている。

母動物の一般状態、体重、摂餌量及び繁殖能（受胎率、出産率及び妊娠期間）に検体投与の影響は認められなかった。

児動物では、産児数、生存児数、性比及び体重に検体投与の影響は認められず、生存率（出生率⁵、4日生存率⁵及び離乳率）は検体投与群で低下傾向であり、妊娠期投与群の4日生存率は対照群に比べて有意に低下した。また、妊娠・哺育期投与群及び哺育期投与群において、児動物の眼球腫大及び眼球暗赤色/黒色化の発生率が対照群に比べて有意に高く、数例では眼球混濁を伴った。妊娠期投与群では、これら眼球の異常は認められなかった。

以上の結果から、児動物でみられた眼球異常は、妊娠期間の投与では発生せず、出生後の乳汁経路での暴露により発生することが推察された。（参照 73、84）

表 41 母動物及び児動物における眼球所見（一般状態）

投与群		対照	妊娠・哺育期	妊娠期	哺育期
投与量(ppm)		0	2,000	2,000	2,000
投与期間		/	妊娠 5 日～ 哺育 21 日	妊娠 5 日～ 出産	出産～ 哺育 21 日
母動物		所見なし			
児動物	眼球腫大(%) ^a	0.0 [0.0]	25.6↑ [28.6]↑	0.0 [0.0]	28.4↑ [26.4]↑
	眼球暗赤色/ 黒色化(%) ^a	0.0 [0.0]	17.1↑ [20.2]↑	0.0 [0.0]	19.3↑ [16.4]↑
	眼球混濁(%) ^a	0.0 [0.0]	2.4 [4.0]	0.0 [0.0]	3.4 [3.0]

/: 該当せず

^a: 児動物当たりの発生率（[]内の数値は一腹当たりの平均値）

↑ ↓ P<0.05、↑↓ P<0.01（児動物当たりの発生率：Fisher 検定、一腹当たりの発生率：Steel 多重比較検定）

⁵ 哺育期投与群について影響は認められなかった。

(6) 生後眼球発達における病理組織学的変化に対する影響（ラット）

Wistar 妊娠ラット（一群 33 匹）を用い、出産後から哺育 14 日まで混餌（原体：0 及び 2,000 ppm）投与し、哺育 7～14 日の各日に 3～4 腹の児動物をと殺し、病理組織学的検査を行って、フルベンジアミドの眼球の生後発達過程に及ぼす影響について検討が実施された。

母動物の一般状態及び体重並びに児動物の生存率及び体重に検体投与の影響は認められなかった。

児動物では、眼球の肉眼的病理検査において、眼球腫大が検体投与群で生後 10 日以降に認められた。また、前眼部リング状赤色領域は対照群でも認められたが、検体投与群では生後 10 日以降の発生率及び生後 11 日以降の所見の程度が対照群に比べて有意に増加した。

病理組織学的検査の結果、眼房内出血は対照群でも認められたが、検体投与群では生後 10 日以降の発生率が対照群に比べ増加し（生後 10 及び 14 日に統計学的有意差あり）、所見の程度が生後 11 日以降に有意に増加した。検体投与群では、生後 11 日以降にフォンタナ腔赤血球沈着の発生率及び所見の程度が対照群に比べ増加し、生後 13 日以降には統計学的有意差が認められた。また、検体投与群では、生後 10 日以降に虹彩角膜癒着の発生率及び所見の程度が対照群に比べ増加し、生後 10、12～14 日には統計学的有意差が認められた。

以上の結果から、児動物への検体の乳汁経由での暴露により眼房内出血の持続及び悪化が起こり、赤血球のフォンタナ腔への沈着及び虹彩角膜癒着が生じ、眼房水の排泄が障害されて眼圧が上昇し、二次的影響として眼球腫大が発症することが推察された。（参照 73、85）

(7) 眼球異常と血液凝固障害との関連性（ラット）

Wistar 妊娠ラット（一群 8～12 匹）を用い、出産後から哺育 10 日又は 14 日のと殺時まで母動物に混餌（原体：0 及び 2,000 ppm）投与して、眼球腫大のメカニズムを解明する目的で血液凝固障害との関連性が検討された。試験①では主に児動物の血液凝固能、線維素溶解活性及び肉眼的病理検査、試験②ではフルベンジアミド投与群のほか、ビタミン K₂ (30 mg/kg 体重/日) を単独又は併用で生後 4～13 日の児動物に皮下投与する群を別に設け、血液凝固能、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査が実施された。

試験①の児動物における血液凝固能及び線維素溶解活性は表 42 に、試験②の児動物における血液凝固能及び眼球所見は表 43 に示されている。

試験①において、母動物では検体投与の影響は認められなかったが、児動物の雌雄で PT 及び APTT の有意な延長並びに TT の有意な低下が認められ、血液凝固因子活性の中でビタミン K 依存性の第 II、第 VII 及び第 IX 因子活性の有意な減少又は減少傾向が認められた。また、眼球の肉眼的病理検査において、眼球腫大及び前眼部リング状赤色領域の発生率が有意に増加した。

試験②において、兎動物ではフルベンジアミド投与群の雌雄で PT 及び APTT の有意な延長並びに TT の有意な低下が認められたが、フルベンジアミド/ビタミン K₂ 投与群では雌雄とも血液凝固能に変化は認められなかった。また、フルベンジアミド投与群の肉眼的病理検査において、眼球腫大及び前眼部リング状赤色領域の発生率が有意に増加したが、フルベンジアミド/ビタミン K₂ 投与群では眼球腫大は認められず、前眼部リング状赤色領域の発生率はフルベンジアミド投与群に対して有意に低下した。病理組織学的検査の結果、フルベンジアミド投与群では眼房内出血、フォンタナ腔赤血球沈着及び虹彩角膜癒着の発生率及び所見の程度が有意に増加したが、フルベンジアミド/ビタミン K₂ 投与群では眼房内出血及びフォンタナ腔赤血球沈着の発生率及び所見の程度はフルベンジアミド投与群に対して有意に減少し、虹彩角膜癒着の程度に減少傾向がみられた。

以上の結果から、ラットでは検体の乳汁經由での暴露によりビタミン K 依存性血液凝固能が低下し、眼房内出血が持続、悪化することにより眼房水の排出が障害され、眼圧が上昇することにより眼球腫大が発症することが推察された。（参照 73、86）

表 42 兎動物における血液凝固能及び線維素溶解活性

性別		雄		雌	
検体投与量(ppm)		0	2,000	0	2,000
生後 10 日	PT(秒)	7.8	10.5 [↑]	8.1	10.6 [↑]
	APTT(秒)	6.7	9.2 [↑]	6.5	10.6 [↑]
	TT(%) ^a	507	246 [↓]	452	247 [↓]
	フィブリノーゲン(mg/dL)	141	127	141	134
	プラスミノーゲン(%) ^a	15.5	14.3	20.9	15.2 [↓]
	血液凝固第Ⅱ因子活性(%) ^a	88.4	47.5 [↓]	77.5	40.5 [↓]
	血液凝固第Ⅴ因子活性(%) ^a	493	725	512	479
	血液凝固第Ⅶ因子活性(%) ^a	311	219	368	154 [↓]
	血液凝固第Ⅸ因子活性(%) ^a	38.7	18.8 [↓]	58.1	20.3 [↓]
	血液凝固第Ⅹ因子活性(%) ^a	36.2	27.1	33.9	25.0
血液凝固第Ⅺ因子活性(%) ^a	56.9	53.0	91.0	46.7	
生後 14 日	PT(秒)	9.1	14.6 [↑]	8.9	14.3 [↑]
	APTT(秒)	9.2	16.4 [↑]	9.1	17.0 [↑]
	TT(%) ^a	384	95.5 [↓]	368	101 [↓]
	フィブリノーゲン(mg/dL)	160	149	151	171
	プラスミノーゲン(%) ^a	—	—	—	—

注) 表中の数字は平均値を示す。

↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01 (Student の t 検定又は Aspin-Welch の t 検定)

— : 生後 10 日に影響がみられなかったため測定せず

^a : ヒト標準血清に対する割合

表 43 生後 14 日の児動物における血液凝固能及び眼球所見

群		対照群	フルベンジア ミド投与群	ビタミン K ₂ 投与群	フルベンジア ミド/ビタミン K ₂ 投与群	
フルベンジアミド投与量 (ppm)		0	2,000	0	2,000	
ビタミン K ₂ 投与量 (mg/kg 体重/日)		0	0	30	30	
血液凝固能	PT(秒)	雄	8.7	12.1↑	8.5	8.4↓
		雌	8.7	12.3↑	9.4	9.0↓
	APTT(秒)	雄	5.6	11.2↑	4.9	3.8↓
		雌	6.5	10.2↑	6.4	4.9↓
	TT(%) ^a	雄	444	161↓	438	500↑
		雌	457	184↓	409	466↑
肉眼所見	眼球腫大(%)	0	12*	0	0 ^s	
	前眼部リング状 赤色領域(%)	3	45*	3	15 [#] ^s	
	後眼部赤色斑(%)	14	18	21	15	
病理所見	眼房内出血 (%)	Total	32	79*	45	58 ^s
		±	22	19	22	21
		+	8	23	21	27
		2+	3	15	3	9
		3+	0	22	0	1
				*		\$
	フォンタナ 腔赤血球 沈着(%)	Total	12	51*	29	21 ^s
		±	10	25	27	17
		+	1	19	1	4
		2+	0	4	0	0
		3+	0	3	0	0
				*		\$
	虹彩角膜 癒着(%)	Total	13	32*	25	32
		±	9	5	23	31
		+	4	22	1	1
		2+	0	4	0	0
				*		

注) 血液凝固能の数値は平均値、眼球所見は児動物当たりの発生率を示す。

a: ヒト標準血清に対する割合

↑ ↓ P<0.05、↑↓ P<0.01 (検体投与群は対照群、検体/ビタミン K₂ 投与群は検体投与群との比較) : Tucky の多重比較検定

* P<0.01 (対照群との比較)、# P<0.01 (ビタミン K₂ 投与群との比較)、^s P<0.01 (検体投与群との比較) : Fisher 検定 (発生率の比較) 又は Wilcoxon 検定 (グレードの比較)

以上の眼球異常に関するメカニズム試験 [14. (5)～(7)] の結果から、ラット児動物の眼球異常は、妊娠期間の検体投与では発生せず、出生後の乳汁経由での暴露により発生すること、また、検体の乳汁経由での暴露によりビタミン K 依存性血液凝固能が低下し、眼房内出血の持続及び悪化により赤血球のフォンタナ腔への沈着及び虹彩角膜癒着が生じ、眼房水の排出が障害され、眼圧が上昇することにより眼球腫大が発症することが推察された。

(8) 肝マイクロソーム画分による *in vitro* 代謝試験

フルベンジアミドの哺乳動物代謝における種差及び性差の原因を明らかにする目的で、雌雄の Fischer ラット、ICR マウス、ビーグル犬及びヒト (10 ドナー混合) の肝臓より調製したマイクロソーム画分を用いた *in vitro* 代謝試験が実施された。

ラットの場合、雄由来マイクロソームはフルベンジアミドの代謝物 E への顕著な水酸化活性を示したが、雌由来マイクロソームには同活性は認められなかった。

一方、ラットを除く他動物 (マウス、イヌ及びヒト) 由来のマイクロソームの場合、雌雄で同程度のフルベンジアミド水酸化活性を示した。(参照 42)

(9) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いて、混餌 (原体 : 0、40、400 及び 4,000 ppm : 平均検体摂取量は表 44 参照) 投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 44 28 日間免疫毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	400 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.34	33.6	336
	雌	4.00	38.4	359

4,000 ppm 投与群の雄で ALT 及び AST 減少、同投与群の雌で RBC 及び ALT 減少並びに甲状腺絶対及び比重量増加が認められ、400 ppm 以上投与群の雌で Hb 及び Ht 減少並びに肝絶対及び比重量増加が認められた。

FACS によるサブセット解析にて、4,000 ppm 投与群の雌雄で CD45^{total} 及び CD45^{high} 陽性脾臓細胞数の減少とそれに関連した CD45^{low} 陽性脾臓細胞数の増加が認められ、同群雌では IgA 減少が認められた。

本試験において、4,000 ppm 投与群の雄で ALT 及び AST の減少が、400 ppm 以上投与群の雌で Hb 及び Ht の減少等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は、雄で 400 ppm (33.6 mg/kg 体重/日)、雌で 40 ppm (4.00 mg/kg 体重/日) であり、また、4,000 ppm 投与群の雌雄で CD45^{total} 及び CD45^{high} 陽性脾

臓細胞数の減少等が認められたので、免疫毒性に対する無毒性量は、雌雄とも 400 ppm（雄：33.6 mg/kg 体重/日、雌：38.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 69）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルベンジアミド」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（ラット及びマウス）、作物残留試験（ごぼう、かぼちゃ等）等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したフルベンジアミドを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに単回投与後の血漿中濃度は低用量群で投与 6～12 時間後に、高用量群で投与 12 時間後に最高に達した。投与後 48 時間の吸収率は雄で少なくとも 23.5%、雌で少なくとも 34.1%と推定された。組織内では、投与後 9 時間で吸収部位である消化管（胃、小腸及び大腸）、肝臓、腎臓、副腎及び脂肪等に比較的高濃度に認められた。主に糞及び胆汁に排泄され、特に糞中への排泄が多かった。尿、糞及び胆汁中における代謝物として E、F、G、H、I、P、R 及び各種抱合体が認められた。

畜産動物（泌乳ヤギ及び産卵鶏）を用いた動物体内運命試験の結果、代謝物 P が泌乳ヤギの乳汁及び脂肪において 10%TRR を超えて認められた。

¹⁴C で標識したフルベンジアミドを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能はほとんどが散布部位で認められ、未変化のフルベンジアミドが大部を占めた。りんご果実及びとうもろこし茎葉中に 10%TRR を超える代謝物として B が認められた。後作物（春小麦、ふだんそう及びかぶ）において、各試料中の残留放射能の主要成分は未変化のフルベンジアミドであり、代謝物 U が 10%TRR を超える代謝物として認められた。

野菜、果実、豆類、茶等を用いて、フルベンジアミド並びに代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。国内でのフルベンジアミドの最大残留値は、茶（荒茶）の 34.9 mg/kg であった。代謝物 B の最大残留値は、リーフレタスの 0.20 mg/kg であった。代謝物 C は全て定量限界未満であった。海外でのフルベンジアミドの最大残留値は、ほうれんそうの 6.72 mg/kg であった。代謝物 B の最大残留値は、マスタードグリーン of 0.04 mg/kg であった。後作物残留試験の結果、いずれの作物でもフルベンジアミド並びに代謝物 B 及び C とともに定量限界未満であった。

産卵鶏及び泌乳牛を用いて、フルベンジアミド及び代謝物 P を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。その結果、最大残留値は産卵鶏及び泌乳牛とも脂肪に認められ、産卵鶏ではフルベンジアミド及び代謝物 P がそれぞれ 0.29 及び 0.02 µg/g、泌乳牛ではそれぞれ 1.2 及び 0.27 µg/g であった。

各種毒性試験結果から、フルベンジアミド投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大、肝細胞脂肪化等）、甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大等）及び眼（眼球腫大等：ラット）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、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウス及びラットでは検体投与の影響による甲状腺の病理学的所見が認められたが、両種の変化は質的に異なり、種差があった。また、甲状腺の変化の原因として、肝臓の薬物代謝酵素誘導による間接的影響のほか、薬物の直接影響も考えられ

た。

畜産動物を用いた動物体内運命試験において代謝物 P が、植物体内運命試験において代謝物 B 及び U が 10%TRR を超えて認められた。代謝物 P はラットにおいても認められた。代謝物 B 及び U はラットにおいて検出されなかったが、代謝物 B の急性経口毒性は弱く (LD₅₀ : 2,000 mg/kg 体重超)、遺伝毒性試験の結果も陰性であり、代謝物 U は後作物の一部でのみ僅かに認められた (0.001~0.01 mg/kg) ことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をフルベンジアミド (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 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のうち最小値がラットを用いた 2 年間発がん性試験の 1.70 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 0.017 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、フルベンジア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として、2 世代繁殖試験 (ラット)、1 世代繁殖試験 (ラット) 及び発達神経毒性試験 (ラット) において、児動物で眼球腫大、虹彩癒着等の眼の異常が認められ、出生後の乳汁を介した暴露により惹起されると考えられることから、食品安全委員会は授乳中の女性を対象として急性参照用量 (ARfD) を設定することが妥当と判断した。これらの変化に対する無毒性量のうち最小値は 2 世代繁殖試験の 3.95 mg/kg 体重/日、最小毒性量のうち最小値は発達神経毒性試験の 99.5 mg/kg 体重/日であった。一方、1 世代繁殖試験において無毒性量 15.0 mg/kg 体重/日が得られており、この差は用量設定の違いによるものと考えられた。したがって、食品安全委員会は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験、1 世代繁殖試験及び発達神経毒性試験の結果を総合的に評価し、15.0 mg/kg 体重/日を無毒性量とするのが妥当であると判断し、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.15 mg/kg 体重を授乳中の女性に対する ARfD と設定した。また、一般の集団に対しては、フルベンジアミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、ARfD は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.017 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)	1.70 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.15 mg/kg 体重
※授乳中の女性	
(ARfD 設定根拠資料)	2 世代繁殖、1 世代繁殖及び 発達神経毒性試験の総合評価
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代、1 世代及び妊娠 6 日～ 哺育 21 日
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	15.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし
※一般の集団

<参考>

<JMPR、2010 年>

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	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)	1.7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(ADI 設定根拠資料②)	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)	2.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	2 世代繁殖、1 世代繁殖及び 発達神経毒性の総合評価
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代、1 世代及び妊娠 6 日～ 哺育 21 日
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	15 mg/kg 体重/日

(安全係数) 100

<EPA、2008年>

cRfD 0.024 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料①) 慢性毒性試験
(動物種) ラット
(期間) 1年間
(投与方法) 混餌
(無毒性量) 2.4 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

(cRfD 設定根拠資料②) 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) 2.21/2.51 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

(cRfD 設定根拠資料③) 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) 1.70/2.15 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

aRfD (対象：一般の集団及び 0.995 mg/kg 体重
13~49歳の女性)
(aRfD 設定根拠資料) 2世代繁殖、1世代繁殖及び
発達神経毒性試験の総合評価
(動物種) ラット
(期間) 2世代、1世代及び妊娠6日～
哺育21日
(投与方法) 混餌
(無毒性量) 99.5 mg/kg 体重
(安全係数) 100

<EFSA、2013年>

ADI 0.017 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) 1.7 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

ARfD 0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料) 発達神経毒性試験
(動物種) ラット
(期間) 妊娠 6 日～哺育 21 日
(投与方法) 混餌
(無毒性量) 10 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

(参照 77～79、82、83)

表 45 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 ⁶
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、20、50、200、2,000、20,000 ppm 雄：0、1.15、2.85、11.4、116、 1,190 雌：0、1.30、3.29、13.1、128、 1,320	雄：11.4 雌：3.29	雄：116 雌：13.1	雄：PLT 増加 雌：小葉周辺性肝細胞脂肪化 等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、20、50、2,000、20,000 ppm 雄：0、0.781、1.95、79.3、822 雌：0、0.960、2.40、97.5、998	雄：1.95 雌：2.40	雄：79.3 雌：97.5	雌雄：甲状腺ろ胞上皮細胞肥 大等
	2 年間 発がん性 試験	0、50、1,000、20,000 ppm 雄：0、1.70、33.9、705 雌：0、2.15、43.7、912	雄：1.70 雌：2.15	雄：33.9 雌：43.7	雌雄：小葉周辺性肝細胞脂肪 化等 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、20、50、2,000、20,000 ppm P 雄：0、1.30、3.30、131、1,310 P 雌：0、1.59、3.95、159、1,580 F ₁ 雄：0、1.64、4.05、162、1,640 F ₁ 雌：0、1.84、4.59、176、1,810	親動物及び 児動物 P 雄：3.30 P 雌：3.95 F ₁ 雄：4.05 F ₁ 雌：4.59	親動物及び 児動物 P 雄：131 P 雌：159 F ₁ 雄：162 F ₁ 雌：176	親動物 雌雄：甲状腺ろ胞上皮細胞肥 大等 児動物 雌雄：肝絶対及び比重量増加 等 (繁殖能に対する影響は認め られない)
	1 世代 繁殖試験	0、50、200、2,000、20,000 ppm P 雄：0、3.25、12.9、127、1,290 P 雌：0、3.84、15.0、149、1,490 F ₁ 雄：0、4.05、15.9、160、1,610 F ₁ 雌：0、5.28、21.0、206、2,090	親動物 P 雄：127 P 雌：3.84 F ₁ 雄：15.9 F ₁ 雌：5.28 児動物 P 雄：12.9 P 雌：15.0	親動物 P 雄：1,290 P 雌：15.0 F ₁ 雄：160 F ₁ 雌：21.0 児動物 P 雄：127 P 雌：149	親動物 雄：下垂体絶対及び比重量減 少等 雌：腎絶対及び比重量増加等 児動物 雌雄：肝絶対及び比重量増加 等 (繁殖能に対する影響は認め られない)
	発生毒性 試験	0、10、100、1,000	母動物：10 胎児：1,000	母動物：100 胎児：-	母動物：肝絶対及び比重量増 加 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、120、1,200、12,000 ppm 雌：0、9.9、99.5、980	母動物及び 児動物：9.9	母動物及び 児動物：99.5	母動物：小葉中心性肝細胞肥 大等 児動物：包皮分離発現日遅延 等 (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、50、100、1,000、10,000 ppm 雄：0、6.01、11.9、123、1,210 雌：0、7.13、14.7、145、1,420	雄：11.9 雌：14.7	雄：123 雌：145	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大 等 (本試験はガイドラインに準 拠せず)
	18 か月間 発がん性	0、50、1,000、10,000 ppm 雄：0、4.85、94、988	雄：4.85 雌：4.44	雄：94 雌：93	雌雄：甲状腺ろ胞上皮細胞肥 大等

⁶ 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

	試験	雌：0、4.44、93、937			(発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、20、100、1,000	母動物：100 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：-	母動物：摂餌量減少等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、2,000、40,000 ppm	雄：2.58 雌：2.82	雄：52.7 雌：59.7	雌雄：副腎絶対及び比重量増加等
		雄：0、2.58、52.7、1,080 雌：0、2.82、59.7、1,140			
	1年間 慢性毒性 試験	0、100、1,500、20,000 ppm	雄：2.21 雌：2.51	雄：35.2 雌：37.9	雄：肝比重量増加等 雌：ALP増加等
		雄：0、2.21、35.2、484 雌：0、2.51、37.9、533			
ADI			NOAEL：1.70 SF：100 ADI：0.017		
ADI設定根拠資料			ラット2年間発がん性試験		

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数
-：最小毒性量は設定できなかった。

表 46 フルベンジア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等
(授乳中の女性)

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	2 世代繁殖試験	0、20、50、2,000、20,000 ppm	P 雌 : 3.95 F ₁ 雌 : 4.59
		P 雌 : 0、1.59、3.95、159、1,580 F ₁ 雌 : 0、1.84、4.59、176、1,810	F ₁ 及び F ₂ 児動物の雌雄 : 眼球腫大、虹彩癒着、出血、角膜上皮基底細胞水腫性変性、角膜上皮細胞空胞化、角膜炎、虹彩炎及び白内障
	1 世代繁殖試験	0、50、200、2,000、20,000 ppm P 雌 : 0、3.84、15.0、149、1,490	P 雌 : 15.0 F ₁ 児動物の雌雄 : 虹彩癒着、出血、虹彩炎及び白内障
発達神経毒性試験		0、120、1,200、12,000 ppm	母動物 : 9.9
		母動物 : 0、9.9、99.5、980	児動物の雌雄 : 眼球腫大、角膜混濁、眼球突出及び虹彩前癒着
ARfD			NOAEL : 15.0 SF : 100 ARfD : 0.15
ARfD 設定根拠資料			ラットを用いた 2 世代繁殖試験、1 世代繁殖試験及び発達神経毒性試験の総合評価

¹⁾ : 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

NOAEL : 無毒性量 ARfD : 急性参照用量 SF : 安全係数

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	N^2 (2-メシル-1,1-ジメチルエチル)- N {4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]- σ トリル}フタルアミド
C	3-ヒドロキシ- N^2 (2-メシル-1,1-ジメチルエチル)- N {4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]- σ トリル}フタルアミド
D	3-ヒドロキシ- N^2 (2-メシル-1,1-ジメチルエチル)- N {4-[1-ヒドロキシ-2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]- σ トリル}フタルアミド
E	3-ヨード- N^2 (2-メシル-1,1-ジメチルエチル)- N {2-(ヒドロキシメチル)-4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}フタルアミド
F	3-ヨード- N^2 (2-メシル-1,1-ジメチルエチル)- N {2-ホルミル-4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}フタルアミド
G	2-ヨード- N (2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-6-{4-ヒドロキシ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-4 <i>H</i> 3,1-ベンゾオキサジン-2-イル}ベンズアミド
H	2-{{(3-ヨード-2-{{(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)アミノ}カルボニル}フェニル)カルボニル)アミノ}-5-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]安息香酸
I	N^2 [1-(ヒドロキシメチル)-2-メシル-1-メチルエチル]-3-ヨード- N {4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]- σ トリル}フタルアミド
K	N^2 [1-(ヒドロキシメチル)-2-メシル-1-メチルエチル]- N {2-(ヒドロキシメチル)-4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}-3-ヨードフタルアミド
M	2-メチル-4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]オキサニリド酸
P	3-ヨード- N {4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]- σ トリル}フタルイミド
R	2-[6-(N {2-ヒドロキシメチル-4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}カルバモイル)-2-ヨードフェニルカルボニルアミノ]-3-メシル-2-メチルプロピオン酸
U	2-[2-メチル-1-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル]-1 <i>H</i> -イソインドール-1,3(2 <i>H</i>)-ジオン JMPR②記載 (A-27 : フルベンジアミド-デスイオド-アルキル-フタルイミド)

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	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
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and Chemical industry 植物成長の段階を表す
CD45	白血球共通抗原
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	(血液又は血漿中) 最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
FACS	フローサイトメトリー
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-グルタミルトランスぺプチターゼ (γ-GTP))
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度 (50%致死濃度)
LD ₅₀	半数致死量 (50%致死量)
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
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
TAR	総処理 (投与) 放射能
TBA	総胆汁酸
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	(血液又は血漿中) 最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
TT	トロンボテスト値
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン

UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
-------	-------------------------

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					フルベンジアミド		代謝物B		代謝物C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
とうもろこし (乾燥子実) 2008年度	2	200 ^{WDG}	2	1	<0.01	<0.01				
				3	<0.01	<0.01				
				7	<0.01	<0.01				
				14	<0.01	<0.01				
とうもろこし (種子) 2008年度	2	200 ^{WDG}	2	1	<0.01	<0.01				
				3	<0.01	<0.01				
				7	<0.01	<0.01				
				14	<0.01	<0.01				
そば (種子) 2009年度	2	190-200 ^{WDG}	2	7	3.27	2.16				
				14	1.68	1.35				
				21	1.24	1.05				
だいず (乾燥子実) 2003年度	2	150-200 ^{WDG}	3	7	0.089	0.051	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
				14	0.077	0.040	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
				21	0.068	0.035	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
				42-44	0.030	0.018	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
だいず (乾燥子実) 2009年度	2	153-158.4 ^{SC}	3	7	0.06	0.045				
				14	0.05	0.040				
				21	0.04	0.033				
だいず (乾燥子実) 2009年度	2	90 ^{SC} (無人ヘリ による散布)	3	7	0.09	0.063				
				14	0.05	0.038				
				21	0.01	0.01*				
あずき (乾燥子実) 2009年度	2	200 ^{WDG}	2	7	0.04	0.025*				
				14	0.03	0.020*				
				21	0.02	0.015*				
ぼれいしょ (塊茎) 2007年度	2	200 ^{WDG}	2	1	<0.01	<0.01				
				3	<0.01	<0.01				
				7	<0.01	<0.01				
さといも (塊茎) 2007年	2	200 ^{WDG}	2	1	<0.01	<0.01				
				3	0.01	0.01*				
				14	<0.01	<0.01				
かんしょ (塊根) 2007年	2	300 ^{WDG}	2	1	<0.01	<0.01				
				3	<0.01	<0.01				
				14	<0.01	<0.01				
やまのいも (塊茎) 2007年度	2	200 ^{WDG}	2	1	<0.01	<0.01				
				3	<0.01	<0.01				
				14	<0.01	<0.01				
やまのいも (むかご) 2007年度	2	200 ^{WDG}	2	14	0.70	0.615				
てんさい (根部) 2011年度	2	90-94.1 ^{SC}	2	1	<0.01	<0.01				
				3	<0.01	<0.01				
				7	<0.01	<0.01				
だいこん (葉部) 2002年度	2	150-200 ^{WDG}	2	7	3.89	2.50	0.05	0.03	<0.01	<0.01
				14	1.14	0.82	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				21	1.03	0.44	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				28	0.14	0.08*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					フルベンジアミド		代謝物B		代謝物C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (根部) 2002年度	2	150-200WDG	2	7	0.007	0.006*	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
				14	0.007	0.006*	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
				21	0.005	0.005*	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
				28	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
はつか だいこん (茎葉) 2007年度	2	100WDG	1	7	5.24	3.50				
				14	0.30	0.18*				
はつか だいこん (根) 2007年度	2	100WDG	1	7	0.02	0.02*				
				14	<0.01	<0.01				
かぶ (葉部) 2008年度	2	200WDG	2	1	15.3	12.9				
				3	13.4	10.8				
				7	10.9	10.0				
				14	7.37	6.21				
かぶ (根部) 2008年度	2	200WDG	2	1	0.06	0.033				
				3	0.06	0.04				
				7	0.04	0.023				
				14	0.03	0.023				
わさび だいこん (根部) 2009年度	2	150WDG	2	14	0.06	0.045				
				21	0.05	0.035				
はくさい (茎葉) 2002年度	2	200WDG	3	1	1.81	1.64	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				3	1.36	1.08	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				7	0.66	0.54	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				14	0.38	0.30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.15	0.10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
はくさい (茎葉) 2007-2009年 度	2	0.4 g/箱 ^{SC} × 1 + 300WDG	4	1	1.92	1.13				
				3	2.10	1.59				
				14	0.94	0.64				
キャベツ (葉球) 2002年度	2	120-200WDG	3	1	1.13	0.67	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				3	1.50	0.70	0.02	0.01*	<0.01	<0.01
				7	1.50	0.67	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				14	0.32	0.13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.10	0.05*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
キャベツ (葉球) 2003年度	2	200WDG	3	1	0.32	0.19	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.19	0.09	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.08	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
キャベツ (葉球) 2006年度	2	0.4 g/箱 ^{SC} × 1 + 200-300WDG	3	1	0.50	0.40				
				3	0.48	0.44				
				7	0.31	0.25				
キャベツ (葉球) 2007年度	2	0.4 g/箱 ^{SC} × 1 + 300WDG	4	1	0.87	0.75				
				3	0.88	0.66				
				14	0.45	0.25				
芽キャベツ (脇芽) 2009年度	2	200WDG	3	1	1.24	0.76				
				3	1.23	0.78				
				7	0.72	0.42				

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					フルベンジアミド		代謝物B		代謝物C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
こまつな (茎葉) 2007年度	2	200 ^{WDG}	2	1 3 7 14	17.7 16.3 11.7 3.45	11.6 9.35 7.05 2.09	/	/	/	/
チンゲンサイ (茎葉) 2007年度	2	200 ^{WDG}	2	1 3 7 14	2.24 2.90 1.89 1.42	1.43 1.78 1.35 0.88	/	/	/	/
カリフラワー (花蕾) 2007年度	2	0.4 g/箱 ^{SC} × 1 + 300 ^{WDG}	3	1 3 7	0.73 0.50 0.33	0.45 1.00 0.18	/	/	/	/
ブロッコリー (花蕾) 2006年度 2007年度	2	0.4 g/箱 ^{SC} × 1 + 200-300 ^{WDG}	3	1 3 6-7 14 18-20	1.65 0.92 0.58 0.07 0.03	1.07 0.51 0.33 0.03* 0.02*	/	/	/	/
なばな (茎葉部) 2008年度	2	0.4 g/セルト レイ ^{SC} ×1 + 150-208 ^{WDG}	3	1 3 7 14	4.48 2.65 0.75 0.36	4.05 2.57 0.62 0.24	/	/	/	/
はなっこりー (花蕾部及び 茎) 2008年度	2	0.4 g/セルト レイ ^{SC} ×1 + 200 ^{WDG}	3	1 3 7 14	1.10 0.99 0.70 0.33	1.04 0.86 0.52 0.23	/	/	/	/
みずな (茎葉) 2008年度 2009年度	4	150-200 ^{WDG}	2	1 3 7 14	10.7 9.02 6.41 0.45	6.38 5.68 3.87 0.41	/	/	/	/
のざわな (茎葉) 2007年度	2	200 ^{WDG}	2	1 3 7 14	2.86 2.86 2.25 2.02	2.55 2.53 1.80 1.63	/	/	/	/
ごぼう (根部) 2011年度	2	250-252 ^{WDG}	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	/	/	/	/
レタス (茎葉) 2002年度	2	200 ^{WDG}	3	1 3 7 14	0.94 0.97 0.63 0.91	0.56 0.49 0.46 0.40	0.01 0.02 0.01 0.02	0.01* 0.01* 0.01* 0.01*	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
レタス (茎葉) 2003年度	1	200 ^{WDG}	2	1 3 7 14 21	0.76 0.78 0.51 0.30 0.02	0.66 0.51 0.46 0.28 0.02*	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 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
レタス (茎葉) 2007年度	2	0.4 g/箱 ^{SC} × 1 + 200 ^{WDG}	3	1 3 7	5.18 6.20 5.44	2.98 3.64 2.61	/	/	/	/
リーフレタス (茎葉) 2004年度	2	200-250 ^{WDG}	2	1 3 7 14 21	9.50 7.42 7.26 5.94 3.06	8.48 6.54 6.03 5.28 2.72	0.20 0.15 0.13 0.11 0.05	0.16 0.12 0.11 0.09 0.04	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					フルベンジアミド		代謝物B		代謝物C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
サラダ菜 (茎葉) 2003年度 2004年度	2	80-150WDG	2	1	7.17	5.45	0.11	0.09	<0.01	<0.01
				3	5.96	4.66	0.10	0.07	<0.01	<0.01
				7	4.73	3.70	0.08	0.06	<0.01	<0.01
				14	0.65	0.55	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
ねぎ (茎葉) 2002年度	2	200WDG	3	7	1.13	0.96	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				14	1.01	0.65	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				21	0.72	0.37	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	0.25	0.15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
アスパラガス (若茎) 2007年度	2	300WDG	2	1	0.47	0.37				
				3	0.05	0.04				
				7	0.03	0.02*				
				14	<0.01	<0.01				
にんじん (根部) 2009年度	2	300WDG	2	1	0.06	0.035*				
				3	0.04	0.025*				
				7	0.03	0.020*				
セルリー (茎葉) 2011年度	2	267-281 WDG	2	1	5.34	5.09				
				3	4.86	4.27				
				7	4.47	4.08				
トマト (果実) 2003年度	2	200-300WDG	2	1	0.25	0.178	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.24	0.158	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.21	0.148	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
トマト (果実) 2007年度	2	50 g/400 m ³ くん煙	2	1	0.07	0.048				
				3	0.07	0.038				
				7	0.06	0.038				
				14	0.05	0.033				
ミニトマト (果実) 2007年度	2	300WDG	2	1	0.41	0.35				
				3	0.45	0.33				
				7	0.36	0.32				
				14	0.29	0.25				
ピーマン (果実) 2002年度	2	200-250WDG	2	1	1.16	0.71	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				3	0.69	0.51	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				7	0.32	0.26	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ピーマン (果実) 2008年度	2	50 g/400 m ³ くん煙	2	1	0.25	0.138				
				7	0.07	0.060				
				14	0.03	0.023				
なす (果実) 2006年度	2	200-250WDG	3	1	0.40	0.28				
				3	0.27	0.20				
				7	0.12	0.06				
なす (果実) 2008年度	2	50 g/400 m ³ くん煙	3	1	0.06	0.048				
				7	0.03	0.023				
				14	<0.01	<0.01				
ししとう (果実) 2009年度	2	250-300WDG	2	1	2.09	1.76				
				3	1.36	1.15				
				7	0.66	0.54				
甘長とうがら し (果実) 2009年度	2	211-263WDG	2	1	1.44	1.17				
				3	0.90	0.78				
				7	0.47	0.37				
きゅうり (果実) 2006年度	2	300WDG	3	1	0.22	0.15				
				3	0.14	0.09				
				7	0.05	0.03				

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					フルベンジアミド		代謝物B		代謝物C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (果実) 2008年度	2	50 g/400 m ³ 、77.3 g/618 m ³ くん煙	3	1 3 7	0.04 0.04 0.02	0.02* 0.023* 0.015*				
かぼちゃ (果実) 2012年度	2	231-273 WDG	2	1 3 7 14	0.14 0.08 0.16 0.12	0.10 0.065 0.095 0.09				
すいか (果皮を除く果 実) 2007年度	2	300WDG	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01				
メロン (果実) 2009年度	2	275-281 WDG	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01				
にがうり (果実) 2008年度 2009年度	2	300WDG	3	1 3 7	0.90 0.45 0.11	0.51 0.40 0.09				
オクラ (果実) 2009年度	2	250-299 WDG	2	1 3 7	0.98 0.55 0.11	0.66 0.34 0.08				
しょうが (根茎) 2009年度	2	200WDG	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01				
さやえんどう (さや) 2008年度	2	0.4 g/セルト レイ ^{SC} ×1 + 200WDG	3	1 3 7 14	0.59 0.57 0.42 0.15	0.50 0.51 0.31 0.13				
さやいんげん (さや) 2007年度	2	0.4 g/箱 ^{SC} × 1 + 200WDG	3	1 3 7	1.37 1.32 0.75	0.80 0.73 0.58				
えだまめ (さや) 2007年度	2	0.4 g/箱 ^{SC} × 1 + 200WDG	3	1 3 7	1.68 1.60 1.00	1.05 1.04 0.75				
えだまめ (さや) 2009年度	2	171-180 ^{SC}	3	1 3 14	2.13 2.08 1.87	1.45 1.36 1.11				
えだまめ (さや) 2010年度	2	160-196.6 WDG	3	1 3 7	1.56 1.50 1.14	1.35 1.08 0.815				
ヤングコーン (可食部) 2008年度	2	200WDG	2	1 3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01				
しよくようほ うずき (果実) 2010年度	2	200WDG	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01				

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					フルベンジアミド		代謝物B		代謝物C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
しそ (葉) 2008年度	2	200-300 ^{WDG}	2	3 ^a 7 ^a 14	35.9 19.9 3.19	27.2 14.2 2.50				
みょうが (花穂) 2008年度 2009年度	2	300 ^{WDG}	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01				
温州みかん (果肉) 2008年度	2	350 ^{WDG}	2	1 3 14	0.03 0.03 0.03	0.020* 0.018* 0.015*				
温州みかん (果皮) 2008年度	2	350 ^{WDG}	2	1 3 14	3.17 3.12 3.12	2.69 2.61 2.64				
なつみかん (果実) 2008年度	2	250 ^{WDG}	2	1 3 14	0.15 0.18 0.14	0.12 0.14 0.12				
なつみかん (果実) 2010年度	2	300-303 ^{SC}	2	1 3 7 14	1.27 1.22 0.89 0.75	0.75 0.71 0.60 0.47				
かぼす (果実) 2008年度	1	308 ^{WDG}	2	1 3 14	0.17 0.22 0.10	0.17 0.22 0.10				
すだち (果実) 2008年度	1	250 ^{WDG}	2	1 3 14	0.56 0.34 0.29	0.55 0.34 0.28				
りんご (果実) 2002年度	2	200-250 ^{WDG}	2	7 14 21 45-49	0.410 0.312 0.287 0.185	0.220 0.190 0.198 0.080*	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006
りんご (果実) 2005年度	2	250 ^{WDG}	2	1 3 7	0.38 0.41 0.36	0.35 0.32 0.29				
りんご (果実) 2009年度	2	203-225 ^{SC}	2	1 3 7	0.36 0.29 0.28	0.278 0.220 0.220				
りんご (果実) 2009年度	4	180-225 ^{SC}	2	1	0.35	0.205				
日本なし (果実) 2002年度	2	150-200 ^{WDG}	2	7 14 21 28	0.250 0.199 0.163 0.155	0.222 0.183 0.141 0.121	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006
日本なし (果実) 2006年度	1	300 ^{WDG}	2	1 3 7	0.32 0.29 0.31	0.30 0.26 0.26				
西洋なし (果実) 2006年度	1	300 ^{WDG}	2	1 3 7	0.29 0.26 0.13	0.23 0.24 0.13				
日本なし (果実) 2009年度	2	180 ^{SC}	2	1 3 7 14	0.21 0.18 0.17 0.15	0.168 0.160 0.128 0.115				

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					フルベンジアミド		代謝物B		代謝物C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
日本なし (果実) 2009年度	2	182.7-225 ^{SC}	2	1	0.17	0.15				
もも (果肉) 2003年度	2	200-250 ^{WDG}	2	1	0.012	0.007	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
				3	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
				7	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
				14	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
もも (果皮) 2003年度	2	200-250 ^{WDG}	2	1	5.25	3.70	0.01*	0.008*	<0.01	<0.008
				3	3.11	2.61	<0.01	<0.008	<0.01	<0.008
				7	3.34	1.79	<0.01	<0.008	<0.01	<0.008
				14	2.12	1.56	<0.01	<0.008	<0.01	<0.008
もも (果肉) 2009年度	2	360 ^{SC} ×1 樹幹散布	3	1	<0.01	<0.01				
				3	<0.01	<0.01				
				7	<0.01	<0.01				
もも (果皮) 2009年度	2	150-200 ^{SC} +	3	1	2.91	2.02				
				3	2.81	2.22				
				7	2.23	1.74				
ネクタリン (果実) 2006年度	2	200-250 ^{WDG}	2	1	0.43	0.35				
				3	0.38	0.26				
				7	0.48	0.31				
				14	0.27	0.19				
ネクタリン (果実) 2009年度	2	360 ^{SC} ×1 樹幹散布 + 180-200 ^{SC}	3	1	0.43	0.29				
				3	0.47	0.31				
				14	0.30	0.195				
すもも (果実) 2007年度	2	400 ^{WDG}	2	1	0.85	0.50				
				3	0.39	0.31				
				7	0.68	0.36				
				14	0.57	0.27				
すもも (果実) 2010年度	2	351-360 ^{SC} × 1 樹幹散布 + 180-195 ^{SC}	3	1	0.03	0.025				
				3	0.03	0.020				
				7	0.02	0.015*				
うめ (果実) 2007年度	2	400 ^{WDG}	2	3	1.40	1.10				
				7	1.37	1.02				
				14	0.88	0.71				
うめ (果実) 2010年度	2	360 ^{SC} ×1 樹幹散布 + 152-200 ^{SC}	3	1	1.00	0.81				
				3	0.98	0.74				
				7	0.62	0.58				
おうとう (果実) 2006年度	2	250-300 ^{WDG}	2	1	0.57	0.48				
				3	0.43	0.43				
				7	0.43	0.42				
				14	0.44	0.38				
おうとう (果実) 2009年度	2	360 ^{SC} ×1 樹幹散布 + 200 ^{SC}	3	1	0.49	0.29				
				3	0.58	0.34				
				14	0.44	0.25				

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					フルベンジアミド		代謝物B		代謝物C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
おうとう (果実) 2009年度	2	360 ^{SC} ×1 樹幹散布 + 210-225 ^{SC}	3	1	1.21	0.76				
いちご (果実) 2003年度	2	200 ^{WDG}	2	1 3 7	0.83 0.62 0.49	0.588 0.400 0.288	<0.01 <0.01 <0.01	<0.008 <0.008 <0.008	<0.01 <0.01 <0.01	<0.008 <0.008 <0.008
いちご (果実) 2006年度	2	50 g/400 m ³ くん煙	2	1 3 7 14	0.20 0.19 0.13 0.06	0.15 0.16 0.09 0.05				
ブルーベリー (果実) 2011年度	2	875-933 ^{SC}	2	1 3 7 14	0.93 0.55 0.61 0.55	0.74 0.47 0.50 0.40				
ぶどう (果実) 2006年度	2	250-350 ^{WDG}	2	14 21	0.83 0.72	0.63 0.44				
ぶどう (果実) 2009年度	2	135 ^{SC}	2	14 21 28	1.12 1.03 0.94	0.57 0.63 0.56				
ぶどう (果実) 2009年度	2	135 ^{SC}	2	14	0.37	0.33				
かき (果実) 2006年 2007年	2	200-250 ^{WDG}	2	7	0.07	0.06				
かき (果実) 2009年度	2	360 ^{SC} ×1 樹幹散布 + 200 ^{SC}	3	7 14 21	0.29 0.23 0.12	0.21 0.15 0.09				
キウイフルー ツ (果実) 2010年度	2	160-188 ^{SC}	3	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01				
茶 (荒茶) 2003年度	2	200 ^{WDG}	1	7 10 14 21	29.0 21.4 16.0 2.88	16.1 14.1 10.0 2.19	0.10 0.06 <0.06 <0.06	0.07* 0.06* <0.06 <0.06	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006 <0.006
茶 (浸出液) 2003年度	2	200 ^{WDG}	1	7 10 14 21	3.38 2.44 1.98 0.288	1.893 1.582 1.185 0.271	<0.031 <0.031 <0.031 <0.031	<0.031 <0.031 <0.031 <0.031	<0.030 <0.030 <0.030 <0.030	<0.030 <0.030 <0.030 <0.030
茶 (荒茶) 2009年度	2	360 ^{SC}	1	7 14 21	32.7 12.7 3.7	24.7 8.7 2.2				
茶 (荒茶) 2009年度	4	360 ^{SC}	1	7	34.9	21.2				

注) ・散布には、SC：フロアブル剤、WDG：顆粒水和剤を使用した。

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計

算し、*印を付した。

- 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。
- 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。

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					フルベンジアミド		代謝物B		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
とうもろこし (子実+穂軸) 2004年度	1	107-109 ^{SC}	4	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	105-108 ^{SC}	4	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	104-106 ^{SC}	4	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	104-108 ^{SC}	4	2	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	106-107 ^{SC}	4	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	105 ^{SC}	4	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	106-113 ^{SC}	4	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	105-108 ^{SC}	4	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	105-108 ^{SC}	4	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	104-111 ^{SC}	4	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
とうもろこし (子実+穂軸) 2005年度	1	105-106 ^{SC}	4	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	105-109 ^{SC}	4	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.012	<0.010
				3	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
7				0.011	<0.010	<0.010	<0.010	0.014	0.010	
10	0.011	<0.010	<0.010	<0.010	0.013	0.012				
ブロッコリー (花蕾) 2004年度	1	33-34 ^{WDG}	3	1	0.23	0.22	<0.01	<0.01	0.23	0.22
	1	34 ^{WDG}	3	1	0.16	0.16	0.01	<0.01	0.17	0.16
	1	33-34 ^{WDG}	3	1	0.12	0.09	<0.010	<0.010	0.12	0.11
				3	0.12	0.11	<0.010	<0.010	0.12	0.11
7				0.12	0.11	<0.010	<0.010	0.12	0.11	
10	0.07	0.06	<0.010	<0.010	0.07	0.06				
カリフラワー (花蕾) 2004年度	1	33-34 ^{WDG}	3	1	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01
	1	33-35 ^{WDG}	3	1	0.02	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02
	1	34-36 ^{WDG}	3	1	0.03	0.02	<0.01	<0.01	0.03	0.03
キャベツ (葉球) 2004年度	1	35 ^{WDG}	3	1	0.18	0.16	<0.01	<0.01	0.18	0.16
	1	33-34 ^{WDG}	3	1	0.25	0.22	<0.01	<0.01	0.25	0.23
	1	34 ^{WDG}	3	1	0.39	0.30	0.02	0.02	0.39	0.30
	1	34 ^{WDG}	3	1	0.12	0.10	<0.01	<0.01	0.12	0.11
	1	33-34 ^{WDG}	3	1	0.25	0.24	<0.01	<0.01	0.25	0.24
	1	33-35 ^{WDG}	3	1	0.30	0.24	<0.01	<0.01	0.31	0.24
3				0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.04	0.03	
7				0.02	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.01	
10				0.03	0.02	<0.01	<0.01	0.03	0.02	
結球レタス (茎葉) 2004年度	1	51-53 ^{WDG}	5	1	0.12	0.11	<0.01	<0.01	0.12	0.11
	1	50-51 ^{WDG}	5	1	1.20	0.69	<0.01	<0.01	1.16	0.69
	1	50 ^{WDG}	5	1	0.71	0.66	<0.01	<0.01	0.71	0.66
	1	50-51 ^{WDG}	5	1	0.67	0.66	<0.01	<0.01	0.67	0.66
	1	51-52 ^{WDG}	5	1	0.97	0.97	<0.01	<0.01	0.98	0.97
	1	53 ^{WDG}	5	1	0.47	0.36	<0.01	<0.01	0.48	0.37
				3	0.43	0.34	<0.01	<0.01	0.43	0.34
7				0.31	0.28	<0.01	<0.01	0.31	0.28	
10				0.21	0.16	<0.01	<0.01	0.21	0.17	
リーフレタス (茎葉) 2004年度	1	48-53 ^{WDG}	5	1	0.34	0.32	<0.01	<0.01	0.35	0.32
				3	1.03	0.96	<0.01	<0.01	1.03	0.98
				7	0.15	0.10	<0.01	<0.01	0.15	0.11
				10	0.12	0.08	<0.01	<0.01	0.09	0.05
	1	49-51 ^{WDG}	5	1	5.89	4.58	0.02	0.01	5.90	4.59
	1	49-51 ^{WDG}	5	1	1.27	1.07	0.01	<0.01	1.28	1.08
1	50-51 ^{WDG}	5	1	1.14	1.00	<0.01	<0.01	1.15	1.00	
1	50-51 ^{WDG}	5	1	1.63	1.60	<0.01	<0.01	1.63	1.61	
1	50-51 ^{WDG}	5	1	4.79	3.30	0.02	0.01	4.80	3.38	

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					フルベンジアミド		代謝物B		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
セロリ (茎葉) 2004年度	1	50-51 WDG	5	1	1.20	0.91	<0.01	<0.01	1.21	0.92
				3	0.65	0.54	<0.01	<0.01	0.65	0.54
				7	0.91	0.79	0.01	0.01	0.92	0.80
				10	0.95	0.86	<0.01	<0.01	0.95	0.87
	1	49-51 WDG	5	1	0.81	0.70	<0.01	<0.01	0.81	0.70
	1	50-52 WDG	5	1	2.31	1.95	<0.01	<0.01	2.31	1.95
ほうれんそう (茎葉) 2004年度	1	49-52 WDG	5	1	4.93	4.46	<0.01	<0.01	4.93	4.46
				3	3.97	3.66	<0.01	<0.01	3.97	3.66
				7	2.91	2.76	<0.01	<0.01	2.92	2.76
				10	1.62	1.40	<0.01	<0.01	1.62	1.39
	1	51 WDG	5	1	3.74	3.60	<0.01	<0.01	3.75	3.62
	1	51-52 WDG	5	1	6.72	6.34	0.02	0.02	6.73	6.36
きゅうり (果実) 2004年度	1	53-64 WDG	5	1	0.031	0.025	<0.010	<0.010	0.031	0.026
				3	0.032	0.020	<0.010	<0.010	0.033	0.021
				7	0.012	0.010	<0.010	<0.010	0.012	0.010
				10	0.013	0.012	<0.010	<0.010	0.014	0.013
	1	52-53 WDG	5	1	0.012	<0.010	<0.010	<0.010	0.012	<0.010
	1	53-54 WDG	5	1	0.025	0.024	<0.010	<0.010	0.026	0.025
メロン (果実) 2004年度	1	53 WDG	5	1	0.016	0.012	<0.010	<0.010	0.019	0.015
				3	0.012	0.012	<0.010	<0.010	0.014	0.014
				7	0.011	<0.010	<0.010	<0.010	0.013	0.011
				10	0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.013	0.010
	1	55-61 WDG	5	1	0.035	0.028	<0.010	<0.010	0.038	0.030
	1	52 WDG	5	1	0.093	0.090	<0.010	<0.010	0.096	0.094
メロン (果肉) 2004年度	1	52-53 WDG	5	1	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
				3	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
				7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
				10	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
かぼちゃ (果実) 2004年度	1	53 WDG	5	1	0.013	<0.010	<0.010	<0.010	0.014	0.011
				3	0.012	0.010	<0.010	<0.010	0.014	0.013
				7	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
				10	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	51-53 WDG	5	1	0.015	0.012	<0.010	<0.010	0.017	0.014
おうとう (果実) 2004年度	1	141-142 SC	3	3	0.949	0.846	<0.010	<0.010	0.950	0.848
				7	0.966	0.980	<0.010	<0.010	0.997	0.982
				10	0.730	0.656	<0.010	<0.010	0.732	0.658
				14	0.810	0.626	<0.010	<0.010	0.812	0.628
1	139-142 SC	3	7	1.003	0.992	<0.010	<0.010	1.01	0.996	
1	140-141 SC	3	7	0.576	0.526	<0.010	<0.010	0.578	0.527	

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					フルベンジアミド		代謝物B		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
	1	140-141 ^{SC}	3	7	0.601	0.596	<0.010	<0.010	0.603	0.598
	1	138-140 ^{SC}	3	7	0.894	0.863	<0.010	<0.010	0.896	0.865
	1	141-143 ^{SC}	3	7	0.989	0.981	<0.010	<0.010	0.991	0.983
	1	140-143 ^{SC}	3	7	0.529	0.496	<0.010	<0.010	0.531	0.498
	1	134-142 ^{SC}	3	7	0.633	0.582	<0.010	<0.010	0.635	0.584
	1	137-142 ^{SC}	3	7	0.161	0.158	<0.010	<0.010	0.163	0.160
	1	138-145 ^{SC}	3	7	0.250	0.242	<0.010	<0.010	0.252	0.244
	1	140-141 ^{SC}	3	7	0.198	0.170	<0.010	<0.010	0.200	0.172
	1	140-141 ^{SC}	3	7	0.566	0.522	<0.010	<0.010	0.567	0.525
もも (果実) 2004年度	1	138-140 ^{SC}	3	3	0.248	0.194	<0.010	<0.010	0.249	0.195
				7	0.200	0.174	<0.010	<0.010	0.201	0.176
				10	0.172	0.141	<0.010	<0.010	0.173	0.142
				14	0.202	0.150	<0.010	<0.010	0.203	0.152
	1	141-142 ^{SC}	3	7	0.200	0.154	<0.010	<0.010	0.201	0.156
	1	140-142 ^{SC}	3	7	0.241	0.216	<0.010	<0.010	0.242	0.218
	1	141-142 ^{SC}	3	7	0.230	0.215	<0.010	<0.010	0.231	0.216
	1	140 ^{SC}	3	7	0.199	0.194	<0.010	<0.010	0.200	0.196
	1	140 ^{SC}	3	7	0.199	0.187	<0.010	<0.010	0.201	0.188
	1	140-141 ^{SC}	3	7	0.202	0.196	<0.010	<0.010	0.203	0.198
	1	140-144 ^{SC}	3	7	0.165	0.164	<0.010	<0.010	0.166	0.166
	1	139-141 ^{SC}	3	7	0.302	0.278	<0.010	<0.010	0.303	0.280
	1	138-141 ^{SC}	3	7	0.200	0.198	<0.010	<0.010	0.202	0.199
	1	139-142 ^{SC}	3	7	0.153	0.138	<0.010	<0.010	0.154	0.139
	1	139-140 ^{SC}	3	7	0.221	0.186	<0.010	<0.010	0.222	0.187
	1	140-142 ^{SC}	3	7	0.319	0.296	<0.010	<0.010	0.320	0.297
	1	140-142 ^{SC}	3	7	0.319	0.296	<0.010	<0.010	0.320	0.297
	1	139-142 ^{SC}	3	7	0.345	0.305	<0.010	<0.010	0.346	0.306
1	139-142 ^{SC}	3	7	0.281	0.278	<0.010	<0.010	0.282	0.280	
1	138-140 ^{SC}	3	7	0.394	0.334	<0.010	<0.010	0.395	0.336	
1	140-141 ^{SC}	3	7	0.260	0.214	<0.010	<0.010	0.261	0.216	
1	138-140 ^{SC}	3	7	0.397	0.383	<0.010	<0.010	0.438	0.381	
プラム (果実) 2004年度	1	140 ^{SC}	3	3	0.045	0.032	<0.010	<0.010	0.046	0.033
				7	0.017	0.016	<0.010	<0.010	0.018	0.018
				10	0.020	0.017	<0.010	<0.010	0.021	0.019
				14	0.013	0.010	<0.010	<0.010	0.014	0.012
	1	139 ^{SC}	3	7	0.437	0.380	<0.010	<0.010	0.438	0.381
	1	139-140 ^{SC}	3	7	0.501	0.488	<0.010	<0.010	0.502	0.490
	1	138 ^{SC}	3	7	0.030	0.028	<0.010	<0.010	0.031	0.030
	1	138-144 ^{SC}	3	7	0.032	0.027	<0.010	<0.010	0.033	0.028
	1	139-143 ^{SC}	3	7	0.053	0.048	<0.010	<0.010	0.054	0.050
	1	139-141 ^{SC}	3	7	0.036	0.034	<0.010	<0.010	0.037	0.036
	1	141 ^{SC}	3	7	0.144	0.126	<0.010	<0.010	0.145	0.128
1	137-140 ^{SC}	3	7	0.016	0.014	<0.010	<0.010	0.017	0.015	
1	141-142 ^{SC}	3	7	0.013	0.012	<0.010	<0.010	0.014	0.014	
1	138-143 ^{SC}	3	7	0.091	0.086	<0.010	<0.010	0.092	0.088	
1	139-142 ^{SC}	3	7	0.070	0.060	<0.010	<0.010	0.072	0.061	
綿実 (子実) 2004年度	1	105-107 ^{SC}	3	10	0.41	0.32	<0.01	<0.01	0.41	0.32
				22	0.21	0.16	<0.01	<0.01	0.22	0.17
				26	0.18	0.14	<0.01	<0.01	0.18	0.14
				35	0.13	0.10	<0.01	<0.01	0.13	0.10
	1	104-105 ^{SC}	3	26	0.19	0.11	<0.01	<0.01	0.19	0.18
1	104-107 ^{SC}	3	28	0.03	0.02	<0.01	<0.01	0.04	0.02	
1	104-105 ^{SC}	3	26	0.37	0.32	<0.01	<0.01	0.38	0.32	

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					フルベンジアミド		代謝物B		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
	1	103・107 ^{SC}	3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	107・108 ^{SC}	3	27	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.02	0.02
	1	104・105 ^{SC}	3	28	0.25	0.25	<0.01	<0.01	0.26	0.25
	1	104・105 ^{SC}	3	28	0.12	0.12	<0.01	<0.01	0.12	0.12
	1	104・107 ^{SC}	3	28	0.28	0.20	<0.01	<0.01	0.28	0.20
綿実 (子実) 2005年度	1	105 ^{SC}	3	28	0.11	0.10	<0.01	<0.01	0.11	0.10
	1	104・106 ^{SC}	3	27	1.00	0.88	<0.01	<0.01	1.00	0.89
	1	104・105 ^{SC}	3	28	0.12	0.10	<0.01	<0.01	0.12	0.10
アーモンド (果実) 2004年度	1	140 ^{SC}	3	7	0.050	0.050	<0.010	<0.010	0.052	0.052
				14	0.031	0.022	<0.010	<0.010	0.033	0.024
				21	0.044	0.042	<0.010	<0.010	0.046	0.044
				28	0.043	0.040	<0.010	<0.010	0.045	0.043
	1	138・139 ^{SC}	3	14	0.055	0.048	<0.010	<0.010	0.057	0.050
	1	139・140 ^{SC}	3	14	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	139・140 ^{SC}	3	14	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	0.010	<0.010
	1	139・142 ^{SC}	3	14	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	140・142 ^{SC}	3	14	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	140・141 ^{SC}	3	14	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	140・141 ^{SC}	3	14	0.022	0.020	<0.010	<0.010	0.024	0.022
	1	138・141 ^{SC}	3	14	0.017	0.012	<0.010	<0.010	0.024	0.022
	1	138・141 ^{SC}	3	14	0.023	0.020	<0.010	<0.010	0.025	0.023
	1	138・139 ^{SC}	3	14	0.055	0.048	<0.010	<0.010	0.057	0.050
	1	140 ^{SC}	3	7	0.050	0.050	<0.010	<0.010	0.052	0.052
	1		3	14	0.031	0.022	<0.010	<0.010	0.033	0.024
	1		3	21	0.044	0.042	<0.010	<0.010	0.046	0.044
	1		3	28	0.043	0.040	<0.010	<0.010	0.045	0.043
	1	139・140 ^{SC}	3	14	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	139・140 ^{SC}	3	14	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
1	139・142 ^{SC}	3	14	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	
1	140・142 ^{SC}	3	14	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	
1	140・141 ^{SC}	3	14	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	
1	140・141 ^{SC}	3	14	0.022	0.020	<0.010	<0.010	0.024	0.022	
1	138・141 ^{SC}	3	14	0.017	0.012	<0.010	<0.010	0.019	0.014	
1	138・141 ^{SC}	3	14	0.023	0.020	<0.010	<0.010	0.025	0.023	
ペカン (果実) 2004年度	1	136・137 ^{SC}	3	7	0.012	0.011	<0.010	<0.010	0.014	0.013
				14	0.012	<0.010	<0.010	<0.010	0.013	<0.010
				21	0.012	<0.010	<0.010	<0.010	0.013	0.010
				28	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	139・145 ^{SC}	3	13	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	140・143 ^{SC}	3	13	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	142・143 ^{SC}	3	13	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	136・186 ^{SC}	3	13	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	135・140 ^{SC}	3	14	0.012	<0.010	<0.010	<0.010	0.013	<0.010
	1	139・141 ^{SC}	3	14	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	141 ^{SC}	3	14	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	139・140 ^{SC}	3	12	0.028	0.024	<0.010	<0.010	0.029	0.026
	1	138・139 ^{SC}	3	12	0.018	0.016	<0.010	<0.010	0.019	0.018
	1	139・145 ^{SC}	3	13	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
1	140・143 ^{SC}	3	13	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	
1	142・143 ^{SC}	3	13	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	
1	136・186 ^{SC}	3	13	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					フルベンジアミド		代謝物B		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
	1	136-137 ^{SC}	3	7	0.012	0.011	<0.010	<0.010	0.014	0.013
	1		3	14	0.012	<0.010	<0.010	<0.010	0.013	<0.010
	1		3	21	0.012	<0.010	<0.010	<0.010	0.013	0.010
	1		3	28	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	135-140 ^{SC}	3	14	0.012	<0.010	<0.010	<0.010	0.013	<0.010
	1	139-141 ^{SC}	3	14	<0.010	<0.010	<0.01	<0.01	<0.010	<0.010
	1	141 ^{SC}	3	14	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
	1	139-140 ^{SC}	3	12	0.028	0.024	<0.01	<0.01	0.029	0.026
	1	138-139 ^{SC}	3	12	0.018	0.016	<0.010	<0.010	0.019	0.018
マスタード グリーン (茎葉) 2004年度	1	33-35 WDG	3	1	2.15	2.13	0.03	0.03	2.19	2.16
			3	3	1.81	1.80	0.04	0.04	1.85	1.83
			7	1.52	1.34	0.04	0.04	1.56	1.38	
			9	0.21	0.16	<0.01	<0.01	1.61	1.36	
	1	34 WDG	3	1	2.16	2.12	<0.01	<0.01	2.17	2.13
	1	34 WDG	3	1	1.54	1.53	<0.01	<0.01	1.55	1.54
	1	34-35 WDG	3	1	3.01	2.75	<0.01	<0.01	3.02	2.76
	1	33 WDG	3	1	0.76	0.72	<0.01	<0.01	0.77	0.72
1	34 WDG	3	1	3.15	2.82	0.02	0.01	3.16	2.83	
1	34 WDG	3	1	1.51	1.32	<0.01	<0.01	1.51	1.33	
1	33-34 WDG	3	1	1.30	1.28	<0.01	<0.01	1.30	1.28	

注) ・散布には、SC：フロアブル剤、WDG：顆粒水和剤が用いられた。

・全てのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 5 : 後作物残留試験成績>

前作			作物名 実施年	試験 ほ場 数	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
作物名 実施年	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)				フルベンジアミド		代謝物B		代謝物C	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ 2003年度	600	3	だいこん (葉部) 2003年度	1	111	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			だいこん (根部) 2003年度	1	111	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006
			レタス (茎葉) 2003年度	1	76	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006

注) 散布には顆粒水和剤を使用した。

<別紙 6 : 畜産物残留試験成績>

①産卵鶏

投与量	残留量 (µg/g)					
	0.02 mg/kg 飼料相当		0.1 mg/kg 飼料相当		0.5 mg/kg 飼料相当	
分析対象物質	フルベンジアミド	代謝物 P ^b	フルベンジアミド	代謝物 P ^b	フルベンジアミド	代謝物 P ^b
卵 ^a	-	-	-	-	0.06 ^c	<0.003 ^c
脂肪	0.01 (3)	<0.003 (3)	0.07 (2)、 0.06	<0.01 (3)	0.27、0.29、 0.25	0.02 (3)
肝臓	<0.003 (3)	<0.003 (3)	<0.02 (2)、 0.01	<0.003 (3)	0.07 (2)、 0.06	<0.003 (3)
筋肉	<0.003 (3)	<0.003 (3)	<0.003 (3)	<0.003 (3)	<0.01、 0.01 (2)	<0.003 (3)
皮膚	<0.01 (3)	<0.003 (3)	0.03、 0.02 (2)	<0.003 (3)	0.11 (3)	<0.01 (3)

a : 28 日間反復投与試験における最終投与 1 日後の最大残留値

b : 代謝物 P の残留値は未変化のフルベンジアミド相当量として示す (換算係数 1.285)。

- : 試料なし

c : 12 羽の平均値

注) ()内の数字はサンプル数を示す。

②泌乳牛

投与量	残留量 (µg/g)							
	2.5 mg/kg 飼料相当		7.5 mg/kg 飼料相当		30 mg/kg 飼料相当		50 mg/kg 飼料相当	
分析対象物質	フルベンジアミド	代謝物 P ^b	フルベンジアミド	代謝物 P ^b	フルベンジアミド	代謝物 P ^b	フルベンジアミド	代謝物 P ^b
乳汁 ^a	-	-	-	-	-	-	0.16 ^c	0.01 ^c
肝臓	0.03	<0.01	0.10	<0.01	0.52	<0.01	0.58	<0.01
	0.06	<0.01	0.23	<0.01	0.36	<0.01	0.33	<0.01
	0.04	<0.01	0.11	<0.01	0.26	<0.01	0.47	<0.01
腎臓	0.03	<0.01	0.10	<0.01	0.54	0.01	0.57	0.02
	0.06	<0.01	0.20	<0.01	0.39	0.01	0.33	0.01
	0.05	<0.01	0.13	<0.01	0.28	0.01	0.42	0.01
筋肉	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	0.08	<0.01	0.12	0.01
	<0.01	<0.01	0.04	<0.01	0.06	<0.01	0.09	<0.01
	0.01	<0.01	0.03	<0.01	0.06	<0.01	0.14	0.02
脂肪(1) ^d	0.05	<0.01	0.13	0.02	0.66	0.07	0.82	0.08
	0.08	<0.01	0.15	0.02	0.51	0.07	0.36	0.06
	0.06	<0.01	0.16	0.01	0.53	0.04	0.77	0.13
脂肪(2) ^d	0.06	<0.01	0.19	0.03	0.76	0.17	1.2	0.16
	0.10	<0.01	0.25	0.02	0.60	0.11	0.75	0.23
	0.09	<0.01	0.16	0.02	0.61	0.12	1.2	0.19
脂肪(3) ^d	0.06	<0.01	0.22	0.02	0.63	0.15	1.1	0.21

	0.10	0.01	0.27	0.03	0.63	0.11	0.76	0.17
	0.10	<0.01	0.16	0.03	0.67	0.14	1.2	0.27

a : 29 日間反復投与試験における初回投与から 28 日後の最大残留値

b : 代謝物 P の残留値は未変化のフルベンジアミド相当量として示す (換算係数 1.285)。

- : 試料なし

c : 2 頭の平均値

d : (1)皮下脂肪、(2)大網脂肪、(3)腎周囲脂肪

<別紙7：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)
そば	2.16	1.1	2.38	0.5	1.08	1.8	3.89	1.1	2.38
大豆	0.063	39	2.46	20.4	1.29	31.3	1.97	46.1	2.90
あずき	0.025	2.4	0.06	0.8	0.02	0.8	0.02	3.9	0.10
さといも	0.01	5.2	0.05	1.5	0.02	1.4	0.01	7.6	0.08
だいこん (葉)	3.50	33	0.66	11.4	0.23	20.6	0.41	45.7	0.91
だいこん (根)	0.02	1.7	5.95	0.6	2.10	3.1	10.85	2.8	9.80
かぶ (葉)	12.9	2.8	0.11	0.8	0.03	0.1	0.00	5	0.20
かぶ (根)	0.04	0.3	3.87	0.1	1.29	0.1	1.29	0.6	7.74
西洋ワサビ	0.045	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
はくさい	1.64	17.7	29.03	5.1	8.36	16.6	27.22	21.6	35.42
キャベツ	0.78	24.1	18.80	11.6	9.05	19	14.82	23.8	18.56
こまつな	11.6	5	58.00	1.8	20.88	6.4	74.24	6.4	74.24
きょうな	6.38	2.2	14.04	0.4	2.55	1.4	8.93	2.7	17.23
チンゲンサイ	1.78	1.8	3.20	0.7	1.25	1.8	3.20	1.9	3.38
カリフラワー	1	0.5	0.50	0.2	0.20	0.1	0.10	0.5	0.50
ブロッコリー	1.07	5.2	5.56	3.3	3.53	5.5	5.89	5.7	6.10
その他の アブラナ科野菜	4.05	3.4	13.77	0.6	2.43	0.8	3.24	4.8	19.44
レタス	8.48	9.6	81.41	4.4	37.31	11.4	96.67	9.2	78.02
ねぎ	0.96	9.4	9.02	3.7	3.55	6.8	6.53	10.7	10.27
アスパラガス	0.37	1.7	0.63	0.7	0.26	1	0.37	2.5	0.93
にんじん	0.035	18.8	0.66	14.1	0.49	22.5	0.79	18.7	0.65
セロリ	5.09	1.2	6.11	0.6	3.05	0.3	1.53	1.2	6.11
トマト	0.35	32.1	11.24	19	6.65	32	11.20	36.6	12.81
ピーマン	0.71	4.8	3.41	2.2	1.56	7.6	5.40	4.9	3.48
ナス	0.28	12	3.36	2.1	0.59	10	2.80	17.1	4.79
その他の なす科野菜	1.76	1.1	1.94	0.1	0.18	1.2	2.11	1.2	2.11
きゅうり	0.15	20.7	3.11	9.6	1.44	14.2	2.13	25.6	3.84
かぼちゃ	0.1	9.3	0.93	3.7	0.37	7.9	0.79	13	1.30
その他の うり科野菜	0.51	2.7	1.38	1.2	0.61	0.6	0.31	3.4	1.73
おくら	0.66	1.4	0.92	1.1	0.73	1.4	0.92	1.7	1.12

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)
未成熟えんどう	0.51	1.6	0.82	0.5	0.26	0.2	0.10	2.4	1.22
未成熟いんげん	0.8	2.4	1.92	1.1	0.88	0.1	0.08	3.2	2.56
えだまめ	1.45	1.7	2.47	1	1.45	0.6	0.87	2.7	3.92
その他の野菜	0.615	13.4	8.24	6.3	3.87	10.1	6.21	14.1	8.67
みかん	0.02	17.8	0.36	16.4	0.33	0.6	0.01	26.2	0.52
なつみかん	0.75	1.3	0.98	0.7	0.53	4.8	3.60	2.1	1.58
その他の かんきつ	0.55	5.9	3.25	2.7	1.49	2.5	1.38	9.5	5.23
りんご	0.35	24.2	8.47	30.9	10.82	18.8	6.58	32.4	11.34
日本なし	0.30	6.4	1.92	3.4	1.02	9.1	2.73	7.8	2.34
西洋なし	0.24	0.6	0.14	0.2	0.05	0.1	0.02	0.5	0.12
もも	0.01	3.4	0.03	3.7	0.04	5.3	0.05	4.4	0.04
ネクタリン	0.35	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04
スモモ	0.50	1.1	0.55	0.7	0.35	0.6	0.30	1.1	0.55
ウメ	1.1	1.4	1.54	0.3	0.33	0.6	0.66	1.8	1.98
おうとう	0.76	0.4	0.30	0.7	0.53	0.1	0.08	0.3	0.23
イチゴ	0.59	5.4	3.19	7.8	4.60	5.2	3.07	5.9	3.48
ブルーベリー	0.74	1.1	0.81	0.7	0.52	0.5	0.37	1.4	1.04
ブドウ	0.63	8.7	5.48	8.2	5.17	20.2	12.73	9	5.67
かき	0.21	9.9	2.08	1.7	0.36	3.9	0.82	18.2	3.82
茶	24.7	6.6	163.02	1	24.70	3.7	91.39	9.4	232.18
その他の スパイス	2.69	0.1	0.27	0.1	0.27	0.1	0.27	0.2	0.54
その他のハーブ	2.5	0.9	2.25	0.3	0.75	0.1	0.25	1.4	3.50
牛・筋肉と脂肪	1.2	15.3	18.4	9.7	11.6	20.9	25.1	9.9	11.9
牛・肝臓	0.58	0.1	0.06	0	0.00	1.4	0.81	0	0
牛・腎臓	0.57	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
鶏・筋肉と脂肪	0.29	18.7	5.42	13.6	3.94	19.8	5.74	13.9	4.03
鶏・肝臓	0.07	0.7	0.05	0.5	0.04	0	0.00	0.8	0.06
鶏・その他食用 部分	0.11	1.9	0.21	1.2	0.13	2.9	0.32	1.4	0.15
乳	0.16	264	42.3	332	53.1	365	58.3	216	34.6
鶏卵	0.06	41.3	2.48	32.8	1.97	47.8	2.87	37.7	2.26
合計			559		240		512		670

- 注) ・農産物の残留値は、申請されている使用時期・回数フルベンジアミドの平均残留値のうち最大のものを採用した(参照 別紙 3)。
- ・畜産物の残留値は、フルベンジアミドの最大値を採用した(参照 別紙 6)。
 - ・ff:平成17~19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照 56)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フルベンジアミドの推定摂取量(µg/人/日)
 - ・レタスにはリーフレタスの値、だいこんにははつかだいこんの値、西洋ワサビにはわさびだいこんの値、キャベツには芽キャベツの値、その他のあぶらな科野菜にはなばなの値、きょうなにはみずなの値、トマトにはミニトマトの値、その他のなす科野菜にはししとうの値、その他のうり科野菜にはにがうりの値、その他の野菜にはやまのいも(むかご)の値、その他のかんきつにはすだちの値、その他のハーブにはしその値、その他のスパイスには温州みかん(果皮)の値及び鶏・その他食用部分には皮膚の値を採用した。
 - ・とうもろこし、ばれいしょ、かんしょ、やまのいも(塊茎)、てんさい、ごぼう、すいか、メロン、しょうが、ヤングコーン、しょくようほうずき、みょうが及びキウイフルーツは、全データが定量限界未満であったことから、摂取量の計算はしていない。

<参照>

- 1 農薬抄録フルベンジアミド(殺虫剤) (平成 18 年 2 月 28 日改訂) : 日本農薬株式会社、2006 年
- 2 ラットにおける単回経口投与代謝試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2004 年、未公表
- 3 ラットにおける反復経口投与代謝試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2004 年、未公表
- 4 ラットにおける胆汁中排泄試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2004 年、未公表
- 5 りんごにおける代謝試験 (GLP 対応) : PTRL West,Inc. (米国)、2002 年、未公表
- 6 キャベツにおける代謝試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2002 年、未公表
- 7 トマトにおける代謝試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2002 年、未公表
- 8 好氣的土壌代謝試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2003 年、未公表
- 9 土壌表面光分解試験 (GLP 対応) : PTRL West,Inc. (米国)、2004 年、未公表
- 10 土壌吸着性 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2003 年、未公表
- 11 加水分解試験/加水分解運命試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2001 年、未公表
- 12 水中光分解試験/水中光分解運命試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2002 年、未公表
- 13 フルベンジアミドの土壌残留試験成績 : 日本農薬 (株)、2004 年、未公表
- 14 フルベンジアミドの作物残留試験成績① : 日本農薬 (株)、2004 年、未公表
- 15 フルベンジアミドの作物残留試験成績② : 日本農薬 (株)、2004 年、未公表
- 16 フルベンジアミドの後作物残留試験成績 : 日本農薬 (株)、2004 年、未公表
- 17 フルベンジアミドにおける薬理試験 (GLP 対応) : (株) 環境バイリス研究所、2002 年、未公表
- 18 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2003 年、未公表
- 19 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2003 年、未公表
- 20 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2004 年、未公表
- 21 代謝物 A-1(NNI-0001-脱ヨウ素 : B)のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2004 年、未公表
- 22 代謝物 A-2(NNI-0001-3-ヒドロキシ : C)のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2004 年、未公表
- 23 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2004 年、未公表
- 24 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2004 年、未公表
- 25 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2004 年、未公表
- 26 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) : (財) 残留農薬研究所、2003 年、未公表
- 27 イヌ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) : (財) 残留農薬研究所、2003 年、未公表
- 28 ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 29 イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2004 年、未公表

- 30 ラットを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 31 マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 32 繁殖毒性 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 33 繁殖毒性 (追加一世代試験) (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 34 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2003 年、未公表
- 35 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 36 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2003 年、未公表
- 37 ハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2004 年、未公表
- 38 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2003 年、未公表
- 39 代謝物 A-1(NNI-0001-脱ヨウ素 : B)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2004 年、未公表
- 40 代謝物 A-2(NNI-0001-3-ヒドロキシ : C)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2004 年、未公表
- 41 食品健康影響評価について (平成 17 年 3 月 31 日付け厚生労働省発食安第 0331001 号)
- 42 フルベンジアミドの食品健康影響評価に係る追加提出資料: 日本農薬株式会社、2005 年、未公表
- 43 フルベンジアミドの食品健康影響評価に係る追加提出資料: 日本農薬株式会社、2006 年、未公表
- 44 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 18 年 10 月 26 日付け府食第 846 号)
- 45 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 2 月 27 日付け厚生労働省告示第 26 号)
- 46 食品健康影響評価について (平成 19 年 11 月 9 日付け厚生労働省発食安第 1109009 号)
- 47 農薬抄録フルベンジアミド (殺虫剤) (平成 19 年 10 月 10 日改訂) : 日本農薬株式会社、2007 年、一部公表
- 48 フルベンジアミドの作物残留性試験成績 : 日本農薬 (株)、2007 年、未公表
- 49 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 20 年 1 月 31 日付け府食第 109 号)
- 50 食品健康影響評価について (平成 21 年 10 月 27 日付け厚生労働省発食安 1027 第 4 号)
- 51 農薬抄録フルベンジアミド (殺虫剤) (平成 21 年 8 月 4 日改訂) : 日本農薬株式会社、2009 年、一部公表
- 52 フルベンジアミド作物残留試験成績 : 日本農薬株式会社、2009 年、未公表
- 53 フルベンジアミド海外作物残留試験成績 : 日本農薬株式会社、2009 年、未公表
- 54 フルベンジアミド インポートトレランス設定に関する資料 : 日本農薬株式会社、2009 年、未公表
- 55 フルベンジアミドの追加毒性試験成績 : 日本農薬株式会社、2009 年、未公表
- 56 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)
- 57 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 22 年 7 月 22 日付け府食第 566 号)

- 58 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 23 年 7 月 19 日付け厚生労働省告示第 241 号）
- 59 食品健康影響評価について（平成 24 年 1 月 19 日付け厚生労働省発食安 0119 第 5 号）
- 60 農薬抄録フルベンジアミド（殺虫剤）（平成 23 年 10 月 17 日改訂）：日本農薬株式会社、2011 年、一部公表
- 61 水稻の代謝試験（GLP 対応）：日本農薬株式会社、2004 年、未公表
- 62 トウモロコシの代謝試験（GLP 対応）：Bayer CropScience、2005 年、未公表
- 63 フルベンジアミド作物残留試験成績：日本農薬株式会社、2010 年、未公表
- 64 フルベンジアミド海外作物残留試験成績：Bayer CropScience、未公表
- 65 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Bayer CropScience LP、2003 年、未公表
- 66 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験（GLP 対応）：Bayer HealthCare AG、2003 年、未公表
- 67 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Bayer HealthCare AG、2005 年、未公表
- 68 マウスの周産期投与による眼発達への影響に関する試験（GLP 対応）：Bayer HealthCare AG、2006 年、未公表
- 69 ラットを用いた免疫毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCare AG、2005 年、未公表
- 70 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 10 月 15 日付け府食第 902 号）
- 71 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 3 月 10 日付け厚生労働省告示第 66 号）
- 72 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 5 号）
- 73 農薬抄録フルベンジアミド（殺虫剤）（平成 27 年 6 月 25 日改訂）：日本農薬株式会社、2015 年、一部公表
- 74 フルベンジアミド作物残留試験成績：日本農薬株式会社、2017 年、未公表
- 75 JMPR①：Pesticide residues in food 2010. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Report. (2010)
- 76 JMPR②：Pesticide residues in food 2010. Evaluations. Part I - Residues. (2010)
- 77 JMPR③：Pesticide residues in food 2010. Evaluations. Part II - Toxicological evaluations. (2010)
- 78 EPA：Pesticide Fact Sheet. (2008)
- 79 EFSA：Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance flubendiamide. (2013)
- 80 Final Report (Amended I): Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [phthalic ring (U)-¹⁴C]NNI-0001 Following 14 Repetitive Oral Administration to Male and Female Rats. Nihon Nohyaku Co., Ltd、2005、未公表
- 81 Toxicokinetics of NNI-0001: Concentration in selected organs, tissues, and plasma following repetitive daily administration to rats and mice. Nihon Nohyaku Co., Ltd、未公表

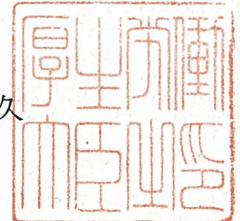
- 82 EPA : “Flubendiamide” Human Health Risk Assessment for Uses on Corn, Cotton, Tobacco, Tree fruit, Tree nuts, Vine crops and Vegetable crops. (2008)
- 83 EPA : Federal Register: “Flubendiamide” Vol.76, No.56: 16301~16307 (2011)
- 84 Identification of critical period of flubendiamide-exposure for occurrence of ocular abnormalities in rat pups. Nihon Nohyaku Co., Ltd、2011、未公表
- 85 The effect of flubendiamide on histopathological changes in postnatal ocular development in rats. Nihon Nohyaku Co., Ltd、2011、未公表
- 86 The implication of prolonged blood coagulation for induction of ocular abnormalities in rat pups from dams with postnatal exposure of flubendiamide. Nihon Nohyaku Co., Ltd、2011、未公表



厚生労働省発生食 1221 第 1 号
平成 28 年 12 月 21 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

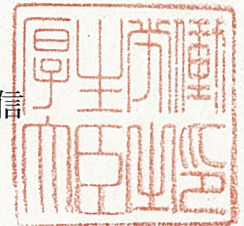
農薬イミダクロプリド
農薬オキサチアピプロリン
農薬キンクロラック
農薬クロフェンテジン
動物用医薬品スピラマイシン
動物用医薬品及び飼料添加物タイロシン
農薬及び動物用医薬品デルタメトリン及びトラロメトリン
動物用医薬品トリプトレリン酢酸塩
動物用医薬品ペグボビグラスチム

厚生労働省発生食1113第4号
平成29年11月13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等について

- ・残留基準の見直し
 - 動物用医薬品デキサメタゾン
 - 農薬及び動物用医薬品デルタメトリン及びトラロメトリン
 - 農薬ジクロルプロップ
 - 農薬シフルメトフェン
 - 農薬フルベンジアミド
 - 農薬レピメクチン

- ・残留基準の一括削除
 - 動物用医薬品オレアンドマイシン
 - 農薬ヒドラメチルノン
 - 農薬フェンチン
 - 農薬フルカルバゾンナトリウム塩
 - 農薬プロパジン

平成 29 年 12 月 15 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 28 年 12 月 21 日付け厚生労働省発生食 1221 第 1 号及び平成 29 年 11 月 13 日付け厚生労働省発生食 1113 第 4 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくデルタメトリン及びトラロメトリ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。

デルタメトリン及びトラロメトリン

今般の残留基準値の検討については、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（いわゆる暫定基準値）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

デルタメトリンは農薬又は動物用医薬品として使用されており、トラロメトリンは農薬として使用されている。トラロメトリンは、動植物の体内でデルタメトリンに容易に代謝されることから、両者をまとめて検討することとする。

(1) 品目名：デルタメトリン[Deltamethrin (ISO)]
トラロメトリン[Tralomethrin (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

トラロメトリンは、ピレスロイド系の殺虫剤である。デルタメトリンはトラロメトリンの代謝物であり、トラロメトリンと同様にピレスロイド系の殺虫剤である。神経膜のナトリウムイオンチャンネルに作用してイオン透過性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。

デルタメトリンは、動物用医薬品として国内では承認されていないが、海外では外部寄生虫駆除を目的とした製剤（浸漬/薬浴、噴霧又はポアオン）が牛、豚、羊、さけ及びにじますに使用されている。

(3) 化学名及びCAS番号

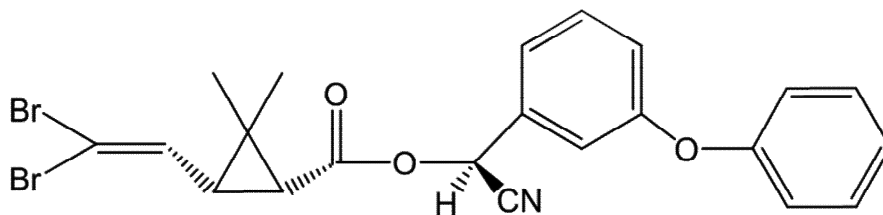
デルタメトリン

(S)-Cyano(3-phenoxyphenyl)methyl (1R,3R)-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate (IUPAC)
Cyclopropanecarboxylic acid, 3-(2,2-dibromoethenyl)-2,2-dimethyl-,
(S)-cyano(3-phenoxyphenyl)methyl ester, (1R,3R)- (CAS : No. 52918-63-5)

トラロメトリン

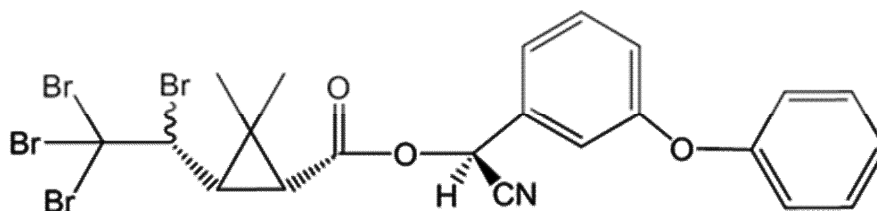
(S)-Cyano(3-phenoxyphenyl)methyl (1R,3S)-2,2-dimethyl-3-((R)-1,2,2,2-tetrabromoethyl)cyclopropane-1-carboxylate (IUPAC)
Cyclopropanecarboxylic acid, 2,2-dimethyl-3-(1,2,2,2-tetrabromoethyl)-,
cyano(3-phenoxyphenyl)methyl ester (CAS : No. 66841-25-6)

(4) 構造式及び物性
デルタメトリン



分子式 $C_{22}H_{19}Br_2NO_3$
 分子量 505.20
 水溶解度 1.3×10^{-6} g/L (20°C)
 分配係数 $\log_{10}Pow = 4.59$ (20°C)

トラロメトリン



分子式 $C_{22}H_{19}Br_4NO_3$
 分子量 665.01
 水溶解度 0.8×10^{-4} g/L (25°C)
 分配係数 $\log_{10}Pow = 5.05$ (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。

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。

(1) 農薬としての国内での使用方法

① 1.6%トラロメトリン乳剤

作物名	適用	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	トラロメトリンを含む農薬の総使用回数
りんご	アブラムシ類 モミジクサ ハマキムシ類 キモノゾガ	2000倍	収穫前日まで	5回以内	散布	5回以内
なし	ナシヒガ シクイムシ類					

① 1.6%トラロメトリン乳剤（つづき）

作物名	適用	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	トラロメトリンを含む農薬の総使用回数		
もも	モモハモグリガ	3000倍	収穫前日まで	5回以内	散布	5回以内		
	アブラムシ類	2000～3000倍						
かんきつ	チャノキイロアザミウマ ミカンハモグリガ ケシキスイ類 コアオナムグリ	2000～4000倍	収穫3日前まで					
キャベツ はくさい	アオムシ コナガ ヨウムシ アブラムシ類 タナギンウワバ	1500～3000倍	収穫前日まで					
だいこん	アブラムシ類 ヨウムシ	1500倍	収穫21日前まで				3回以内	3回以内
たかな のざわな チンゲンサイ	アブラムシ類		収穫7日前まで				2回以内	2回以内
きゅうり	ウツコナジラミ	3000倍	収穫前日まで				4回以内	4回以内
なす	アブラムシ類	1500～3000倍					3回以内	3回以内
メロン		2000倍					5回以内	5回以内
ばれいしょ		アブラムシ類 テントウムシダマシ						
たまねぎ	ネギアザミウマ							
てんさい	ヨウムシ	1500～2000倍	収穫14日前まで	3回以内	3回以内			

② 1.4%トラロメトリンフロアブル

作物名	適用	希釈倍数	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	トラロメトリンを含む農薬の総使用回数
りんご	シクイムシ類 キンモンホガ ハマキムシ類	2000倍	200～700 L/10 a	収穫前日まで	5回以内	散布	5回以内
	アブラムシ類 ギンモンハモグリガ	1500～ 2000倍					

② 1.4%トラロメトリンフロアブル (つづき)

作物名	適用	希釈倍数	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	トラロメトリンを含む農薬の総使用回数	
なし	ナチビガシクイムシ類	2000倍	200～700 L/10 a	収穫前日まで	5回以内	散布	5回以内	
	アブラムシ類	1500～2000倍						
	カメムシ類	1500倍						
もも	モモハモグリガシクイムシ類	2000～3000倍						
	アブラムシ類	2000倍						
ネクタリン	モモハモグリガシクイムシ類	2000～3000倍						
	アブラムシ類	2000倍						
おうとう	ショウジョウバエ類 オウトウハマダラミバエ	3000倍						
すもも	シクイムシ類	2000倍						
	アブラムシ類	2000～3000倍						
うめ	カメムシ類	2000倍						
小粒核果類 (うめ、すももを除く)	アブラムシ類	2000～3000倍			収穫14日前まで		1回	1回
かき	カメムシ類	1500倍			収穫7日前まで		5回以内	5回以内
	カキノタムシガ	1500～2000倍						
	アザミウマ類	2000倍						
ぶどう	チャノキイロアザミウマ フタテンヒメヨコバイ	2000～3000倍	収穫7日前まで	3回以内	3回以内			
	ハマキムシ類	2000倍						
かんきつ (みかんを除く)	チャノキイロアザミウマ ミカンハモグリガ	2000～	収穫前日まで	5回以内	5回以内			
みかん		4000倍	収穫3日前まで					

② 1.4%トラロメトリンフロアブル (つづき)

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	トラロメトリンを含む農薬の総使用回数
びわ	アブラムシ類 ビワキジラミ	2000倍	200～700 L/10 a	収穫3日 前まで	3回以内	散布	3回以内
いちじく	アザミヤカ類						
キウイ フルーツ	キイロマイカ	1500～ 2000倍		5回以内	5回以内		
ラズベリー	オウトウショウジ ヨウハエ	3000倍		2回以内	2回以内		
ブルーベリー	オウトウショウジ ヨウハエ ヒロヘリアオイカガ						
キャベツ	アオムシ コナガ ヨトウムシ アブラムシ類	1500～ 3000倍	100～300 L/10 a	収穫前日 まで	5回以内		5回以内
	タマキシンウワバ ハイマダラノメカガ	2000倍					
はくさい	アオムシ コナガ ヨトウムシ アブラムシ類	1500～ 3000倍					
	ハイマダラノメカガ						
ブロッコリー	ヨトウムシ ハイマダラノメカガ						
非結球 あぶらな科 葉菜類 (チンゲンサイを除く)	ヨトウムシ	2000倍	100～300 L/10 a	収穫7日 前まで	2回以内	2回以内	
チンゲンサイ	ヨトウムシ カブラハバチ						
だいこん					3回以内	3回以内	
なばな類	ヨトウムシ			収穫7日 前まで	2回以内	2回以内	

② 1.4%トラロメトリンフロアブル (つづき)

作物名	適用	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	トラロメリンを 含む農薬の 総使用回数
たまねぎ	ネアザミウマ	2000 ~ 3000倍	100~300 L/10 a	収穫前日 まで	5回以内	散布	5回以内
きゅうり	アブラムシ類				4回以内		4回以内
	ホシツコナジラミ	3000倍					
なす	アブラムシ類	1500 ~ 3000 倍			3回以内		3回以内
メロン すいか	アブラムシ類	2000倍			5回以内		5回以内
レタス		1500~ 3000倍			3回以内		3回以内
アスパラガス にんじん	ヨウムシ	2000倍			3回以内		3回以内
さやえんどう 実えんどう	ナメグリハエ	1500倍			2回以内		2回以内
しょうが	アワノメイガ				5回以内		5回以内
ばれいしょ	アブラムシ類 テントウムシダマシ ジャガイモガ	2000倍			5回以内		5回以内
やまのいも	ジャガイモガ		収穫7日 前まで		3回以内		
茶	チャノホリガ チャノミドリヒメヨコハビ	3000倍	200~400 L/10 a	摘採7日 前まで	3回以内		3回以内

(2) 農薬としての海外での使用方法

① 16.6%デルタメトリン乳剤 (米国)

作物名	適用	使用量	最大 使用量	使用液量	使用時期
根菜類 (ラディッシュ、 かぶ、 西洋わさび、 サルシフィー、 にんじん、 パースニップ、 セルリアック、 ごぼう等)	アワヨトウ ノミムシ類 アブラムシ類 ヨコバイ類 カスミカメムシ類	1.0~2.4 fl oz/acre (1.34~3.13 g ai/10 a)	12 fl oz (15.65 g ai/ 10 a)	空中散布は 2 gal/ac 地上散布は 十分量	収穫3日前まで
果菜類 (ピーマン、 トマト、 なす、 とうがらし等)	アワヨトウ ネリムシ類 コナガ ノミムシ類 アザミマ類 コジラミ類	1.0~2.4 fl oz/acre (1.34~3.13 g ai/ 10 a)	14.4 fl oz (18.78 g ai/ 10 a)	空中散布は 2 gal/ac 地上散布は 十分量	収穫前日まで
グローブアーティ チョーク	アワヨトウ アホモグリハエ カスミカメムシ類	1.5~2.4 fl oz/acre (2.01~3.13 g ai /10 a)	12 fl oz (15.65 g ai/ 10 a)	空中散布は 2 gal/ac 地上散布は 十分量	収穫3日前まで
棉実	ヨトウムシ類 ヨコバイ類 アザミマ類	1.1~2.6 fl oz/acre (1.45~3.36 g ai /10 a)	15.6 fl oz (20.34 g ai/ 10 a)	空中散布は 2 gal/ac 地上散布は 5 gal/ac	収穫21日前まで

ai : active ingredient (有効成分)

① 16.6%デルタメトリン乳剤（米国）（つづき）

作物名	適用	使用量	最大 使用量	使用液量	使用時期
ナッツ類 (アーモンド、 ペカン ヘーゼルナッツ、 くるみ、 ピスタチオ、 カシューナッツ、 マカダミアンナッツ 等)	ヨコバ ^イ 類	1.7~2.8 fl oz/acre (2.23~ 3.67 g ai/10 a)	14 fl oz (18.35 g ai/ 10 a)	空中散布は 10 gal/ac 地上散布は 25 gal/ac	収穫 21 日前ま で
仁果類 (りんご、 西洋なし、 マルメロ等)	ハモ ^リ ガ類 リン ^ゴ ゴ ^ミ ハ ^エ コト ^リ カ ^ガ	0.9~1.9 fl oz/acre (1.23~2.5 g ai/10 a)	3.6 fl oz (5.0 g ai/ 10 a)		

② 50 g/L デルタメトリン乳剤（カナダ）

作物名	適用	使用量	使用液量	使用時期	使用回数
カノーラ (なたね) 採油用 からしな (種子)	ミハ ^シ 類	0.1~0.15 L/ha (0.50~0.75 g ai/10 a)	100 L/10 a	収穫 14 日前まで	1 回

③ 25 g/L デルタメトリン乳剤（オランダ）

作物名	適用	希釈倍率又は 使用量	使用液量	使用時期	使用回数
ブラックベリー ラズベリー	raspberry beetle (キス ^ト ド ^キ 科の 一種) strawberry weevil(ワ ^ウ シ ^科 の一種)	5000 倍 (0.50 g ai/10 a)	100 L/10 a	収穫 7 日前まで	3 回以内

④ 25 g/L デルタメトリン乳剤 (英国)

作物名	適用	使用量	使用液量	使用時期	使用回数
芽キャベツ	アブラムシ類 コナジラミ類	0.3 L/ha (0.75 g ai/10 a)	400 L/ha	収穫 7 日前まで	2 回以内
ラズベリー	raspberry beetle(キヌイトビキ科 の一種)	0.5 L/ha (1.25 g ai/10 a)	1000 L/ha	収穫 7 日前まで	3 回以内

⑤ 25 g/L デルタメトリン乳剤 (イタリア)

作物名	適用	使用量	使用液量	使用時期	使用回数
すもも	アブラムシ類	0.3~0.7 L/ha (0.75~1.75 g ai/10 a)	1000~1400 L/ha	収穫 7 日前まで	3 回以内

(3) 動物用医薬品としての海外での使用方法 (EU)

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
デルタメトリンを有効成分とする薬浴剤	大西洋サケ ニジマス	1 L 当たり 2 µg のデルタメトリンを溶かした海水(12°C)に 30 分浸漬する。	ノルウェー	60 度日*
デルタメトリンを有効成分とするポアオン剤	牛	動物の背中に沿って頭部から尾まで以下の量をポアオン投与する。	英国	0 日
	羊	体重 500 kg 以下は 0.075 g 体重 500 kg 超は 0.15 g		1 日

※度日 (degree days) : 水温と日数の積算温度 (水温×日数)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

【国内】

① 分析対象物質

- ・デルタメトリン
- ・トラロメトリン

② 分析法の概要

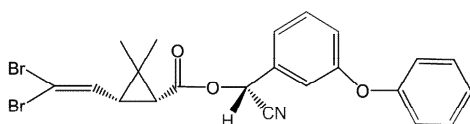
試料からリン酸酸性下アセトンで抽出する。*n*-ヘキサンに転溶、又は多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製した後、*n*-ヘキサン/アセトニトリル分配する。フロリジルカラムを用いて精製し、電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ (GC-ECD) で定量する。

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。*n*-ヘキサン/アセトニトリル分配した後、フロリジルカラムを用いて精製し、GC-ECD で定量する。

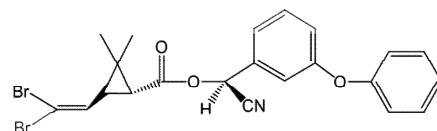
なお、トラロメトリンの分析値については、換算係数 0.76 を用いてデルタメトリン濃度に換算した値として示した。

定量限界：0.001～0.015 mg/kg

注) 代謝物 α -*R*-デルタメトリン (以下、代謝物 CR という) と代謝物トランスデルタメトリン (以下、代謝物 CT という) については確認されていないが、存在すれば分析値に含まれる、又は極めて少量で分析値には影響しないと思われる。



代謝物 CR



代謝物 CT

代謝物 CR: (*R*)- α -シアノ-3-フェノキシベンジル=(1*R*, 3*R*)-3-(ジブロモビニル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート

代謝物 CT: (*S*)- α -シアノ-3-フェノキシベンジル=(1*S*, 3*S*)-3-(ジブロモビニル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート

【海外】

① 分析対象物質

- ・デルタメトリン
- ・代謝物 CR
- ・代謝物 CT

② 分析法の概要

試料からアセトン・*n*-ヘキサン (1:1) 混液で抽出し、水を加えて有機層を分取する。無水硫酸ナトリウムで脱水した後、ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) を用いて精製し、GC-ECD で定量する。

または、試料から *n*-ヘキサンで抽出し、GPC 及び 6% 含水アルミナカラムを用いて精製した後、GC-ECD で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、ジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラムを用いて精製した後、GC-ECD で定量する。

または、試料からアセトン・*n*-ヘキサン（1：4）混液で抽出し、フロリジルカラム及びシリカゲル・活性炭（15：1）混合物カラムを用いて精製した後、GC-ECDで定量する。

あるいは、試料からアセトン・ジクロロメタン・石油エーテル（1：1：1）混液で抽出し、GPCを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ・タンデム型質量分析計（GC-MS/MS）で定量する。

定量限界：デルタメトリン 0.001～0.015 mg/kg

代謝物 CR 0.001～0.015 mg/kg

代謝物 CT 0.001～0.015 mg/kg

（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結果の概要については別紙 1-2、1-3 及び 1-4 を参照。

4. 畜産物における推定残留濃度

（1）家畜残留試験（動物飼養試験）

① 乳牛を用いた残留試験

乳牛（1頭/群）に対して、飼料中濃度として2及び10 ppmに相当する量のデルタメトリンを含む飼料を28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるデルタメトリン濃度を測定した。結果は表1を参照。

表1. 乳牛の組織中の残留濃度^{注2)} (mg/kg)

	2 ppm 投与群	10 ppm 投与群
筋肉	<0.03	<0.03
脂肪	<0.05	0.27
肝臓	<0.03	<0.03
腎臓 ^{注1)}	-	-
乳（28日）	0.016	0.035

注1) JMPRの報告書には分析に問題があるということで記載されていない。

注2) JMPR報告書に記載されている transfer factor（組織における残留濃度/飼料中の含有濃度）と飼料中濃度から残留濃度を算出した。

定量限界：筋肉 0.03 mg/kg、脂肪 0.05 mg/kg、肝臓 0.03 mg/kg、乳 0.01 mg/kg

上記の結果に関連して、JMPRは乳牛及び肉牛のMDB^{注1)}をそれぞれ6.3 ppm及び7.0 ppm、STMR dietary burden^{注2)}をそれぞれ5.8 ppm及び5.9 ppmと評価している。

注1) 最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Dietary Burden : MDB) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が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濃度。飼料中残留濃度として表示される。

注2) 平均飼料負荷 (STMR dietary burden又はmean dietary burden) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が平均的に残留していると仮定した場合に (作物残留試験から得られた残留濃度の中央値を試算に用いる)、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大濃度。飼料中濃度として表示される。

② 乳牛を用いた残留試験

乳牛に対してデルタメトリン：トラロメトリン (1:1) が飼料中濃度として 2、6 及び 20 ppm 含有する飼料を 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるデルタメトリン濃度を測定した。結果は表 2 を参照。

表 2. 乳牛の組織中のデルタメトリンの残留濃度 (mg/kg)

	2 ppm 投与群	6 ppm 投与群	20 ppm 投与群
筋肉	0.01 (最大) <0.01 (平均)	0.01 (最大) <0.01 (平均)	<0.01 (最大) <0.01 (平均)
脂肪	0.04 (最大) 0.02 (平均)	0.02 (最大) <0.02 (平均)	0.03 (最大) 0.02 (平均)
肝臓	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	<0.01 (最大) <0.01 (平均)
腎臓	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	<0.01 (最大) <0.01 (平均)
乳 ^{注)}	0.01 (平均)	<0.01 (平均)	<0.01 (平均)

注) 乳ではトラロメトリンも検出されており、分析値はデルタメトリンの残留濃度と同等であった。

定量限界：筋肉 0.01 mg/kg、脂肪 0.02 mg/kg、肝臓及び腎臓 0.01 mg/kg、乳 0.01 mg/kg

③ 豚を用いた残留試験

雌雄 3 頭ずつの豚に対してデルタメトリンが飼料中濃度として 0.67 ppm 含有する飼料を 130~141 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓に含まれるデルタメトリン濃度を測定した。すべての臓器で測定値はすべて 0.03 mg/kg 未満であった。

④ 採卵鶏を用いた残留試験

採卵鶏に対して、デルタメトリン：トラロメトリン (1:1) を飼料中濃度として 2、6 及び 20 ppm 含有する飼料を 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び卵 (28 日) に含まれるデルタメトリン濃度を測定した。結果は表 3 を参照。

表 3. 採卵鶏の組織中の残留濃度 (mg/kg)

	2 ppm 投与群	6 ppm 投与群	20 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)
脂肪	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	0.26 (最大) 0.11 (平均)	0.53 (最大) 0.42 (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)
卵	<0.02 (最大) <0.02 (平均)	<0.02 (最大) <0.02 (平均)	0.03 (最大) 0.03 (平均)

定量限界：筋肉 0.02 mg/kg、脂肪 0.05 mg/kg、肝臓 0.02 mg/kg、卵 0.02 mg/kg

上記の結果に関連して、JMPR では採卵鶏の MDB を 2.65 ppm、STMR dietary burden を 2.1 ppm と評価している。

(2) 推定残留濃度

牛及び鶏について、JMPR の MDB 及び STMR dietary burden と家畜残留試験結果から、畜産物中の推定残留濃度を算出した。結果は表 4-1 及び 4-2 を参照。

表 4-1. 畜産物中の推定残留濃度：牛 (mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓 ^{注)}	乳
乳牛	<0.03 (<0.03)	0.167 (0.152)	<0.03 (<0.03)	<0.03 (<0.03)	0.018 (0.017)
肉牛	<0.03 (<0.03)	0.186 (0.155)	<0.03 (<0.03)	<0.03 (<0.03)	

上段：最大残留濃度 下段括弧内：平均的な残留濃度

注) 腎臓での推定残留濃度は、泌乳山羊の代謝試験の結果を用いており、定量限界以下であると推定される。

表 4-2. 畜産物中の推定残留濃度：鶏 (mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓	卵
採卵鶏	<0.02 (<0.02)	0.09 (0.038)	<0.02 (<0.02)	<0.02 (<0.02)

上段：最大残留濃度 下段括弧内：平均的な残留濃度

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、食品安全委員会あて意見を求めたトラロメト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。食品安全委員会は、トラロメトリンは動物及び植物体内でデルタメトリンに容易に代謝されること等を考慮して、総合評価を実施し、デルタメトリン及びトラロメトリンのグループ ADI 及び ARfD を設定した。

(1) デルタメトリン

① ADI

無毒性量：1 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(ADI 設定根拠資料①) 慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種) ラット
(投与方法) 混餌
(期間) 2年間

(ADI 設定根拠資料②) 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③) 慢性毒性試験
(動物種) イヌ
(投与方法) 混餌
(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.01 mg/kg 体重/day

② ARfD

無毒性量：1 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) 13週間亜急性毒性試験

安全係数：100

ARfD：0.01 mg/kg 体重/day

(2) トラロメトリン

① ADI

無毒性量：0.75 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(ADI 設定根拠資料①) 慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種) ラット
(投与方法) 強制経口
(期間) 2年間

(ADI 設定根拠資料②)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	雄マウス
(投与方法)	強制経口
(期間)	2年間

安全係数：100

ADI：0.0075 mg/kg 体重/day

② ARfD

適切なエンドポイントがないため、急性参照用量(ARfD)を設定することは困難である。

(3) 総合評価 (デルタメトリン及びトラロメトリンのグループとして)

① ADI

トラロメトリンで設定した ADI

ADI：0.0075 mg/kg 体重/day

② ARfD

デルタメトリンで設定した ARfD

ARfD：0.01 mg/kg 体重

6. 諸外国における状況

(1) デルタメトリン

JMPR における毒性評価が行われ、1982 年に ADI が、2000 年に ARfD が設定されている。国際基準はりんご、トマト、牛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、米国においてりんご、たまねぎ、牛等に、カナダにおいてきゅうり、トマト、牛等に、EU においてぶどう、いちご、牛等に、豪州においてキャベツ、トマト、牛等に、ニュージーランドにおいてばれいしょ、ぶどう、牛等に基準値が設定されている。

(2) トラロメトリン

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれにおいても基準値は設定されていない。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

デルタメトリン、トラロメトリン、代謝物 CR 及び代謝物 CT とする。

なお、食品安全委員会は食品健康影響評価においても農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としてデルタメトリン（異性体の含量）及びトラロメトリンを設定している。

（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。

	EDI/ADI (%) ^{注)}
一般（１歳以上）	22.5
幼小児（１～６歳）	40.9
妊婦	19.9
高齢者（６５歳以上）	24.3

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 試験法：作物残留試験成績の平均値×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、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年～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に伴い、暫定基準は削除される。

トラロメトリンの作物残留試験一覧表 (国内)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	残留濃度 (mg/kg) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
ばれいしょ (塊茎)	2	1.6%乳剤	2000倍散布 200 L/10 a	5	1, 7, 14	圃場A: <0.004
					1, 8, 15	圃場B: <0.004
やまのいも (塊茎)	2	1.4%フロアブル剤	2000倍散布 267, 278 L/10 a	3	7, 14, 28	圃場A: <0.004
					7, 14, 28	圃場B: <0.004
だいこん (根部)	2	1.6%乳剤	1500倍散布 200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: <0.008
だいこん (葉部)					7, 14, 21	圃場A: <0.008
だいこん (根部)	1	1.6%乳剤	1500倍散布 200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: <0.015
だいこん (葉部)					7, 14, 21	圃場B: 0.096
はくさい (茎葉)	2	1.6%乳剤	1500倍散布 150, 300~400 L/10 a	5	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.102
キャベツ (茎葉)	2	1.6%乳剤	1500倍散布 150, 550 L/10 a	5	1, 3, 7, 14	圃場B: 0.034
こまつな (茎葉)	2	1.4%フロアブル剤	2000倍散布 150~159, 151~153 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.018 (5回, 3日)
					1, 4, 7, 14	圃場B: 0.023
みずな (茎葉)	2	1.4%フロアブル剤	2000倍散布 150, 156~172 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A: 0.16
					7, 14, 21	圃場B: 0.10
チンゲンサイ (茎葉)	2	1.6%乳剤	1500倍散布 150, 200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A: 0.19
					7, 14, 21	圃場B: 0.18
ブロッコリー (花蕾)	2	1.4%フロアブル剤	2000倍散布 251, 300~400 L/10 a	2	1, 3, 7, 14, 21	圃場A: 0.068
					1, 3, 7, 14, 21	圃場B: 0.061
たかな (茎葉)	2	1.6%乳剤	1500倍散布 150, 200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A: 0.04
					7, 14, 21	圃場B: 0.05 (2回, 3日)
のざわな (茎葉)	2	1.6%乳剤	1500倍散布 150, 200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A: 0.148
					7, 14, 21	圃場B: 0.080 (2回, 14日)
なばな (茎葉)	2	1.4%フロアブル剤	2000倍散布 170.8, 180 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A: 0.129
					7, 14, 21	圃場B: 0.057 (2回, 14日)
オータムボエム (茎葉)	2	1.4%フロアブル剤	2000倍散布 150, 175 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A: 0.08
					7, 14, 21	圃場B: 0.60
レタス (茎葉)	2	1.4%フロアブル剤	1500倍散布 222~296, 300 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.62
					1, 3, 7, 14	圃場B: 0.01
たまねぎ (鱗茎)	2	1.6%乳剤	1500倍散布 150 L/10 a	5	1, 7, 14	圃場A: 0.18
					1, 7, 14	圃場B: 0.12
アスパラガス (若茎)	2	1.4%フロアブル剤	2000倍散布 200~300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: <0.008 (5回, 1日) (#) 注2)
					1, 3, 7	圃場B: <0.008 (5回, 1日) (#)
にんじん (根部)	2	1.4%フロアブル剤	2000倍散布 175, 188 L/10 a	3	1, 3, 7, 21	圃場A: 0.01
					1, 3, 7, 21	圃場B: <0.01
なす (果実)	2	1.6%乳剤	1500倍散布 200 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: 0.028 (#)
		1.4%フロアブル剤	1500倍散布 170~300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場B: 0.107 (#)
きゅうり (果実)	2	1.5%乳剤	2000倍散布 250 L/10 a	4	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.022
		1.6%乳剤	1500倍散布 46~300, 300 L/10 a	4	1, 3, 7	圃場B: 0.039
		1.4%フロアブル剤	1500倍散布 46~300, 200~300 L/10 a	4	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.008
					1, 3, 7	圃場B: 0.010
すいか (果肉)	2	1.4%フロアブル剤	2000倍散布 100~200, 200 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: 0.017
					1, 3, 7	圃場B: 0.018
メロン (果肉)	2	1.6%乳剤	1500倍散布 300 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: <0.004 (#)
		1.4%フロアブル剤	750倍散布 300 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場B: <0.004 (#)
しょうが (根部)	2	1.4%フロアブル剤	1500倍散布 200 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A: <0.003
					1, 3, 7	圃場B: 0.003
未成熟えんどう (さや)	2	1.4%フロアブル剤	1500倍散布 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.061
					1, 3, 7	圃場B: 0.152
	1	1.4%フロアブル剤	1500倍散布 385 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 0.068

トラロメトリンの作物残留試験一覧表 (国内)

農作物	試験圃場数	試験条件			残留濃度 (mg/kg) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		
みかん (果肉)	2	1.6%乳剤	2000倍散布 600,750 L/10 a	5	1, 3, 7, 14	圃場A : <0.004
					3, 7, 14, 21	圃場B : <0.004
みかん (果皮)	2	1.6%乳剤	2000倍散布 600,750 L/10 a	5	1, 3, 7, 14	圃場A : 0.726
					3, 7, 14, 21	圃場B : 0.543
なつみかん (果実)	2	1.6%乳剤	2000倍散布 600~700 L/10 a	5	1, 3, 7, 14	圃場A : 0.068 (5回, 3日)
					1, 3, 7, 14	圃場B : 0.091 (5回, 1日)
すだち (果実)	1	1.6%乳剤	2000倍散布 600~700 L/10 a	5	1, 3, 7, 14	圃場A : 0.102 (5回, 1日)
かぼす (果実)	1	1.6%乳剤	2000倍散布 600~700 L/10 a	5	1, 3, 7, 14	圃場A : 0.061 (5回, 1日)
					7, 14, 30, 60	圃場A : 0.026
りんご (果実)	2	1.6%乳剤	2000倍散布 450,500~630 L/10 a	5	7, 14, 31, 61	圃場B : 0.032 (5回, 14日)
					7, 14, 21, 30	圃場A : 0.065
		1.4%フロアブル剤	1500倍散布 500 L/10 a	5	7, 14, 21, 30	圃場B : 0.034
					1, 3, 7, 14	圃場A : 0.106
1.4%フロアブル剤	1500倍散布 500~600 L/10 a	5	1, 3, 7, 14	圃場B : 0.072		
			1, 7, 14, 28	圃場A : 0.038 (5回, 28日)		
なし (果実)	2	1.6%乳剤	2000倍散布 400 L/10 a	5	1, 7, 14, 30	圃場B : 0.062
					1, 3, 7, 14	圃場A : 0.038
びわ (果実)	2	1.4%フロアブル剤	2000倍散布 500 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場B : 0.040 (5回, 7日)
					3, 7, 14	圃場A : <0.008
もも (果実)	2	1.6%乳剤	2000倍散布 250,600~1000 L/10 a	5	3, 7, 14	圃場B : <0.008
					3, 7, 14	圃場A : <0.004
もも (果皮)	2	1.6%乳剤	2000倍散布 250~1000 L/10 a	5	1, 7, 14, 30, 44	圃場A : <0.004
					1, 7, 14, 30, 45	圃場B : <0.004
ネクタリン (果実)	2	1.4%フロアブル剤	2000倍散布 400 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A : 1.106 (5回, 14日)
					1, 7, 14	圃場B : 0.676 (5回, 30日)
あんず (果実)	2	1.4%フロアブル剤	2000倍散布 500 L/10 a	1	14, 20, 30	圃場A : 0.038
					14, 21, 30	圃場B : 0.053
すもも (果実)	2	1.4%フロアブル剤	2000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A : 0.027
					1, 3, 7	圃場B : 0.018
すもも (果実)	1	1.4%フロアブル剤	2000倍散布 400 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A : 0.008 (3回, 3日)
					1, 3, 7	圃場B : 0.012 (3回, 3日)
うめ (果実)	2	1.4%フロアブル剤	2000倍散布 400L /10 a	3	1, 7, 14	圃場A : <0.01
					1, 7, 14	圃場B : 0.106
		1.4%フロアブル剤	2000, 1500倍散布 20 L/樹	2, 3	14, 21	圃場A : 0.106
					14, 21	圃場B : 0.167
1.4%フロアブル剤	2000倍散布 200 L/10 a	1, 2	7, 14, 21	圃場A : <0.008		
			7, 14, 21	圃場B : 0.033 (2回)		
おうとう (果実)	2	1.4%フロアブル剤	3000倍散布 400~500 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A : 0.076 (2回, 14日)
					7, 14, 21	圃場B : 0.034
ラズベリー (果実)	2	1.4%フロアブル剤	3000倍散布 283 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A : 0.038 (2回, 3日)
					1, 3, 7, 14	圃場B : 0.033
ブルーベリー (果実)	2	1.4%フロアブル剤	3000倍散布 300~320 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A : 0.08
					1, 3, 7, 14	圃場B : 0.09
ぶどう (果実)	2	1.4%フロアブル剤	2000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A : 0.06
					1, 3, 7, 14	圃場B : <0.04
		1.4%フロアブル剤	2000倍散布 200,250 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A : 0.272
					7, 14, 21	圃場B : 0.098
1.4%フロアブル剤	2000倍散布 200,250 L/10 a	3	7, 14	圃場A : 0.118 (3回, 14日)		
			7, 14	圃場B : <0.008		
かき (果実)	2	1.4%フロアブル剤	1500倍散布 500 L/10 a	5	1, 4, 7	圃場A : 0.053
					1, 4, 7	圃場B : 0.129
かき (果実)	2	1.4%フロアブル剤	1500倍散布 420~450 L/10 a	5	7, 14, 21	圃場A : 0.06
					7, 14, 21	圃場B : 0.08
キウイフルーツ (果肉)	2	1.4%フロアブル剤	1500倍散布 300 L/10 a	5	1, 7, 14	圃場A : 1.384 (#)
					1, 7, 14	圃場B : 1.656 (#)
いちじく (果実)	2	1.4%フロアブル剤	2000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A : <0.015 (#)
					1, 3, 7	圃場B : <0.015 (#)
茶 (荒茶)	2	1.6%乳剤	2000倍散布 300 L/10 a	3	3, 6, 14	圃場A : <0.015 (#)
					3, 8, 15	圃場B : <0.015 (#)
茶 (浸出液)	2	1.6%乳剤	2000倍散布 300 L/10 a	3	3, 6, 14	圃場A : <0.015 (#)
					3, 8, 15	圃場B : <0.015 (#)

トラロメトリンの作物残留試験一覧表 (国内)

農作物	試験 圃場数	試験条件			経過日数	残留濃度 (mg/kg) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
茶 (荒茶)	2	1.4%フロアブル剤	2000倍散布 300 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A : 1.232 (#)
					3, 7, 14	圃場B : 1.508 (#)
茶 (浸出液)	2	1.4%フロアブル剤	2000倍散布 300 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A : <0.015 (#)
					3, 7, 14	圃場B : <0.015 (#)

注1) デルタメトリン及びトラロメトリン(デルタメトリンに換算した値)の合計濃度を示した。
当該農薬の登録又は申請された適用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濃度の最大値を示した。

注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

デルタメトリンの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			経過日数	残留濃度 (mg/kg) 注1)
		剤型*	使用量・使用方法	回数		
ラディッシュ (根部)	5	2.4%乳剤	145倍散布 18.7 L/10 a (3.10 g ai/10 a)	5	3	圃場A : <0.05 (#) 注2)
					3	圃場B : <0.05 (#)
					3	圃場C : 0.05 (#)
					3	圃場D : <0.05 (#)
					1, 3, 5, 7, 9	圃場E : 0.11 (5回, 7日) (#)
にんじん (根部)	8	2.4%乳剤	145倍散布 18.7 L/10 a (3.10 g ai/10 a)	5	3	圃場A : 0.118 (#)
					3	圃場B : 0.023 (#)
					3	圃場C : 0.082 (#)
					3	圃場D : 0.021 (#)
					3	圃場E : 0.012 (#)
					3	圃場F : 0.039 (#)
					3	圃場G : 0.048 (#)
					1, 3, 5, 7, 9	圃場H : 0.023 (5回, 5日) (#)
アーティチョーク (可食部)	1	2.7%乳剤	163倍散布 18.7 L/10 a (3.10 g ai/10 a)	5	1, 3, 5, 7, 9	圃場A : 0.197 (5回, 7日) (#)
	2				3	圃場A : 0.400 (#)
					3	圃場B : 0.256 (#)
ピーマン (果実)	6	2.7%乳剤	145倍散布 18.7 L/10 a (3.10 g ai/10 a)	6	1, 3	圃場A : 0.020 (#)
					1, 3	圃場B : 0.034 (6回, 3日) (#)
					1, 3	圃場C : 0.018 (#)
					1, 3	圃場D : 0.054 (#)
					1, 3	圃場E : 0.048 (#)
					0, 1, 3, 5, 7	圃場F : 0.033 (6回, 5日) (#)
りんご (果実)	12	2.7%乳剤	607倍散布 93.54 L/10 a (3.7 g ai/10 a)	3	21	圃場A : <0.05 (#)
					21	圃場B : <0.05 (#)
					21	圃場C : 0.12 (#)
					21	圃場D : 0.10 (#)
					21	圃場E : 0.05 (#)
					21	圃場F : <0.05 (#)
					21	圃場G : <0.05 (#)
					21	圃場H : 0.13 (#)
					10, 15, 21, 30, 40	圃場I : <0.05 (#)
					21	圃場J : 0.09 (#)
					21	圃場K : 0.08 (#)
					21	圃場L : 0.07 (#)
西洋ナシ (果実)	6	2.7%乳剤	607倍散布 93.5 L/10 a (3.7 g ai/10 a)	3	21	圃場A : 0.05 (#)
					21	圃場B : 0.05 (#)
					20	圃場C : <0.05 (#)
					21	圃場D : 0.07 (#)
					21	圃場E : 0.08 (#)
					21	圃場F : 0.07 (#)
棉実 (種子)	6	5.0%乳剤	1000倍散布 5 L/10 a (2.24 g ai/10 a)	10	21	圃場A : <0.02 (#) (10回, 21日)
			500倍散布 10 L/10 a (4.48 g ai/10 a)		21	圃場B : <0.02 (#) (10回, 21日)
					21	圃場C : <0.02 (#) (10回, 21日)
					21	圃場D : <0.02 (#) (10回, 21日)
					21	圃場E : <0.02 (#) (10回, 21日)
					21	圃場F : <0.02 (#) (10回, 21日)
ペカン (種子)	5	2.7%乳剤	458倍散布 93.5 L/10 a (4.8 g ai/10 a)	5	21	圃場A : <0.025 (#)
					21	圃場B : <0.025 (#)
					21	圃場C : <0.025 (#)
					21	圃場D : <0.025 (#)
					21	圃場E : <0.025 (#)
アーモンド (種子)	5	2.7%乳剤	458倍散布 93.5 L/10 a (4.8 g ai/10 a)	5	10, 15, 21, 30, 40	圃場A : 0.02 (#) (5回, 40日)
					21	圃場B : <0.02 (#)
					21	圃場C : <0.02 (#)
					21	圃場D : <0.02 (#)
					21	圃場E : <0.02 (#)

注1) デルタメトリン、代謝物CR及び代謝物CTの合計濃度を示した。

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。

*これらの剤型は、2014年1月で失効している。現在は16.6%乳剤が登録されている (2003~2014年は製剤*と16.6%製剤が併売)。

デルタメトリンの海外作物残留試験一覧表 (カナダ)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	残留濃度 (mg/kg) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
なたね (種子)	6	5.0%乳剤 (50 g/L)	500倍散布 10 L/10 a (1 g ai/10 a)	2	8, 13	圃場A : <0.0459 (2回, 13日) (#) 注2)
					10, 14	圃場B : <0.0459 (#)
					6, 12	圃場C : <0.0459 (2回, 12日) (#)
					6, 12	圃場D : <0.0459 (2回, 12日) (#)
					7, 13	圃場E : <0.0459 (2回, 13日) (#)
					7, 12	圃場F : <0.0459 (2回, 12日) (#)

注1) デルタメトリン、代謝物CR及び代謝物CTの合計濃度を示した。

注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。
また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

デルタメトリンの海外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	残留濃度 (mg/kg) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数			
芽キャベツ (葉球)	5	2.5%乳剤 (25 g/L)	600倍散布 30 L/10 a (1.25 g ai/10 a)	2	0, 3, 5, 7	圃場A : <0.010 (#) 注2)	
					0, 3, 5, 7	圃場B : <0.010 (#)	
					0, 3, 5, 7	圃場C : <0.010 (#)	
					0, 3, 5, 7	圃場D : <0.010 (#)	
すもも (果実)	2	2.5%乳剤 (25 g/L)	1798倍散布 80 L/10 a (1.11 g ai/10 a)	3	0, 7	圃場A : <0.010	
					0, 7	圃場B : 0.014	
	5	2.5%乳剤 (25 g/L)	2247倍散布 100 L/10 a (1.11 g ai/10 a)	3	0, 3, 7	圃場A : <0.010	
					0, 3, 7	圃場B : 0.012	
			1798倍散布 80 L/10 a (1.11 g ai/10 a)		0, 3, 7	圃場C : <0.010	
					0, 3, 7	圃場D : <0.010	
	6	1.5%乳剤 (15 g/L)	684倍散布 80 L/10 a (1.75 g ai/10 a)	3	0, 1, 3, 7	圃場A : 0.02 (#)	
					0, 7	圃場B : 0.04 (#)	
					0, 1, 3, 7	圃場C : 0.01 (#)	
					0, 1, 3, 7	圃場D : <0.01 (#)	
	ラズベリー (果実)	3	2.5%乳剤 (25 g/L)	2000倍散布 100 L/10 a (1.25 g ai/10 a)	3	0, 3, 7	圃場A : 0.02
				1000倍散布 50 L/10 a (1.25 g ai/10 a)		0, 4, 7	圃場B : 0.04
500倍散布 25 L/10 a (1.25 g ai/10 a)				0, 3, 7		圃場C : 0.06	
4		2.5%乳剤 (25 g/L)	400倍散布 20 L/10 a (1.25 g ai/10 a)	3	7	圃場A : <0.02	
					7	圃場B : 0.03	
					7	圃場C : 0.04	
					7	圃場D : <0.02	

注1) デルタメトリンの濃度を示した。

注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、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。)		1.0				
小麦	2	1.0		2		
大麦	2	1.0		2		
ライ麦	2	1.0		2		
とうもろこし	0.02	1.0		0.02		
そば	2	1.0		2		
その他の穀類	2	1.0		2		
大豆	1	0.1		1		
小豆類	1	0.1		1		
えんどう	1	0.1		1		
そら豆	1	0.1		1		
らっかせい		0.1				
その他の豆類	1	0.1		1		
ばれいしょ	0.02	0.05	○	0.01		<0.004, <0.004
さといも類(やつがしらを含む。)		0.05				
かんしょ		0.05				
やまいも(長いもをいう。)	0.02	0.05	○			<0.004, <0.004
こんにやくいも		0.05				
その他のいも類		0.05				
てんさい		0.1	○			
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.2	0.5	○	0.01	0.2	米国 【<0.05~0.11(n=5)(米国)】
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	2	0.5	○	2		
かぶ類の根	0.2	0.5			0.2	米国 【米国だいこん類の根参照】
かぶ類の葉	2	0.5		2		
西洋わさび	0.2	0.5			0.2	米国 【米国だいこん類の根参照】
クレソン	2	0.5		2		
はくさい	0.5	0.5	○	2		0.034,0.102(\$)
キャベツ	0.1	0.5	○			0.018,0.023
芽キャベツ	0.1	0.5		0.1		
ケール	2	0.5	○	2		
こまつな	2	0.5	○	2		
きょうな	2	0.5	○	2		
チンゲンサイ	2	0.5	○	2		
カリフラワー	0.1	0.5		0.1		
ブロッコリー	0.2	0.5	○	0.1		0.04,0.05
その他のあぶらな科野菜	2	0.5	○・甲	2		
ごぼう	0.2	0.5			0.2	米国 【米国だいこん類の根参照】
サルシフィー	0.2	0.5			0.2	米国 【米国だいこん類の根参照】
アーティチョーク	0.5	0.5			0.5	米国 【0.197~0.400(n=3)(米国)】
チコリ	2	0.5		2		
エンダイブ	2	0.5		2		
しゅんぎく	2	0.5		2		
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.5	0.5	○	2		0.12,0.18
その他のきく科野菜	2	0.5		2		
たまねぎ	0.05	0.5	○	0.05		
ねぎ(リーキを含む。)	0.2	0.5		0.2		
にんにく		0.5				
にら		0.5				
アスパラガス	0.05	0.5	○			<0.01,0.01
わけぎ		0.5				
その他のゆり科野菜		0.5				
にんじん	0.2	0.5	○	0.02	0.2	米国 【0.012~0.118(n=8)(米国)】
パースニップ	0.2	0.5			0.2	米国 【米国だいこん類の根参照】
パセリ		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	
セロリ		0.5				
みつば		0.5				
その他のせり科野菜	0.2	0.5			0.2 米国	【米国だいこん類の根参照】
トマト	0.3	0.5		0.3		
ピーマン	0.3	0.5			0.3 米国	【0.018~0.054(n=6)(米国)】
なす	0.3	0.5	○		0.3 米国	【米国ピーマン参照】
その他のなす科野菜	2	0.5		2		
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2	0.5	○	0.2		
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.2	0.5		0.2		
しろり	0.2	0.5		0.2		
すいか	0.02	0.5	○			<0.004, 0.004
メロン類果実	0.03	0.5	○			<0.008, <0.008
まくわうり		0.5				
その他のうり科野菜	2	0.5		2		
ほうれんそう		0.5		2		
たけのこ		0.5				
オクラ	0.3	0.5			0.3 米国	【米国ピーマン参照】
しょうが	0.02	0.5	○			<0.003, 0.003
未成熟えんどう	0.5	0.5	○	0.2		0.061, 0.068, 0.152
未成熟いんげん	0.2	0.5		0.2		
えだまめ	0.2	0.5		0.2		
マッシュルーム	0.05	0.5		0.05		
しいたけ		0.5				
その他のきのこ類		0.5				
その他の野菜	2	0.5	○	2		
みかん	0.02	0.5	○			<0.004, <0.004
なつみかんの果実全体	0.3	1.0	○	0.02		0.068, 0.091
レモン	0.5	1.0	○	0.02		(すだち、かぼす参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.5	1.0	○	0.02		(すだち、かぼす参照)
グレープフルーツ	0.5	1.0	○	0.02		(すだち、かぼす参照)
ライム	0.5	1.0	○	0.02		(すだち、かぼす参照)
その他のかんきつ類果実	0.5	1.0	○	0.02		0.061, 0.102(\$)(すだち、かぼす)
りんご	0.3	0.5	○	0.2		0.038~0.106(\$)(n=6) (りんご、なし)
日本なし	0.3	0.5	○			0.038~0.106(\$)(n=6) (りんご、なし)
西洋なし	0.3	0.5	○			0.038~0.106(\$)(n=6) (りんご、なし)
マルメロ	0.2	0.5			0.2 米国	【米国なし(<0.05-0.13(n=12))】
びわ	0.02	0.5	○			<0.008, <0.008
もも	0.02	0.5	○			<0.004, <0.004
ネクタリン	0.3	0.5	○	0.05		0.038, 0.053(\$)
あんず(アプリコットを含む。)	0.2	0.5	○			0.018, 0.027(\$)
すもも(プルーンを含む。)	0.07	0.5	○	0.05	0.07 EU	【<0.01~0.04(n=13)(EU)】
うめ	0.5	0.5	○			0.106, 0.167
おうとう(チェリーを含む。)	0.2	0.5	○			0.033, 0.038
いちご	0.2	0.5		0.2		
ラズベリー	0.3	0.5	○			0.08, 0.09
ブラックベリー	0.1	0.5			0.1 EU	【EUラズベリー(<0.02~0.04(n=4))】
ブルーベリー	0.3	0.5	○			<0.04, 0.06(\$)
クランベリー		0.5				
ハuckleベリー		0.5				
その他のベリー類果実		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	
ぶどう	0.7	0.5	○・甲	0.2		0.008~0.272\$(n=4)
かき	0.3	0.5	○			<0.006~0.129(n=4)
バナナ		0.5				
キウイ	0.03	0.5	○			0.005, 0.006
パパイヤ		0.5				
アボカド		0.5				
パイナップル		0.5				
グアバ		0.5				
マンゴー		0.5				
パッションフルーツ		0.5				
なつめやし		0.5				
その他の果実	1	0.5	○	1		
ひまわりの種子	0.05	0.5		0.05		
ごまの種子		0.5				
べにばなの種子		0.5				
綿実	0.04	0.5			0.04 米国	【<0.02(n=6)(米国)】
なたね	0.2	0.5		0.2		
その他のオイルシード	0.2	0.5			0.2 カナダ	【カナダなたね(0.0459(n=6))】
ぎんなん	0.1	0.5			0.1 米国	【米国ペカン・アーモンド参照】
くり	0.1	0.5			0.1 米国	【米国ペカン・アーモンド参照】
ペカン	0.1	0.5			0.1 米国	【<0.025(n=5)(米国)】
アーモンド	0.1	0.5			0.1 米国	【<0.02(n=5)(米国)】
くるみ	0.1	0.5		0.02	0.1 米国	【米国ペカン・アーモンド参照】
その他のナッツ類	0.1	0.5		0.02	0.1 米国	【米国ペカン・アーモンド参照】
茶	5	10	○	5		
コーヒード		2.0				
カカオ豆		0.05				
ホップ		5.0				
その他のスパイス	2	1	○	0.5		0.543,0.726(みかんの果皮)
その他のハーブ	0.5	0.5	○			0.18,0.19(みずな参照)
牛の筋肉	0.5	0.03		0.5		推:<0.03
豚の筋肉	0.5	0.5		0.5		推:<0.03
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.5	0.03		0.5		(牛及び豚の筋肉参照)
牛の脂肪	0.5	0.5		0.5		推:0.186
豚の脂肪	0.5	0.5		0.5		推:<0.03
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.5	0.5		0.5		(牛及び豚の脂肪参照)
牛の肝臓	0.05	0.05		0.05		推:<0.03
豚の肝臓	0.03	0.03		0.03		推:<0.03
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05	0.05		0.05		(牛及び豚の肝臓参照)
牛の腎臓	0.05	0.05		0.05		推:<0.03
豚の腎臓	0.03	0.03		0.03		推:<0.03
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05	0.05		0.05		(牛及び豚の腎臓参照)
牛の食用部分	0.05	0.08				(牛の肝臓及び腎臓参照)
豚の食用部分	0.03	0.01				(豚の肝臓及び腎臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05	0.08				(牛肝臓及び腎臓参照)
乳	0.05	0.03		0.05		推:0.018
鶏の筋肉	0.1	0.03		0.1		推:<0.02
その他の家きんの筋肉	0.1	0.04		0.1		(鶏の筋肉参照)
鶏の脂肪	0.5	0.1		0.5		推:0.09
その他の家きんの脂肪	0.5	0.1		0.5		(鶏の脂肪参照)

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	
鶏の肝臓	0.05	0.02		0.05		推:<0.02
その他の家きんの肝臓	0.05	0.02		0.05		(鶏の肝臓参照)
鶏の腎臓	0.05	0.05		0.05		(鶏の肝臓参照)
その他の家きんの腎臓	0.05	0.02		0.05		(鶏の肝臓参照)
鶏の食用部分	0.05	0.02		0.05		(鶏の肝臓参照)
その他の家きんの食用部分	0.05	0.02		0.05		(鶏の肝臓参照)
鶏の卵	0.03	0.03		0.03		推:<0.02
その他の家きんの卵	0.03	0.03		0.03		
魚介類(さけ目魚類に限る。)	0.03	0.03		0.03		
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)		0.01				
魚介類(すずき目魚類に限る。)		0.01				
魚介類(その他の魚類に限る。)		0.01				
小麦粉(全粒粉に限る。)	2	2		2		
小麦粉(全粒粉を除く。)		0.3		0.3		※
小麦ふすま		5		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(暫定基準)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。

「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。

※加工食品である小麦粉(全粒粉を除く。)、小麦ふすまについては、国際基準が設定されているが、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。基準値が設定されていない加工食品については、原材料の基準値に基づき加工係数を考慮して適否を判断することとしている。なお、本物質について、JMPRは小麦粉(全粒粉を除く。)の加工係数を0.91、小麦ふすまの加工係数を3.3と算出している。

デルタメトリン及びトラロメトリン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (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
その他の果実	1	0.21	1.2	0.3	0.4	0.1	0.9	0.2	1.7	0.4
ひまわりの種子	0.05	● 0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	0.2	0.0459	1.2	0.3	0.7	0.2	1.1	0.2	0.9	0.2
その他のオイルシード	0.2	0.0463	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ぎんなん	0.1	0.025	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
くり	0.1	0.025	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
ペカン	0.1	0.025	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.1	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.1	0.025	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.1	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	5	2.2	33.0	14.5	5.0	2.2	18.5	8.1	47.0	20.7
その他のスパイス	2	0.635	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.4	0.1
牛の筋肉及び脂肪	0.5	0.185	7.7	2.8	4.9	1.8	10.5	3.9	5.0	1.8
牛の肝臓	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0
牛の腎臓	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
乳	0.05	0.017	13.2	4.5	16.6	5.6	18.2	6.2	10.8	3.7
鶏の筋肉及び脂肪	0.5	0.038	9.4	0.7	6.8	0.5	9.9	0.8	7.0	0.5
鶏の肝臓	0.05	0.050	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の腎臓	0.05	0.050	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
家さんの筋肉及び脂肪	0.5	0.038	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
家さんの肝臓	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
家さんの腎臓	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
家さんの食用部分	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の卵	0.03	0.02	1.2	0.8	1.0	0.7	1.4	1.0	1.1	0.8
その他の家さんの卵	0.03	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
魚介類	0.03	● 0.03	2.8	2.8	0.5	0.5	1.8	1.8	1.7	1.7
計			400.2	92.8	235.9	50.7	401.9	87.2	426.7	102.2
ADI比 (%)			96.9	22.5	190.6	40.9	91.6	19.9	101.4	24.3

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

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

●: 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。

牛及び鶏の筋肉及び脂肪については、筋肉及び脂肪の摂取量に、TMDI試算では筋肉及び脂肪のうち高い方の基準値 (案) を乗じ、EDI試算では高い方の平均的残留濃度を乗じて試算した。

「魚介類」については、摂取する魚介類を内水面 (湖や河川) 魚介類、海産魚介類及び遠洋魚介類に分け、それぞれ海産魚介類での推定残留量を内水面魚介類の1/5、遠洋魚介類での推定残留量を0として算出した係数 (0.31) を推定残留量に乗じた値を用いてEDI試算した。

デルタメトリン及びトラロメトリンの推定摂取量（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	2	○ 0.7	1.0	10
大麦	大麦	2	○ 0.7	0.6	6
	麦茶	2	○ 0.7	0.6	6
とうもろこし	スイートコーン	0.02	0.02	0.2	2
そば	そば	2	○ 0.7	0.8	8
大豆	大豆	1	○ 0.5	0.5	5
小豆類	いんげん	1	○ 0.5	0.8	8
ばれいしょ	ばれいしょ	0.02	0.02	0.2	2
やまいも (長いもをいう。)	やまいも	0.02	0.02	0.2	2
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	だいこんの根	0.2	○ 0.11	1.3	10
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	だいこんの葉	2	○ 1	8.3	80
かぶ類の根	かぶの根	0.2	○ 0.11	0.8	8
かぶ類の葉	かぶの葉	2	○ 1	2.7	30
はくさい	はくさい	0.5	0.5	6.5	70
キャベツ	キャベツ	0.1	0.1	1.0	10
ケール	ケール	2	○ 1	8.0	80
こまつな	こまつな	2	○ 1	4.2	40
きょうな	きょうな	2	○ 1	3.3	30
チンゲンサイ	チンゲンサイ	2	○ 1	7.4	70
カリフラワー	カリフラワー	0.1	○ 0.04	0.3	3
ブロッコリー	ブロッコリー	0.2	0.2	1.2	10
その他のあぶらな科野菜	たかな	2	○ 1	7.8	80
	菜花	2	○ 1	2.8	30
ごぼう	ごぼう	0.2	○ 0.11	0.5	5
しゅんぎく	しゅんぎく	2	○ 1	3.3	30
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス	0.5	0.5	2.9	30
たまねぎ	たまねぎ	0.05	○ 0.03	0.2	2
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	0.2	○ 0.13	0.5	5
アスパラガス	アスパラガス	0.05	0.05	0.1	1
にんじん	にんじん	0.2	○ 0.11	0.5	5
その他のせり科野菜	にんじんジュース	0.2	○ 0.062	0.4	4
	せり	0.2	○ 0.11	0.2	2
トマト	トマト	0.3	○ 0.2	2.2	20
ピーマン	ピーマン	0.3	○ 0.054	0.1	1
なす	なす	0.3	○ 0.054	0.3	3
その他のなす科野菜	とうがらし (生)	2	○ 1	1.6	20
	ししとう	2	○ 1	1.0	10
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	0.2	○ 0.09	0.6	6
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.2	○ 0.09	0.9	9
	ズッキーニ	0.2	○ 0.09	0.7	7
しろりり	しろりり	0.2	○ 0.09	0.7	7
すいか	すいか	0.02	0.02	0.7	7
メロン類果実	メロン	0.03	0.03	0.5	5
その他のうり科野菜	とうがん	2	○ 0.09	1.5	20
	にがうり	2	○ 0.09	0.7	7
しょうが	しょうが	0.02	0.02	0.0	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう (さや)	0.5	0.5	0.8	8
	未成熟えんどう (豆)	0.5	0.5	0.8	8
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.2	0.2	0.4	4
えだまめ	えだまめ	0.2	0.2	0.5	5
マッシュルーム	マッシュルーム	0.05	○ 0.03	0.0	0
その他の野菜	ずいき	2	○ 0.5	5.1	50
	もやし	2	○ 0.5	1.1	10
	れんこん	2	○ 0.5	3.1	30
	そら豆 (生)	2	○ 0.5	1.5	20
みかん	みかん	0.02	0.02	0.2	2
なつみかんの果実全体	なつみかん	0.3	0.3	3.7	40
レモン	レモン	0.5	0.5	1.0	10
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	0.5	○ 0.02	0.2	2
	オレンジ果汁	0.5	○ 0.0815	0.8	8
グレープフルーツ	グレープフルーツ	0.5	0.5	8.6	90
その他のかんきつ果実	きんかん	0.5	0.5	1.2	10
	ぼんかん	0.5	0.5	5.3	50
	ゆず	0.5	0.5	0.8	8
	すだち	0.5	0.5	0.8	8
りんご	りんご	0.3	○ 0.106	1.5	20
	りんご果汁	0.3	○ 0.059	0.6	6
日本なし	日本なし	0.3	○ 0.106	1.6	20
西洋なし	西洋なし	0.3	○ 0.106	1.5	20

デルタメトリン及びピトラロメトリンの推定摂取量（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 (%)
びわ	びわ	0.02	0.08	0.6	6
もも	もも	0.02	0.02	0.3	3
すもも (プルーンを含む。)	プルーン	0.07	○ 0.04	0.2	2
うめ	うめ	0.5	0.5	0.7	7
おうとう (チェリーを含む。)	おうとう	0.2	0.2	0.5	5
いちご	いちご	0.2	○ 0.1	0.4	4
ブルーベリー	ブルーベリー	0.3	0.3	0.4	4
ぶどう	ぶどう	0.7	○ 0.272	3.7	40
かき	かき	0.3	0.3	4.3	40
キウイ	キウイ	0.03	0.03	0.2	2
その他の果実	いちじく	1	1	7.7	80
ぎんなん	ぎんなん	0.1	○ 0.02	0.0	0
くり	くり	0.1	○ 0.02	0.0	0
アーモンド	アーモンド	0.1	○ 0.02	0.0	0
くるみ	くるみ	0.1	○ 0.02	0.0	0
茶	緑茶類	5	○ 2.2	1.3	10

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。

デルタメトリン及びトラロメトリン推定摂取量 (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	2	○ 0.7	2.1	20
大麦	大麦	2	○ 0.7	0.5	5
	麦茶	2	○ 0.7	1.2	10
とうもろこし	スイートコーン	0.02	0.02	0.5	5
大豆	大豆	1	○ 0.5	0.6	6
ばれいしょ	ばれいしょ	0.02	0.02	0.5	5
やまいも (長いもをいう。)	やまいも	0.02	0.02	0.3	3
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	だいこんの根	0.2	○ 0.11	2.4	20
はくさい	はくさい	0.5	0.5	7.8	80
キャベツ	キャベツ	0.1	0.1	1.6	20
こまつな	こまつな	2	○ 1	8.9	90
ブロッコリー	ブロッコリー	0.2	0.2	2.9	30
ごぼう	ごぼう	0.2	○ 0.11	0.7	7
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス	0.5	0.5	4.4	40
たまねぎ	たまねぎ	0.05	○ 0.03	0.5	5
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	0.2	○ 0.13	0.8	8
にんじん	にんじん	0.2	○ 0.11	1.1	10
トマト	トマト	0.3	○ 0.2	5.4	50
ピーマン	ピーマン	0.3	○ 0.054	0.4	4
なす	なす	0.3	○ 0.054	0.8	8
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	0.2	○ 0.09	1.3	10
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.2	○ 0.09	1.4	10
すいか	すいか	0.02	0.02	1.7	20
メロン類果実	メロン	0.03	0.03	0.9	9
しょうが	しょうが	0.02	0.02	0.0	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう (さや)	0.5	0.5	0.6	6
	未成熟えんどう (豆)	0.5	0.5	0.9	9
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.2	0.2	0.8	8
えだまめ	えだまめ	0.2	0.2	0.6	6
その他の野菜	もやし	2	○ 0.5	2.1	20
	れんこん	2	○ 0.5	5.1	50
みかん	みかん	0.02	0.02	0.5	5
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	0.5	○ 0.02	0.5	5
	オレンジ果汁	0.5	○ 0.0815	1.5	20
りんご	りんご	0.3	○ 0.106	3.4	30
	りんご果汁	0.3	○ 0.059	2.0	20
日本なし	日本なし	0.3	○ 0.106	3.0	30
もも	もも	0.02	0.02	0.8	8
うめ	うめ	0.5	0.5	1.7	20
いちご	いちご	0.2	○ 0.1	1.1	10
ぶどう	ぶどう	0.7	○ 0.272	8.3	80
かき	かき	0.3	0.3	6.3	60
茶	緑茶類	5	○ 2.2	2.1	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

- 平成17年11月29日 残留基準告示
- 平成25年 8月 8日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準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27年 1月13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11月13日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成29年11月14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)

デルタメトリン及びトラロメトリン

食品名	残留基準値 ppm
小麦 大麦 ライ麦 とうもろこし そば その他の穀類 ^{注1)}	2 2 2 0.02 2 2
大豆 小豆類 ^{注2)} えんどう そら豆 その他の豆類 ^{注3)}	1 1 1 1 1
ばれいしょ やまいも(長いもをいう。)	0.02 0.02
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根 だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉 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 その他のあぶらな科野菜 ^{注4)}	0.2 2 0.2 2 0.2 2 0.5 0.1 0.1 2 2 2 0.1 0.2 2
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(サラダ菜及びちしやを含む。) その他のきく科野菜 ^{注5)}	0.2 0.2 0.5 2 2 2 0.5 2
たまねぎ ねぎ(リーキを含む。) アスパラガス	0.05 0.2 0.05
にんじん パースニップ その他のせり科野菜 ^{注6)}	0.2 0.2 0.2
トマト ピーマン なす その他のなす科野菜 ^{注7)}	0.3 0.3 0.3 2
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2

※今回基準値を設定するデルタメトリン及びトラロメトリンとは、デルタメトリン(トラロメトリンから変換されたデルタメトリンを含む)、トラロメトリンをデルタメトリンに換算したものの、代謝物CR【(R)- α -シアノ-3-フェノキシベンジル=(1R, 3R)-3-(ジプロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート】をデルタメトリンに換算したものと及び代謝物CT【(S)- α -シアノ-3-フェノキシベンジル=(1S, 3S)-3-(ジプロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート】をデルタメトリンに換算したものの和をいう。

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

注2)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。

注3)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。

注4)「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5)「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。

注6)「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。

注7)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びびなす以外のものをいう。

食品名	残留基準値		
	ppm		
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.2	注8)「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、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。	
しろうり	0.2		
すいか	0.02		
メロン類果実	0.03		
その他のうり科野菜 ^{注8)}	2		
オクラ	0.3	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。	
しょうが	0.02		
未成熟えんどう	0.5		
未成熟いんげん	0.2		
えだまめ	0.2		
マッシュルーム	0.05		
その他の野菜 ^{注9)}	2		
みかん	0.02		
なつみかんの果実全体	0.3		
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	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。	
ライム	0.5		
その他のかんきつ類果実 ^{注10)}	0.5		
りんご	0.3		
日本なし	0.3		
西洋なし	0.3		
マルメロ	0.2		
びわ	0.02		
もも	0.02		注11)「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。
ネクタリン	0.3		
あんず(アプリコットを含む。)	0.2		
すもも(プルーンを含む。)	0.07		
うめ	0.5		
おうとう(チェリーを含む。)	0.2		
いちご	0.2	注12)「その他のオイルシード」とは、オイルシードのうち、ひまわりの種子、ごまの種子、べにばなの種子、綿実、なたね及びスパイス以外のものをいう。	
ラズベリー	0.3		
ブラックベリー	0.1		
ブルーベリー	0.3		
ぶどう	0.7		
かき	0.3	注13)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。	
キウイ	0.03		
その他の果実 ^{注11)}	1		
ひまわりの種子	0.05		
綿実	0.04		
なたね	0.2	注12)「その他のオイルシード」とは、オイルシードのうち、ひまわりの種子、ごまの種子、べにばなの種子、綿実、なたね及びスパイス以外のものをいう。	
その他のオイルシード ^{注12)}	0.2		
ぎんなん	0.1		
くり	0.1		
ペカン	0.1		
アーモンド	0.1	注13)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。	
くるみ	0.1		
その他のナッツ類 ^{注13)}	0.1		

食品名	残留基準値	
	ppm	
茶	5	注14)「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。
その他のスパイス ^{注14)}	2	
その他のハーブ ^{注15)}	0.5	
牛の筋肉	0.5	注15)「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。
豚の筋肉	0.5	
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注16)} の筋肉	0.5	
牛の脂肪	0.5	注16)「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。
豚の脂肪	0.5	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.5	
牛の肝臓	0.05	
豚の肝臓	0.03	
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	0.03	
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 ^{注17)}	0.05	注17)「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	0.03	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05	
乳	0.05	
鶏の筋肉	0.1	注18)「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18)} の筋肉	0.1	
鶏の脂肪	0.5	
その他の家きんの脂肪	0.5	
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	0.03	
その他の家きんの卵	0.03	
魚介類(さけ目魚類に限る。)	0.03	
小麦粉(全粒粉に限る。)	2	



府 食 第 24 号
平成 27 年 1 月 13 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 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 25 年 8 月 19 日付け厚生労働省発食安 0819 第 21 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デルタメトリン及びトラロメトリンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

デルタメトリン及びトラロメトリンのグループ一日摂取許容量を 0.0075 mg/kg 体重/日、グループ急性参照用量を 0.01 mg/kg 体重と設定する。

農薬・動物用医薬品評価書

デルタメトリン及び トラロメトリン

2015年1月

食品安全委員会

目 次

	頁
総合評価.....	ii
（1）デルタメトリンの評価の要約.....	ii
（2）トラロメトリンの評価の要約.....	ii
（3）総合評価.....	iii
○ 第一部	
デルタメトリン評価書	1-1
○ 第二部	
トラロメトリン評価書	2-1

総合評価

ピレスロイド系の殺虫剤であるデルタメトリンは、トラロメトリンの分解により生成する化合物である。これらの化合物はそれぞれ独立した毒性試験等が行われており、同一の物質として合わせて評価できないことから、個別に評価した。その上で、トラロメトリンは動物及び植物体内でデルタメトリンに容易に代謝されること等を考慮して、総合評価を実施した。なお、デルタメトリン及びトラロメトリンの個別の評価については、それぞれ第一部及び第二部に示されている。

(1) デルタメトリンの評価の要約

ピレスロイド系殺虫剤である「デルタメトリン」(CAS No.52918-63-5)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、マウス、牛、馬、鶏及びさけ)、植物体内運命(わた、りんご等)、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)、3世代繁殖(ラット)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット、マウス及びウサギ)、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、デルタメトリン投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び神経系(痙攣等)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、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をデルタメトリン(異性体の合量)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/発がん性併合試験並びにイヌを用いた1年間及び2年間慢性毒性試験の1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、デルタメトリ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、イヌを用いた亜急性毒性試験の1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

(2) トラロメトリンの評価の要約

ピレスロイド系殺虫剤である「トラロメトリン」(CAS No.66841-25-6)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(わた、トマト等)、作物残留、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(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラ

ット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、トラロメトリン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、皮膚(皮膚炎)及び神経系(痙攣等)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をトラロメトリン及び代謝物C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/発がん性併合試験及びマウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.75 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0.0075 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、トラロメトリ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ついては適切なエンドポイントがないため、急性参照用量(ARfD)を設定することは困難であると判断した。

(3) 総合評価

食品安全委員会は、両者の総合的な評価として、ADIについては、毒性のより強く現れるトラロメトリンに基づく評価を適用するのが適当であると判断し、トラロメトリンで設定した0.0075 mg/kg 体重/日をデルタメトリン及びトラロメトリンのグループADIと設定した。ARfDについては、トラロメトリ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ついては適切なエンドポイントがなく、仮にマウスを用いた急性毒性試験における最小作用量である27.4 mg/kg 体重に所見(間代性痙攣)の重篤度を考慮して追加の安全係数10を適用してもデルタメトリンのARfDを下回ることはないと考えられるため、デルタメトリンのイヌを用いた亜急性毒性試験に基づく評価を適用するのが適当であると判断し、デルタメトリンで設定した0.01 mg/kg 体重をデルタメトリン及びトラロメトリンのグループARfDと設定した。

また、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質については、デルタメトリン(異性体の合量)及びトラロメトリンと設定した。

第一部

農薬・動物用医薬品評価書

デルタメトリン

2015年1月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 要 約.....	7
I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要.....	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.....	8
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.....	11
(3) マウス.....	11
(4) 牛①(経口投与).....	12
(5) 牛②(経口投与).....	12
(6) 鶏①(経口投与).....	12
(7) 鶏②(経口投与).....	13
(8) 牛(経皮投与).....	13
(9) 馬(経皮投与).....	15
(10) 鶏(経皮投与).....	15
(11) さけ(血管内投与又は薬浴).....	17
(12) 牛及び鶏(<i>in vitro</i>).....	18
2. 植物体内運命試験.....	18
(1) わた①.....	18
(2) わた②.....	18
(3) わた③.....	19
(4) わた及び豆(<i>in vitro</i>) <参考資料>.....	21
(5) とうもろこし.....	21
(6) りんご.....	22

(7) トマト	22
3. 土壤中運命試験	22
(1) 好氣的土壤中運命試験	22
(2) 好氣的/嫌氣的土壤中運命試験	23
(3) 土壤吸着試験	25
4. 水中光分解試験	25
5. 土壤残留試験	25
(1) ほ場試験①	25
(2) ほ場試験②	25
6. 作物等残留試験	26
(1) 作物残留試験	26
(2) 畜産物残留試験 (混餌投与)	26
(3) 畜産物残留試験 (経皮投与)	28
(4) 水産物残留試験 (薬浴)	36
7. 一般薬理試験	37
8. 急性毒性試験	37
(1) 急性毒性試験	37
(2) 急性神経毒性試験 (ラット) ①	38
(3) 急性神経毒性試験 (ラット) ②<参考資料>	39
(4) 急性遅発性神経毒性試験<参考資料>	39
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	39
10. 亜急性毒性試験	39
(1) 13週間亜急性毒性試験 (ラット) ①	39
(2) 13週間亜急性毒性試験 (ラット) ②	40
(3) 28日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	40
(4) 13週間亜急性毒性試験 (マウス)	41
(5) 27日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>	41
(6) 13週間亜急性毒性試験 (イヌ) ①	42
(7) 13週間亜急性毒性試験 (イヌ) ②	42
(8) 91日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	43
(9) 3週間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	43
(10) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	43
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	44
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	44
(2) 2年間慢性毒性試験 (イヌ)	44
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①	44
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②	45
(5) 2年間慢性毒性試験 (ラット) <参考資料>	46

(6) 2年間発がん性試験 (マウス)	46
(7) 97週間発がん性試験 (マウス)	46
(8) 104週間発がん性試験 (マウス) <参考資料>	47
1 2. 生殖発生毒性試験	47
(1) 3世代繁殖試験 (ラット)	47
(2) 2世代繁殖試験 (ラット)	48
(3) 発生毒性試験 (ラット) ①	48
(4) 発生毒性試験 (ラット) ②	48
(5) 発生毒性試験 (マウス)	49
(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	49
(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	49
(8) 発達神経毒性試験 (ラット) ①	49
(9) 発達神経毒性試験 (ラット) ② <参考資料>	50
1 3. 遺伝毒性試験	50
1 4. その他試験	52
(1) 28日間免疫毒性試験	52
Ⅲ. 食品健康影響評価	53
・ 別紙1: 代謝物/分解物等略称	63
・ 別紙2: 検査値等略称	65
・ 別紙3: 作物残留試験成績 (海外)	66
・ 参照	121

<審議の経緯>

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2013年	8月	7日	農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（25消安第2435号）
2013年	8月	8日	関係書類の接受（参照3、8）
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21号）
2013年	8月	20日	関係書類の接受（参照2、4～12）
2013年	8月	26日	第486回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年	9月	18日	第38回農薬専門調査会評価第四部会
2014年	10月	8日	第114回農薬専門調査会幹事会
2014年	10月	31日	第170回動物用医薬品専門調査会
2014年	11月	18日	第538回食品安全委員会（報告）
2014年	11月	19日	から12月18日まで 国民からの意見・情報の募集
2015年	1月	6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
2015年	1月	13日	第544回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣及び農林水産大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2012年7月1日から）

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

<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

(2014年4月1日から)

・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）

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

山手丈至

與語靖洋

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2013年10月1日から）

山手丈至（座長*）

小川久美子（座長代理*）

青木博史

青山博昭

石川さと子

石川 整

川治聡子

須永藤子

辻 尚利

寺岡宏樹

能美健彦

舞田正志

松尾三郎

宮田昌明

山崎浩史

吉田和生

吉田敏則

渡邊敏明

*：2013年10月22日から

要 約

ピレスロイド系殺虫剤である「デルタメトリン」(CAS No.52918-63-5)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、マウス、牛、馬、鶏及びさけ)、植物体内運命(わた、りんご等)、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)、3世代繁殖(ラット)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット、マウス及びウサギ)、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、デルタメトリン投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び神経系(痙攣等)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、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をデルタメトリン(異性体の合量)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/発がん性併合試験並びにイヌを用いた1年間慢性毒性試験及び2年間慢性毒性試験の1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、デルタメトリ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、イヌを用いた亜急性毒性試験の1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重を急性参照用量(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：デルタメトリン

英名：deltamethrin (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(S)- α -シアノ-3-フェノキシベンジル=(1R,3R)-3-(2,2-ジブロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート

英名：(S)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (1R,3R)-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate

CAS (No.52918-63-5)

和名：[1R-[1 α (S*),3 α]]-シアノ(3-フェノキシフェニル)メチル 3-(2,2-ジブロモエテニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート

英名：[1R-[1 α (S*),3 α]]-cyano (3-phenoxyphenyl)methyl 3-(2,2-dibromoethenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate

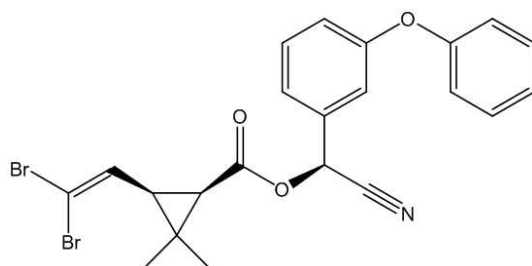
4. 分子式

C₂₂H₁₉Br₂NO₃

5. 分子量

505.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

デルタメトリンはトラロメトリンの代謝物であり、トラロメトリンと同様にピレスロイド系の殺虫剤であり、神経膜のイオン透過性を阻害し、殺虫効果を示すと考

えられている。

国内では農薬登録されていない。動物用医薬品としては、国内では承認はないが、海外では外部寄生虫の駆除を目的とした製剤（浸漬/薬浴、噴霧又はポアオン¹）が牛、羊、豚、家禽、さけ及びにじますに使用されている。（参照 9、12、14）ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。また、飼料中の暫定基準が設定されている。

¹ pour-on : 薬剤を全身に散布せず、少量を動物の背にかける技術（参照 15）

II. 安全性に係る試験の概要

JMPR (2000年及び2002年)、EU (2009年) 及び米国 (1997年) 資料等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 3~7、9~12)

各種運命試験 [II.1~4] は、表 1 に示された標識体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) からデルタメトリンに換算した値 (mg/kg 又は µg/g) を示した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。なお、本評価書において、デルタメトリンの立体異性体の区別をせず、複数の異性体が含まれる場合には「総デルタメトリン」と表記した。

表 1 標識体の略称及び標識位置

略称	標識位置
[¹⁴ C-gem]デルタメトリン	シクロプロパン基の gem-ジメチル基の炭素を標識したもの
[¹⁴ C-met]デルタメトリン	メチン基 (ベンジル位) の炭素を標識したもの
[¹⁴ C-cyn]デルタメトリン	シアノ基の炭素を標識したもの
[¹⁴ C-dbv]デルタメトリン	ジプロモビニル基の炭素を標識したもの
1 <i>RS-trans</i> [¹⁴ C-dbv] デルタメトリン	[¹⁴ C-dbv]デルタメトリンの異性体

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

ラット (系統及び匹数不明、雄) に、[¹⁴C-cyn]デルタメトリン (0.64 mg/kg 体重)、[¹⁴C-met]デルタメトリン (1.6 mg/kg 体重)、[¹⁴C-dbv]デルタメトリン (0.9 mg/kg 体重) 又は 1*RS-trans* [¹⁴C-dbv]デルタメトリン (0.94 mg/kg 体重) を経口投与し、尿、糞及び ¹⁴CO₂ を投与 8 日後まで採取して、動物体内運命試験が実施された。

排泄された放射能は糞中より尿中に多く、デルタメトリンは速やかに吸収されると考えられた。¹⁴CO₂ は認められなかった。[¹⁴C-met]デルタメトリン及び [¹⁴C-dbv]デルタメトリン投与群では、投与された放射能は投与当日に速やかに排泄され、8 日後にはほぼ全ての放射能が排泄された。一方、[¹⁴C-cyn]デルタメトリン投与群では、放射能の排泄は他の 2 群より緩やかで、8 日後に 80% 未満であった。1*RS-trans* [¹⁴C-dbv]デルタメトリンの排泄は [¹⁴C-dbv]デルタメトリンと同様であった。

[¹⁴C-cyn]デルタメトリン投与群と他の 2 群と比べ、[¹⁴C-cyn]デルタメトリン投与群で多くの臓器及び組織中の残留放射能濃度が高く、特に骨、腸管、筋肉、肺、皮膚、脾臓、胃及び精巣で高かった。脂肪、血液、脳、腎臓及び肝臓では大きな差はなかった。

放射性の成分としてデルタメトリン及びヒドロキシデルタメトリン誘導体が

認められた。主要な代謝経路はエステルの開裂、その結果生成したアルコール部分側の4位の酸化、フェノキシベンジルアルコール及びカルボン酸のグルクロン酸抱合及びフェノキシベンジルアルコールの硫酸抱合であると考えられた。また、エステル開裂によって生成した酸部分側（代謝物 H）は速やかにグルクロン酸抱合体（代謝物 I）として排泄され、少量の遊離の酸、又はグリシン抱合体として排泄された。デルタメトリンのエステル部分の開裂により、シアン化物が遊離し、シアン化物は主にチオシアン酸（代謝物 X）及び 2-イミノチアゾリジン-4-カルボン酸（代謝物 Y）に代謝されると考えられた。（参照 5、9、12）

（2）ラット②

SD ラット（雌雄各 5 匹）に、 $[^{14}\text{C}\text{-met}]$ デルタメトリン又は $[^{14}\text{C}\text{-gem}]$ デルタメトリンを 0.55（単回投与及び 14 日間非標識体の反復投与後に単回経口投与）又は 5.5 mg/kg 体重（単回経口投与）の用量で投与し、最終投与 7 日後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

投与後 24 時間に投与された放射能の大部分は尿及び糞中にそれぞれ 31～56% TAR 及び 36～59% TAR 排泄された。

$[^{14}\text{C}\text{-met}]$ デルタメトリン投与群においては、糞中の主要成分は未変化のデルタメトリンで 17～46% TAR、代謝物として、糞中に代謝物 D が 3～6% TAR 認められた。尿中の主要成分は代謝物 U で 30～49% TAR 認められ、そのほかに代謝物 P が 2～4% TAR 認められた。

$[^{14}\text{C}\text{-gem}]$ デルタメトリン投与群においては、糞中の主要成分は未変化のデルタメトリンで 21～35% TAR 認められた。尿中の主要成分は代謝物 I で 22～38% TAR 認められ、ほかに代謝物 H が 4～10% TAR 認められた。

いずれの標識体投与においても、未変化のデルタメトリンは糞中に認められ、尿中には認められなかった。

投与 7 日後の組織及びカーカス²中の残留放射能は低く、0.59～1.9% TAR 認められた。脂肪中の残留放射能が最も多く、0.55 mg/kg 体重投与群で 0.052～0.093 $\mu\text{g/g}$ 、5.5 mg/kg 体重投与群で 0.50～0.84 $\mu\text{g/g}$ であった。（参照 5）

（3）マウス

マウス（系統及び匹数不明、雄）に、 $[^{14}\text{C}\text{-cyn}]$ デルタメトリン（2.2 mg/kg 体重）、 $[^{14}\text{C}\text{-met}]$ デルタメトリン（1.7 mg/kg 体重）又は $[^{14}\text{C}\text{-dbv}]$ デルタメトリン（4.4 mg/kg 体重）を経口投与し、尿、糞及び $^{14}\text{CO}_2$ を投与 8 日後まで採取して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能のほぼ全量が投与 8 日後までに排泄された。組織中の残留放射能分布は、いずれの標識体においてもラット [1. (1)] と同様であった。また、デルタ

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。）。

メトリンの Maus における代謝経路は、ラット [1. (1)] と同様であったが、尿及び糞中に排泄される代謝物の相対的な比率が僅かに異なっていた。(参照 9、12)

(4) 牛① (経口投与)

ホルスタイン種及びエアシャー種泌乳牛 (各雌 1 頭) に $[^{14}\text{C}\text{-gem}]$ デルタメトリン又は $[^{14}\text{C}\text{-met}]$ デルタメトリンを 10 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間経口投与し、最終投与 24 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回採取された。

糞中排泄率は最終投与後 24 時間で 36~43% TAR、糞中の放射能の 78~82% TRR が未変化のデルタメトリンであり、デルタメトリンの吸収は少なく、主に糞中に排泄されると考えられた。尿中には 4~6% TAR 排泄され、乳汁中の放射能は 0.42~1.6% TAR であった。

各臓器及び組織中の残留放射能濃度は胆汁、肝臓及び腎臓中に 6.4~21、2.2~3.2 及び 1.3~2.2 $\mu\text{g/g}$ であり、その他の臓器及び組織においては、いずれも 1 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。

乳汁中の主要成分は総デルタメトリンで 0.10~0.14 $\mu\text{g/g}$ 認められた。肝臓、腎臓及び脂肪中の総デルタメトリンが 23~24、32~35 及び 60~90% TRR、代謝物 H が 23、33 及び 16% TRR、代謝物 P が肝臓及び腎臓に 32 及び 23% TRR 認められ、ほかに微量の代謝物 M が各臓器に認められた。

泌乳牛においてデルタメトリンは、エステル結合の開裂及びその後の抱合化等により多数の代謝物が生成し、尿中に排泄されると考えられた。(参照 4)

(5) 牛② (経口投与)

泌乳牛 (系統及び頭数不明、雌) に $[^{14}\text{C}\text{-met}]$ デルタメトリンを 270 mg/kg の用量で経口投与し、血液、乳汁、尿及び糞を投与 6 又は 10 日後まで採取して、動物体内運命試験が実施された。

放射能は 6 日以降に、尿及び糞中にそれぞれ 28 及び 51% TAR 排泄された。血液及び乳汁中の放射能濃度は同様で、投与 24 時間後までに最大となり、半減期 1 日未満の速度で減少し、5~8 日後には 1 $\mu\text{g/kg}$ 未満となった。

乳汁中の放射能の大部分 (95%) は乳脂肪に認められ、89% TRR は未変化のデルタメトリンであった。(参照 9)

(6) 鶏① (経口投与)

レグホン種産卵鶏 (羽数不明、雌) に $[^{14}\text{C}\text{-gem}]$ デルタメトリン又は $[^{14}\text{C}\text{-met}]$ デルタメトリンを 7.5 mg/羽/日 (約 5 mg/kg 体重/日) の用量で 3 日間経口投与し、卵は毎日採取し、最終投与後、6、18、48 及び 120 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

いずれの標識体投与群においても、最終投与後 48 時間に 90% TAR 以上の放射

能が排泄された。卵中の残留放射能は投与 1 日後から増加し、最終投与 48 時間後に最大となった。卵中の残留放射能は卵黄中で最大 0.58 $\mu\text{g/g}$ (19~47%TRR)、卵白中で最大 0.19 $\mu\text{g/g}$ であり、残留放射能の消失は卵白中で速やかであった。

卵黄中の残留放射能の 70%TRR 以上は未変化のデルタメトリンであった。肝臓及び腎臓において、総デルタメトリンは 90%TRR 以上及び 31~35%TRR、未変化のデルタメトリンは 23~51%TRR 及び 24.8~28%TRR であった。ほかに、代謝物として代謝物 H 及びその誘導体 (*cis* 及び *trans*-COOH-H: 27~28%TRR、*cis*-CH₂OH-H 及び *trans*-COOH-*cis*-CH₂OH-H: 19~27%TRR) が認められた。

産卵鶏におけるデルタメトリンの代謝経路は、エステル結合の開裂及びそれに続くシクロプロパン部分の炭素の水酸化並びにフェノキシベンジル部分の水酸化であると考えられた。(参照 4、10)

(7) 鶏② (経口投与)

産卵鶏 (品種不明、一群雌 6 羽) に [¹⁴C-gem]デルタメトリン又は [¹⁴C-met]デルタメトリンを 0.15 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間経口投与し、最終投与 23 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

排泄物中への排泄放射能濃度は、 [¹⁴C-gem]デルタメトリン及び [¹⁴C-met]デルタメトリン投与群で、それぞれ平均 95 及び 84%TRR であった。卵中の放射能濃度は検出限界 (3.8 $\mu\text{g/kg}$) 未満であった。肝臓に残留放射能が認められたが、その他の臓器及び組織では検出限界未満であった。血漿における残留放射能濃度は、 [¹⁴C-gem]デルタメトリン及び [¹⁴C-met]デルタメトリン投与群で、それぞれ 0.6 ~15.3 $\mu\text{g/kg}$ 及び検出限界 (0.42 $\mu\text{g/kg}$) 未満であった。(参照 9、11)

(8) 牛 (経皮投与)

① 乳牛① (ポアオン投与)

乳牛 (品種不明、1 頭/群) の腰背部に [¹⁴C-met]デルタメトリンを 1.47 mg/kg 体重/日の用量で又は [¹⁴C-gem]デルタメトリンを 1.50 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間ポアオン投与し、血液、乳汁、尿及び糞を採取し、最終投与約 24 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。投与後、投与部位を非閉塞性のカバーで覆い、牛が投与部位を舐めないようにした。(参照 14、16)

a. 分布

[¹⁴C-met]デルタメトリン投与群及び [¹⁴C-gem]デルタメトリン投与群の総放射能回収率はそれぞれ 80% 及び 85% で、投与量の少なくとも 11% が吸収され、約 70% が投与部位に保持された。投与部位の皮膚のほとんど全ての放射能 (95% 超) は、未変化のデルタメトリンによるものであり、皮膚ではデルタメトリンの代謝はみられなかった。血中放射能濃度のデータから、デルタメトリンは急速に吸収され、全身に移行することが示された。しかし、血中濃度は試験期間を通じて低

濃度に留まり、初回投与 1 時間後では、 $[^{14}\text{C}\text{-met}]$ デルタメトリン投与群及び $[^{14}\text{C}\text{-gem}]$ デルタメトリン投与群でそれぞれ 1 及び 4 ng/mL、初回投与 12 時間後ではいずれの場合も 1 ng/mL 未満であった。

最終投与 24 時間後の残留放射能濃度は分析した全ての組織で低く、1 ng/g (筋肉) から 13 ng/g (肝臓) までの範囲であった。血液からは放射能は検出されなかった。全乳には最大で 2 ng/mL 含まれ、放射能は乳脂肪にみられたが脱脂乳にはみられなかった。(参照 14、16)

b. 代謝

最終投与 24 時間後の各組織 (肝臓、腎臓、腎周囲脂肪及び乳脂肪) 中の残留放射能及び非抽出画分を測定した。各試料中の総残留放射能濃度 (ng/g) 並びに未変化のデルタメトリン及び非抽出画分の放射能が占める割合 (%TRR) は表 2 に示されている。

個々の代謝物 (抽出物) 及び組織残留物の放射能濃度はいずれも 10 ng/g 以下であった。腎周囲脂肪及び乳脂肪中の主要成分は未変化のデルタメトリンで、 $[^{14}\text{C}\text{-met}]$ デルタメトリン投与群ではそれぞれ 48.4%TRR (4 ng/g) 及び 42.1%TRR (4 ng/g)、 $[^{14}\text{C}\text{-gem}]$ デルタメトリン投与群ではそれぞれ 59.4%TRR (7 ng/g) 及び 54.7%TRR (5 ng/g) を占めた。肝臓及び腎臓中にはデルタメトリンがほとんどみられず、あった場合も僅かであり、これらの組織では大部分が代謝されていた。

N-(3-phenoxybenzoyl)-L-glutamate を含む極性代謝物が、 $[^{14}\text{C}\text{-met}]$ デルタメトリン投与群の肝臓 (31%TRR) 及び腎臓 (33%TRR) 中に認められ、 $[^{14}\text{C}\text{-gem}]$ デルタメトリン投与群の肝臓及び腎臓中からは最多で 7 種類の代謝物 (痕跡程度の量の代謝物 H を含む。) が認められた。(参照 14、16)

表 2 各試料中の総残留放射能濃度 (ng/g) 並びにデルタメトリン及び非抽出画分の放射能が占める割合 (%TRR)

試料	$[^{14}\text{C}\text{-met}]$ デルタメトリン投与			$[^{14}\text{C}\text{-gem}]$ デルタメトリン投与		
	総残留放射能濃度 (ng/g)	デルタメトリン (%TRR)	非抽出画分 (%TRR)	総残留放射能濃度 (ng/g)	デルタメトリン (%TRR)	非抽出画分 (%TRR)
肝臓	13	-	63.6	9	3.9	63.7
腎臓	10	-	不明	10	3.1	33.9
筋肉	2	-		1	-	
大網脂肪	8			4	-	
腎周囲脂肪	9	48.4(4)**	30.5	11	59.4(7)	
皮膚 (投与部位)	226	97.3	0.8	214	95	1.5
乳汁	1			2		

乳脂肪*	9	42.1(4)		10	54.7(5)	0
------	---	---------	--	----	---------	---

*：と殺日の午前に採取した乳汁より調製 ** ()内数値：デルタメトリン濃度 (ng/g)
 /：測定されず又は該当せず(not applicable)、-：定量限界未満 (定量限界値不明)

② 乳牛② (ポアオン投与)

泌乳牛 (品種不明、一群 2 頭) にデルタメトリンを 0.1 又は 1 g/頭 (0.2 又は 2 mg/kg 体重に相当) の用量で単回ポアオン投与し、投与後 8 日間の尿、糞、乳汁及び血液を採取して、動物体内運命試験が実施された。

総排泄量の約 95%が糞中に排泄され、尿及び乳汁への排泄はともに 1%未満であった。乳汁中の最大残留値は投与 2 日後にみられ、0.1 g 投与群で 16 ng/g、1 g 投与群で 53 ng/g であった。(参照 14)

③ 乳牛 (経皮投与)

泌乳牛 (品種不明、1 頭) に¹⁴C-gem]デルタメトリンを約 0.55 mg/kg 体重の用量で経皮投与し、乳汁移行試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回採取された。

乳汁中濃度に対する乳脂肪中濃度の比率は一定 (20 : 1) で、大部分が脂肪に移行した。乳汁中の最高濃度は投与 2.5 日後の 5.7 ng/mL であり、乳汁及び乳脂肪中の半減期は約 4 日であった。(参照 14、16)

(9) 馬 (経皮投与)

馬 (品種及び性別不明、1 頭/群) に¹⁴C-met]デルタメトリン又は¹⁴C-gem]デルタメトリンを 1 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間経皮投与し、最終投与約 24 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能の約 5.2%が排泄物から回収され、そのうちの約 90%が糞便から回収された。投与量の約 50%は投与部位に保持された。

血漿中の放射能は 2 例中 1 例にのみ検出され、投与期間中の濃度は 990~2,580 ng/g であった。最終投与後の結果は不明である。

筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中の平均放射能濃度は、それぞれ 3.5、21、13 及び 14 ng/g であった。(参照 10、11)

(10) 鶏 (経皮投与)

産卵鶏 (品種不明、一群 6 羽) に¹⁴C-gem]デルタメトリン又は¹⁴C-met]デルタメトリンを 0.15 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間局所 (経皮) 投与し、最終投与 23 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。(参照 14)

a. 分布

最終投与後 23 時間の回収率及び組織中放射能濃度は表 3 及び表 4 に示されている。(参照 14)

表 3 鶏を用いた経皮投与試験における ^{14}C -デルタメトリンの回収率 (%TAR)

投与放射標識物質	投与部位		排泄物
	羽毛	the application site dressings ³	
[^{14}C -gem]デルタメトリン	32~62	3.0~12.6	1.2~3.7
[^{14}C -met]デルタメトリン	41~53	1.9~8.3	1.0~2.5

表 4 経皮投与後の鶏組織中残留放射能濃度 (ng/g)

試料	[^{14}C -gem]デルタメトリン	[^{14}C -met]デルタメトリン
全血	1.1~3.5	0.5~1.2
血漿	1.1~3.5	0.5~1.4
肝臓	5.0~17.5	1.4~5.6
筋肉	<1.0~1.0	<1.0~1.0
脂肪付き皮膚	2.0~6.4	1.0~19.7
卵	<1.0	<1.0

定量限界 : 1.0 ng/g

b. 代謝

排泄物、組織並びに投与部位の閉塞カバー及び拭き取り物中の代謝物同定試験が実施された。

排泄物中の主要成分又は代謝物はデルタメトリン及び極性物質で、投与量の約 0.1% を占めた。他の微量物質は試料中残留放射能の 1% 又は 1% 未満であった。(参照 14、16)

肝臓 (プール試料) の有機溶媒抽出物のデルタメトリン及び代謝物の総残留放射能に対する割合は表 5 に示されている。いずれの放射標識物質の投与の場合でも主要成分又は代謝物は未変化のデルタメトリン及び極性代謝物であった。

投与部位の皮膚、羽毛、閉塞カバー及び拭き取り物における主要成分は未変化のデルタメトリンで、他に有意な成分は認められなかった。

投与部位の皮膚、肝臓及び排泄物中のデルタメトリン及び非抽出画分の総残留放射能に対する割合 (%TRR) は表 6 に示されている。(参照 14)

表 5 肝臓抽出物中のデルタメトリン及び代謝物の総残留放射能に対する割合 (%TRR)

投与放射標識物質	測定対象物質	
	デルタメトリン	極性代謝物
[^{14}C -gem]デルタメトリン	5.3	1.8
[^{14}C -met]デルタメトリン	10.9	5.4

³ 詳細が不明であることから、原文 (参照 14) のままとした。

表 6 局所（経皮）投与後の鶏試料中のデルタメトリン及び非抽出画分の総残留放射能に対する割合（%TRR）

試料	[¹⁴ C-gem]デルタメトリン投与		[¹⁴ C-met]デルタメトリン投与	
	デルタメトリン	非抽出画分	デルタメトリン	非抽出画分
皮膚（投与部位）	94.4	/	88.9	/
肝臓	5.3	42.9	10.9	68.5
排泄物	32	6~10	32	3~6

(11) さけ（血管内投与又は薬浴）

① さけ（血管内投与）＜参考資料⁴＞

大西洋さけ（Atlantic salmon、2尾/時点）に0.25 mg/kg 体重の用量で¹⁴C-デルタメトリン（標識位置不明）を単回血管内投与し、動物体内運命試験が実施された。

血液、筋肉及び皮中の総放射能濃度は表7に示されている。

血液中の放射能の消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は54時間であった。各時点における供試個体数が少ないため、結果の扱いには注意が必要である。（参照17）

表 7 血管内投与後の大西洋さけ試料中の総放射能濃度（ng/g）

試料 (n=2)	投与後時間（hr）				
	4	12	48	96	240
血液	51.5	48	23.5	7	2.5
筋肉	4	23.5	10.5	/	1
皮	20	20	55	/	21

/：報告なし

② さけ（薬浴）

海水温12℃の条件下で、¹⁴C-デルタメトリン（標識位置不明）を5 µg/Lの濃度で含む海水中に大西洋さけを30分間薬浴し、動物体内運命試験が実施された。

薬浴8、24、48及び96時間後の胆汁中の放射能濃度は表8に、薬浴後8、24及び96時間のさけ組織中の平均放射能濃度は表9に示されている。

デルタメトリンは、速やかに全ての主要臓器及び組織に分布し、デルタメトリン及びその代謝物は主に胆汁中に排泄された。（参照17）

表 8 薬浴後の大西洋さけの胆汁中放射能濃度（ng/g）

薬浴後時間（hr）	8	24	48	96
デルタメトリン	2,339	2,649	1,074	841

⁴ 各時点における供試個体数が少ないこと、また、血管内投与のため参考資料とした。

表 9 薬浴後の大西洋さけの試料中平均総放射能濃度* (ng/g)

試料	薬浴後時間 (hr)		
	8	24	96
肝臓	18.81	11.69	2.49
腎臓	4.45	2.61	1.20
筋肉	2.53	2.09	0.97
皮	13.19	7.36	4.65

*: 10尾の平均値

(12) 牛及び鶏 (*in vitro*)

牛及び鶏の肝臓酵素と¹⁴C-met]デルタメトリン又は¹⁴C-gem]デルタメトリンをインキュベートし、*in vitro*代謝試験が実施された。

牛及び鶏における代謝物として、代謝物 H、M、N、4'-OH-N、P 及び S が同定された。代謝物はデルタメトリンのエステル結合が開裂後に、酸化及び還元されたものである。(参照 11、12、14、16)

2. 植物体内運命試験

(1) わた①

ポット栽培のわた(品種不明)の最初の葉が完全に展開した苗に¹⁴C-デルタメトリン(標識位置不明)を茎葉に0.0089 mg/植物、土壌に0.18 mg/植物又は水耕液に6.7 mg/植物の用量で処理して、植物体内運命試験が実施された。¹⁴CO₂はポット設置チェンバー内の空気を循環させ回収された。植物体は処理1、3及び7日後に採取され、オートラジオグラフィにより放射能分布が調べられた。

茎葉部処理区においては、デルタメトリンの植物全体への移行は非常に限定されており、師部を介した下方への輸送はなかった。放射能は最初に散布した葉脈に沿って認められた。

土壌処理区においては、デルタメトリンの多くが根に吸収されたが、根部からの放射能の移行は僅かであった。茎葉における放射能の大部分は極性又は非抽出画分に認められた。

水耕処理区においては、デルタメトリンの多くが根に吸収されたが、デルタメトリン又は代謝物の根部から葉部への移行は僅かであった。(参照 4)

(2) わた②

温室又はほ場で栽培されたわた(品種: Stoneville 7A)に¹⁴C-dbv]デルタメトリン、¹⁴C-met]デルタメトリン又は¹⁴C-cyn]デルタメトリンを0.04~0.33 µg/cm² (3~15 mg/kg 新鮮葉)の用量で処理し、処理2及び6週間後に葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

温室内栽培わたにおけるデルタメトリンの半減期は 1.1 週であり、光化学反応によりデルタメトリンの代謝物 CT への変換が生じ、処理 6 週間後の *trans* : *cis* 比は 0.4 : 1 であった。

わたの葉における代謝物は表 10 に示されている。

デルタメトリンは温室に比べてほ場においてより速やかに分解され、処理 2 週間後における CT のデルタメトリンに対する比率は、ほ場で高く、多量の非抽出成分が認められた。

CT 以外では遊離及び抱合化された代謝物 H、M、N、P 及び Z が検出された。また、微量の 3 種類のデルタメトリン誘導体（フェノキシ基の 4 位が水酸化された代謝物 D、カルボン酸のトランス位（シクロプロパン環上）のメチル基が水酸化された代謝物及びその両者が水酸化された代謝物）がいずれの処理区においても検出された。（参照 4）

表 10 わたの葉における代謝物 (%TAR)

標識体	代謝物	温室		ほ場	
		2 週後	6 週後	2 週後	6 週後
[¹⁴ C-dbv]デルタメトリン、 [¹⁴ C-ben]デルタメトリン 及び [¹⁴ C-cyn]デルタメ トリンの平均値	デルタメトリン	27	6.1	11	1.7
	CT	5.1	2.7	7.8	0.7
	D	0.2	0.3	0.6	0.1
	<i>t</i> OH-デルタメトリン	0.5	0.3	0.8	0.1
[¹⁴ C-dbv]デルタメトリン	H	4.1	3.0	4.0	0.3
	<i>t</i> OH-H	0.0	0.2	0.0	0.0
	J	0.1	0.7	1.9	0.5
	H-抱合体	1.7	4.2	12.9	7.7
[¹⁴ C-ben]デルタメトリン ([¹⁴ C-cyn]デルタメトリン)	M	1.3	1.1	1.2	1.2
	N	0.4	0.7	0.2	0.0
	P	1.1	2.0	2.0	0.0
	S	0.1	0.1	0.0	0.0
	N-抱合体	0.4	1.2	4.6	1.9
	R	0.5	1.7	1.8	0.9
	P-抱合体	0.8	1.5	11.4	5.9
	Z-抱合体	1.7 (1.4)	3.2 (1.4)	13 (24)	8.8 (8.3)

() : [¹⁴C-cyn]デルタメトリン標識体由来する。

t : *trans* 体

(3) わた③

ほ場栽培のわた（品種：DES119）に [¹⁴C-gem]デルタメトリン又は [¹⁴C-met]デルタメトリンを 220 g ai/ha の用量で植付 3 か月後及び 4 か月後（収穫約 28 日前）に処理し、植物体内運命試験が実施された。1 回目処理の 4 及び 10 日後

に葉及び茎、2回目処理後の収穫時に茎、根、花芽、いが、丸莢、リント及び種子が採取された。

各試料中の放射能分布は表 11、1 回目処理後の葉における代謝物は表 12 に示されている。

デルタメトリン及びデルタメトリンの 2 種類の異性体が葉における主要成分で、合計で 4 日後に 85.8~91.2%TRR、10 日後に 65~76%TRR 認められた。他の代謝物として、葉から代謝物 H、N 及び P が認められた。わたの種子からは微量の未変化のデルタメトリン、CR 及び CT が認められた。(参照 4)

表 11 各試料中の放射能分布 (mg/kg)

収穫時期	試料	[¹⁴ C-gem]デルタメトリン	[¹⁴ C-met]デルタメトリン
1 回目処理 4 日後	葉	18	12
	茎	0.49	0.68
	根	0.2	0.18
	丸莢	0.55	0.54
	花芽	4.2	3.5
1 回目処理 10 日後	古い葉 (下の葉)	7.6	7.2
	新しい葉 (上の葉)	7.7	7.6
	茎	0.47	0.40
	根	0.081	0.076
	丸莢	0.28	0.14
	花芽	0.85	1.4
2 回目処理後収穫時	葉	30	48
	茎	1.2	2.1
	根	0.15	0.24
	リント	0.99	1.3
	未開丸莢	0.37	0.89
	いが	2.4	5.4
	種子	0.052	0.047

表 12 1 回目処理後の葉における代謝物 (%TRR)

標識体	採取時期 (日)	デルタメトリン	CR	CT	未同定
[¹⁴ C-gem]デルタメトリン	4	61	16	8.8	2.6
	10	49	12	15	4.1
[¹⁴ C-met]デルタメトリン	4	61	23	7.2	3.7
	10	38	12	15	28 ^a

a : P(6.0%TRR)、N(2.1%TRR)及び 6 種の 0.2~6.0%TRR の代謝物からなる。

(4) わた及び豆 (*in vitro*) <参考資料⁵>

温室内で栽培されたわた（品種不明）及び豆（品種不明）の新鮮な葉から得られた葉ディスク（直径：10 mm）を水中で切り抜き、¹⁴C-met]デルタメトリン又は¹⁴C-dbv]デルタメトリンを添加（添加量不明）して、30℃で 5 時間、人工光下でインキュベートし、植物体内運命試験が実施された。

豆の葉においては、N-gly が 6.0%TRR 及び代謝物 J が 6.2%TRR 認められたが、わたの葉においては、これらの代謝物は認められなかった。（参照 4）

(5) とうもろこし

飼料用とうもろこし（品種：hybrid 3751）に¹⁴C-gem]デルタメトリン又は¹⁴C-met]デルタメトリンを 110 g ai/ha の用量で収穫 4 及び 6 週間前に茎葉散布し、1 回目散布直後（0 日後）、2 回目散布直後（14 日後）及び 2 回目散布 4 週間後の収穫期（42 日後）に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の代謝物は表 13 に示されている。

残留放射能は主に茎葉及び穂の外皮に認められ、直接散布されていない穀粒及び穂軸では 0.019～0.054 mg/kg 及び 0.006～0.017 mg/kg であった。

茎葉及び外皮において、主要成分として未変化のデルタメトリン及びデルタメトリンの異性体が 80～100%TRR 認められ、その構成比は未変化のデルタメトリンが 54～73%、CR が 15～38%、CT が 6～13% であった。代謝物として、D、G、*t*H、H、M、N、4'-OH-N 及び P が認められたが、いずれも 5%TRR (1.1 mg/kg) 以下であった。（参照 4）

表 13 各試料中の代謝物 (%TRR)

標識体	採取時期 (日)	試料	デルタメトリン	<i>t</i> H	H	D	P	M	N	G	4'-OH-N
[¹⁴ C-gem]デルタメトリン	0	茎葉	100 (3.9)	—	—	—	—	—	—	—	—
	14	茎葉	90 (3.6)	0.57 (0.023)	—	0.65 (0.026)	—	—	—	—	—
	42	茎葉	87 (20)	0.32 (0.072)	0.7 (0.16)	0.58 (0.13)	—	—	—	—	—
		外皮	81 (7.3)	0.17 (0.015)	1.7 (0.16)	1.1 (0.095)	—	—	—	—	—
[¹⁴ C-met]デルタメ	0	茎葉	99.5 (4.6)	—	—	—	—	0.48 (0.022)	—	—	—

⁵ *in vitro* の試験であり、詳細が不明のため参考資料とした。

トリン	14	茎葉	90 (4.4)	—	—	0.42 (0.021)	0.93 (0.046)	2.0 (0.1)	0.2 (0.01)	<0.02 (<0.001)	0.18 (0.009)
		茎葉	80 (17)	—	—	0.39 (0.083)	3.7 (0.77)	2.9 (0.60)	0.07 (0.015)	1.2 (0.24)	1.2 (0.25)
	42	外被	86 (19)	—	—	0.52 (0.12)	4.7 (1.1)	3.3 (0.75)	—	—	0.08 (0.019)

— : 該当なし () : mg/kg
t : *trans* 体

(6) りんご

りんご（品種不明）に¹⁴C-gem]デルタメトリン又は¹⁴C-met]デルタメトリンを 60 g ai/ha の用量で収穫 6 及び 4 週間前の 2 回散布し、果実は 1 回目の散布直後、2 回目の散布前及び 2 回目の散布 4 週間後（収穫時）に採取して、植物体内運命試験が実施された。

散布直後では、残留放射能の大部分は洗浄液より果実に認められ、散布 4 週間後には残留放射能のほとんどが果実中に認められた。

洗浄液及び果実中の主要成分はデルタメトリン及びデルタメトリンの異性体であり、92～100%TRR を占め、その構成比は未変化のデルタメトリンが 59～71%、異性体 CR が 19～34%、CT が 5.8～19%であった。

代謝物として D、tH、H、M、N、4'-OH-N 及び P が認められたが、いずれも 5%TRR 未満であった。（参照 4）

(7) トマト

温室栽培のトマト（品種不明）に¹⁴C-gem]デルタメトリン又は¹⁴C-met]デルタメトリンを 50 g ai/ha で茎葉散布又は 14 µg/果実の用量で果実に直接塗布し最終処理 4 及び 14 日後に果実、28 日後に果実及び茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

両処理区において、果実中の残留放射能の 79～93%TRR はデルタメトリン及びデルタメトリンの異性体であった。（参照 4）

植物における主要代謝経路は、異性体化、加水分解、エステル開裂、還元、酸化及び水酸化であると考えられた。（参照 4）

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

砂壤土（米国）に¹⁴C-met]デルタメトリン又は¹⁴C-gem]デルタメトリンを 0.2 mg/kg 乾土となるように処理し、25℃の暗所条件下で最長 181 日間インキュベーターとして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

各試料中及び分解物の残留放射能は表 14、推定半減期は表 15 に示されている。

両標識体処理区において、土壌中の成分として未変化のデルタメトリンが認められた。¹⁴C-gem]デルタメトリン処理区では、未変化のデルタメトリンが認められたほか、処理 14 日後に分解物 H が最大で 23%TAR 認められた。

両標識体処理区において、処理 181 日後の ¹⁴CO₂ は 50~61%TAR であった。また、推定半減期は 22~25 日であった。

砂壤土の好氣的土壌分解における主要分解経路はエステル結合の開裂及び酸化並びに無機化による ¹⁴CO₂ の生成であると考えられた。(参照 4)

表 14 各試料中及び分解物の残留放射能 (%TAR)

標識体	試料採取日数 (日)	抽出液	残留物	デルタ メトリン	P	H	¹⁴ CO ₂
[¹⁴ C-met]デル タメトリン	0	94	6.4	94	ND	/	0.0
	7	70	15	67	ND	/	7.9
	14	51	21	50	ND	/	22
	30	33	18	32	ND	/	30
	59	15	22	14	ND	/	45
	91	8.6	18	8.6	ND	/	52
	120	5.7	18	5.7	ND	/	56
	181	3.7	15	3.7	ND	/	61
[¹⁴ C-gem]デル タメトリン	0	92	8.4	92	/	ND	0.0
	7	94	17	80	/	11	1.1
	14	76	29	51	/	23	4.5
	30	60	35	34	/	22	8.4
	59	34	44	20	/	8.6	25
	91	17	48	12	/	2.0	36
	120	10	48	9.7	/	0.4	42
	181	7.8	44	7.8	/	ND	50

/ : 該当なし、ND : 検出限界未満 (<0.01 mg/kg)

表 15 デルタメトリンの土壌中の推定半減期

土壌	標識体	推定半減期(日)
砂壤土	[¹⁴ C-met]デルタメトリン	22
	[¹⁴ C-gem]デルタメトリン	25

(2) 好氣的/嫌氣的土壌中運命試験

砂壤土(米国)に[¹⁴C-met]デルタメトリン又は[¹⁴C-gem]デルタメトリンを 0.2 mg/kg 乾土となるように土壌処理し、25℃の暗所で 15 日間好氣的条件下でインキュベートし、脱気された脱イオン水で湛水後、最長 90 日間インキュベートして、好氣的/嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

各試料中及び分解物の残留放射能は表 16、推定半減期は表 17 に示されている。

土壌中の主要成分は未変化のデルタメトリンであり、 $[^{14}\text{C}\text{-gem}]$ デルタメトリン処理区で分解物 H が最大 3.6%TRR 認められた。水層中には未変化のデルタメトリンは検出されず、 $[^{14}\text{C}\text{-met}]$ デルタメトリン処理区では分解物 P が最大 3.0%TRR、 $[^{14}\text{C}\text{-gem}]$ デルタメトリン処理区では分解物 H が最大 35%TRR 認められた。 $[^{14}\text{C}\text{-met}]$ デルタメトリン及び $[^{14}\text{C}\text{-gem}]$ デルタメトリン処理区で処理 90 日後に CO_2 が 71 及び 13%TRR 認められた。推定半減期は 32~36 日であった。

デルタメトリンの好氣的/嫌氣的土壌分解における主要分解経路は、ピレスロイド部分の異性化、エステル結合の開裂、酸化、 CO_2 への分解であると考えられた。

(参照 4)

表 16 各試料中及び分解物の残留放射能 (%TRR)

標識体	試料	試料採取日数 (日)	抽出液	残留物	デルタメトリン ^a	P	H	$^{14}\text{CO}_2$
$[^{14}\text{C}\text{-met}]$ デルタメトリン	土壌層	0	53	28	51	ND	/	16
		30	19	23	19	ND	/	47
		59	10	20	10	ND	/	63
		90	7.2	17	7.2	ND	/	71
	水層	0	3.6	/	ND	ND	/	/
		30	4.9	/	ND	ND	/	/
		59	2.6	/	ND	3.0	/	/
		90	1.9	/	ND	ND	/	/
$[^{14}\text{C}\text{-gem}]$ デルタメトリン	土壌層	0	58	25	54	ND	3.6	3.9
		30	23	22	22	/	0.94	7.2
		59	16	18	14	/	2.2	8.9
		90	9.6	18	9.3	/	0.32	13
	水層	0	13.1	/	ND	/	ND	/
		30	53	/	ND	/	34	/
		59	56	/	ND	/	35	/
		90	58	/	ND	/	35	/

/ : 該当なし、ND : 検出限界未満 (<0.01 mg/kg)

a : 分解物 CR を含む。

表 17 デルタメトリンの土壌中の推定半減期

土壌	標識体	推定半減期(日)
砂壤土	$[^{14}\text{C}\text{-met}]$ デルタメトリン	32
	$[^{14}\text{C}\text{-gem}]$ デルタメトリン	36

(3) 土壌吸着試験

砂壤土、砂質埴壤土、軽埴土及びシルト質埴土（いずれも米国）にデルタメトリンを添加して土壌吸着試験が実施された。

各土壌における吸着係数 K_{ads} は 3,790~30,000、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 460,000~16,300,000 であった。（参照 4）

4. 水中光分解試験

滅菌水（pH 7）に $[^{14}C\text{-met}]$ デルタメトリン又は $[^{14}C\text{-gem}]$ デルタメトリンを 30 $\mu\text{g/L}$ となるように添加し、12 時間の明暗サイクル（温度条件不明）で最長 30 日間、キセノンランプ光 [光強度：166 W/m^2 （波長範囲：330~800 nm）] を照射し、水中光分解試験が実施された。暗所対照区が設けられた。

処理 21 日後に、1% TAR 未満の揮発性成分が認められた。

$[^{14}C\text{-met}]$ デルタメトリン処理区において、デルタメトリン並びにその異性体である分解物 CR 及び CT は、光照射区で 86% TAR、暗所対照区で 90% TAR であった。

$[^{14}C\text{-gem}]$ デルタメトリン処理区においては、光照射区及び暗所対照区において、いずれも 88% TAR であった。ほかに分解物は P 及び H が認められた。

デルタメトリンの水中における光分解経路は、エステル結合の開裂及び *cis-trans* 異性体化であると考えられた。（参照 4）

5. 土壌残留試験

(1) ほ場試験①

シルト質砂土、砂壤土、壤質砂土及びシルト質砂壤土（いずれもドイツ）を用いてデルタメトリンを分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場）が実施された。

結果は表 18 に示されている。（参照 4）

表 18 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期(日)
ほ場	38 g ai/ha*	シルト質砂土	29
		砂壤土	17
		壤質砂土	17
		シルト質砂壤土	23

*：乳剤を使用

(2) ほ場試験②

飼料用とうもろこし（品種：Pioneer 3733）を植え付けたほ場又は裸地（壤質砂土）にデルタメトリンの乳剤を 45 g ai/ha（最終回処理量：110 g ai/ha）の用量で 10 回散布して、デルタメトリン並びに分解物 CT、CR 及び H を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。また、デルタメトリン未処理の植え付け

ほ場が設定された。

検出された成分は未変化のデルタメトリン及び分解物 CR であった。

デルタメトリンのとうもろこしを植え付けたほ場での推定半減期は 14 日、裸地では 69 日であった。（参照 4）

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

海外において、りんご、小麦等を用い、デルタメトリンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

デルタメトリンの可食部における最大残留値は、最終散布 1 日後の茶葉における 7.8 mg/kg であった。また、非可食部における最大残留値は、最終散布 1 日後のヒメカモジグサの 2.9 mg/kg であった。（参照 4）

(2) 畜産物残留試験（混餌投与）

① 子豚、肉用鶏及び産卵鶏

LWD 種子豚（一群雌 3 頭）、チャンキー種肉用鶏（一群雌 12 羽）及びハイラインマリア種産卵鶏（一群雌 10 羽）にデルタメトリンを混餌（原体：0、0.1、0.5、2 及び 10 mg/kg 飼料、平均検体摂取量は表 19 参照）投与による子豚及び産卵鶏では 4 週間、肉用鶏では 7 週間の畜産物残留試験が実施された。

各臓器・組織中の残留量は表 20 に示されている。

デルタメトリンは 0.5 mg/kg 飼料投与群において、肉用鶏の 3 例中 1 例の脂肪で 0.01 µg/g、全例の子豚の脂肪で 0.02 µg/g 検出され、2 mg/kg 飼料以上投与群では全例の脂肪にデルタメトリンが検出された。また、卵黄では 10 mg/kg 飼料投与群のみ、3 例全てに 0.01～0.02 µg/g 検出された。（参照 3）

表 19 畜産物残留試験（子豚、肉用鶏及び産卵鶏、原体）の平均検体摂取量

投与群 (mg/kg 飼料)		0.1	0.5	2	10
平均検体摂取量 (mg/日/頭又は羽)	子豚	0.22	0.90	3.17	16.6
	肉用鶏	0.01	0.04	0.16	0.88
	産卵鶏	0.01	0.04	0.14	0.74

表 20 各臓器・組織中の残留量 (µg/g)

畜産物	臓器・組織	投与量(mg/kg 飼料)			
		0.1	0.5	2	10
子豚	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	<0.01	0.02	0.08	0.60
	肝臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肉用鶏	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

	脂肪	<0.01	<0.01~0.01	0.05	0.50
	肝臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
産卵鶏	卵黄	<0.01	<0.01	<0.01	0.02

② 牛①

泌乳牛（品種不明、一群雌 1 頭）にデルタメトリンを 28 日間混餌（2 及び 10 mg/kg 飼料）投与して、畜産物残留試験が実施された。

乳汁中の放射能濃度は投与 4 日までに定常状態となり、デルタメトリンの残留濃度は脂肪中で他の臓器及び組織に比べ高かった。

各投与量におけるデルタメトリンの組織及び乳汁への移行係数（組織中濃度/飼料中濃度）は脂肪で 0.023 及び 0.027、筋肉で 0.015 未満及び 0.003 未満、肝臓で 0.015 未満及び 0.003 未満、投与 28 日後の乳汁で 0.008 及び 0.0035 であった。（参照 4）

③ 牛②

泌乳牛（品種及び頭数不明）にデルタメトリン及びトラロメトリンを 1:1 で混合したものを 28 日間混餌（2、6 及び 20 mg/kg 飼料）投与して、畜産物残留試験が実施された。

各試料中のデルタメトリンの移行係数は表 21 に示されている。

トラロメトリンは速やかにデルタメトリンに変換され、デルタメトリンの残留濃度は脂肪中で他の臓器及び組織より高濃度であった。（参照 4）

表 21 各試料中のデルタメトリンの移行係数^注

試料	投与量 (mg/kg 飼料)		
	2	6	20
脂肪	0.006	0.003	0.001
筋肉	<0.005	<0.002	<0.0005
腎臓	<0.005	<0.002	<0.0005
肝臓	<0.005	<0.002	<0.0005
乳汁	<0.005	<0.002	<0.0005
乳汁 (脂肪)	0.02	0.005	0.001

注：移行係数：組織中濃度/飼料中濃度

*：乳汁及び乳汁中脂肪は 28 日後の試料を用いた。

④ 豚

豚（品種、性別及び頭数不明）にデルタメトリンを 130~141 日間混餌（0.67 mg/kg 飼料）投与して、畜産物残留試験が実施された。

脂肪中のデルタメトリンの残留濃度は他の組織より高濃度であった。デルタメトリンの移行係数（組織中濃度/飼料中濃度）は、脂肪、筋肉、肝臓及び腎臓で

0.04 未満であった。(参照 4)

⑤ 鶏

産卵鶏（品種不明、羽数不明）にデルタメトリン及びトラロメトリンを 1:1 で混合したものを 28 日間混餌（2、6 及び 20 mg/kg 飼料）投与して、畜産物残留試験が実施された。

残留濃度は、脂肪中で他の組織及び卵に比べ高濃度であった。2 mg/kg 飼料投与群では、全ての臓器及び組織において定量限界未満であった。

筋肉及び肝臓における残留濃度はいずれの用量においても定量限界未満であった。各投与量における移行係数（組織中濃度/飼料中濃度）は、脂肪で 0.05 未満、0.04 及び 0.03、筋肉及び肝臓では 0.01 未満、0.003 未満及び 0.001 未満であった。

残留濃度は、20 mg/kg 飼料投与群の卵中で 10 日後までに定常状態となり、他の用量においては検出限界（0.01 µg/g）未満であった。卵への各投与量における移行係数（組織中濃度/飼料中濃度）は 0.0075 未満、0.003 未満（7 日後）及び 0.002（21 日後）であった。（参照 4）

⑥ 鶏<参考資料⁶>

デルタメトリンを産卵鶏に 20 週間、又は鶏に 70 日間混餌投与（投与量不明）して、畜産物残留試験が実施された。

組織及び卵中のデルタメトリンは定量限界未満であった。（参照 4）

(3) 畜産物残留試験（経皮投与）

① 牛①（ポアオン投与）

牛（品種不明、未経産雌 3 頭、体重 200～240 kg）に ¹⁴C-デルタメトリン（標識位置不明）を 2 mg/kg 体重の用量でポアオン投与して、畜産物残留試験が実施された。

各試料中の総残留放射能濃度及び総残留放射能に対する未変化デルタメトリンの占める割合（%TRR）は、表 22 に示されている。

脂肪中では 14 日間にわたって残留が持続し、大部分がデルタメトリンであった。筋肉中に検出された低濃度の残留物も、かなりの部分がデルタメトリンであった。腎臓ではデルタメトリンの割合は少なかった。肝臓では高濃度の残留が持続したが抽出可能な残留は 20%未満であり、未変化のデルタメトリンは定量限界未満であった。（参照 14）

⁶ 詳細が不明のため参考資料とした。

表 22 ポアオン投与後の牛の各組織中総残留放射能濃度 (ng/g) 及び
デルタメトリンが占める割合 (%TRR)

組織	投与 3 日後		投与 7 日後		投与 14 日後	
	総残留放射 能濃度 (ng/g)	デルタメト リン (%TRR)	総残留放射 能濃度 (ng/g)	デルタメト リン (%TRR)	総残留放射 能濃度 (ng/g)	デルタメト リン (%TRR)
肝臓	214	(16)	323	(12)	309	(6.7)
腎臓	81	7	79	8	48	60*
腰筋	12	58	7	57	7	67
臀筋	6	33	8	75	6	33
腎周囲脂肪	119	82	221	86	185	81
大網脂肪	69	96	121	92	129	99

() : 総残留放射能に対する有機溶媒抽出画分の放射能の割合。デルタメトリン量は定量限界 (不明) 未満。* : 誤測定値の可能性

② 牛② (ポアオン投与)

泌乳牛 (品種不明、3 頭/時点) にデルタメトリン製剤を 0.4 又は 1.6 mg/kg 体重の用量で単回ポアオン投与し、投与 7 日後に同用量で再投与して畜産物残留試験が実施された。乳汁及び可食組織を採取し、総デルタメトリンが測定された。

各試料中の総デルタメトリン残留値は表 23 に示されている。(参照 14、16)

表 23 ポアオン投与後の各試料中総デルタメトリン残留値 (ng/g)

試料 (n=3)	投与量 (mg/kg 体重/日)	最終投与後日数 (日)			
		1	3	7	14
肝臓	0.4	/	/	/	/
	1.6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
腎臓	0.4	/	/	/	/
	1.6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
筋肉	0.4	<LOQ	/	<LOQ	/
	1.6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
皮下脂肪	0.4	<LOQ~106	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1.6	<LOQ~48	<LOQ	<LOQ	<LOQ
腎周囲脂肪	0.4	<LOQ	/	/	/
	1.6	64~67	46~90	46~74	58~70
乳汁	0.4	/	/	/	/
	1.6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
乳脂肪	0.4	<LOQ~98	<LOQ~80	/	/
	1.6	111~531	119~282	100~113	<LOQ

<LOQ : 定量限界 (筋肉、肝臓、腎臓及び乳汁 : 15 ng/g、皮下脂肪及び腎脂肪 : 45 ng/g、乳脂肪 : 75 ng/g) 未満

/ : 測定せず又は該当せず

③ 牛③（ポアオン投与）

牛又は子牛にデルタメトリンをポアオン投与し、畜産物残留試験が実施された（試験設定は表 24 を参照）。

各投与群における各組織中のデルタメトリン残留値は表 25 に示されている。（参照 11、12、14）

表 24 試験設定

試験群	品種・頭数	溶液濃度	投与量・投与回数
A1	品種及び性別不明、一群 3 頭	1%(w/v)	0.66 mg/kg 体重を 1 週間に 1 回、6 か月間
A2			A1 の投与終了後 7 日後に 1 mg/kg 体重・単回投与
B (子牛)	品種及び性別不明、3 頭/時点	1%	10 mL/頭 (0.5 mg/kg 体重相当) ・単回投与
C (子牛)	品種不明、雌雄各 3 頭/時点	不明	0.75 mg/kg 体重・単回投与
D	品種及び性別不明、6 頭/時点	不明	0.75 mg/kg 体重・単回投与

表 25 組織中デルタメトリンの残留値 (ng/g)

試験群	試料	最終投与後時間 (日)					
		1	2	3	5	7	14
A1	腎周囲脂肪及	<200	/	/	/	/	<200
A2	び大網脂肪	/					<200
B	腎周囲脂肪	/	/	175、<60	/	<60	<60
	大網脂肪			99、<60		<60	<60
C	肝臓	定量限界未満 (<5)				/	/
	腎臓	最大残留値 : 34					
	筋肉	定量限界未満 (<3)					
	脂肪	-	-	220	-		
D	肝臓	定量限界未満 (<2.5)				/	/
	腎臓	-	-	10.2	15		
	筋肉	定量限界未満 (<3)					
	脂肪	27.9	-	109	105		

∴ 報告なし

④ 牛（経皮投与又は噴霧投与）

牛又は子牛にデルタメトリンを局所（経皮）投与又は噴霧投与し、畜産物残留試験が実施された（試験設定は表 26 を参照）。

各投与群における各組織中のデルタメトリン残留値は表 27 に示されている。

(参照 11、12、14)

表 26 試験設定

試験群	品種・頭数	投与経路	溶液濃度	投与量・投与回数
A (子牛)	品種不明、3頭/時点	局所(経皮) 投与	不明	1 mg/kg 体重・単回投与
B (子牛)	品種不明、雌雄各3頭 /時点	噴霧投与	12.5 g/L	1 mg/kg 体重・単回投与
C	品種不明、雌雄各3頭 /時点		不明	1 mg/kg 体重・単回投与

表 27 組織中デルタメトリンの残留値 (ng/g)

試験群	試料	投与後時間 (日)							
		0.5	1	3	5	7	14		
A	大網脂肪	/		61	/		44	41	
	腎周囲脂肪			88			49	31	
B	肝臓	定量限界未満						/	
	腎臓	-	-	13	-				
	筋肉	-	-	14	-				
	脂肪	-	-	360	-				
C	肝臓	<2.5						/	
	腎臓	<5 (大部分の試料)							
	筋肉	<5 (大部分の試料)							
	脂肪	60.5	73	150	68				

-: 報告なし

⑤ 牛 (薬浴)

牛をデルタメトリンで薬浴し、畜産物残留試験が実施された(試験設定は表 28 を参照)。

各試験群における各組織中のデルタメトリン残留値は表 29 に示されている。(参照 14)

表 28 試験設定

試験群	品種・頭数	薬浴濃度	浸漬頻度*
A1	品種不明、雌 17 頭	0.0018~0.0057%	週 1 回を 57 回
A2			週 1 回を 3 回
B	品種不明、雌 9 頭	50 mg/kg	週 1 回を 27 回

*: いずれも浸漬時間は不明

表 29 組織中デルタメトリンの最大残留値 (ng/g)

試験群	試料	(最終) 投与後時間 (日)				
		1	4	7	10	14
A1	大網脂肪					30
	腎周囲脂肪					40
A2	大網脂肪		100			
	腎周囲脂肪		110			
B	大網脂肪	最大平均残留値：120				
	腎周囲脂肪	最大平均残留値：11				

⑥ 牛乳汁 (経皮投与、ポアオン投与又は噴霧投与)

泌乳牛にデルタメトリンを経皮投与、ポアオン投与又は噴霧投与し、乳汁残留試験が実施された (試験設定は表 30 を参照)。

各試験群における乳汁又は乳脂肪中のデルタメトリン最大残留値は表 31 に示されている。(参照 11、12、14)

表 30 試験設定

試験群	品種・頭数	投与経路	溶液濃度	投与量・投与回数
A (2 試験)	品種不明、一群 6 頭	経皮投与	不明	不明
B	品種不明、一群 6 頭	ポアオン 投与	1%	10 mL/頭 (0.25 mg/kg 体重相当) ・単回投与
C	品種不明、一群 6 頭		不明	0.75 mg/kg 体重・単回投与
D (2 試験)	品種不明、一群 6 頭	噴霧投与	50 mg/L	1 mg/kg 体重・単回投与

表 31 乳汁又は乳脂肪中デルタメトリンの最大残留値 (ng/g)

試験群	試料	残留値の範囲又は最大残留値
A	乳汁	投与 5 日後まで：2.5～5.3
	全乳	投与 5 日後まで：1.8～4
B	乳脂肪	投与 2 日後 (4 回目採取)：150
C	乳脂肪	投与 2 日後：10 (平均：投与 3 日後：4)
D	全乳	投与 3 日後 (7 回目採取)：7
	全乳	採取時期不明：10

⑦ 羊 (経皮投与又はポアオン投与)

羊にデルタメトリンを局所 (経皮) 投与又はポアオン投与し、畜産物残留試験が実施された (試験設定は表 32 を参照)。

各試験群における組織中のデルタメトリン最大残留値は表 33 に示されている。

(参照 11、12、14)

表 32 試験設定

試験群	品種・頭数	投与経路	溶液濃度	投与量・投与回数
A	品種及び性別不明、 3頭/時点	局所（経皮）投与	1%	不明
B	品種及び性別不明、 3頭/時点	ポアオン 投与	不明	4 mg/kg 体重・単回投与
C	品種及び性別不明、 9頭		1%	10 mL/頭 (2.5 mg/kg 体重) ・ 単回投与
D	品種及び性別不明、 9頭		不明	4 mg/kg 体重・単回投与

表 33 組織中デルタメトリンの残留値 (ng/g)

試験群	試料	(最終) 投与後時間 (日)			
		3	7	14	28
A	大網脂肪	<10~10			
	腎周囲脂肪	<10~10			
B	肝臓	<10			
	腎臓	<10			
	筋肉	<10			
	腎周囲脂肪	40	20	10 近傍	10 近傍
C	大網脂肪	<50			
	腎周囲脂肪	<50			
D	肝臓	<30			
	腎臓	<30			
	筋肉	<30			
	大網脂肪	0~80			
	腎周囲脂肪				

⑧ 羊（薬浴）

羊をデルタメトリンで薬浴し、畜産物残留試験が実施された（試験設定は表 34 を参照）。

各試験群における組織中のデルタメトリン最大残留値は表 35 に示されている。（参照 14）

表 34 試験設定

試験群	品種・頭数	薬浴濃度	浸漬頻度*
A	品種及び性別不明、10 頭	15 mg/L	単回
B	品種及び性別不明、3 頭/時点	15 mg/L	単回
C	品種及び性別不明、3 頭/時点	100 mg/L	単回

*：いずれも浸漬時間は不明

表 35 組織中デルタメトリンの最大残留値 (ng/g)

試験群	試料	(最終) 投与後時間 (日)				
		1	3	7	14	21
A	肝臓	-	-	-	/	
	腎臓	-	-	-		
	腎筋	2	-	-		
	腎周囲脂肪	430*、<200	<200	<200		
B	肝臓	-	-	-	/	
	腎臓	-	-	-		
	頸筋	-	-	-		
	大網脂肪	35*	-(14)	-		
	腎周囲脂肪	470*(80)	-	-		
C	肝臓	<5				
	腎臓	<5				
	筋肉	<5	32*、<5	<5	<5	<5
	大網脂肪	36*	<5**	<5**	<5**	<5**
	腎周囲脂肪	15*	<5**	<5**	<5**	<5**

-：報告なし、/：該当なし、() 内：最大平均残留値、

*：1 例にみられた最大残留値、**：いずれかの時点 1 例に 6 ng/g 検出された。

⑨ 豚 (ポアオン投与)

豚 (品種及び性別不明、9 頭/2 試験) を用いたデルタメトリンのポアオン投与による畜産物残留試験において、筋肉、肝臓、脂肪及び腎臓のいずれにおいても最大残留値は、定量限界 (筋肉及び肝臓：10 ng/g、脂肪：7 ng/g、腎臓：200 ng/g) 未満であった。投与部位の皮膚における残留値 (1 例) は、投与 3 日後で 3,200 ng/g であった。(参照 14、16)

⑩ 鶏及び卵 (経皮投与)

産卵鶏 (品種不明、雌 6 羽/群) に¹⁴C-met]デルタメトリン又は¹⁴C-gem]デルタメトリンを 0.15 mg/kg 体重の用量で 1 日 1 回 3 日間連続して局所 (経皮) 投与し、畜産物残留試験が実施された。卵を採取し、最終投与約 23 時間後にと殺して筋肉、肝臓及び脂肪付き皮膚を採取した。

各試料中の総残留放射能濃度は表 36 に示されている。

卵及び胸筋の試料の全例並びに脚筋の試料中数例の総残留放射能濃度は、検出限界未満であった。(参照 14)

表 36 局所（経皮）投与後の鶏の各試料中総残留放射能濃度 (ng/g)

試料 (n=6)	[¹⁴ C-met]デルタメトリン投与		[¹⁴ C-gem]デルタメトリン投与	
	総残留放射能濃度	平均濃度±SD	総残留放射能濃度	平均濃度±SD
肝臓	1.4~5.6	3.85±1.77 (21%TRR)	5.0~17.5	9.2±4.9 (13%TRR)
脚筋	0.8~1.8		<0.8~4.9	
胸筋	<0.8		<1.0	
脂肪付き皮膚	1.0~19.7	5.53±7.12	2.0~6.4	4.47±1.91
卵	<1		<1	

() 内：総残留放射能に対する未変化デルタメトリンの残留放射能の割合

⑪ 鶏及び卵（噴霧投与）

産卵鶏又は鶏にデルタメトリンを噴霧投与し、畜産物残留試験が実施された（試験設定は表 37 を参照）。

各試験群における組織中のデルタメトリン残留値は表 38 に示されている。（参照 11、10、14）

表 37 試験設定

試験群	品種・羽数	溶液濃度	投与量・投与回数
A	品種不明、雌 75 羽	25 又は 50 mg/kg	不明・単回投与
B	品種不明、雌 5 羽/時点	25 又は 50 mg/kg	不明・単回投与

表 38 組織中デルタメトリンの最大残留値 (ng/g)

試験群	試料	投与後時間 (日)				
		1	2	3	4	8
A	肝臓	定量限界未満 (<7)				
	腎臓	定量限界未満 (<8)				
	筋肉	定量限界未満 (<12)				
	脂肪	定量限界未満 (<13)				
	卵	定量限界未満 (<15)				
B	肝臓	-	-	20.6	-	29.3
	腎臓	7 (検出限界) ~10				
	筋肉	<12				
	脂肪	<12				

-: 報告なし

(4) 水産物残留試験 (薬浴)

① さけ (薬浴) ①

海水温 12°C の条件下で、 $[^{14}\text{C-gem}]$ デルタメトリン及び $[^{14}\text{C-met}]$ デルタメトリンの 1:1 混合物を 5 $\mu\text{g/L}$ の濃度で含む海水中に、大西洋さけ (55 尾、 140 ± 26 g) を 30 分間薬浴し、薬浴 1 時間後から 10 日後までの試料を採取して、水産物残留試験が実施された。各組織中総残留放射能濃度は、表 39 に示されている。

(参照 14、16)

表 39 大西洋さけの各組織中総残留放射能濃度 (ng/g)

試料	薬浴後時間 (hr)									
	1	4	8	12	24	48	72	96	168	240
肝臓	95.4	82.3	25.3	18.0	9.80	6.53	4.80	2.70	2.50	2.96
腎臓	40.7	18.9	9.61	8.00	7.02	4.52	2.15	2.49	1.95	2.28
筋肉	1.57	3.83	2.88	2.59	3.6	5.29	8.52	2.46	1.02	1.00
皮	11.4	12.9	10.6	8.37	5.93	4.82	4.64	4.55	3.92	3.31

② さけ (薬浴) ②

デルタメトリンを含む海水中に大西洋さけ又はさけを薬浴し、組織を採取して、水産物残留試験が実施された (試験設定は表 40 を参照)。

各試験群における組織中のデルタメトリンの最大残留値は表 41 に示されている。(参照 16、17)

表 40 試験設定

試験群	品種・尾数	海水温・薬浴濃度	浸漬時間
A	大西洋さけ、一群 10 尾	10°C 又は 5°C 3 $\mu\text{g/L}$	40 分間
B	さけ、尾数不明	8°C 10 $\mu\text{g/L}$	30 分間
C	さけ、尾数不明 (平均体重: 240 g)	8°C 5 $\mu\text{g/L}$	30 分間

表 41 組織中デルタメトリンの最大残留値 (ng/g)

試験群	試料	薬浴後時間
A	皮付き筋肉 (自然比率)	2~240 時間後: 検出限界未満 (<5)
B	肝臓、筋肉、皮	3 分後~14 日後: 定量限界未満 (肝臓及び皮: <14、筋肉: <15)
	血漿	3 分後~14 日後: 定量限界未満 (<14 ng/mL)
C	肝臓	2 時間後~14 日後: 定量限界未満 (<14)

	筋肉	2 時間後～14 日後：定量限界未満 (<15) (ただし、2 及び 6 時間後：16 を除く。)
	皮	2 時間後～14 日後：定量限界未満 (<14) (ただし、2 時間後：25 を除く。)
	血漿	2 時間後～14 日後：定量限界未満 (<14 ng/mL)

③ ブルーギル（薬浴）＜参考資料⁷＞

水温 17℃の条件下で、[¹⁴C-met]デルタメトリンを 0.042 µg/L の濃度で含む薬浴液中にブルーギル（尾数不明）を 28 日間維持し、試験開始から薬浴終了後 10 日までの可食組織を採取して、水産物残留試験が実施された。

可食組織中のデルタメトリン総放射能濃度は表 42 に示されている。（参照 17）

表 42 ブルーギルの可食組織中のデルタメトリン総放射能濃度 (ng/g)

試料採取日	薬浴開始後日数		薬浴終了後日数			
	1	28	1	3	7	10
デルタメトリン	1.8	8.0	5.1	3.6	3.2	1.4

7. 一般薬理試験

参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

デルタメトリンの急性毒性試験が実施された。結果は表 43 に示されている。（参照 5、6、7、12）

表 43 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	SD ラット 雌雄(匹数不明)	67	86	運動協調障害、痙攣、呼吸困難及び運動性低下 投与 4 日以内に死亡例
経口 ^b	SD ラット 雌雄(匹数不明)	129	139	
経口 ^c	SD ラット 雌雄(匹数不明)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口 ^d	Sherman ラット 雌雄(匹数不明)	52	31	雄: 10 mg/kg 体重以上で 中等度～重度の流涎及び 痙攣 雌: 10 mg/kg 体重以上で 軽度の流涎

⁷ EMEA 評価書（参照 17）において、投与量及び投与期間が適用種に推奨される使用条件と大きく異なると報告されているため参考資料とした。

経口 ^d	Sherman ラット 離乳児雌 (匹数不明)		50	15 mg/kg 体重以上で軽度の流涎
経口 ^e	SD ラット 雌雄(匹数不明)	95	87	異常歩行、反復する痙攣、啼鳴、流涎
経口 ^d	マウス (系統及び匹数不明)	20~30		(症状等の記載なし)
静脈内 ^f	Sherman ラット 雌(匹数不明)		4	1.6 mg/kg 体重以上：中程度～重度の流涎及び痙攣
静脈内 ^f	Sherman ラット 離乳児雌 (匹数不明)		1.8	0.78 mg/kg 体重以上：一般症状の変化
静脈内 ^g	Halbm：WIST ラット 雌(匹数不明)		24	(症状等の記載なし)
経皮 ^h	ウサギ (系統、匹数等不明)	>2,000		(症状等の記載なし)
吸入	ラット (系統不明) 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		後肢機能障害、死亡例及び体重減少
		雄	雌	
		2.2		
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	0.94	0.78	(症状等の記載なし)

溶媒；a：PEG200、b：ゴマ油、c：1%メチルセルロース、d：落花生油、e：コーン油、f：アセトン、g：PEG300、h：溶媒不明

(2) 急性神経毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制単回経口 (原体：0、5、15 及び 50 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

50 mg/kg 体重/日投与群において、雄に体重増加抑制及び雌雄各 1 例の死亡が認められた。ホームケージ内での姿勢異常、痙攣 (間代性及び強直性)、振戦、眼瞼閉鎖及び嚙みつき行動が認められ、ケージからの引き離し易さ、ハンドリングし易さの変化、流涎、流涎及び被毛の変化が認められた。オープンフィールドにおいて始動までの時間の増加、可動性及び足取りの障害、痙攣 (間代性及び強直性)、振戦、覚醒の減少、常同行動 (悶え)、立ち上がり及び毛づくろいの減少及び排尿減少が認められた。感覚機能試験において、接近、接触、驚愕及びテールピンチによる反応、嗅覚性方向反応、前肢及び後肢の伸張及び空中立ち直り反射の変化が認められた。神経筋観察において、前肢及び後肢の握力低下、ロータロッド反応障害、雄の後肢の開脚幅の変化が認められた。生理学的観察において、カタレプシーの群平均値の増加、体温の群平均値の低下が認められた。全般的に

これらの変化は投与3時間後に生じ、一過性であった。

15 mg/kg 体重投与群において、雄の1例に軽度の流涎、雌1例に被毛の汚れが認められた。オープンフィールド観察において、雄の1例に可動性の低下が認められた。

本試験において、15 mg/kg 体重投与群において FOB 及び自発運動量に対する影響が認められたので、一般毒性及び神経毒性に対する無毒性量は 5 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 5、6)

(3) 急性神経毒性試験 (ラット) ②<参考資料⁸>

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた 2 日間強制経口 (原体: 0 及び 25 mg/kg 体重/日) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

2 回目投与後に雄 2 例が死亡した。急性神経毒性は認められなかった。(参照 5、6)

(4) 急性遅発性神経毒性試験<参考資料⁹>

鶏 (品種不明、一群雌 10 羽) を用い、強制単回経口 [(原体: 0、500、1,250 及び 5,000 mg/kg 体重 (溶媒: コーン油)、原体: 0 及び 100 mg/kg 体重 (溶媒: ゴマ油)] 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

急性遅発性神経毒性は認められなかった。(参照 5、7)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施され、眼及び皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた Magnusson-Kligman 変法及び Buehler 法による皮膚感作性試験が実施され、結果は陰性であった。(参照 5)

10. 亜急性毒性試験

(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた強制経口 (0、0.1、1、2.5 及び 10 mg/kg 体重/日) 投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。各投与群の雌雄各 5 匹を用いた最終投与後、4 週間の回復期間が設けられた。

2.5 及び 10 mg/kg 体重/日投与群の雄で統計学的に有意な体重増加抑制が認められ、10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で投与開始 6 週に弱い神経過敏 (詳細不明) が認められたので、本試験における無毒性量は雄で 1 mg/kg 体重/日、雌で 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 5、6、7)

⁸ 単回投与でなく、1 用量の試験であり、詳細が不明のため参考資料とした。

⁹ 詳細が不明のため、参考資料とした。

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、300、3,000 及び 6,000 ppm、平均検体摂取量は表 44 参照) 投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。また、0 及び 1,000 ppm (平均検体摂取量は表 44 参照) の用量で 13 週間混餌投与後に、検体を含まない飼料で 4 週間飼育した回復試験群が設けられた。

表 44 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	300	1,000 (回復試験群)	3,000	6,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.4	24	72	240	420
	雌	2.7	31	84	270	440

3,000 及び 6,000 ppm 投与群の全てのラットは検体投与による一般状態の悪化のため投与開始 3 週までに死亡又は切迫と殺された。また、1,000 ppm 投与群の 3 匹が持続性の重篤な神経症状及び一般状態の悪化により、試験初期に切迫と殺された。

3,000 及び 6,000 ppm 投与群において、主な一般症状として非協調的運動、円背位、ふらつき歩行、振戦、音響過敏性の亢進、全身の激しい震え、発作性痙攣、立毛、半閉眼、毛づくろい行動欠如、泌尿生殖器周囲毛の汚れ及び削瘦 (1~7 週) が認められた。

1,000 ppm 投与群においては、非協調的運動、ふらつき歩行、円背位、音響過敏性の亢進、立毛、四肢の暗色化及び削瘦が認められた。これらの症状は投与開始 1~2 週に認められ、3 週から発生頻度及び重篤性が減少し、8 週には認められなかった。

1,000 ppm 以上投与群において、摂餌量及び飲水量減少及び体重増加抑制が認められ、1,000 ppm 投与群では回復性が認められたが、完全に対照群の体重までは回復しなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄 : 24 mg/kg 体重/日、雌 : 31 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 5、7)

(3) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料¹⁰>

OF1 ラット (一群雄 10 匹) を用いて混餌 (原体 : 0、200 ppm、平均検体摂取量 : 20 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。

¹⁰ 1 用量の試験であり、詳細が不明のため参考資料とした。

投与第1週に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、その後の推移は両群とも同様であった。(参照5)

(4) 13週間亜急性毒性試験(マウス)

ICRマウス(主群:一群雌雄各10匹、衛星群(30及び6,000ppm):一群雌雄各5匹)を用いた混餌(原体:0、30、300、3,000及び6,000ppm、平均検体摂取量は表45参照)投与による13週間亜急性毒性試験が実施された。

表45 13週間亜急性毒性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群(ppm)		30	300	3,000	6,000
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	6	62	600	1,300
	雌	8	77	740	1,400

6,000ppm投与群の雄で14/15例、雌で10/15例、3,000ppm投与群の雄で1/10例に間代性痙攣、6,000ppm投与群の雄で1/15例、雌で2/15例に痙攣が認められた。また、3,000及び6,000ppm投与群で立毛、呼吸異常及び円背位が認められた。

6,000ppm投与群の雌雄で14/15例、3,000ppm投与群の雄で3/10例及び雌で1/10例の死亡例が認められ、対照群で雌雄各1例の死亡が認められた。

3,000ppm投与群の雄で体重増加抑制が認められ、同投与群の雌で試験期間を通じた体重増加抑制が認められた。

3,000及び6,000ppm投与群の胸腺の退縮及び副腎皮質細胞の脂肪滴の減少が認められ、死亡前の身体的な状態の悪化に起因する二次的な影響と考えられた。

本試験において、3,000ppm投与群の雌雄において、状態の悪化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも300ppm(雄:62mg/kg体重/日、雌:77mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照5)

(5) 27日間亜急性毒性試験(マウス) <参考資料¹¹⁾>

OFAマウス(一群雄35匹)を用いた混餌[原体:0及び200/400ppm、平均検体摂取量:0及び30(10日間)/60(17日間)mg/kg体重/日]投与による27日間亜急性毒性試験が実施された。

検体投与群において、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、400ppm投与群では体重減少が認められ、5例が死亡した。肝絶対及び比重量¹²⁾の減少が認められた。(参照5)

¹¹⁾ 雄のみ1用量で実施された試験であることから参考資料とした。

¹²⁾ 体重比重量のことを比重量という(以下同じ。)

(6) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) ①

ビーグル犬 (0 及び 0.1 mg/kg 体重/日投与群 : 一群雌雄各 2 匹、1、2.5 及び 10 mg/kg 体重/日投与群 : 一群雌雄各 5 匹) を用いたカプセル経口 (0、0.1、1、2.5 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒 : PEG200) 投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で統計学的に有意な体重増加抑制 (投与 2 週まで) が認められた。

10 mg/kg 体重/日投与群の雄で、ふらつき、振戦及び筋反射様運動が投与 2、3 及び 4 週間後に認められたが、5~9 週間にかけて発生頻度及び重篤性が低下し、1 例のみ 13 週間後まで継続した。また、同投与群で、投与 1 週間後に対照群に比べ高頻度に嘔吐が認められ、試験初期に過度の流涎が認められたが、時間経過とともに流涎の頻度は低下した。

2.5 及び 10 mg/kg 体重/日投与群において水様便が認められ、同投与群で投与 4~7 時間後に瞳孔拡張が認められ終日継続した。12 週間後には脳波パターンの変化が認められた。

また、膝蓋腱反射、屈筋反射及び咽頭反射への影響が認められたが、これらは検体が粉体でカプセル投与された亜急性 [10. (7)] 及び慢性毒性試験 [11. (1)] においては認められていないことから、明らかな検体投与の影響といえず、毒性的意義はないと考えられた。

本試験において、2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で瞳孔拡張等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 5、6、7)

(7) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) ②

ビーグル犬 (2 及び 10 mg/kg 体重/日投与群 : 一群雌雄各 3 匹、0 及び 50 mg/kg 体重/日投与群 : 一群雌雄各 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、2、10 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒 : なし) 投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。0 及び 50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 3 匹を用いた試験終了後 4 週間の回復試験群が設定された。

50 mg/kg 体重/日投与群で、主に後肢の間欠性のふらつき歩行 (動物によっては立ち上がりの抑制) を伴う神経症状が振戦とともに認められたほか、投与 1~6 週に嘔吐の発生頻度の増加、数匹の動物に流涎、頭部の振とう、四肢を噛む行動及び円背位が認められた。また、同投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

回復期間においては、検体投与により認められた一般症状は認められず、摂餌量も回復した。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群で神経症状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 5、7)

(8) 91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、50、200及び800 ppm、平均検体摂取量は表46参照）投与による91日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表46 91日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	200	800
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4	14	54
	雌	4	16	58

800 ppm 投与群の雄3例及び雌2例が1、3、6及び12週に死亡した。

800 ppm 投与群において、一般状態の観察で歩行障害〔揺動 (rocking)、よろめき、横揺れ、後肢拡張状態での歩行、つま先歩行及び/又は悶え〕、ノイズに対する過敏反応、立ち直り反射障害、立毛、痙攣（ポップコーン発作）、四肢を広げて平たくなるような姿勢の変化及び被毛の茶褐色の汚れが認められたほか、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。また、同投与群のFOB試験において、ホームケージでは、立毛及び僅かな被毛の汚れが認められた。オープンフィールドでは、可動性及び歩行障害、異様又は常同的な行動（横方向への揺動）、空中立ち直り反射異常、後肢拡張幅の異常並びに前肢及び後肢の筋力の低下が認められた。

本試験において、800 ppm 投与群の雌雄で歩行障害等が認められたので、一般毒性及び亜急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも200 ppm（雄：14 mg/kg 体重/日、雌：16 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照5、6）

(9) 3週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、3、9.6及び56 µg/L）暴露（6時間/日、5日間/週暴露、3週目は4日間暴露）による3週間亜急性吸入毒性試験が実施された。

本試験において、56 µg/L 暴露群で運動失調及び円背位を伴う歩行等の毒性兆候が顕著に認められ、同暴露群の雄で統計学的に有意な体重増加抑制が認められたので、無毒性量は、雌雄とも9.6 µg/L（2.6 mg/kg 体重/暴露）であると考えられた。（参照5、7）

(10) 21日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各5匹）を用いた経皮（原体：0、100、300及び1,000 mg/kg 体重/日）投与（閉塞、6時間/日）による21日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群の雄では、痂皮形成及び落屑が認められ、300及び

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では、さらに軽微な紅斑、皮膚の肥厚が認められた。1,000 mg/kg 体重/日の用量で経皮投与されたラットの 1/2 以上の皮膚は正常であり、肝臓及び腎臓に変化が認められなかった。

本試験における全身性の毒性に対する無毒性量は、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 5、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)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、1、10 及び 50 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

10 mg/kg 体重/日以上投与群において、四肢を噛む及び引っ掻く行動、異常歩行、振戦並びに水様便が認められ、これらの所見は歩行運動障害を伴っていた。また、同投与群の歩行運動障害として、ふらつき及び非協調性の後肢歩行、時々四肢及び/又は指の幅の拡張が認められ、振戦及び頭部の異常運動を伴っていた。

詳細な神経学的な試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の数匹において、26 週及び 52 週後に振戦、足を高く上げた歩行、ふらつき歩行及び指の幅の拡張が認められ、一般症状と同様であった。

52 週後に、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、Ht、Hb、血清 Alb 及びカルシウムの減少が認められ、本所見は水様便の増加によると考えられた。また、50 mg/kg 体重/日投与群の雄で血清ナトリウムの減少が認められた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群で行動の異常及び水様便が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 5、6、7)

(2) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 8 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1、10 及び 40 ppm、平均検体摂取量: 0、0.025、0.25 及び 1 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、毒性所見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 40 ppm (雌雄: 1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 5、7)

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 90 匹、各投与群雌雄各 10 匹を投与 6、12 及び 18 か月後に中間と殺) を用いた混餌 (原体: 0、2、20 及び 50 ppm、平均検体摂取量: 0、0.1、1 及び 2.5 mg/kg 体重/日) 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。また、雌雄各 60 匹の対照群 (以下 [11. (3)] において「第 2 対照群」という。) が別に設けられた。

50 ppm 投与群の雄で、精巣間細胞腺腫の発生頻度が対照群 (0/88) と比較して有意に増加 (7/90、7.8%) したが、第 2 対照群の発生頻度 (5/60、8.3%) 及び試験実施施設における背景データ (0~22%、平均：7.6%) の範囲内であり、同腫瘍は検体投与の影響ではないと考えられた。ほかに検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

50 ppm 投与群の雌雄において、体重増加抑制が認められた。20 及び 50 ppm 投与群においては、投与 18 か月後に坐骨、脛骨及び/又は足底神経軸索変性の発生頻度の僅かな増加が認められたが、24 か月後には認められなかったので、検体投与の影響と考えられなかった。

本試験において、50 ppm 投与群の雌雄において体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雌雄：1 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 5、6、7)

(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 70 匹、各投与群の雌雄各 10 匹を投与 52 週後に中間と殺) を用いた混餌 (原体：0、25、125、500 及び 800 ppm、平均検体摂取量は表 47 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 47 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		25	125	500	800
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	5.4	22	36
	雌	1.5	7.3	30	47

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

投与 1 週に 800 ppm 投与群の大部分の雄及び雌の 1 例並びに 500 ppm 投与群の雄の 1 例に肢の非協調性運動又は開脚肢を特徴とした異常歩行が認められた。投与 1 週に 800 ppm 投与群の大部分の雄及び雌 2 例並びに 500 ppm 投与群の数匹の雄にふらつき歩行が認められた。これらの症状は投与 8 週間後には消失した。

500 ppm 投与群の雄及び 800 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

病理組織学的検査においては、500 ppm 以上投与群の雄で好酸性肝細胞の発生頻度の増加及び重篤化が統計学的有意差をもって用量相関的に増加した。また、125 及び 800 ppm 投与群の雄において、肝臓の風船状細胞の増加が認められた。

本試験において、125 ppm 以上投与群の雄で肝臓の風船状細胞の増加が認められ、800 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雄で 25 ppm (1.1 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (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 5、6、7)

(5) 2年間慢性毒性試験（ラット）〈参考資料¹³〉

BD6 ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた強制経口（原体：0、3 及び 6 mg/kg 体重/日）投与（5 日/週）による 2 年間慢性毒性試験が実施された。生存動物は 120 週齢時にと殺された。

6 mg/kg 体重/日投与群で流涎、運動失調、痙攣を伴う舞踏病様運動失調が認められた。

甲状腺腺腫の発生頻度は、対照群、3 mg/kg 体重/日投与群及び 6 mg/kg 体重/日投与群において、雄では 6 例（13%）、19 例（38%、 $p=0.003$ 、Fisher の正確検定）及び 10 例（23%）であり、雌では 4 例（9%）、4 例（8%）及び 14 例（29%、 $p=0.011$ 、Fisher の正確検定）に増加した。雄の甲状腺腺腫の発生頻度は用量相関性がなく、他の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (3) 及び 11. (4)] において雌雄ともに甲状腺腫瘍の発生増加が認められなかったため、JMPR は本試験においては発がん性に関して再現性のある結果が得られなかったと結論し、食品安全委員会はこの判断を支持した。（参照 5）

(6) 2年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 80 匹）を用いた混餌（原体：0、1、5、25 及び 100 ppm、平均検体摂取量は表 48 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 48 2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1	5	25	100
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.12	0.6	3.0	12
	雌	0.15	0.75	3.8	15

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、毒性所見は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 100 ppm（雄：12 mg/kg 体重/日、雌：15 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 5、6、7）

(7) 97 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、10、100、1,000 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 49 参照）投与による 97 週間発がん性試験が実施された。

¹³ 2 用量の試験であり、詳細不明のため参考資料とした。

表 49 97 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		10	100	1,000	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.5	16	160	310
	雌	2.0	20	190	400

本試験において、検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

2,000 ppm 投与群の雄で統計学的に有意な体重増加抑制が認められた。また、同投与群の瀕死動物及び死亡動物において消瘦及び呼吸困難が認められた。同投与群においては、癬痕、ただれ及び瘡蓋等の皮膚傷害の発生頻度が増加した。

組織学的検査においては、1,000 ppm 投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌雄で皮膚の潰瘍及び蜂窩織炎の発生頻度の増加が認められた。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌雄で皮膚の潰瘍等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (16 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (190 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 5、6、7)

(8) 104 週間発がん性試験（マウス）＜参考資料¹⁴＞

C57BL/6 マウス [対照群 (非処理)、対照群 (溶媒) 及び 8 mg/kg 体重/日投与群：一群雌雄各 50 匹、1 及び 4 mg/kg 体重/日投与群：一群雌雄各 30 匹] を用いた強制経口 (原体：0、1、4 及び 8 mg/kg 体重/日) 投与 (5 日/週) による 104 週間発がん性試験が実施された。生存動物は 120 週齢時にと殺された。

8 mg/kg 体重/日投与群において、流涎、運動失調及び痙攣を伴った舞踏病様運動失調が認められた。(参照 5)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

ラット (系統及び匹数不明) を用いた混餌 (原体：0、2、20 及び 50 ppm、平均検体摂取量：0、0.1、1.1 及び 3 mg/kg 体重/日) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、50 ppm 投与群の母動物において体重及び摂餌量の減少が認められ、児動物では検体投与の影響が認められなかったので、無毒性量は親動物で 20 ppm (1.1 mg/kg 体重/日)、児動物で本試験の最高用量 50 ppm (3 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 12)

¹⁴ 詳細が不明のため参考資料とした。

(2) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、5、20、80 及び 320 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物において、P 世代では、320 ppm 投与群で 1 例死亡が認められ、胃粘膜びらんが認められた。また、同投与群の一般症状として、授乳期の雌で運動失調、過活動、啼鳴及び過剰な流涎並びに体重増加抑制が認められた。

F₁ 世代では、320 ppm 投与群の雄で 17 例、雌で 19 例が離乳後 8 日までに死亡した。これらの動物では運動失調、正向反射障害、腹部被毛の尿汚染、胃及び/又は腸内の暗色物、脳に凝血塊が認められ、生存動物にも同様の変化が認められた。同投与群では、雌雄とも体重増加抑制が認められた。

児動物において F₁ 世代では、320 ppm 投与群で出生時に低体重が認められ、生後 4、7、14 及び 21 日に体重増加抑制が認められた。また、同投与群の生後 8 及び 14 日の死亡率が増加し、離乳率が減少した。

F₂ 世代では、320 ppm 投与群で生後 7、14 及び 21 日に体重増加抑制が認められた。

本試験において、320 ppm 投与群の親動物で死亡等が、同投与群の児動物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とも 80 ppm（親動物：4.2 mg/kg 体重/日、児動物：11 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 5、6、7）

(3) 発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 29～37 匹）の妊娠 7～20 日に強制経口（原体：0、1.2、2.5 及び 5.0 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与による発生毒性試験が実施された。

母動物において、5.0 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び軽度の流涎が認められ、胎児においては、毒性所見が認められなかった。本試験において、無毒性量は母動物で 2.5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 5.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 5、6）

(4) 発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、1、3.3、7 及び 11 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与による発生毒性試験が実施された。

母動物において、7 及び 11 mg/kg 体重/日投与群において、切迫と殺を含む死亡、痙攣、流涎、過敏及び被毛の汚染並びに体重増加抑制が認められた。

本試験において、7 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で死亡等が認められ、胎児では検体投与の影響が認められなかった。無毒性量は母動物で 3.3 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 11 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 5、6、7）

(5) 発生毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌 30 匹) の妊娠 7~16 日に強制経口 (原体 : 0、3、6 及び 12 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与による発生毒性試験が実施された。

母動物において、12 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、6 mg/kg 体重/日以上投与群で痙攣が認められた。

胎児においては、統計学的に有意な過剰肋骨の発生頻度の増加が認められ、対照群の発生頻度 (13%) に対して、3、6 及び 12 mg/kg 体重/日投与群で発生頻度が 23%、47%及び 28%に増加したが、JMPR では最高用量においても発生毒性はなかったと判断しており、食品安全委員会は、この判断を支持した。

本試験において、無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量 12 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 5、6)

(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、10、25 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : Tween80 を含む 0.5%CMC) 投与による発生毒性試験が実施された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡 (1 例) が認められた。また、同投与群の胎児において、恥骨及び尾椎の未骨化、手首屈曲 (wrist flexure) 及び舌骨体の未骨化 (unossified hyoid body) が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 25 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 5、6、7)

(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体 : 0、3、10 及び 32 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与による発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物で 32 mg/kg 体重/日投与群において統計学的に有意ではないが、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児では検体投与の影響が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、胎児で本試験の最高用量 32 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 6)

(8) 発達神経毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌 30 匹) の妊娠 6 日~哺育 21 日に混餌 (原体 : 0、20、80 及び 200 ppm、平均検体摂取量は表 50 参照) 投与による発達神経毒性試験が実施された。

表 50 発達神経毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	20	80	200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1.64	6.78	16.1

母動物において、200 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。児動物において、200 ppm 投与群で体重増加抑制が認められ、また、同投与群の雄で出生後 4 日に操作時の啼鳴の増加が認められたが、毒性学的な意義は不明であった。また、同投与群において、雄の包皮分離遅延が認められた。

本試験において、200 ppm 投与群の母動物で体重増加抑制等が、同投与群の児動物で包皮分離遅延等が認められたので、無毒性量は、母動物及び児動物ともに 80 ppm (6.78 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 6)

(9) 発達神経毒性試験（ラット）②<参考資料¹⁵>

SD ラット（一群雌 12～14 匹）の妊娠 7 日～哺育 15 日に強制経口（原体：0、2.5 及び 5.0 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与による発達神経毒性試験が実施された。

児動物の体重増加抑制が哺育 15 日まで認められたが、投与後速やかに消失した。聴覚驚愕反応、立ち直り反射及び開眼の成立時期に検体投与の影響はなかった。6 週齢の雌の児動物でオープンフィールド観察が行われたが、活動量又は探索行動に影響は認められなかった。(参照 5)

1 3. 遺伝毒性試験

デルタメトリン原体について、*in vitro* では、細菌を用いた DNA 損傷試験及び復帰突然変異試験、酵母を用いた体細胞組換え試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験並びにチャイニーズハムスター卵巣由来細胞及びヒト培養リンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施され、*in vivo* では姉妹染色分体交換試験（動物種不明）並びにマウスを用いた小核試験、染色体異常試験及び優性致死試験が実施された。結果は表 51 に示されているとおり、ヒト培養リンパ球細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた腹腔内投与による染色体異常試験及び経口投与による姉妹染色分体交換試験（動物種不明）において陽性の結果が認められた。

しかしながら、類似の構造をもつトラロメトリンは遺伝毒性が認められないことから、総合的にデルタメトリン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 5、10)

¹⁵ 2 用量の試験であり、詳細が不明のため参考資料とした。

表 51 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 損傷試験	<i>Escherichia coli</i> (W3110 株[<i>polA</i> +]及び P3478 株[<i>polA</i> -]、WP2 株[<i>uvrA</i> +、 <i>exrA</i> +]及び CM611 株[<i>uvrA</i> -、 <i>exrA</i> -])	1,250~5,000 µg/mL(-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535、TA1537、TA1538、TA98 及び TA100 株) <i>E. coli</i> (WP2 株)	1,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1537、TA1538、TA98 及び TA100 株)	5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98 及び TA100 株)	・ 600 µg/プレート(+/-S9) ・ 10 µg/mL(+/-S9、フルクチュエーション法)	陰性
	酵母を用いた体細胞組換え試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D3 株)	50,000 µg/mL(+/-S9)	陰性
	UDS 試験	Fischer ラット(雄) (初代培養肝細胞)	4,200 µg/mL(-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞 (<i>hprt</i> 座、ウアバイン抵抗性)	40 µg/mL(+/-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 CHO 細胞	150 µg/mL(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト培養リンパ球細胞	100 µg/mL	陽性
in vivo	染色体異常試験	マウス(系統記載なし) (骨髓細胞)	163 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陽性
	姉妹染色分体交換試験	(動物種記載なし) (骨髓細胞)	20 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陽性
	小核試験	ICR マウス(雌雄) (骨髓細胞)	16 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

染色体異常試験	Swiss マウス(雌) (骨髓細胞)	6.8 mg/kg 体重 (単回及び 5 回経口投与)	陰性
優性致死試験	ICR マウス(雄)	15 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

14. その他試験

(1) 28 日間免疫毒性試験

Fischer ラット (雄、匹数不明) を用いた経口 (原体 : 0、1、5 及び 10 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。

10 mg/kg 体重/日投与群において、体重増加抑制が認められた。

5 及び 10 mg/kg 体重/日投与群の腸間膜リンパ節の比重量増加並びに胸腺及び副腎の比重量の減少が認められ、SRBC-免疫ラットにおいて免疫亢進活性 (脾臓の抗体産生細胞数の増加及び NK 細胞活性の上昇) が認められた。(参照 12)

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬及び動物用医薬品「デルタメトリン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したデルタメトリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、投与4～6時間後に T_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は 5.25～5.78 時間であった。経口投与されたデルタメトリンの吸収率は、少なくとも 57.2% であり、投与後 3 日以内に尿及び糞中に 70～80% TAR 以上が排泄された。デルタメトリンは主に尿中に排泄された。投与 168 時間後に、残留放射能の多くは脂肪に認められた。未変化のデルタメトリンは糞中に 4.8～16.5% TAR 認められ、尿及び糞中の主な代謝物として H、I、U 及び X が認められた。（参照 13）

¹⁴C で標識したデルタメトリンの牛及び鶏を用いた経口投与による動物体内運命試験の結果、組織、乳汁及び卵中の主要成分は未変化のデルタメトリン及びデルタメトリンの異性体（CR 及び CT）で、10% TRR を超えて検出された代謝物は H、H の誘導体及び P であった。牛及び鶏を用いた経皮投与による動物体内運命試験の結果、牛の組織及び乳汁中並びに鶏の組織中の主要成分は未変化のデルタメトリン及び極性代謝物であった。

¹⁴C で標識したデルタメトリンの植物体内運命試験の結果、主要成分はデルタメトリンで、可食部において 10% TRR を超える代謝物はデルタメトリンの異性体（CR 及び CT）であった。

デルタメトリンを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、可食部における最大残留値は、茶葉の 7.8 mg/kg であった。また、非可食部における最大残留値は、ヒメカモジグサの 2.9 mg/kg であった。

デルタメトリンを分析対象化合物とした混餌投与による畜産物残留試験の結果、デルタメトリンは主に脂肪に検出され、組織及び卵中における最大残留値は 0.6 µg/g（4 週間後の豚脂肪）であった。デルタメトリンを分析対象化合物とした経皮投与による畜産物残留試験の結果、組織における最大残留値は、3,200 ng/g（投与 3 日後の豚投与部位皮膚）であった。

各種毒性試験結果から、デルタメトリン投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び神経系（痙攣等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、可食部において 10% TRR を超える代謝物としてデルタメトリンの異性体である CR 及び CT、代謝物 H、H の誘導体並びに代謝物 P が認められたが、代謝物 H 及び P はラットにおいて認められたことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をデルタメトリン（異性体の含量）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 52 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 53 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

2年間慢性毒性/発がん性併合試験並びにイヌを用いた1年間慢性毒性試験及び2年間慢性毒性試験の1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、デルタメトリ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、イヌを用いた亜急性毒性試験の1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI設定根拠資料①)	慢性毒性/発がん性併合試験①
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(ADI設定根拠資料②)	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
(ADI設定根拠資料③)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.01 mg/kg 体重
(ARfD設定根拠資料)	13週間亜急性毒性試験①
(動物種)	イヌ
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、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 52 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	米国	食品安全委員会
ラット	13週間亜急性毒性試験①	0、0.1、1、2.5、10	1	雄：1 雌：2.5 雄：体重増加抑制 雌：神経過敏	1.0 体重増加抑制及び過敏	雄：1 雌：2.5 雄：体重増加抑制 雌：神経過敏
		0、30、300、1,000、3,000、6,000 ppm 雄：0、2.4、24、72、240、420 雌：0、2.7、31、84、270、440	雄：24 雌：31 雌雄：体重増加抑制等	雄：24 雌：— 雄：死亡、神経障害 雌：体重増加抑制	雄：23.9 雌：30.5 非協調的運動、ふらつき歩行等	雄：24 雌：31 雌雄：体重増加抑制等
ラット	91日間亜急性神経毒性試験	0、50、200、800 ppm 雄：0、4、14、54 雌：0、4、16、58	雄：14 雌：16 雌雄：歩行障害等	雌雄：4 雌雄：音に対する過敏及び歩行異常	雄：14 雌：16 雌雄：歩行障害等	雄：14 雌：16 雌雄：歩行障害等
		0、2、20、50 ppm JMPR：0、0.1、1、2.5 EFSA： 雄：0、0.1、0.8、2.1 雌：0、0.1、1.1、2.8	雌雄：1 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雄：0.8 雌：1.1 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	1 体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雌雄：1 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
ラット	2年間慢性毒性/発がん性併合試験①	0、25、125、500、800 ppm	雄：1.1	雄：1	雄：1.1	雄：1.1

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	米国	食品安全委員会
人 性併合試験②		JMPR : 雄 : 0、1.1、5.4、22、36 雌 : 0、1.5、7.3、30、47 EFSA : 雄 : 0、1、5、22、36 雌 : 0、2、7、30、47	雄 : 肝臓の風船状細胞の増加 雌 : 体重増加抑制	雌 : 30 肝臓の風船状細胞の増加 神経症状等	雌 : 1.5 神経症状等	雌 : 30 雄 : 肝臓の風船状細胞の増加 雌 : 体重増加抑制及び摂餌量減少
			(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)
3世代繁殖試験		0、2、20、50 ppm	/	/	/	親動物 : 1.1 児動物 : 3
		0、0.1、1.1、3				親動物 : 体重及び摂餌量減少 児動物 : 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
2世代繁殖試験		0、5、20、80、320 ppm	親動物 : 4.2 児動物 : 11	親動物 : 4~12* 児動物 : 18~44*	親動物 : 4.2 児動物 : 11	親動物 : 4.2 児動物 : 11
		(平均検体摂取量は NOAEL のみ記載)	親動物 : 一般症状等 児動物 : 体重増加抑制等	親動物 : 体重増加抑制等 児動物 : 体重増加抑制等	一般症状、体重増加抑制等	親動物 : 死亡等 児動物 : 体重増加抑制等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒用量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	EU	米国
発生毒性試験①	0、1.2、2.5、5.0	(繁殖能に対する影響は認められない)	(繁殖能に対する影響は認められない)	(繁殖能に対する影響は認められない)	(繁殖能に対する影響は認められない)
		母動物：2.5 胎児：5.0	母動物：2.5 胎児：5.0	母動物：2.5 胎児：5.0	母動物：2.5 胎児：5.0
		母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし	母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし
発生毒性試験②	0、1、3.3、7、11	(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
		母動物：3.3 胎児：11	母動物：3.3 胎児：11	母動物：3.3 胎児：11	母動物：3.3 胎児：11
		母動物：死亡等 胎児：毒性所見なし	母動物：痙攣、流産等 胎児：毒性所見なし	母動物：一般症状及び体重増加抑制 胎児：毒性所見なし	母動物：死亡等 胎児：毒性所見なし
発達神経毒性試験	0、20、80、200 ppm ----- 0、1.64、6.78、16.1	(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
		母動物及び胎児動物：6.78	母動物及び胎児動物：6.78	母動物及び胎児動物：6.78	母動物及び胎児動物：6.78

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	米国
マウス	13週間亜急性毒性試験	0、30、300、3,000 及び 6,000 ppm 雄：0、6、62、600、1,300 雌：0、8、77、740、1,400	雄：62 雌：77	雄：— 雌：77	雄：62 雌：77
			雄：12 雌：15	雄：12 雌：15	雄：12 雌：15
			雄：16 雌：190	雄：16 雌：189	雄：16 雌：190
マウス	2年間発がん性試験	0、1、5、25、100 ppm 雄：0、0.12、0.6、3.0、12 雌：0、0.15、0.75、3.8、15	雄：12 雌：15	雄：12 雌：15	雄：12 雌：15
			雄：16 雌：190	雄：16 雌：189	雄：16 雌：190
			雄：15.7 雌：19.6	雄：15.7 雌：19.6	雄：16 雌：190
マウス	97週間発がん性試験	0、10、100、1,000、2,000 ppm 雄：0、1.5、16、160、310 雌：0、2.0、20、190、400	雄：16 雌：190	雄：16 雌：189	雄：16 雌：190
			雄：16 雌：190	雄：16 雌：189	雄：16 雌：190
			雄：16 雌：190	雄：16 雌：189	雄：16 雌：190

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	米国 食品安全委員会
			れない	れない	れない
	発生毒性試験	0、3、6、12	母動物：3 胎児：12 母動物：痙攣等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：3 胎児：－ 母動物：痙攣 胎児：過剰肋骨 (催奇形性は認められない)	母動物：3 胎児：12 母動物：痙攣 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験①	0、10、25、100	母動物及び胎児：25 母動物：死亡例 胎児：骨化遅延	母動物及び胎児：25 母動物：死亡例 胎児：骨化遅延	母動物及び胎児：25 母動物：死亡 胎児：恥骨及び尾椎の未骨化等
	発生毒性試験②	0、3、10、32	(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
			母動物：10 胎児：32 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし	母動物：10 胎児：32 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし	母動物：10 胎児：32 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：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 (催奇形性は認められない)	米国 (催奇形性は認められない)
イヌ	13週間亜急性毒性試験①	0、0.1、1、2.5、10	雌雄：1 雌雄：胃腸障害、瞳孔拡張、振戦等	1	雌雄：1 雌雄：水様便及び瞳孔拡張
		0、2、10、50	雌雄：10 雌雄：神経症状等	10	雌雄：10 雌雄：神経症状等
	1年間慢性毒性試験	0、1、10、50	雌雄：1 雌雄：行動の異常、水様便	1	雌雄：1 雌雄：行動の異常及び水様便
		0、1、10、40 ppm 0、0.025、0.25、1	雌雄：1 毒性所見なし	1.1 毒性所見なし	雌雄：1 毒性所見なし
ADI			NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01	
ADI 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験、イヌ 2年間慢性試験及びラット 2年間慢性毒性試験	イヌ 1年間及び2年間慢性毒性試験、ラット 2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験	

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	米国
					食品安全委員会 験

NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量 ADI：一日摂取許容量、cRfD：慢性参照用量 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を記した。

／：資料なし

*：3世代繁殖試験及び2世代繁殖試験を総合してNOELを設定した。

表 53 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	急性神経毒性 試験①	0、5、15、50	雌雄：5 雄：流涎及び可動性の低下 雌：被毛の汚れ
イヌ	13 週間亜急性 毒性試験①	0、0.1、1、2.5、10	雌雄：1 雌雄：瞳孔拡張
ARfD			
NOAEL：1 SF：100 ARfD：0.01			
ARfD 設定根拠資料			イヌ 13 週間亜急性毒性試験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/分解物等略称>

記号	略号	化学名
CR	α -R-デルタメトリン	(<i>R</i>)- α -シアノ-3-フェノキシベンジル=(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(ジブロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート
CT	トランスデルタメトリン	(<i>S</i>)- α -シアノ-3-フェノキシベンジル=(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(ジブロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート
D	4'-OH-デルタメトリン	(<i>S</i>)- α -シアノ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル=(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(ジブロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート
E	2'-OH-デルタメトリン	(<i>S</i>)- α -シアノ-3-(2-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル=(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(ジブロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート
F	5-OH-デルタメトリン	(<i>S</i>)- α -シアノ-3-フェノキシ-5-ヒドロキシベンジル=(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(ジブロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート
G	デルタメトリン-アミド体	(<i>S</i>)- α -カルバモイル-3-フェノキシベンジル=(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(ジブロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート
H	DBVA	(1 <i>R-cis</i>)-3-(2,2-ジブロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸
I	DBVA-gluc	DBVA-グルクロン酸抱合体
J	DBVA-gly	DBVA-グリシン抱合体
K	OH-DBVA	(1 <i>R-cis</i>)-3-(2,2-ジブロモビニル)-2-ヒドロキシメチル-2-メチルシクロプロパンカルボン酸
L	OH-DBVA-gluc	OH-DBVA-グルクロン酸抱合体
M	PBald	3-フェノキシベンズアルデヒド
N	PBalc	3-フェノキシベンジルアルコール
O	PBalc-gluc	PBalc-グルクロン酸抱合体
P	PBacid	3-フェノキシ安息香酸
Q	PBacid-gluc	PBacid-グルクロン酸抱合体
R	PBacid-gly	PBacid-グリシン抱合体
S	4'-OH-PBacid	3-(4-ヒドロキシフェノキシ)安息香酸
T	4'-OH-PBacid-gluc	4'-OH-PBacid-グルクロン酸抱合体
U	4'-OH-PBacid-sul	4'-OH-PBacid-硫酸抱合体
X	SCN ⁻	チオシアネート
Y	ITCA	2-イミノチアゾリジン-4-カルボン酸
Z	PBald-cyano	3-フェノキシベンズアルデヒドシアノヒドリン
-	<i>c</i> -及び <i>t</i> -COOH-H	<i>cis</i> -及び <i>trans</i> -COOH-DBVA
-	<i>c</i> -CH ₂ OH-H	<i>cis</i> -CH ₂ OH-DBVA
-	<i>t</i> -COOH- <i>c</i> -CH ₂ OH-H	<i>trans</i> -COOH- <i>cis</i> -CH ₂ OH-DBVA
-	<i>t</i> -OH-デルタメトリン	<i>trans</i> -OH-デルタメトリン
-	<i>t</i> -OH-H	<i>trans</i> -OH-DBVA
-	<i>t</i> -H	<i>trans</i> -DBVA
-	<i>t</i> -OH-Met-H	<i>trans</i> -OH-Met-DBVA
-	N-gly	PBalc-グリシン抱合体
-	-	<i>N</i> -(3-phenoxybenzoyl)-L-glutamate

—	4'-OH-N	3-(4-ヒドロキシフェノキシ)ベンジルアルコール (4'-OH-PBalc)
---	---------	--

— : 記載なし *t* : *trans*、*c* : *cis*

<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
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CMCNa	カルボキシメチルセルロースナトリウム
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 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
PEG	ポリエチレングリコール
SRBC	羊赤血球
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
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績（海外）>
フランス、ドイツ、米国、スペイン、イタリア等

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
小麦 (19xx年)	1	10 ^{EC}	1	53	0.003 (穀粒)
	1	18 ^{EC}	1	53	0.003 (穀粒)
	1	10 ^{EC}	1	53	0.004 (穀粒)
	1	18 ^{EC}	1	53	0.0035 (穀粒)
小麦 (1978年)	1	7.5 ^{EC}	1	80	0.002 (穀粒)
					0.015 (わら)
	1	15 ^{EC}	1	80	0.04 (穀粒)
					0.05 (わら)
	1	7.5 ^{EC}	1	74	0.001 (穀粒)
					0.025 (わら)
	1	15 ^{EC}	1	74	0.025 (穀粒)
					0.025 (わら)
小麦 (1979年)	1	7.5 ^{EC}	1	61	0.0015 (穀粒)
					0.025 (わら)
	1	15 ^{EC}	1	61	0.002 (穀粒)
					0.025 (わら)
	1	7.5 ^{EC}	1	64	<0.001 (穀粒)
					<0.001 (わら)
	1	15 ^{EC}	1	64	<0.001 (穀粒)
					<0.001 (わら)
小麦 (1992年)	1	5 ^{EC}	1	36	<0.002 (穀粒)
					<0.010 (わら)
	1	5 ^{EC}	1	55	<0.002 (穀粒)
					0.035 (わら)
	1	5 ^{EC}	1	42	<0.002 (穀粒)
					0.045 (わら)
	1	5 ^{EC}	1	51	<0.002 (穀粒)
					0.015 (わら)
	1	5 ^{EC}	1	25	<0.005 (穀粒)
					0.055 (わら)
小麦 (1995年)	1	6.3 ^{EG} 、7.5 ^{EG}	2	27	<0.02 (穀粒)
					0.39 (わら)
小麦 (1979年)	1	13 ^{EC}	1	14	0.03 (穂)
				21	0.01 (穂)
				28	<0.01 (穀粒)
				28	0.1 (わら)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
小麦 (1979年)	1	13 ^{EC}	1	14	0.05 (穂)
				21	0.01 (穂)
				28	0.02 (穂)
				39	0.02 (穀粒)
				39	0.06 (わら)
	1	13 ^{EC}	1	13	0.1 (穂)
				22	0.1 (穂)
				30	0.02 (穀粒)
				30	0.2 (わら)
	1	13 ^{EC}	1	14	0.05 (穂)
				21	<0.01 (穂)
				28	0.02 (穀粒)
28				0.1 (わら)	
小麦 (1995年)	1	6.3 ^{EG} 、7.5 ^{EG}	2	30	<0.02 (穀粒)
				30	0.09 (わら)
	1	6.3 ^{EG} 、7.5 ^{EG}	2	31	<0.02 (穀粒)
				31	0.12 (わら)
	1	6.3 ^{EG} 、7.5 ^{EG}	2	30	<0.02 (穀粒)
				30	0.41 (わら)
大麦 (1980年)	1	7.5 ^{EC}	3	7	0.8 (全体)
				14	0.4 (全体)
				21	<0.05 (わら)
				21	0.05 (穀粒)
	1	7.5 ^{EC}	2	7	0.3 (全体)
				14	0.5 (全体)
				21	0.1 (わら)
				21	0.01 (穀粒)
	1	7.5 ^{EC}	2	7	1.0 (全体)
				14	0.2 (全体)
				21	<0.02 (わら)
				21	0.03 (穀粒)
	1	7.5 ^{EC}	2	7	0.3 (全体)
				14	0.6 (全体)
				21	0.04 (わら)
				21	0.03 (穀粒)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
大麦 (1991年)	1	4.4 ^{EC}	21	4	0.08 (全体)
				4	0.04 (穂)
				7	0.07 (全体)
				7	0.06 (穂)
				15	0.15 (わら)
				15	0.02 (穀粒)
	1	4.4 ^{EC}	1	2	0.08 (全体)
				2	0.06 (穂)
				8	0.06 (全体)
				8	0.06 (穂)
				13	0.19 (わら)
				13	0.01 (穀粒)
大麦 (1992年)	1	4.3 ^{EC}	1	2	0.08 (全体)
				2	0.04 (穂)
				7	0.07 (全体)
				7	0.04 (穂)
				14	0.1 (わら)
				14	0.015 (穀粒)
	1	4.3 ^{EC}	1	3	0.17 (全体)
				3	0.04 (穂)
				12	0.16 (全体)
				12	0.04 (穂)
				19	0.2 (わら)
				19	0.015 (穀粒)
未成熟 とうもろこし (1982年)	1	13 ^{EC}	1	1	0.024 (穂軸+外被)
				3	0.042 (穂軸+外被)
				1	<0.0012 (穂軸-外被)
				3	<0.0012 (穂軸-外被)
	1	25 ^{EC}	1	1	0.084 (穂軸+外被)
				3	0.020 (穂軸+外被)
				1	<0.0012 (穂軸-外被)
				3	<0.0012 (穂軸-外被)
	1	13 ^{EC}	1	1	<0.0025 (穂軸-外被)
				3	<0.0025 (穂軸-外被)
	1	25 ^{EC}	1	1	<0.0025 (穂軸-外被)
				3	<0.0025 (穂軸-外被)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
未成熟 とうもろこし (1983年)	1	18 ^{EC}	3	1	2.1 (全体)
					0.26 (穂軸+外被)
					0.004 (穂軸-外被)
					0.008 (穀粒)
	1	35 ^{EC}	3	1	6.6 (全体)
					0.71 (穂軸+外被)
0.008 (穂軸-外被)					
					0.0013 (穀粒)
未成熟 とうもろこし (2000年)	1	13 ^{EC}	2	3	<0.02 (穂軸)
				3	<0.02 (穀粒)
	1	13 ^{EC}	2	3	<0.02 (穂軸)
				3	<0.02 (穀粒)
	1	13 ^{EC}	2	3	<0.02 (穂軸)
				3	<0.02 (穀粒)
未成熟 とうもろこし (1986年)	1	13 ^{EC}	1	3	<0.003 (穂軸)
				7	<0.003 (穂軸)
	1	13 ^{EC}	1	3	<0.003 (穂軸)
				7	<0.003 (穂軸)
	1	13 ^{EC}	1	3	<0.003 (穂軸)
				7	<0.003 (穂軸)
1	13 ^{EC}	1	3	<0.003 (穂軸)	
			7	<0.003 (穂軸)	
未成熟 とうもろこし (2000年)	1	13 ^{EC}	2	3	<0.02 (穂軸)
				3	<0.02 (穀粒)
	1	13 ^{EC}	2	3	<0.02 (穂軸)
				3	<0.02 (穀粒)
	1	13 ^{EC}	2	3	<0.02 (穂軸)
				3	<0.02 (穀粒)
	1	13 ^{EC}	2	3	<0.02 (穂軸)
				3	<0.02 (穀粒)
	1	13 ^{EC}	2	3	<0.02 (穂軸)
				3	<0.02 (穀粒)
未成熟 とうもろこし (1980年)	1	13 ^{EC}	1	1	0.17 (全体)
				3	0.24 (全体)
				7	0.04 (全体)
				10	0.09 (全体)
				16	<0.01 (全体)
				16	<0.01 (穀粒)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
未成熟 とうもろこし (2000年)	1	13 ^{EC}	2	3	<0.02 (穂軸)
				3	<0.02 (穀粒)
未成熟 とうもろこし (1993年)	1	20 ^{EC}	4	3	<0.01 (穂軸)
	1	20 ^{EC}	4	3	<0.01 (穂軸)
未成熟 とうもろこし (2000年)	1	13 ^{EC}	2	3	<0.02 (穂軸)
				3	<0.02 (穀粒)
えんばく (1978年)	1	13 ^{EC}	1	5	<0.01 (穂)
				22	<0.01 (穂)
				28	<0.01 (穂)
				40	0.06 (わら)
	1	13 ^{EC}	1	7	<0.01 (穂)
				20	<0.01 (穂)
				37	0.06 (わら)
	1	13 ^{EC}	1	11	<0.01
				21	<0.01
				42	<0.05
	1	13 ^{EC}	1	7	<0.01
				14	<0.01
28				<0.08	
えんばく (1979年)	1	13 ^{EC}	1	14	<0.02 (穂)
				21	<0.02 (穂)
				28	<0.02 (穂)
				31	<0.02 (穀粒)
				31	0.6 (わら)
	1	13 ^{EC}	1	14	0.05 (穂)
				21	0.05 (穂)
				29	<0.02 (穀粒)
				29	0.2 (わら)
	1	13 ^{EC}	1	13	0.1 (穂)
				22	0.2 (穂)
				30	0.03 (穀粒)
30				0.2 (わら)	

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
えんばく (1979年)	1	13 ^{EC}	1	14	0.1 (穂)
				21	<0.02 (穂)
				28	0.02 (穀粒)
				28	0.5 (わら)
えんばく (1980年)	1	7.5 ^{EC}	3	14	0.08 (全体)
				21	0.08 (全体)
				21	0.09 (わら)
				28	<0.01 (穀粒)
	1	7.5 ^{EC}	2	7	0.08 (全体)
				14	<0.05 (全体)
				21	<0.05 (わら)
				21	<0.01 (穀粒)
	1	7.5 ^{EC}	2	7	0.1 (全体)
				14	0.1 (全体)
				21	<0.05 (わら)
				21	<0.01 (穀粒)
	1	7.5 ^{EC}	2	7	<0.05 (全体)
				14	0.06 (全体)
				21	<0.05 (全体)
				21	<0.01 (穀粒)
だいず (1981年)	1	13 ^{EC}	2	7	0.01
				14	<0.01
	1	25 ^{EC}	2	7	<0.01
				14	<0.01
だいず (1977年)	1	13 ^{EC}	1	9	<0.002
	1	13 ^{EC}	1	14	<0.002
	1	13 ^{EC}	1	21	<0.002
	1	13 ^{EC}	2	7	<0.002
	1	13 ^{EC}	1	7	<0.002
	1	13 ^{EC}	1	30	<0.002 (種子)
					<0.002 (莢)
	1	13 ^{EC}	2	16	<0.002 (種子)
					0.35 (莢)
	1	13 ^{EC}	1	16	<0.002 (種子)
					<0.002 (莢)
	1	18 ^{EC}	1	9	<0.002 (種子)
<0.002 (莢)					
1	18 ^{EC}	1	14	<0.002	

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
だいず (1977年)	1	18 ^{EC}	1	21	<0.002
	1	18 ^{EC}	2	7	<0.002
	1	18 ^{EC}	1	7	<0.002
	1	18 ^{EC}	1	30	<0.002 (種子) 0.32 (莢)
	1	18 ^{EC}	2	16	<0.002 (種子) <0.002 (莢)
	1	18 ^{EC}	1	16	<0.002 (種子) 0.32 (莢)
	だいず (1978年)	1	13 ^{EC}	2	21
1		25 ^{EC}	7	14	<0.001
だいず (1980年)	1	13 ^{EC}	2	16	<0.002 (種子)
	1	25 ^{EC}	2	16	0.003 (種子)
	1	13 ^{EC}	2	16	<0.002 (種子)
	1	25 ^{EC}	2	16	0.003 (種子)
	1	13 ^{EC}	2	16	<0.002 (種子)
	1	25 ^{EC}	2	16	<0.002 (種子)
	1	13 ^{EC}	2	16	<0.002 (種子)
	1	25 ^{EC}	2	16	<0.002 (種子)
	1	13 ^{EC}	2	16	<0.002 (種子)
	1	25 ^{EC}	2	16	<0.002 (種子)
	1	13 ^{EC}	2	16	<0.002 (種子)
	1	25 ^{EC}	2	16	0.004 (種子)
	1	13 ^{EC}	2	16	<0.002 (種子)
	1	25 ^{EC}	2	16	0.004 (種子)
	1	13 ^{EC}	2	16	<0.002 (種子)
	1	25 ^{EC}	2	16	0.008 (種子)
	1	13 ^{EC}	2	16	<0.002 (種子)
	1	25 ^{EC}	2	16	0.033 (種子)
	1	13 ^{EC}	2	16	<0.002 (種子)
	1	25 ^{EC}	2	16	<0.002 (種子)
いんげんまめ (2000年)	1	13 ^{EC}	2	7	<0.01 (未熟莢)
	1	13 ^{EC}	2	7	0.01 (未熟莢)
	1	13 ^{EC}	2	7	<0.01 (未熟莢)
	1	13 ^{EC}	2	7	0.03 (未熟莢)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
えんどうまめ (1978年)	1	13 ^{EC}	2	3	0.03
				7	0.015
えんどうまめ (1979年)	1	13 ^{EC}	1	2	0.10
				4	0.025
				7	<0.005
				14	<0.005
	1	13 ^{EC}	1	2	0.06
				4	0.015
				7	0.025
				14	<0.005
えんどうまめ (1995年)	1	13 ^{EG}	3	7	0.02 (莢)
				7	0.06 (豆殻)
				7	<0.015 (種子)
	1	13 ^{EG}	3	7	0.02 (莢)
				7	0.06 (豆殻)
				7	<0.015 (種子)
	1	13 ^{EG}	3	7	<0.015 (莢)
				7	0.02 (豆殻)
				7	<0.015 (種子)
えんどうまめ (1978年)	1	13 ^{EC}	2	13	0.02
えんどうまめ (1995年)	1	13 ^{EG}	3	7	0.02 (莢)
				7	0.03 (豆殻)
				7	<0.015 (種子)
えんどうまめ (1978年)	1	13 ^{EC}	2	3	<0.002 (種子)
				7	<0.002 (種子)
				3	0.013 (莢)
				7	0.01 (莢)
				3	0.008 (全体)
				7	0.005 (全体)
えんどうまめ (1977年)	1	13 ^{EC}	2	3	<0.01 (種子)
				5	<0.01 (種子)
				7	<0.01 (種子)
				14	<0.01 (種子)
				3	0.03 (莢)
				5	0.04 (莢)
				7	0.04 (莢)
				14	0.04 (莢)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
えんどうまめ (1977年)	1	13 ^{EC}	2	3	<0.01 (種子)
				5	<0.01 (種子)
				7	<0.01 (種子)
				14	<0.01 (種子)
				3	0.01 (莢)
				5	0.02 (莢)
				7	<0.01 (莢)
				14	<0.01 (莢)
	1	13 ^{EC}	2	3	<0.01 (種子)
				5	<0.01 (種子)
				7	<0.01 (種子)
				14	<0.01 (種子)
				3	0.02 (莢)
				5	0.03 (莢)
				7	0.05 (莢)
				14	0.04 (莢)
えんどうまめ (1980年)	1	5 ^{EC} 、13×2 ^{EC}	3	3	0.5 (全体)
				5	0.09 (全体)
				7	<0.01 (全体)
				7	<0.01 (種子)
				7	<0.01 (莢)
				7	0.1 (茎葉)
	1	5 ^{EC} 、13×2 ^{EC}	3	3	<0.01 (種子)
				5	<0.01 (種子)
				7	<0.01 (種子)
				3	0.02 (莢)
				5	0.03 (莢)
				7	0.01 (莢)
	1	5 ^{EC} 、13×2 ^{EC}	3	3	0.06 (全体)
				5	0.2 (全体)
				7	<0.01 (全体)
				7	<0.01 (種子)
				7	0.4 (莢)
				7	0.1 (茎葉)
はうちわまめ (1985年)	1	13 ^{EG}	2	12	<0.04 (種子)
				26	<0.04 (種子)
	1	25 ^{EG}	2	12	<0.04 (種子)
				26	<0.04 (種子)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
まめ (1979年)	1	13 ^{EC}	1	2	<0.005 (種子)
				4	<0.005 (種子)
				7	<0.005 (種子)
				14	<0.005 (種子)
				2	0.09 (莢)
				4	0.14 (莢)
				7	0.02 (莢)
				14	0.07 (莢)
				2	0.04 (種子+莢)
				4	0.07 (種子+莢)
				7	0.01 (種子+莢)
				14	0.03 (種子+莢)
	1	13 ^{EC}	1	2	<0.005 (種子)
				4	<0.005 (種子)
				7	<0.005 (種子)
				14	<0.005 (種子)
				2	0.10 (莢)
				4	0.02 (莢)
				7	0.01 (莢)
				14	0.03 (莢)
2				0.05 (種子+莢)	
4				0.01 (種子+莢)	
7				0.005 (種子+莢)	
14				0.01 (種子+莢)	
まめ (1980年)	1	13 ^{EC}	2	5	<0.005 (種子)
				5	0.008 (莢)
まめ (1979年)	1	13 ^{EC}	2	3	<0.01 (種子)
				5	<0.01 (種子)
				7	<0.01 (種子)
	1	13 ^{EC}	2	3	<0.01 (種子)
				5	0.01 (種子)
				7	0.01 (種子)
	1	13 ^{EC}	2	3	<0.01 (種子)
				5	<0.01 (種子)
				7	<0.01 (種子)
	1	13 ^{EC}	2	3	<0.01 (種子)
				5	<0.01 (種子)
				7	<0.01 (種子)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
まめ (1980年)	1	13 ^{EC}	3	3	<0.01 (種子)
				5	<0.01 (種子)
				7	<0.01 (種子)
	1	13 ^{EC}	3	3	<0.01 (種子)
				5	<0.01 (種子)
				7	<0.01 (種子)
	1	13 ^{EC}	3	3	<0.01 (種子)
				5	<0.01 (種子)
				7	<0.01 (種子)
	1	13 ^{EC}	4	3	<0.01 (種子)
				5	<0.01 (種子)
				7	<0.01 (種子)
ばれいしょ (1995年)	1	7.5 ^{EG}	4	14	<0.02
ばれいしょ (1991年)	1	7.5 ^{EC}	5	3	<0.01
				7	<0.01
				14	<0.01
				28	<0.01
	1	7.5 ^{EC}	5	3	<0.01
				7	<0.01
				14	<0.01
				29	<0.01
	1	7.5 ^{EC}	5	3	<0.01
				7	<0.01
				14	<0.01
				28	<0.01
	1	7.5 ^{EC}	5	3	<0.01
				7	<0.01
				14	<0.01
				28	<0.01
ばれいしょ (1995年)	1	7.5 ^{EG}	4	13	<0.02
	1	7.5 ^{EG}	4	14	<0.02
ばれいしょ (1998年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
				7	<0.02
ばれいしょ (2000年)	1	13 ^{EC}	4	7	<0.01

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
ばれいしょ (1998年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
				7	<0.02
	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
				7	<0.02
ばれいしょ (2000年)	1	13 ^{EC}	4	7	<0.01
ばれいしょ (1998年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
				7	<0.02
かんしょ (1981年)	1	63 ^{EC}	10	4	<0.05 (塊根)
				8	<0.05 (塊根)
				14	<0.05 (塊根)
				4	0.51 (つる)
				8	0.49 (つる)
				14	0.51 (つる)
				21	0.24 (つる)
てんさい (1982年)	1	10 ^{EC}	2	140	<0.01 (根)
					<0.01 (葉)
てんさい (1992年)	1	7.5 ^{EC}	1	109	0.01 (根)
					<0.005 (葉及び首)
	1	7.5 ^{EC}	1	131	<0.005 (葉及び根)
	1	7.5 ^{EC}	1	102	<0.005 (葉及び根)
	1	7.5 ^{EC}	2	90	<0.005 (根)
	1	7.5 ^{EC}	4	102	<0.005 (葉及び根)
てんさい (1978年)	1	25 ^{EC}	3	12	<0.02 (根)
				56	<0.02 (根)
				109	<0.02 (根)
				12	0.2 (葉)
				56	0.1 (葉)
				109	0.09 (葉)
てんさい (根) (1994年)	1	13 ^{EC}	2	14	<0.02 (根)
				14	<0.02 (根)
				14	<0.02 (根)
				14	<0.02 (根)
てんさい (1978年)	1	25 ^{EC}	3	9	<0.02 (根)
				36	<0.02 (根)
				9	0.3 (葉)
				36	0.06 (葉)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)			
					最高値(mg/kg)			
てんさい (1978年)	1	25 ^{EC}	3	19	<0.02 (根)			
				29	<0.02 (根)			
				37	<0.02 (根)			
				19	0.08 (葉)			
				29	0.2 (葉)			
				37	0.07 (葉)			
	1	25 ^{EC}	4	34	<0.02 (根)			
				55	<0.02 (根)			
				66	<0.02 (根)			
				34	0.02 (葉)			
				55	0.2 (葉)			
				66	0.03 (葉)			
てんさい (1981年)	1	7.3 ^{EC}	4	43	<0.005 (根)			
				70	<0.005 (根)			
				86	<0.005 (根)			
				95	<0.005 (根)			
				43	0.007 (葉)			
				70	<0.005 (葉)			
				86	<0.005 (葉)			
				95	<0.005 (葉)			
				1	7.3 ^{EC}	4	43	<0.005 (根)
							70	<0.005 (根)
							86	<0.005 (根)
							95	<0.005 (根)
	43	0.006 (葉)						
	70	<0.005 (葉)						
	86	<0.005 (葉)						
	95	<0.005 (葉)						
	1	7.3 ^{EC}	4				26	<0.01 (根)
							56	<0.01 (根)
							84	0.01 (根)
							97	0.02 (根)
				26	0.1 (葉)			
				56	<0.005 (葉)			
				84	<0.005 (葉)			
				97	<0.005 (葉)			

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
てんさい (1981年)	1	7.3 ^{EC}	4	28	<0.01 (根)
				70	<0.01 (根)
				105	<0.01 (根)
				118	<0.01 (根)
				28	<0.01 (葉)
				70	<0.01 (葉)
				105	<0.01 (葉)
				118	<0.01 (葉)
てんさい (1982年)	1	7.5 ^{EC}	4	28	<0.005 (根)
				55	<0.005 (根)
				88	<0.005 (根)
				28	0.006 (葉)
				55	<0.005 (葉)
				88	<0.005 (葉)
	1	7.5 ^{EC}	4	28	<0.01 (根)
				54	<0.01 (根)
				81	<0.01 (根)
				28	0.02 (葉)
				54	<0.01 (葉)
				81	<0.01 (葉)
1	7.5 ^{EC}	4	28	<0.01 (根)	
			28	0.02 (葉)	
てんさい (1988年)	1	7.5 ^{EC}	2	19	<0.01 (根)
				47	<0.01 (根)
				145	<0.01 (根)
				19	<0.01 (葉)
				47	<0.01 (葉)
				145	<0.01 (葉)
	1	7.5 ^{EC}	2	34	<0.01 (根)
				75	<0.01 (根)
				149	<0.01 (根)
				34	<0.01 (葉)
				75	<0.01 (葉)
				149	<0.01 (葉)
	1	7.5 ^{EC}	2	34	<0.01 (根)
				75	<0.01 (根)
34				<0.01 (葉)	
75				<0.01 (葉)	

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
てんさい (1989年)	1	7.5 ^{EC}	2	16	<0.01 (根)
				30	<0.01 (根)
				120	<0.01 (根)
				16	<0.01 (葉)
				30	<0.01 (葉)
				120	<0.01 (葉)
	1	7.5 ^{EC}	2	17	<0.01 (根)
				59	<0.01 (根)
				125	<0.01 (根)
				17	<0.01 (葉)
				59	<0.01 (葉)
				125	<0.01 (葉)
はつかだいこん (1992年)	1	7.5 ^{EC}	1	7	<0.005
はつかだいこん (1978年)	1	13 ^{EC}	2	3	<0.005
				5	<0.005
				7	<0.005
	1	13 ^{EC}	2	3	<0.005
				5	<0.005
				8	<0.005
	1	13 ^{EC}	2	3	<0.005
				6	<0.005
				7	<0.005
	1	13 ^{EC}	2	2	<0.005
				5	<0.005
				7	<0.005
はつかだいこん (1980年)	1	13 ^{EC}	3	3	<0.02
				5	<0.02
				7	<0.02
	1	13 ^{EC}	3	3	<0.02
				5	<0.02
				7	<0.02
	1	13 ^{EC}	2	3	<0.02
				5	<0.02
				7	<0.02
1	13 ^{EC}	3	3	<0.02	
			5	<0.02	
			7	<0.02	

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
はつかだいこん (1982年)	1	7.5 ^{EC}	3	3	<0.01
				5	<0.01
				7	<0.01
	1	7.5 ^{EC}	3	3	<0.01
				5	<0.01
				7	<0.01
	1	7.5 ^{EC}	3	3	<0.01
				5	<0.01
				7	<0.01
	1	7.5 ^{EC}	3	3	0.01
				5	<0.01
				7	<0.01
はつかだいこん (1985年)	1	12 ^{EC}	1	28	<0.01 (球状根)
				42	<0.01 (球状根)
				28	<0.01 (葉)
				42	<0.01 (葉)
メキャベツ (1980年)	1	13 ^{EC}	6	1	<0.05
				7	<0.05
	1	7.5 ^{EC}	6	1	<0.05
				7	<0.05
カーリーケール (1988年)	1	7.5 ^{EC}	3	3	0.11
				5	0.12
				7	0.11
	1	7.5 ^{EC}	3	3	0.095
				7	0.065
	1	7.5 ^{EC}	3	3	0.10
				5	0.095
				7	0.095
	1	7.5 ^{EC}	3	3	0.38
				7	0.32
	1	7.5 ^{EC}	3	3	0.50
				7	0.34
	1	7.5 ^{EC}	3	7	0.39
	1	7.5 ^{EC}	3	7	0.32
	1	7.5 ^{EC}	3	4	0.10
				7	0.08

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
カリフラワー (1997年)	1	13 ^{EG}	2	7	<0.02
	1	13 ^{EG}	2	7	<0.02
	1	13 ^{EG}	2	7	<0.02
カリフラワー (1998年)	1	13 ^{EG}	2	7	<0.02
	1	13 ^{EG}	2	7	<0.02
	1	13 ^{EG}	2	7	<0.02
ブロッコリー (1997年)	1	13 ^{EG}	2	7	<0.02
	1	13 ^{EG}	2	7	<0.02
ブロッコリー (1998年)	1	13 ^{EG}	2	7	0.04
アーティチョーク (1995年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.05
	1	13 ^{EG}	4	3	<0.05
	1	13 ^{EG}	4	3	<0.05
アーティチョーク (1996年)	1	13 ^{EG}	4	3	0.02
	1	13 ^{EG}	4	3	0.03
	1	13 ^{EG}	4	3	0.04
	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
チコリ (1997年)	1	13 ^{EG}	3	14	<0.02 (根)
				14	0.15 (若葉)
	1	13 ^{EG}	3	13	<0.02 (根)
				13	0.18 (若葉)
	1	13 ^{EG}	3	14	<0.02 (根)
				14	0.21 (若葉)
1	13 ^{EG}	3	15	<0.02 (根)	
			15	0.11 (若葉)	
レタス (1994年)	1	13 ^{EG}	3	1	0.44
				3	0.29
				7	0.14
レタス (施設) (1994年)	1	13 ^{EG}	3	1	0.63
				4	0.41
				8	0.24
レタス (1995年)	1	13 ^{EG}	3	3	0.18
				5	0.14
				8	<0.05
	1	13 ^{EG}	3	3	0.13
				5	0.09
				8	<0.05

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
レタス (1998年)	1	13 ^{EG}	3	3	0.18
	1	13 ^{EG}	3	3	0.26
レタス (1994年)	1	13 ^{EG}	3	1	0.26
				3	0.15
				6	0.05
レタス (1995年)	1	13 ^{EG}	3	1	0.24
				2	0.25
				7	0.16
	1	13 ^{EG}	3	3	0.12
				5	0.08
				7	<0.05
	1	13 ^{EG}	3	3	<0.05
				5	0.07
				7	<0.05
たまねぎ (1992年)	1	7.5 ^{EC}	4	20	<0.015
	1	7.5 ^{EC}	3	17	<0.015
たまねぎ (1997年)	1	13 ^{EG}	3	7	<0.02
	1	13 ^{EG} 、9.5 ^{EG} 、 13 ^{EG}	3	7	<0.02
たまねぎ (1998年)	1	13 ^{EG}	3	3	<0.02
				7	<0.02
	1	13 ^{EG}	3	3	<0.02
				7	<0.02
	1	13 ^{EG}	3	3	<0.02
				7	<0.02
たまねぎ (1977年)	1	13 ^{EC}	2	3	0.04 (茎葉)
				5	0.03 (茎葉)
				7	0.02 (茎葉)
				3	0.07 (鱗茎)
				5	0.02 (鱗茎)
				7	0.02 (鱗茎)
				14	0.03 (鱗茎)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
たまねぎ (1977年)	1	13 ^{EC}	2	3	0.01 (茎葉)
				5	0.02 (茎葉)
				7	0.03 (茎葉)
				14	0.03 (茎葉)
				3	0.03 (鱗茎)
				5	0.05 (鱗茎)
				7	0.02 (鱗茎)
				14	0.03 (鱗茎)
たまねぎ (1977年)	1	13 ^{EC}	2	3	0.1 (茎葉)
				7	0.09 (茎葉)
				14	0.09 (茎葉)
				3	0.05 (鱗茎)
				5	0.1 (鱗茎)
14	0.04 (鱗茎)				
たまねぎ (1997年)	1	13 ^{EG}	3	8	<0.02
	1	13 ^{EG}	3	8	<0.02
	1	13 ^{EG}	3	7	<0.02
たまねぎ (1998年)	1	13 ^{EG}	3	3	<0.02
				7	<0.02
	1	13 ^{EG}	3	3	0.08
				7	0.03
たまねぎ (1997年)	1	13 ^{EG} 、16 ^{EG} 、 13 ^{EG}	3	7	<0.02
	1	13 ^{EG}	3	7	<0.02
	1	13 ^{EG}	3	7	<0.02
たまねぎ (1998年)	1	13 ^{EG}	2	7	<0.02
たまねぎ (1997年)	1	13 ^{EG}	3	7	<0.02
たまねぎ (1998年)	1	13 ^{EG}	3	3	<0.02
				7	<0.02
	1	13 ^{EG}	3	3	<0.02
				7	<0.02
1	19 ^{EC}	1	52	<0.01	
リーキ (1997年)	1	13 ^{EG}	4	7	0.04
リーキ (1999年)	1	13 ^{EG}	4	3	0.12
				7	0.09

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
リーキ (1998年)	1	13 ^{EG}	4	3	0.12
				7	0.07
	1	13 ^{EG}	4	3	0.05
				7	<0.02
リーキ (1999年)	1	13 ^{EG}	4	7	0.03
リーキ (1997年)	1	13 ^{EG}	4	7	0.04
	1	13 ^{EG}	4	7	0.04
	1	13 ^{EG}	4	7	0.04
	1	13 ^{EG}	4	7	<0.02
リーキ (1998年)	1	13 ^{EG}	4	3	0.14
				7	0.13
リーキ (1999年)	1	13 ^{EG}	4	7	0.08
にんじん (1979年)	1	13 ^{EC}	1	2	0.008
				4	0.008
				7	0.005
	1	13 ^{EC}	1	2	0.015
				4	0.008
				7	0.007
にんじん (1993年)	1	7.5 ^{EC}	2	7	<0.01
	1	7.5 ^{EC}	2	7	<0.01
にんじん (2000年)	1	13 ^{EG} 、11 ^{EG} 、 13 ^{EG}	3	7	<0.01
	1	13 ^{EG}	3	7	<0.01
にんじん (1979年)	1	13 ^{EC}	2	3	<0.02
				5	<0.02
				7	<0.02
	1	13 ^{EC}	2	3	<0.02
				5	<0.02
				7	<0.02
	1	13 ^{EC}	2	3	<0.02
				5	<0.02
				7	<0.02

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
にんじん (1979年)	1	13 ^{EC}	2	3	<0.02
				5	<0.02
				7	<0.02
	1	13 ^{EC}	2	3	<0.02
				5	<0.02
				7	<0.02
にんじん (1980年)	1	13 ^{EC}	3	3	<0.02
				5	0.02
				7	0.02
	1	13 ^{EC}	3	3	0.02
				5	<0.02
				7	<0.02
にんじん (1980年)	1	13 ^{EC}	3	3	<0.02
				5	<0.02
				7	<0.02
	1	13 ^{EC}	3	3	0.07
				5	<0.02
				7	<0.02
にんじん (1981年)	1	7.3~8.6 ^{EC}	3	3	<0.005
				5	<0.005
				7	<0.005
	1	7.3 ^{EC}	3	3	<0.005
				5	<0.005
				7	<0.005
にんじん (1979年)	1	13 ^{EC}	1	2	0.008
				4	0.008
				7	0.005
にんじん (1981年)	1	7.3 ^{EC}	3	3	<0.005
				5	<0.005
				7	<0.005
	1	7.3 ^{EC}	3	3	<0.005
				5	<0.005
				7	<0.005

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
にんじん (2000年)	1	13 ^{EG}	3	2	<0.01
				4	<0.01
				7	<0.01
	1	13 ^{EG}	3	2	<0.01
				4	<0.01
				7	<0.01
	1	13 ^{EG}	3	2	<0.01
				4	<0.01
				7	<0.01
	1	13 ^{EG}	3	7	<0.01
	1	13 ^{EG}	3	7	<0.01
	1	13 ^{EG}	3	7	<0.01
1	13 ^{EG}	3	7	<0.01	
1	13 ^{EG}	3	2	<0.01	
			4	<0.01	
			7	<0.01	
パースニップ (1978年)	1	13 ^{EC}	1	76	<0.01
トマト(露地) (1981年)	1	13 ^{EC}	5	1	<0.01
				3	0.02
				7	<0.01
	1	25 ^{EC}	5	1	0.09
				3	<0.01
				7	<0.01
トマト(露地) (1977年)	1	10 ^{EC}	3	2	0.009
				5	0.009
	1	10 ^{EC}	3	2	0.01
				5	0.007

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
トマト (露地) (1978年)	1	13 ^{EC}	2	2	0.016
				5	0.014
				7	0.008
				9	0.008
				12	0.006
				14	0.004
				21	0.004
				7	<0.002 (果皮なし)
				14	<0.002 (果皮なし)
				7	0.049 (果皮)
14	0.043 (果皮)				
トマト (露地) (1983年)	1	13 ^{EC}	1	1	0.02
				3	0.02
				5	0.02
				7	0.01
				14	<0.01
トマト (露地) (1992年)	1	5 ^{EC}	1	7	<0.005
トマト (露地) (1996年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
トマト (露地) (1979年)	1	13 ^{EC}	2	3	0.07
				5	0.06
				7	<0.02
トマト (露地) (1979年)	1	13 ^{EC} 、19 ^{EC}	2	3	0.04
				5	0.04
				7	<0.02
トマト (露地) (1979年)	1	13 ^{EC}	2	3	0.2
				5	<0.02
				7	<0.02
トマト (露地) (1980年)	1	13 ^{EC}	3	1	0.02
				2	<0.01
				3	0.03
	1	13 ^{EC}	3	1	<0.01
				2	0.02
				3	0.01
	1	13 ^{EC}	3	1	0.06
				2	0.05
				3	0.01

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
トマト (露地) (1980年)	1	13 ^{EC}	3	1	0.02
				2	0.01
				3	<0.01
トマト (露地) (1996年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
トマト (露地) (1997年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
				7	<0.02
トマト (露地) (1996年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
トマト (露地) (1997年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
				7	<0.02
	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
				7	<0.02
トマト (露地) (1989年)	1	12 ^{EC}	10	1	0.036
				3	0.024
	1	25 ^{EC}	10	1	0.041
				3	0.092
トマト (露地) (1980年)	1	10 ^{EC}	3	3	0.04
				7	0.07
				13	<0.01
				21	<0.01
				28	<0.01
トマト (露地) (1980年)	1	15 ^{EC}	3	3	0.013
				7	0.010
				13	0.011
				21	<0.01
				28	<0.01
トマト (露地) (1981年)	1	13 ^{EC}	7	1	<0.05
				2	<0.05
				3	<0.05
				4	<0.05
				5	<0.05
				6	<0.05
				7	<0.05

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
トマト (露地) (1977年)	1	13 ^{EC}	1	1	<0.03
				3	<0.03
				6	<0.03
トマト (露地) (1996年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
トマト (露地) (1997年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
				7	<0.02
	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
				7	<0.02
トマト (露地) (1980年)	1	18 ^{EC}	1	3	<0.01
				7	<0.01
	1	18 ^{EC}	1	3	0.01
				7	0.02
トマト (施設) (1982年)	1	13 ^{EC}	1	7	<0.01
				13	0.01
トマト (施設) (1981年)	1	19 ^{EC}	4	1	0.2
				2	0.2
				3	0.2
	1	19 ^{EC}	4	1	0.2
				2	0.1
				3	0.08
	1	19 ^{EC}	4	1	0.1
				2	0.1
				3	0.2
トマト (施設) (1981年)	1	19 ^{EC}	4	1	0.02
				2	0.07
				3	0.1
トマト (施設) (2000年)	1	13 ^{EC}	4	1	<0.01
				3	0.01
	1	13 ^{EC}	4	1	0.05
				3	0.03
	1	13 ^{EC}	4	1	0.02
				3	<0.01
	1	13 ^{EC}	4	1	0.02
				3	0.01

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
トマト (施設) (2000年)	1	13 ^{EC}	4	1	0.015
				3	0.01
	1	13 ^{EC}	4	1	0.01
				3	0.014
	1	13 ^{EC}	4	1	<0.01
				3	<0.01
	1	13 ^{EC}	4	1	0.02
				3	0.013
なす (1978年)	1	5 ^{EC}	1	3	0.025
				5	0.010
				7	0.006
	1	13 ^{EC}	1	1	<0.01
				3	<0.01
				5	<0.01
				7	<0.01
				14	<0.01
とうがらし(露地) (1983年)	1	18 ^{EC}	3	1	0.002
	1	35 ^{EC}	3	1	0.002
	1	18 ^{EC}	3	1	0.007
	1	18 ^{EC}	3	1	0.002
	1	18 ^{EC}	3	1	0.002
きゅうり (露地) (1980年)	1	13 ^{EC}	3	1	<0.01
				2	<0.01
				3	<0.01
きゅうり (露地) (1980年)	1	13 ^{EC}	3	1	<0.01
				2	<0.01
				3	<0.01
	1	13 ^{EC}	3	1	<0.01
				2	<0.01
				3	<0.01
	1	13 ^{EC}	3	1	<0.01
				2	<0.01
				3	<0.01
きゅうり (露地) (1998年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
きゅうり (露地) (1997年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
				7	<0.02

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
きゅうり (施設) (2000年)	1	18 ^{EG}	3	1	0.015
				3	0.012
	1	18 ^{EG}	3	1	0.01
				3	<0.01
	1	18 ^{EG}	3	1	<0.01
				3	<0.01
	1	18 ^{EG}	3	1	<0.01
				3	<0.01
きゅうり (施設) (1978年)	1	30 ^{EC}	3	1	0.06
				2	0.03
				3	0.04
	1	30 ^{EC}	3	1	0.2
				2	0.04
				3	0.08
	1	30 ^{EC}	3	1	0.05
				2	0.03
				3	0.03
	1	30 ^{EC}	3	1	0.03
				2	0.02
				3	0.01
きゅうり (施設) (1979年)	1	13 ^{EC}	1	2	0.009
				4	0.004
				7	<0.002
				14	<0.002
				2	0.04 (果皮)
				4	0.05 (果皮)
				7	<0.002 (果皮)
				14	<0.002 (果皮)
きゅうり (施設) (1979年)	1	13 ^{EC}	1	2	0.0045
				4	0.002
				7	<0.002
				14	<0.002
				2	0.026 (果皮)
				4	0.012 (果皮)
				7	<0.002 (果皮)
				14	<0.002 (果皮)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
きゅうり (施設) (1981年)	1	19 ^{EC}	4	1	0.02
				2	0.02
				3	0.03
	1	19 ^{EC}	4	1	0.02
				2	0.01
				3	0.02
	1	19 ^{EC}	4	1	0.01
				2	0.03
				3	0.02
	1	19~25 ^{EC}	4	1	0.02
				2	0.02
				3	0.02
きゅうり (施設) (1980年)	1	38 ^{EC}	1	1	0.01
				2	0.01
				4	0.01
				7	0.01
ガーキン (露地) (1977年)	1	38 ^{EC}	1	1	0.05
				2	0.04
				3	0.03
				4	0.02
				5	0.008
				7	0.002
メロン (1978年)	1	13 ^{EC}	2	2	0.009 (全果実)
				4	0.009 (全果実)
				7	0.006 (全果実)
				2	0.022 (果皮)
				4	0.022 (果皮)
				7	0.014 (果皮)
				2	0.002 (果肉)
				4	0.002 (果肉)
				7	0.002 (果肉)
メロン (1978年)	1	13 ^{EC}	2	2	0.018 (全果実)
				4	0.015 (全果実)
				7	0.004 (全果実)
				2	0.04 (果皮)
				4	0.03 (果皮)
				7	0.01 (果皮)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
メロン (1978年)	1	13 ^{EC}	2	2	<0.002 (果肉)
				4	<0.002 (果肉)
				7	<0.002 (果肉)
メロン (1993年)	1	13 ^{EC}	4	3	<0.02
				3	<0.02
				3	<0.02
				3	<0.02
メロン (1997年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02 (果皮)
				7	<0.02 (果皮)
				3	<0.02 (果肉)
				7	<0.02 (果肉)
メロン (1998年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02 (果皮)
				7	<0.02 (果皮)
				3	<0.02 (果肉)
				7	<0.02 (果肉)
メロン (1997年)	1	13 ^{EG}	4	7	<0.02 (果皮)
				3	<0.02 (果肉)
				7	<0.02 (果肉)
メロン (1998年)	1	13 ^{EG} 、13 ^{EG} 、 38 ^{EG} 、13 ^{EG}	4	3	<0.02 (果皮)
				7	<0.02 (果皮)
				3	<0.02 (果肉)
				7	<0.02 (果肉)
メロン (1998年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02 (果皮)
				7	<0.02 (果皮)
				3	<0.02 (果肉)
				7	<0.02 (果肉)
メロン (1998年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02 (果皮)
				7	<0.02 (果皮)
				3	<0.02 (果肉)
				7	<0.02 (果肉)
メロン (1997年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02 (果皮)
				7	<0.02 (果皮)
				3	<0.02 (果肉)
				7	<0.02 (果肉)
メロン (1998年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02 (果皮)
				7	<0.02 (果皮)
				3	<0.02 (果肉)
				7	<0.02 (果肉)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
メロン (1998年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02 (果皮)
				7	<0.02 (果皮)
				3	<0.02 (果肉)
				7	<0.02 (果肉)
	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02 (果皮)
				7	<0.02 (果皮)
				3	<0.02 (果肉)
				7	<0.02 (果肉)
ズッキーニ(露地) (1997年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
				7	<0.02
ズッキーニ(露地) (1998年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
ズッキーニ(露地) (1997年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
				7	<0.02
ズッキーニ(露地) (1998年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
ズッキーニ(露地) (1997年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
				7	<0.02
	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
				7	<0.02
ズッキーニ(露地) (1998年)	1	13 ^{EG}	4	3	<0.02
ほうれんそう (1978年)	1	18 ^{EC}	1	2	0.48
				4	0.33
				8	0.22
	1	18 ^{EC}	1	2	0.52
				4	0.30
				8	0.16
ほうれんそう (1979年)	1	13 ^{EC}	1	2	0.4
				4	0.2
				7	0.14
				14	0.12
	1	13 ^{EC}	1	2	0.4
				4	0.2
				7	0.17
				14	0.15

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
ほうれんそう (1979年)	1	18 ^{EC}	1	2	0.18
				4	0.22
				7	0.35
ほうれんそう (1980年)	1	13 ^{EC}	3	3	0.7
				5	0.2
				7	0.09
	1	13 ^{EC}	3	3	0.3
				5	0.3
				7	0.1
ほうれんそう (1982年)	1	13 ^{EC}	3	3	0.2
				5	<0.01
				7	0.03
	1	13 ^{EC}	3	3	0.2
				5	0.1
				7	0.09
	1	13 ^{EC}	3	3	0.1
				5	0.06
				7	0.04
	1	13 ^{EC}	3	3	0.2
				5	0.2
				7	0.03
	1	13 ^{SC}	3	3	0.1
				5	0.2
				7	0.1
ほうれんそう (1982年)	1	13 ^{SC}	3	3	0.1
				5	0.2
				7	0.06
	1	13 ^{SC}	3	3	0.4
				5	0.3
				7	0.5
	1	13 ^{SC}	3	3	0.4
				5	0.2
				7	0.1
	1	13 ^{SC}	3	3	0.2
				5	0.2
				7	0.2

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
ほうれんそう (1982年)	1	13 ^{SC}	3	3	0.2
				5	0.4
				7	0.08
	1	13 ^{SC}	3	3	0.6
				5	0.7
				7	1.0
	1	13 ^{SC}	3	3	0.2
				5	0.2
				7	0.1
ほうれんそう (1983年)	1	7.5 ^{EC}	1	1	0.33
				3	0.22
				5	0.07
				7	0.02
				14	<0.005
	1	15 ^{EC}	1	1	0.62
				3	0.46
				5	0.26
				7	0.10
				14	0.018
さやいんげん (1978年)	1	13 ^{EC}	1	1	0.12 (種子+莢)
				2	0.15 (種子+莢)
				4	0.20 (種子+莢)
				7	0.14 (種子+莢)
				14	0.008 (種子+莢)
さやいんげん (1978年)	1	18 ^{EC}	1	1	0.001
				2	0.001
				3	0.001
				4	<0.001
				6	<0.001
				7	0.001
さやいんげん (1979年)	1	13 ^{EC}	1	2	0.11 (種子+莢)
				4	0.12 (種子+莢)
				6	0.05 (種子+莢)
				14	0.01 (種子+莢)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
さやいんげん (1979年)	1	13 ^{EC}	1	2	0.1 (種子+莢)
				4	0.06 (種子+莢)
				6	0.05 (種子+莢)
				14	<0.005 (種子+莢)
	1	15 ^{EC}	1	2	0.065 (種子+莢)
				4	0.035 (種子+莢)
				6	0.02 (種子+莢)
				14	0.007 (種子+莢)
	1	15 ^{EC}	1	2	0.1 (種子+莢)
				4	0.06 (種子+莢)
				6	0.03 (種子+莢)
				14	0.008 (種子+莢)
	1	13 ^{DP}	1	2	0.01 (種子+莢)
				4	0.007 (種子+莢)
				6	<0.005 (種子+莢)
				14	<0.005 (種子+莢)
1	13 ^{DP}	1	2	0.01 (種子+莢)	
			4	<0.005 (種子+莢)	
			6	<0.005 (種子+莢)	
			14	<0.005 (種子+莢)	
さやいんげん (1992年)	1	7.5 ^{EC}	1	8	0.007 (全体)
さやいんげん (1996年)	1	13 ^{EG}	2	7	0.12 (豆殻)
				7	<0.02 (種子)
	1	13 ^{EG}	2	7	0.04 (豆殻)
				7	<0.02 (種子)
さやいんげん (1979年)	1	13 ^{EC}	1	3	<0.01 (莢全体)
				5	<0.01 (莢全体)
				7	<0.01 (莢全体)
	1	13 ^{EC}	2	3	0.01 (莢全体)
				5	<0.01 (莢全体)
				7	<0.01 (莢全体)
	1	13 ^{EC}	2	3	<0.01 (莢全体)
				5	<0.01 (莢全体)
				7	<0.01 (莢全体)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
さやいんげん (1979年)	1	13 ^{EC}	1	3	0.05 (莢全体)
				5	<0.01 (莢全体)
				7	<0.01 (莢全体)
さやいんげん (1980年)	1	13 ^{EC}	3	3	0.02 (莢全体)
				5	<0.01 (莢全体)
				7	<0.01 (莢全体)
	1	13 ^{EC}	3	3	0.01 (莢全体)
				5	0.02 (莢全体)
				7	<0.01 (莢全体)
	1	13 ^{EC}	3	3	0.03 (莢全体)
				5	0.02 (莢全体)
				7	0.01 (莢全体)
	1	13 ^{EC}	3	3	<0.01 (莢全体)
				5	<0.01 (莢全体)
				7	<0.01 (莢全体)
さやいんげん (1996年)	1	13 ^{EG}	2	7	<0.02 (種子)
				7	0.02 (豆殻)
	1	13 ^{EG}	2	7	<0.02 (種子)
				7	0.02 (豆殻)
	1	13 ^{EG}	2	7	<0.02 (莢)
	1	13 ^{EG}	2	7	<0.02 (種子)
				7	0.03 (豆殻)
	1	13 ^{EG}	2	7	<0.02 (種子)
				7	<0.02 (豆殻)
	さやいんげん (1982年)	1	13 ^{EC}	1	7
14					0.02 (全体)
マッシュルーム (1998年)	1	7.1 ^{EG} 、7.9 ^{EG}	1	4	<0.02
				2	<0.02
			2	3	<0.02
				4	<0.02
	1	7.5 ^{EG} 、7.7 ^{EG}	1	4	0.03
				2	<0.02
			2	3	<0.02
				4	<0.02

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
マッシュルーム (1998年)	1	7.7 ^{EG} 、7.5 ^{EG}	1	4	<0.02
				2	2
			2		3
				4	<0.02
	1	7.8 ^{EG} 、7.5 ^{EG}	1	4	<0.02
				2	2
			2		3
				4	<0.02
マンダリン・ オレンジ (2001年)	1	15 ^{EC}	1	29	<0.01
	1	15 ^{EC}	1	29	<0.01
		14 ^{EC} 、15 ^{EC}	2	13	0.02
	1	15 ^{EC}	1	30	<0.01
オレンジ (2001年)	1	15 ^{EC}	1	29	<0.01
	1	15 ^{EC}	1	29	0.01
	1	15 ^{EC}	1	32	0.01
	1	15 ^{EC}	1	29	<0.01
	1	15 ^{EC}	1	30	<0.01
りんご (1996年)	1	13 ^{EG}	5	7	0.02
りんご (2000年)	1	13 ^{EC}	3	1	0.02
				3	0.01
				7	0.02
	1	13 ^{EG}	3	1	0.01
				3	<0.01
				7	0.02
	1	13 ^{EW}	3	1	0.02
				3	0.02
				7	0.02
りんご (2000年)	1	13 ^{EC}	3	1	0.04
				3	0.03
				7	0.03
	1	13 ^{EG}	3	1	0.03
				3	0.03
				7	0.03

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
りんご (2000年)	1	13 ^{EW}	3	1	0.05
				3	0.03
				7	0.04
りんご (1981年)	1	11 ^{EC}	5	3	0.06
				5	0.04
				7	0.05
りんご (1981年)	1	11 ^{EC}	5	3	0.06
				5	0.04
				7	0.07
	1	11 ^{EC}	5	3	0.05
				5	0.05
				7	0.06
	1	11 ^{EC}	5	3	0.04
				5	0.03
				7	0.05
	1	11 ^{EC}	5	3	0.07
				5	0.04
				7	0.08
1	11 ^{EC}	5	3	0.07	
			5	0.09	
			7	0.05	
りんご (1982年)	1	11 ^{EC}	5	3	0.06
				5	0.05
				7	0.06
	1	11 ^{EC}	5	3	0.02
				5	0.03
				7	0.02
	1	11 ^{EC}	5	3	0.03
				5	0.04
				7	0.04
りんご (1982年)	1	11 ^{EC}	5	3	0.03
				5	0.02
				7	0.02
	1	11 ^{SC}	5	3	0.05
				5	0.06
				7	0.06

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)	
					最高値(mg/kg)	
りんご (1982年)	1	11 ^{SC}	5	3	0.02	
				7	0.02	
	1	11 ^{SC}	5	3	0.03	
				5	0.01	
				7	0.01	
	1	11 ^{SC}	5	3	0.03	
				5	0.03	
				7	0.04	
	1	11 ^{SC}	5	3	0.05	
				5	0.06	
				7	0.05	
	1	11 ^{SC}	5	3	0.02	
				5	0.02	
				7	0.01	
	1	11 ^{SC}	5	3	0.05	
				5	0.02	
				7	0.03	
	1	11 ^{SC}	5	3	0.06	
				5	0.03	
				7	0.03	
	りんご (1996年)	1	24 ^{EG}	5	7	0.02
	りんご (2000年)	1	13 ^{EC}	3	1	<0.01
					3	<0.01
					7	<0.01
1		13 ^{EG}	3	1	0.01	
				3	0.01	
				7	0.02	
1		13 ^{EW}	3	1	0.01	
				3	0.02	
				7	0.02	
りんご (1996年)	1	13 ^{EG}	5	7	0.02	
りんご (2000年)	1	13 ^{EC}	3	1	0.04	
				3	0.03	
				7	0.04	

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)	
					最高値(mg/kg)	
りんご (2000年)	1	13 ^{EG}	3	1	0.04	
				3	0.03	
				7	0.03	
	1	13 ^{EW}	3	1	0.04	
				3	0.03	
				7	0.04	
りんご (1996年)	1	13 ^{EG}	5	7	0.04	
りんご (2000年)	1	13 ^{EC}	3	1	0.04	
				3	0.04	
				7	0.03	
	1	13 ^{EG}	3	1	0.04	
				3	0.02	
				7	0.04	
	1	13 ^{EW}	3	1	0.03	
				3	<0.01	
				7	0.02	
	1	13 ^{EC}	3	1	0.04	
				3	0.03	
				7	0.03	
	1	13 ^{EG}	3	1	0.04	
				3	0.02	
				7	0.04	
	1	13 ^{EW}	3	1	0.05	
				3	0.03	
				7	0.07	
	もも (1995年)	1	7.5×3 ^{EG} 、15 ^{EG}	4	7	<0.05
	もも (1978年)	1	19 ^{EC}	3	3	0.05
					5	0.04
					7	0.03
	もも (1978年)	1	19 ^{EC}	3	3	0.03
					5	0.02
7					0.03	
1		19 ^{EC}	3	3	0.02	
				5	0.04	

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
				7	0.02
もも (1995年)	1	7.5×3 ^{EG} 、15 ^{EG}	4	7	<0.05
	1	7.5×3 ^{EG} 、15 ^{EG}	4	7	<0.05
ネクタリン (1995年)	1	7.5×3 ^{EG} 、15 ^{EG}	4	7	<0.05
プラム (1979年)	1	18 ^{EC}	2	2	0.018
				4	0.009
				7	0.009
				13	<0.005
	1	18 ^{EC}	2	2	0.006
				4	0.005
				7	0.005
				13	<0.005
プラム (2001年)	1	18 ^{EC}	3	3	0.04 (果肉)
				7	0.02 (果肉)
				14	0.02 (果肉)
				21	0.04 (果肉)
	1	18 ^{EC}	3	3	0.02 (果肉)
				7	0.03 (果肉)
				14	0.02 (果肉)
				21	0.01 (果肉)
	1	18 ^{EC}	3	3	<0.01 (果肉)
				7	<0.01 (果肉)
				14	0.02 (果肉)
				21	<0.01 (果肉)
	1	18 ^{EC}	3	3	<0.01 (果肉)
				7	<0.01 (果肉)
				14	<0.01 (果肉)
				21	<0.01 (果肉)
おうとう (1994年)	1	13 ^{EC}	3	7	0.11 (果肉)
					0.1 (全果実)
おうとう (1994年)	1	13 ^{EC}	3	7	<0.02 (果肉)
					<0.018 (全果実)
おうとう (1994年)	1	13 ^{EC}	3	7	0.17 (果肉)
					0.15 (全果実)
おうとう (2001年)	1	18 ^{EC}	3	1	0.06 (果肉)
				3	0.02 (果肉)
				7	0.02 (果肉)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
おとう (2001年)	1	18 ^{EC}	3	1	0.12 (果肉)
				3	0.07 (果肉)
				7	0.04 (果肉)
	1	18 ^{EC}	3	1	0.05 (果肉)
				3	0.07 (果肉)
				7	0.04 (果肉)
いちご (1993年)	1	13 ^{EC}	4	3	0.02
	1	13 ^{EC}	4	3	0.05
	1	13 ^{EC}	4	3	0.03
	1	13 ^{EC}	4	3	0.04
いちご (1994年)	1	13 ^{EG}	3	1	0.02
				3	0.03
	1	13 ^{EG}	3	1	0.04
				3	0.03
いちご (1995年)	1	13 ^{EG}	3	1	0.02
				3	0.02
	1	13 ^{EG}	3	1	0.02
				3	0.02
いちご (2000年)	1	13 ^{EG}	2	1	<0.02
				3	<0.02
	1	13 ^{EC}	2	1	<0.02
				3	<0.02
	1	13 ^{EW}	2	1	<0.02
				3	<0.02
	1	13 ^{EG}	2	1	<0.02
				3	<0.02
	1	13 ^{EC}	2	1	<0.02
				3	<0.02
	1	13 ^{EW}	2	1	<0.02
				3	<0.02
	1	13 ^{EG}	2	1	<0.02
				3	<0.02
	1	13 ^{EC}	2	1	0.03
				3	<0.02
1	13 ^{EW}	2	1	0.03	
			3	<0.02	
いちご	1	13 ^{EG}	2	1	<0.02

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)	
					最高値(mg/kg)	
(2000年)	1	13 ^{EC}	2	3	<0.02	
				1	<0.02	
	3	1	2	3	<0.02	
				1	0.02	
	3	1	2	3	<0.02	
				1	0.02	
いちご (1995年)	1	13 ^{EG}	3	1	0.01	
				3	<0.01	
	1	13 ^{EG}	3	1	0.08	
				3	0.06	
	1	13 ^{EG}	3	1	0.07	
				3	0.1	
	1	13 ^{EG}	3	1	0.05	
				3	0.03	
	いちご (2000年)	1	13 ^{EG}	2	1	0.04
					3	0.03
		1	13 ^{EC}	2	1	0.02
					3	0.02
1		13 ^{EW}	2	1	0.04	
				3	0.03	
ラズベリー (1994年)	1	13 ^{EC}	3	7	0.04	
				12	0.03	
				13	<0.02	
	1	13 ^{EC}	3	7	<0.02	
ぶどう (2001年)	1	8.1 ^{EC} 、17 ^{EC} 、 18 ^{EC}	3	7	0.06	
				11	0.04	
				14	0.05	
ぶどう (2001年)	1	7.6 ^{EC} 、18 ^{EC} 、 17 ^{EC}	3	7	0.06	
				11	0.06	
				14	0.01	
ぶどう (2001年)	1	7.6 ^{EC} 、17 ^{EC} 、 18 ^{EC}	3	7	0.01	
				11	0.01	
				14	0.03	
ぶどう(ワイン種) (2001年)	1	7.8 ^{EC} 、18 ^{EC} 、 17 ^{EC}	3	7	0.01	
ぶどう(ワイン種) (2001年)	1	7.2 ^{EC} 、17×2 ^{EC}	3	7	0.03	
				14	<0.01	

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
				21	0.01
				28	<0.01
				7	0.01
				28	0.01
ぶどう (ワイン種) (2001年)	1	7.7 ^{EC} 、19×2 ^{EC}	3	14	<0.01
				21	0.02
				28	0.01
				7	0.03
ぶどう (ワイン種) (2001年)	1	7.7 ^{EC} 、18×2 ^{EC}	3	21	0.03
				7	0.03
ぶどう (ワイン種) (2001年)	1	7.5 ^{EC} 、18×2 ^{EC}	3	7	0.05
				14	0.02
				21	0.03
				28	0.02
ぶどう (ワイン種) (2001年)	1	7.5 ^{EC} 、18×2 ^{EC}	3	7	0.02
				14	0.01
				21	0.01
				28	0.01
ぶどう (ワイン種) (2001年)	1	7.6 ^{EC} 、18 ^{EC} 、 17 ^{EC}	3	7	0.09
ぶどう (ワイン種) (2001年)	1	7.6 ^{EC} 、16 ^{EC} 、 17 ^{EC}	3	7	0.07
カラント (1981年)	1	19 ^{EC} 、11 ^{EC} 、 11 ^{EC}	3	3	0.2
				5	0.2
				7	0.2
カラント (1981年)	1	19 ^{EC} 、11 ^{EC} 、 11 ^{EC}	3	3	0.3
				5	0.2
				7	0.3
カラント (1981年)	1	11 ^{EC}	3	3	0.3
				5	0.2
				7	0.3
カラント (1981年)	1	11 ^{EC}	3	3	0.02
				5	0.10
				7	0.08
オリーブ (1997年)	1	13 ^{EG}	4	7	0.54
	1	13×3 ^{EG} 、18 ^{EG}	4	7	0.22
オリーブ (2000年)	1	15 ^{EG}	4	3	0.05 (果肉)
				7	0.04 (果肉)
				3	0.04 (全体)
				7	0.02 (全体)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
オリーブ (1998年)	1	15 ^{EG}	4	3	0.16 (果肉)
				7	0.18 (果肉)
				3	0.11 (全体)
				7	0.12 (全体)
	1	15 ^{EG}	4	3	0.31 (果肉)
				7	0.31 (果肉)
				3	0.16 (全体)
				7	0.14 (全体)
	1	15 ^{EG}	4	3	0.23 (果肉)
				7	0.25 (果肉)
				3	0.14 (全果実)
				7	0.15 (全果実)
オリーブ (1997年)	1	13×3 ^{EG} 、18 ^{EG}	4	7	0.44
オリーブ (1998年)	1	15 ^{EG}	4	3	0.15 (果肉)
				7	0.14 (果肉)
				3	0.11 (全体)
				7	0.12
オリーブ (2000年)	1	15 ^{EG}	4	3	0.15 (果肉)
				7	0.21 (果肉)
				3	0.12 (全体)
				7	0.18 (全体)
ひまわり (1981年)	1	5 ^{EC}	1	75	<0.001
	1	4 ^{EC}	1	75	<0.001
ひまわり (1980年)	1	10 ^{EC}	1	70	0.013
	1	20 ^{EC}	1	70	0.024
	1	20 ^{EC}	1	70	0.030
	1	40 ^{EC}	1	70	0.049
	1	10 ^{EC}	1	70	0.0015
	1	20 ^{EC}	1	70	0.0027
ひまわり (1990年)	1	7.5 ^{EC}	1	84	<0.01
	1	15 ^{EC}	1	84	0.012
	1	7.5 ^{EC}	1	78	<0.005
	1	15 ^{EC}	1	78	<0.005
ひまわり (1990年)	1	7.5 ^{EC}	1	80	<0.005
	1	15 ^{EC}	1	80	<0.005
ひまわり (1998年)	1	7.5 ^{EG}	3	10	<0.05 (花序)
				21	<0.05 (花序)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
ひまわり (2000年)	1	7.5 ^{EC}	3	39	<0.05 (花序)
	1	7.5 ^{EC}	3	59	<0.05 (種子)
	1	7.5 ^{EC}	3	64	<0.01 (種子)
ひまわり (1998年)	1	7.5 ^{EG}	3	10	<0.05 (花序)
				20	<0.05 (花序)
				41	<0.05 (花序)
				62	<0.05 (種子)
	1	7.5 ^{EG}	3	10	<0.05 (花序)
				20	<0.05 (花序)
				41	<0.05 (花序)
				62	<0.05 (種子)
	1	7.5 ^{EG}	3	9	<0.05 (花序)
				21	<0.05 (花序)
				39	<0.05 (花序)
				60	<0.05 (種子)
わた (1979年)	1	10 ^{EC}	8	24	<0.01 (種子)
					<0.01 (繊維)
	1	20 ^{EC}	8	24	<0.01 (種子)
					<0.01 (繊維)
	1	15 ^{EC}	6	24	<0.01 (種子)
					<0.01 (繊維)
わた (1981年)	1	15 ^{EC}	6	16	<0.002 (種子)
わた (1978年)	1	15 ^{EC}	6	12	0.007 (繊維)
わた (1980年)	1	13 ^{EC}	4	10	<0.01
					<0.01
	1	13 ^{EC}	4	2	<0.01
				4	<0.01
				7	<0.01
				14	<0.01
わた (種子) (1980年)	1	25 ^{EC}	4	2	<0.01
				4	<0.01

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
				7	<0.01
				14	<0.01
	1	13 ^{EC}	7	28	<0.02
わた (種子) (1976年)	1	23 ^{EC}	4	45	<0.02 (繊維除去種子)
	1	23 ^{EC}	5	49	<0.02 (繊維除去種子)
	1	23 ^{EC}	5	43	<0.02 (繊維除去種子)
	1	23 ^{EC}	14	52	<0.01 (繊維除去種子)
	1	23 ^{EC}	8	27	<0.01 (繊維除去種子)
	1	23 ^{EC}	3	11	<0.01 (繊維除去種子)
	1	23 ^{EC}	7	77	<0.01 (繊維除去種子)
わた (種子) (1977年)	1	23 ^{EC}	15	25	<0.02 (繊維除去種子) <0.005 (けばどり種子) <0.05 (糸くず) <0.005 (莢)
	1	23 ^{EC}	5	22	<0.005 (繊維除去種子)
	1	23 ^{EC}	6	14	<0.005 (繊維除去種子)
	1	23 ^{EC}	7	30	<0.02 (繊維除去種子)
	1	23 ^{EC}	8	42	0.03 (繊維除去種子)
	1	23 ^{EC}	8	22	<0.005 (繊維除去種子)
	1	23 ^{EC}	10	40	<0.02 (繊維除去種子)
	1	23 ^{EC}	14	28	0.08 (繊維除去種子)
	1	23 ^{EC}	15	14	<0.02 (繊維除去種子)
	1	23 ^{EC}	15	14	<0.02 (繊維除去種子)
	1	23 ^{EC}	15	14	<0.02 (繊維除去種子)
	1	23 ^{EC}	15	15	<0.02 (繊維除去種子)
	1	23 ^{EC}	15	25	<0.005 (繊維除去種子)
なたね (1979年)	1	5 ^{EC}	1	60	<0.01
	1	5 ^{EC}	1	48	<0.01
なたね (1995年)	1	7.5 ^{EG}	4	7	0.04 (茎葉)
				15	0.03 (茎葉)
				22	0.03 (茎葉莢なし)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
	1	7.5 ^{EG}	4	22	<0.08 (莢)
				58	0.09 (わら)
				58	<0.07 (種子)
				8	<0.02 (茎葉)
				15	<0.02 (茎葉)
				28	<0.02 (茎葉莢なし)
				28	<0.08 (莢)
				66	<0.08 (わら)
				66	<0.07 (種子)
				なたね (1977年)	1
51	0.01 (種子)				
1	13 ^{EC}	2	80		0.03 (種子)
			14		<0.02 (全体)
			28		<0.02 (全体)
			46		0.07 (種子)
なたね (1979年)	1	13 ^{EC}	2	16	0.1 (全体)
				29	0.05 (全体)
				37	0.03 (全体)
				51	0.04 (種子)
	1	13 ^{EC}	2	19	0.05 (全体)
				31	0.03 (全体)
				35	<0.02 (莢)
				36	0.05 (種子)
	1	13 ^{EC}	2	13	0.1 (全体)
				30	<0.02 (全体)
				43	0.05 (種子)
				47	<0.03 (全体)
なたね (1982年)	1	7.5 ^{EC}	2	62	<0.03 (全体)
				74	<0.005 (種子)
				27	<0.03 (全体)
	1	7.5 ^{EC}	2	49	<0.03 (全体)
				82	<0.005 (種子)
				31	<0.03 (全体)
なたね (1982年)	1	7.5 ^{EC}	2	47	<0.03 (全体)
				60	<0.005 (種子)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
	1	7.5 ^{EC}	2	60	<0.05 (わら)
				25	0.05 (全体)
				53	<0.03 (全体)
				79	0.005 (種子)
				79	0.05 (わら)
	1	7.5 ^{EC}	2	47	0.02 (全体)
				62	0.01 (全体)
				74	<0.01 (種子)
	1	7.5 ^{EC}	2	27	0.02 (全体)
				49	0.01 (全体)
				82	<0.01 (種子)
	1	7.5 ^{EC}	2	31	0.01 (全体)
				47	<0.01 (全体)
				60	<0.01 (種子)
				60	<0.05 (わら)
	1	7.5 ^{EC}	2	25	<0.01 (全体)
				53	<0.01 (全体)
				79	<0.01 (種子)
				79	0.07 (わら)
	なたね (1988年)	1	7.5 ^{EC}	3	7
14					0.03 (全体)
28					<0.01 (全体)
56					<0.05 (種子)
78					<0.05 (種子)
1		7.5 ^{EC}	3	7	0.05 (全体)
				14	0.01 (全体)
				28	<0.01 (全体)
				56	<0.05 (種子)
				80	<0.05 (種子)
1		7.5 ^{EC}	3	7	0.05 (全体)
				15	0.05 (全体)
				31	<0.01 (全体)
				56	<0.05 (種子)
				56	<0.05 (莢)
なたね (1989年)	1	7.5 ^{SC}	4	14	0.05 (全体)
				26	0.04 (全体)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
				56	<0.01 (莢)
				73	<0.01 (種子)
	1	7.5 ^{SC}	4	14	0.08 (全体)
				28	0.04 (全体)
				56	<0.01 (莢)
				84	<0.01 (種子)
	1	7.5 ^{SC}	4	14	0.06 (全体)
				27	0.03 (全体)
				56	<0.01 (莢)
				75	<0.01 (種子)
	1	7.5 ^{SC}	4	14	0.09 (全体)
				28	0.01 (全体)
				56	<0.01 (種子)
	1	7.5 ^{EC}	4	14	0.06 (全体)
				28	0.02 (全体)
				84	<0.01 (種子)
	1	7.5 ^{EC}	4	14	0.02 (全体)
				30	<0.01 (全体)
				56	<0.01 (莢)
				75	<0.01 (種子)
	1	7.5 ^{EC}	4	14	0.07 (全体)
				27	0.06 (全体)
				56	<0.01 (莢)
				75	<0.01 (種子)
1	7.5 ^{EC}	4	14	0.04 (全体)	
			26	0.01 (全体)	
			56	<0.01 (莢)	
			73	<0.01 (種子)	
なたね (1995年)	1	7.5 ^{EG}	4	7	0.04 (茎葉)
				13	0.036 (茎葉)
				28	0.024 (茎葉莢なし)
				28	<0.08 (莢)
なたね (1995年)	1	7.5 ^{EG}	4	7	0.038 (茎葉)
				12	0.056 (茎葉)
				26	<0.02 (茎葉莢なし)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
				26	<0.08 (莢)
				42	<0.08 (わら)
				42	<0.07 (種子)
くるみ (1994年)	1	38 ^{WG} 、13 ^{EC} 、 13 ^{EC} 、13 ^{EC}	4	14	<0.02 (食用部分)
	1	13 ^{EC} 、38 ^{WG} 、 13 ^{EC} 、13 ^{EC}	4	14	<0.02 (食用部分)
くるみ (1999年)	1	13 ^{EG}	3	30	<0.02 (種子)
	1	13 ^{EG}	3	30	<0.02 (種子)
	1	13 ^{EG}	3	29	<0.02 (種子)
	1	13 ^{EG}	3	29	<0.02 (種子)
ヘーゼルナッツ (1999年)	1	13 ^{EG}	3	28	<0.02
ヘーゼルナッツ (2000年)	1	13 ^{EC}	3	31	<0.02
ヘーゼルナッツ (1999年)	1	13 ^{EG}	3	30	<0.02
	1	13 ^{EG}	3	30	<0.02
ヘーゼルナッツ (2000年)	1	13 ^{EC}	3	31	<0.02
茶 (2001年)	1	10.1 ^{EC}	4	1	1.6 (葉)
				2	2.0 (葉)
				3	1.8 (葉)
				7	0.5 (葉)
	1	10.1 ^{EC}	4	1	1.9 (葉)
				2	0.97 (葉)
				3	1.6 (葉)
				7	0.88 (葉)
	1	10.1 ^{EC}	4	1	2.2 (葉)
				3	1.5 (葉)
				7	0.72 (葉)
	1	10.1 ^{EC}	4	1	1.4 (葉)
3				0.97 (葉)	
7				1.5 (葉)	
茶 (2001年)	1	10.1 ^{EC}	4	1	1.2 (葉)
				3	0.64 (葉)
				7	0.20 (葉)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
	1	10.1 ^{EC}	4	1	1.1 (葉)
				3	0.82 (葉)
				7	0.40 (葉)
	1	10.1 ^{EC}	4	1	0.99 (葉)
				3	0.71 (葉)
				3	0.72 (葉)
				7	0.54 (葉)
	1	10.1 ^{EC}	4	1	1.2 (葉)
				3	0.90 (葉)
				3	0.83 (葉)
				7	0.40 (葉)
	茶 (1979年)	1	10 ^{EC}	1	1
2					2.1 (葉)
4					1.7 (葉)
7					1.0 (葉)
1					<0.0005 (浸出液)
2					<0.0005 (浸出液)
4					<0.0005 (浸出液)
7					<0.0005 (浸出液)
1		15 ^{EC}	1	1	7.8 (葉)
				2	5.1 (葉)
				4	2.9 (葉)
				7	2.3 (葉)
				1	<0.0005 (浸出液)
				2	0.0005 (浸出液)
	4			<0.0005 (浸出液)	
	7			<0.0005 (浸出液)	
茶 (1983年)	1	5 ^{EC}	1	7	<0.0005 (浸出液)
	1	10 ^{EC}	1	7	<0.0005 (浸出液)
	1	5 ^{EC}	2	3	<0.0005 (浸出液)
	1	10 ^{EC}	2	7	<0.0005 (浸出液)
茶 (1983年)	1	5 ^{EC}	1	3	<0.0005 (浸出液)
				5	<0.0005 (浸出液)
				7	<0.0005 (浸出液)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
	1	10 ^{EC}	1	10	<0.0005 (浸出液)
				14	<0.0005 (浸出液)
				21	<0.0005 (浸出液)
				3	<0.0005 (浸出液)
				5	<0.0005 (浸出液)
				7	<0.0005 (浸出液)
				10	<0.0005 (浸出液)
				14	<0.0005 (浸出液)
				21	<0.0005 (浸出液)
	1	10 ^{EC}	1	3	<0.0005 (浸出液)
				5	<0.0005 (浸出液)
				7	<0.0005 (浸出液)
				10	<0.0005 (浸出液)
				14	<0.0005 (浸出液)
				21	<0.0005 (浸出液)
	1	10 ^{EC}	1	3	<0.0005 (浸出液)
				5	<0.0005 (浸出液)
				7	<0.0005 (浸出液)
10				<0.0005 (浸出液)	
14				<0.0005 (浸出液)	
21				<0.0005 (浸出液)	
茶 (1988年)	1	3.12 ^{EC}	1	3	<0.05 (浸出液)
				5	<0.05 (浸出液)
	1	6.3 ^{EC}	1	3	<0.05 (浸出液)
				5	<0.05 (浸出液)
茶 (1979年)	1	6.6 ^{EC}	1	3	3.0 (葉)
				5	1.1 (葉)
				10	0.75 (葉)
				15	0.65 (葉)
				3	0.0005 (浸出液)
				5	0.0006 (浸出液)
				10	<0.0005 (浸出液)
				15	<0.0005 (浸出液)
茶 (1979年)	1	10 ^{EC}	1	3	1.6 (葉)
				5	1.4 (葉)
				10	1.5 (葉)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
				15	0.85 (葉)
				3	0.0005 (浸出液)
				5	0.0009 (浸出液)
				10	<0.0005 (浸出液)
				15	<0.0005 (浸出液)
				3	3.2 (葉)
	1	13.3 ^{EC}	1	5	2.5 (葉)
				10	1.9 (葉)
				15	1.2 (葉)
				3	0.0013 (浸出液)
				5	0.0009 (浸出液)
				10	<0.0005 (浸出液)
				15	<0.0005 (浸出液)
				1	20 ^{EC}
	5	3.4 (葉)			
	10	2.4 (葉)			
	15	1.5 (葉)			
	3	0.001 (浸出液)			
	5	0.0008 (浸出液)			
	10	<0.0005 (浸出液)			
	15	<0.0005 (浸出液)			
コーヒー (1977年)	1	6.3 ^{EC}	1	1	<0.005 (未熟種子)
				15	<0.005 (未熟種子)
				28	<0.005 (未熟種子)
	1	13 ^{EC}	1	1	<0.005 (未熟種子)
				15	<0.005 (未熟種子)
				28	<0.005 (未熟種子)
	1	6.3 ^{EC}	2	1	<0.005 (未熟種子)
	1	13 ^{EC}	2	1	0.02 (未熟種子)
1	10 ^{EC}	2	46	<0.005 (成熟種子)	
1	13 ^{EC}	2	198	<0.005 (未熟種子)	
1	19 ^{EC}	2	198	<0.005 (未熟種子)	
コーヒー (1978年)	1	19 ^{EC}	2	178	<0.005 (未熟種子)
カカオ (1977年)	1	6.3 ^{EC}	8	38	0.006 (新鮮種子)
		18.8 ^{EC}	8	38	0.007 (新鮮種子)

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
		18.8 ^{EC}	8	38	0.025 (新鮮種子)
カカオ (1978年)	1	18.8 ^{EC}	3	72	<0.005 (新鮮種子)
アルファルファ (1979年)	1	10 ^{EC}	1	1	0.25
				3	0.25
				8	0.23
				15	0.09
				23	<0.01
アルファルファ (1978年)	1	12.5 ^{EC}	2	2	1.5
				5	1.0
				7	0.45
				14	0.11
	1	12.5 ^{EC}	2	2	1.6
				5	0.75
				7	0.48
				14	0.10
アルファルファ (1979年)	1	12.5 ^{EC}	2	8	1.0
				15	0.16
				22	0.1
	1	12.5 ^{EC}	2	7	0.25
				14	0.07
				21	0.03
スズメノチャヒキ (1979年)	1	7.5 ^{EC}	3	1	0.86
				3	0.60
				7	0.85
				14	0.24
				21	0.35
スズメノチャヒキ (1983年)	1	15 ^{EC}	3	1	2.7
				3	1.3
				7	1.9
				14	1.2
				21	1.1
ヒメカモジグサ (1983年)	1	7.5 ^{EC}	3	1	1.5
				3	1.0
				7	0.76

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
	1	15 ^{EC}	3	14	0.42
				21	0.41
				1	2.9
				3	2.3
				7	2.4
				14	1.9
				21	1.0
ライグラス 及びクローバー (1978年)	1	5 ^{EC}	1	1	0.42
				2	0.4
				4	0.2
				6	0.13
	1	10 ^{EC}	1	1	1.1
				2	0.8
				4	0.67
				6	0.46
	1	15 ^{EC}	1	10	0.07
				1	1.2
				2	1.3
				4	0.7
1	5 ^{EC}	1	6	0.5	
			28	<0.01	
			214	<0.01	
			28	<0.01	
			230	<0.01	
			28	<0.01	
1	5 ^{EC}	1	245	<0.01	
			29	<0.01	
			58	<0.01	
			263	<0.01	
			27	0.07	
			188	0.01	
1	5 ^{EC}	1	30	0.07	
			185	0.01	
			208	<0.01	
			210	<0.01	
1	14 ^{EC}	1	14	0.06	
			28	0.01	
			53	<0.01	

作物名 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値*(mg/kg)
					最高値(mg/kg)
	1	15 ^{EC}	1	21	0.02
				28	0.02
				54	0.02
	1	18 ^{EC}	1	15	0.02
				28	<0.01
				34	<0.01
	1	14 ^{EC}	1	14	0.08
				28	<0.01
				72	<0.01
えんどうまめ (飼料用) (1992年)	1	6.25 ^{EC}	1	48	<0.005 (種子)
	1	6.25 ^{EC}	1	58	0.011 (種子)
	1	6.25 ^{EC}	1	51	<0.005 (種子)

・ EC : 乳剤、EW : 水中油型エマルジョン剤、EG : 乳化性粒剤、DP : 散粉性粉末剤、SC : フロアブル剤、WG : 顆粒水和剤

・ 定量限界未満の場合は<を付して示した。

* : 一部の結果の括弧内に分析部位を記載した。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件(平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示 499 号)
- 2 食品健康影響評価について（平成 25 年 8 月 19 日付け厚生労働省発食安 0819 第 21 号）
- 3 平成 14 年度有害物質等の分析法開発および移行調査報告（カビ毒及び農薬の畜産物への移行残留調査）：（社）日本科学飼料協会、2003 年
- 4 JMPR①：“Deltamethrin”, Pesticide residues in food -2002 evaluations. Part I.-Residues Volume 1 (2002)
- 5 JMPR②：“Deltamethrin”, Pesticide residues in food-2000 on Inchem(2000)
- 6 EFSA : Deltamethrin : The EFSA Journal, 921, (2009)
- 7 US EPA : Deltamethrin and Tralomethrin : Federal Register、vol.62、No.186(1997)
- 8 食品健康影響評価について（平成 25 年 8 月 7 日付け 25 消安第 2435 号）
- 9 JECFA：“Deltamethrin”, Residue of some veterinary drugs in foods and animals(2003)
- 10 EMEA：“Deltamethrin”, Committee for medical products for veterinary use, summary report(1)(1999)
- 11 EMEA：“Deltamethrin”, Committee for medical products for veterinary use, summary report(3)(2001)
- 12 EMEA：“Deltamethrin”, Committee for medical products for veterinary use, summary report(4)(2004)
- 13 食品安全委員会農薬専門調査会：農薬評価書デルタメトリン及びトラロメトリン 第二部 トラロメトリン
- 14 JECFA: “Deltamethrin” The FAO Food and Nutrition Paper 41/12, Residues of Some Veterinary Drugs in Animals and Foods. 2000.
- 15 ブラッド獣医学辞典 文永堂出版（1998）
- 16 JECFA: “Deltamethrin” Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Fifty-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No.893, 2000.
- 17 EMEA: “Deltamethrin (Extention to fin fish)” Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (4), 2001.

第二部

農薬評価書

トラロメトリン

2015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.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット①.....	9
(2) ラット②.....	12
(3) ラット③.....	14
(4) ラット④.....	15
(5) ラット⑤.....	18
2. 植物体内運命試験.....	18
(1) わた.....	18
(2) トマト.....	20
(3) キャベツ.....	21
3. 土壌中運命試験.....	21
(1) 好気的土壌中運命試験.....	21
(2) 土壌吸着試験.....	24
4. 水中運命試験.....	24
(1) 加水分解試験.....	24
(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）.....	25
(3) 水中光分解試験（滅菌自然水）.....	26
5. 土壌残留試験.....	27
6. 作物残留試験.....	28
7. 一般薬理試験.....	28
8. 急性毒性試験.....	30

(1) 急性毒性試験（原体）	30
(2) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）	32
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	32
10. 亜急性毒性試験	32
(1) 13週間亜急性毒性試験（ラット）①	32
(2) 13週間亜急性毒性試験（ラット）②	32
(3) 13週間亜急性毒性試験（イヌ）	33
(4) 13週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) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	34
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	35
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）	35
12. 生殖発生毒性試験	36
(1) 2世代繁殖試験	36
(2) ラットの周産期及び授乳期投与試験	36
(3) 発生毒性試験（ラット）①	37
(4) 発生毒性試験（ラット）②	37
(5) 発生毒性試験（ウサギ）①	37
(6) 発生毒性試験（ウサギ）②	38
13. 遺伝毒性試験	38
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	48
・参照	58

＜審議の経緯＞

1987年	4月	13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	3月	29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：なばな及びぶどう）
2013年	8月	7日	農林水産大臣から飼料中の残留基準値設定に係る食品健康影響評価について要請（25消安第2435号）
2013年	8月	8日	関係書類の接受（参照5）
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21号）
2013年	8月	20日	関係書類の接受（参照2～4）
2013年	8月	26日	第486回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年	8月	18日	第37回農薬専門調査会評価第四部会
2014年	9月	18日	第38回農薬専門調査会評価第四部会
2014年	10月	8日	第114回農薬専門調査会幹事会
2014年	11月	18日	第538回食品安全委員会（報告）
2014年	11月	19日	から12月18日まで 国民からの意見・情報の募集
2015年	1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
2015年	1月	13日	第544回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣及び農林水産大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012年7月1日から）

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

＜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

(2014年4月1日から)

・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

要 約

ピレスロイド系殺虫剤である「トラロメトリン」(CAS No.66841-25-6)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(わた、トマト等)、作物残留、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(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、トラロメトリン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、皮膚(皮膚炎)及び神経系(痙攣等)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をトラロメトリン及び代謝物C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/発がん性併合試験及びマウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.75 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0.0075 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、トラロメトリ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ついては適切なエンドポイントがないため、急性参照用量(ARfD)を設定することは困難であると判断した。

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：トラロメトリン

英名：tralomethrin (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(S)- α -シアノ-3-フェノキシベンジル=(1R,3S)-2,2-ジメチル
-3-[(RS)-1,2,2,2-テトラブロモエチル]シクロプロパンカルボキシラート

英名：(S)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (1R,3S)-2,2-dimethyl
-3-[(RS)-1,2,2,2-tetrabromoethyl]cyclopropanecarboxylate

CAS (No.66841-25-6)

和名：(S)- α -シアノ-3-フェノキシベンジル-(1R,3S)-2,2-ジメチル
-3-(1,2,2,2-テトラブロモエチル)シクロプロパンカルボキシラート

英名：(S)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (1R,3S)-2,2-dimethyl
-3-(1,2,2,2-tetrabromoethyl)cyclopropanecarboxylate

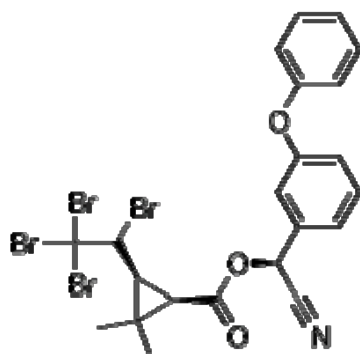
4. 分子式

C₂₂H₁₉Br₄NO₃

5. 分子量

665.0

6. 構造式



7. 開発の経緯

トラロメトリンは、ルセル・ユクラフ社により開発されたピレスロイド系の殺虫剤であり、神経膜のイオン透過性を阻害し、殺虫効果を示すと考えられている。

国内では1987年に初回農薬登録された。海外では米国において初めて登録され、様々な国において登録されたが、現在では日本以外で登録されている国はない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。また、飼料中の暫定基準が設定されている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：なばな及びぶどう）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2012年）及び米国資料（1997年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2、3）

各種運命試験 [II.1~4] は、表 1 に示された標識体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）からトラロメトリン又はデルタメトリンに換算した値（mg/kg 又はµg/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 に示されている。なお、本評価書において、デルタメトリンの立体異性体の区別をせず、複数の異性体が含まれる場合には「総デルタメトリン」と表記した。

表 1 標識体の略称及び標識位置

略称	標識位置
[¹⁴ C-gem]トラロメトリン	シクロプロパン基の gem-ジメチル基の炭素を標識したもの
[¹⁴ C-met]トラロメトリン	メチン基（ベンジル位）の炭素を標識したもの
[¹⁴ C-cyn]トラロメトリン	シアノ基の炭素を標識したもの
[¹⁴ C-ben]トラロメトリン	ベンジル基のベンゼン環の炭素を均一に標識したもの
[¹⁴ C-gem]デルタメトリン	デルタメトリンのシクロプロパン基の gem-ジメチル基の炭素を標識したもの
[¹⁴ C-met]デルタメトリン	デルタメトリンのメチン基（ベンジル位）の炭素を標識したもの
[¹⁴ C-cyn]デルタメトリン	デルタメトリンのシアノ基の炭素を標識したもの

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット（雄、匹数不明）に [¹⁴C-gem]トラロメトリンを 0.30 mg/kg 体重、 [¹⁴C-met]トラロメトリンを 0.32 mg/kg 体重、 [¹⁴C-cyn]トラロメトリンを 0.32 mg/kg 体重、 [¹⁴C-gem]デルタメトリンを 0.29 mg/kg 体重、 [¹⁴C-met]デルタメトリンを 0.32 mg/kg 体重又は [¹⁴C-cyn]デルタメトリンを 0.49 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。（参照 2）

① 分布

投与 7 日後の主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

[¹⁴C-gem]トラロメトリン及び [¹⁴C-met]トラロメトリン投与群では、投与 7 日後の臓器及び組織中の残留放射能濃度は [¹⁴C-cyn]トラロメトリン投与群に比べて低かった。また、脂肪に多く分布した。 [¹⁴C-cyn]トラロメトリン投与群では、血液、体毛、皮膚及び胃で残留放射能濃度が高かった。

[¹⁴C-gem]デルタメトリン及び [¹⁴C-met]デルタメトリン投与群においても、トラロメトリンと同様に脂肪に多く分布した。 [¹⁴C-cyn]デルタメトリン投与群では、皮膚+体毛、肺、血液及び胃で残留放射能が高かった。

表 2 主要臓器及び組織中の残留放射能 (µg/g)

標識体	7日後
[¹⁴ C-gem] トラロメトリン	脂肪(0.024)、体毛(0.0039)、肝臓(0.0030)、皮膚+体毛(0.0029)、小腸(0.0021)、血液(0.0018)、大腸(0.0013)、肺(0.0012)、胃(0.0012)、腎臓(0.0010)
[¹⁴ C-met] トラロメトリン	脂肪(0.030)、皮膚+体毛(0.0046)、大腸(0.0023)、体毛(0.0018)、肝臓(0.0016)、小腸(0.0015)、血液(0.0015)、腎臓(0.0012)、胃(0.0011)、精巣(0.0009)
[¹⁴ C-cyn] トラロメトリン	皮膚+体毛(0.304)、体毛(0.201)、胃(0.201)、血液(0.107)、肺(0.075)、腎臓(0.067)、肝臓(0.062)、小腸(0.058)、脂肪(0.049)、骨(0.048)
[¹⁴ C-gem] デルタメトリン	脂肪(0.025)、皮膚+体毛(0.0062)、肝臓(0.0037)、体毛(0.0026)、小腸(0.0021)、腎臓(0.0020)、筋肉(0.0020)、骨(0.0015)、大腸(0.0014)、血液(0.0013)
[¹⁴ C-met] デルタメトリン	脂肪(0.031)、皮膚+体毛(0.0047)、胃(0.0038)、血液(0.0022)、小腸(0.0018)、肝臓(0.0015)、体毛(0.0015)、精巣(0.0012)、大腸(0.0007)、脾臓(0.0007)
[¹⁴ C-cyn] デルタメトリン	皮膚+体毛(0.617)、肺(0.336)、血液(0.258)、胃(0.174)、体毛(0.170)、心臓(0.144)、脂肪(0.132)、脾臓(0.111)、腎臓(0.073)、肝臓(0.059)、骨(0.054)

② 代謝

尿及び糞中の主要代謝物は表 3 に示されている。

尿中において、未変化のトラロメトリンは認められなかった。¹⁴C-gem]トラロメトリン投与による主な代謝物は H 及びそのグルクロン酸抱合体の I で、ほかに代謝物 J、L 及び K が認められたが、いずれも 6.0%TAR 以下であった。¹⁴C-met]トラロメトリン投与による主な代謝物は、S の硫酸抱合体である U であった。ほかに代謝物 P、O、R、N、S、W、Q 及び T が認められたが、いずれも 5%TAR 未満であった。また、¹⁴C-cyn]トラロメトリン投与による代謝物 X が認められ、ほかに Y が認められた。

糞中において、未変化のトラロメトリンは認められなかった。糞中の主要代謝物は C (デルタメトリン) で、ほかに代謝物 D、E、F、H、K 及び S が認められた。代謝物 C の水酸化体は尿中に認められなかったことから、代謝物 D、E 及び F は体内で生成した後胆汁排泄されたか、又は腸内細菌により生成された可能性が考えられた。抱合体以外の尿中代謝物は全て糞中でも認められたが、その量は 2%TAR 以下であった。

デルタメトリンの尿及び糞中代謝物はトラロメトリンと同様であった。

表 3 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	試料	トラロメトリン	デルタメトリン	代謝物
[¹⁴ C-gem]	尿	0.0	0.0	I(32.8)、H(13.8)、J(6.0)、L(2.6)、K(2.2)

トラロ メトリン	糞	0.0	22.6	D(2.1)、F(1.3)、E(1.2)、H(1.2)、K(1.2)
[¹⁴ C-met] トラロ メトリン	尿	0.0	0.0	U(24.3)、P(4.7)、O(4.3)、R(2.5)、N(2.2)、S(1.0)、 W(1.0)、Q(0.8)、T(0.7)
	糞	0.0	34.4	D(3.1)、E(1.6)、S(1.4)、N(0.7)、P(0.6)、F(0.5)
[¹⁴ C-cyn] トラロ メトリン	尿	0.0	0.0	X(11.3)、Y(1.2)
	糞	0.0	23.5	D(3.1)、E(0.6)、F(0.3)
[¹⁴ C-gem] デルタ メトリン	尿	—	0.0	H(32.3)、I(18.3)、K(2.4)、J(2.3)、L(2.1)
	糞	—	15.9	E(4.3)、K(2.4)、H(1.6)、D(1.4)、F(0.7)
[¹⁴ C-met] デルタ メトリン	尿	—	0.0	U(47.5)、T(5.7)、O(4.1)、P(3.9)、R(1.7)、S(0.9)、 Q(<0.1)
	糞	—	16.5	D(6.2)、F(1.3)、S(1.9)、P(1.0)
[¹⁴ C-cyn] デルタ メトリン	尿	—	0.0	X(15.3)、Y(7.8)
	糞	—	4.8	D(2.4)、E(0.4)、F(0.1)

—：測定せず

ラットにおけるトラロメトリンの主要な代謝経路は、脱臭素による代謝物 C の生成に続くエステルの開裂であり、エステルの開裂後、シクロプロパン基を有する代謝物はグルクロン酸抱合を受け I を生成し、フェニルベンジル基を有する代謝物は、シアノ基の開裂及びアルデヒドの酸化による P の生成と P の水酸化による S の生成に続く硫酸抱合により U が生成すると考えられた。また、開裂したシアノ基は硫化され X が生成されると考えられた。

③ 排泄

尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

[¹⁴C-gem]トラロメトリン及び[¹⁴C-met]トラロメトリン投与群においては、投与後 24 時間以内に 70～80% TAR が排泄され、7 日後にはほぼ全ての投与放射能が排泄された。トラロメトリンは標識位置によって排泄様式が異なり、[¹⁴C-gem]トラロメトリンは主に尿中、[¹⁴C-met]トラロメトリン及び[¹⁴C-cyn]トラロメトリンは主に糞中に排泄された。[¹⁴C-cyn]トラロメトリンは、投与 7 日後においても全動物体に 22% TAR が残留した。いずれの投与群においても呼気中に放射能はほとんど認められなかった。

[¹⁴C-gem] デルタメトリン及び[¹⁴C-met]デルタメトリン投与群においては、投与後 3 日以内に 70～80% TAR が排泄され、7 日後にはほぼ全ての投与放射能が

排泄された。デルタメトリンは標識位置によって排泄様式が異なり、¹⁴C-gem]デルタメトリン及び¹⁴C-met]デルタメトリンは主に尿中に排泄された。¹⁴C-cyn]トラロメトリンは、投与7日後においても全動物体に55%TARが残留した。いずれの投与群においても、呼気中に放射能はほとんど認められなかった。

表4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	期間	トラロメトリン			デルタメトリン		
		[¹⁴ C-gem]	[¹⁴ C-met]	[¹⁴ C-cyn]	[¹⁴ C-gem]	[¹⁴ C-met]	[¹⁴ C-cyn]
尿	0～1日	45.8	34.2	4.2	46.3	49.0	3.9
	0～7日	59.7	42.6	12.5	60.8	65.2	23.1
糞	0～1日	27.6	44.0	27.5*	27.5	28.0*	2.5
	0～7日#	32.0	56.0	65.4	38.2	32.1	21.8
全動物体	7日後	1.1	1.4	22.0	1.0	2.2	55.0
¹⁴ CO ₂	0～2日	—	—	0.1	—	—	0.1

*：0～3日の合量、—：測定せず

#：抽出性及び非抽出性放射能の合計値を示す。

全動物体：臓器等を含めた全体のことを指す。

(2) ラット②

SDラット（経口投与群：雌雄各5匹、静脈投与群（トラロメトリンのみ）：雄7～8匹）に¹⁴C-gem]トラロメトリン、¹⁴C-met]トラロメトリン、¹⁴C-cyn]トラロメトリンを約0.3 mg/kg体重の用量で単回強制経口若しくは静脈内投与又は¹⁴C-gem]デルタメトリンを約0.3 mg/kg体重の用量で単回強制経口投与し、尿及び糞並びに臓器及び組織を4日後に採取して動物体内運命試験が実施された。（参照2）

① 吸収

a. 血中濃度推移

血中薬物動態学的パラメータは表5に示されている。

¹⁴C-cyn]トラロメトリンの吸収に遅延が認められたが、消化管内及びラット体内でシアノ基の開裂が起こり、¹⁴Cの挙動が化合物本体の挙動と異なるためと考えられた。

表5 血中薬物動態学的パラメータ

投与経路	標識体	性別	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC(hr・µg/mL)
経口投与	[¹⁴ C-gem]トラロメトリン	雄	0.084	4	6.95	1.18*
		雌	0.075	4	5.50	0.908*
	[¹⁴ C-met]トラロメトリン	雄	0.202	4	3.72	1.55*
		雌	0.250	6	3.64	2.39*

	[¹⁴ C-cyn]トラロメトリン	雄	0.099	9~12	57.0	8.54**
		雌	0.162	24	57.0	13.3**
	[¹⁴ C-gem]デルタメトリン	雄	0.130	4	5.78	1.39*
		雌	0.115	6	5.25	1.36*
静脈内投与	[¹⁴ C-gem]トラロメトリン	雄	0.515	0.5	1.14	1.59*
	[¹⁴ C-met]トラロメトリン	雄	0.415	0.5	2.92	1.86*
	[¹⁴ C-cyn]トラロメトリン	雄	0.397	4	29.4	24.2**

* : AUC₉₆、** : AUC₁₆₈

b. 吸収率

[1. (2)②]の雄ラットの経口投与及び静脈内投与後 96 時間の尿中排泄率の比から、トラロメトリンの吸収率は少なくとも 50.9%と算出された。また、[1. (2)②]の雌雄ラットの経口投与後の尿中排泄量及び臓器/組織中の残留放射能からデルタメトリンの吸収率は少なくとも 57.2%と算出された。

② 排泄

投与後 96 時間における尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

経口投与において、[¹⁴C-cyn]トラロメトリンの排泄は他の標識体よりも糞中排泄率が高く、と殺時の臓器/組織中残留量も他の標識体より多かった。

一方、[¹⁴C-gem]デルタメトリンは、主に尿中に排泄された。

静脈内投与において、放射能は主に尿中に排泄されたが、糞中排泄も認められたことから、胆汁中への排泄も考えられた。[¹⁴C-cyn]トラロメトリン投与群では、168 時間後においても 47.0%TAR が臓器/組織中に残留した。

表 6 投与後 96 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与経路	試料	性別	トラロメトリン			デルタメトリン
			[¹⁴ C-gem]	[¹⁴ C-met]	[¹⁴ C-cyn]*	[¹⁴ C-gem]
経口投与	尿	雄	43.9	46.0	14.6	60.8
		雌	46.8	56.0	22.4	55.5
	糞	雄	54.7	52.4	71.7	37.7
		雌	51.4	41.3	60.0	42.8
	臓器/組織	雄	1.4	1.6	13.7	1.5
		雌	1.8	2.7	17.6	1.7
静脈内投与	尿	雄	69.1	75.7	28.7	/
	糞	雄	26.9	19.2	24.3	/
	臓器/組織	雄	4.0	5.1	47.0	/

* : 尿、糞及び臓器/組織の採取期間は 168 時間。 / : 該当なし

(3) ラット③

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に $[^{14}\text{C}\text{-gem}]$ トラロメトリンを 5.7 mg/kg 体重の用量で強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。尿及び糞は 4 日間採取し、投与開始 4 日後にと殺し、臓器及び組織が採取された。（参照 2）

① 血中濃度推移

血中薬物動態学的パラメータは表 7 に示されている。

表 7 血中薬物動態学的パラメータ

投与量	5.7 mg/kg 体重/日	
	雄	雌
C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.927	1.05
T_{\max} (hr)	5	6
$T_{1/2}$ (hr)	6.86	5.54

② 分布

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 8 に示されている。
残留放射能の多くは脂肪に認められた。

表 8 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	4 日後
		5.7
	雄	脂肪(0.612)、体毛(0.162)、肝臓(0.0582)、カーカス ¹ (0.0528)、皮膚(0.0415)、大腿筋(0.0203)、腎臓(0.0176)、肺(0.0129)、血液(0.0079)
	雌	体毛(0.602)、脂肪(0.499)、カーカス(0.105)、卵巣(0.0886)、皮膚(0.0579)、肝臓(0.0339)、子宮(0.0259)、大腿筋(0.0225)、腎臓(0.0205)、肺(0.0148)、大腿骨(0.0131)、血液(0.0114)

注) 雌雄とも体毛で高い放射能が認められたが、投与時又は排泄物等による汚染によるものと考えられた。

③ 代謝

尿及び糞中の主要代謝物は表 9 に示されている。

未変化のトラロメトリンは糞中に 0.51~1.09%TRR 認められた。

尿中の主要代謝物は I (23.0~31.2%TRR) で、ほかに代謝物 C、H、J が認められた。

糞中の主要代謝物は代謝物 C (38.6~45.9%TRR) で、ほかに代謝物 D、E、H 及び I が認められた。

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 9 尿及び糞中の主要代謝物 (%TRR)

試料	性別	トラロメトリン	代謝物
尿	雄	ND	I(23.0)、H(6.87)、J(0.17)、C(0.06)
	雌	ND	I(31.2)、H(8.00)、C(0.91)、J(0.13)
糞	雄	0.51	C(45.9)、H(3.36)、D(1.97)、I(0.59)、E(0.17)
	雌	1.09	C(38.6)、H(3.03)、D(0.73)、I(0.37)、E(0.11)

ND：検出されず

④ 排泄

投与 2 日までに、投与放射能の大部分が排泄され、動物体内の残留放射能は約 2% TAR であった。雄では主に糞中に排泄された。

(4) ラット④

SD ラット（一群雄 12 匹）に¹⁴C-gem]トラロメトリン、¹⁴C-met]トラロメトリン又は¹⁴C-cyn]トラロメトリンをそれぞれ 0.3 mg/kg 体重の用量で強制単回経口投与して、分布及び代謝物同定・定量試験が実施された。¹⁴C-gem]トラロメトリン及び¹⁴C-met]トラロメトリン投与群では、投与 4、9、24 及び 48 時間後、¹⁴C-cyn]トラロメトリン投与群では投与 9、24、72 及び 120 時間後にそれぞれ 3 匹ずつと殺し、臓器及び組織を採取した。代謝物の同定・定量は放射能濃度の高い血液、肝臓、脂肪及び皮膚について実施された。（参照 2）

① 分布

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 10 に示されている。

¹⁴C-gem]トラロメトリン及び¹⁴C-met]トラロメトリン投与群における脂肪中の半減期は 23.9～53.4 時間で、ほかの臓器が数時間であることに比べ長かった。

¹⁴C-cyn]トラロメトリン投与群においては、脂肪を除く全ての臓器及び組織で、ほかの標識体に比べ半減期が長かったが、投与後の比較的早い時期にシアノ基の脱離があり、¹⁴C がほかの標識体とは異なる挙動を取るためと考えられた。

表 10 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	4 時間	24 時間	48 時間
¹⁴ C-gem] トラロメトリン	肝臓(0.254)、脂肪(0.229)、腎臓(0.192)、血液(0.190)、心臓(0.109)、肺(0.106)、皮膚+体毛(0.072)、カーカス	脂肪(0.152)、皮膚+体毛(0.018)、肝臓(0.016)、腎臓(0.014)、カーカス(0.013)、血液(0.0088)、精巢	脂肪(0.135)、皮膚+体毛(0.014)、肝臓(0.0097)、カーカス(0.0092)、腎臓(0.0054)、大腿筋(0.0033)、

	(0.069) 、大腿筋(0.058)	(0.0075)、大腿筋(0.0067)、肺(0.0055)	肺(0.0030) 、脳 (0.0025)、精巢 (0.0024) 、体毛(0.0024)、血液(0.0023)
[¹⁴ C-met] トラロメトリン	肝臓(0.383)、血液(0.381)、腎臓(0.282)、脂肪(0.224)、肺(0.172)、心臓(0.169)、カーカス(0.118)、皮膚+体毛(0.100)、大腿骨(0.086)	脂肪(0.126)、皮膚+体毛(0.021)、カーカス(0.017)、肝臓(0.010)、腎臓(0.010)、肺(0.0051)、血液(0.0046)、大腿筋(0.0045)、体毛(0.0042)	脂肪(0.095)、カーカス(0.011)、皮膚+体毛(0.0096)、肝臓(0.0051)、腎臓(0.0040)、体毛(0.0030)、肺(0.0019)、血液(0.0013)、心臓(0.0012)、大腿筋(0.0012)
[¹⁴ C-cyn] トラロメトリン	9 時間 皮膚+体毛(0.233)、脂肪(0.163)、血液(0.141)、肺(0.121)、腎臓(0.099)、肝臓(0.090)、カーカス(0.081)、大腿骨(0.071)、脾臓(0.061)	72 時間 体毛(0.644)、皮膚+体毛(0.204)、血液(0.052)、脂肪(0.051)、カーカス(0.049)、肺(0.033)、腎臓(0.030)、肝臓(0.026)、大腿骨(0.024)	120 時間 体毛(1.41)、皮膚+体毛(0.123)、カーカス(0.043)、血液(0.034)、脂肪(0.024)、肺(0.022)、腎臓(0.021)、肝臓(0.017)、大腿骨(0.016)

② 代謝

血液、肝臓、脂肪及び皮膚中の代謝物は表 11 に示されている。

[¹⁴C-gem]トラロメトリン及び[¹⁴C-met]トラロメトリン投与群では、主要代謝物は脱臭素体である代謝物 C 並びにエステルの開裂により生成した代謝物 H 及び P であった。代謝物 H は肝臓中でグルクロン酸抱合化され代謝物 I に、代謝物 P は水酸化により代謝物 S に代謝された。

[¹⁴C-cyn]トラロメトリン投与群における脂肪及び皮膚の主要代謝物は、他の標識体投与群同様に代謝物 C であった。一方、血液及び肝臓中の主要代謝物は代謝物 X であり、投与 9 時間後に未変化のトラロメトリン及び代謝物 C が認められないことから、体内に吸収されたトラロメトリンが比較的短時間で脱シアノ化されていると考えられた。

表 11 血液、肝臓、脂肪及び皮膚中の代謝物 (µg/g)

標識体	試料	採取時間	トラロメトリン	代謝物
[¹⁴ C-gem] トラロメトリン	血液	4	0.0014	H(0.0919)、C(0.0642)、I(0.0107)、J(0.0009)、D(0.0007)、E(0.0005)、G(0.0001)
		9	0.0004	H(0.0249)、I(0.0048)、C(0.0029)、J(0.0005)、E(0.0001)、G(0.0001)
	肝臓	4	0.0011	I(0.0436)、H(0.0406)、C(0.0374)、J(0.0017)、D(0.0017)、G(0.0015)、E(0.0002)
		9	0.0017	I(0.0107)、H(0.0036)、C(0.0018)、J(0.0005)、E(0.0001)、G(0.0001)
	脂肪	4	0.0014	C(0.174)、H(0.0149)、D(0.0046)、I(0.0012)、E(0.0005)、J(0.0002)
		9	0.0019	C(0.115)、H(0.0034)、D(0.0017)、E(0.0012)、G(0.0002)、J(0.0001)

		24	0.0012	C(0.130)、H(0.0010)、J(0.0004)、G(0.0003)、I(0.0003)、E(0.0002)、D(0.0002)	
		48	0.0017	C(0.117)、H(0.0003)、I(0.0003)、D(0.0003)、J(0.0002)、E(0.0002)、G(0.0001)	
	皮膚	4	0.0006	C(0.0311)、H(0.0175)、I(0.0072)、G(0.0006)、D(0.0005)、J(0.0004)、E(0.0003)	
		9	0.0010	C(0.0271)、H(0.0045)、I(0.0005)、D(0.0004)、G(0.0001)	
		24	0.0002	C(0.0120)、H(0.0010)、I(0.0001)	
[¹⁴ C-met] トラロ メトリン	血液	4	0.0013	P(0.168)、S(0.0517)、C(0.0454)、R(0.0154)、V(0.0041)、G(0.0031)、N(0.0018)、U(0.0014)、E(0.0005)、D(0.0003)	
		9	0.0007	P(0.0229)、S(0.0077)、C(0.0021)、R(0.0012)、V(0.0008)、U(0.0007)、E(0.0002)、N(0.0002)	
	肝臓	4	0.0032	P(0.0928)、S(0.0549)、C(0.0271)、U(0.0146)、R(0.0105)、V(0.0037)、G(0.0034)、N(0.0027)、E(0.0017)、D(0.0012)	
		9	ND	S(0.0134)、P(0.0097)、U(0.0028)、C(0.0017)、R(0.0012)、V(0.0005)、N(0.0003)、E(0.0002)、D(0.0002)、G(0.0001)	
	脂肪	4	0.0024	C(0.140)、P(0.0284)、E(0.0011)、D(0.0010)、N(0.0009)、R(0.0008)、U(0.0005)、S(0.0003)、G(0.0001)	
		9	0.0021	C(0.139)、D(0.0025)、P(0.0025)、E(0.0011)、N(0.0002)、R(0.0001)	
		24	0.0023	C(0.0900)、E(0.0007)、R(0.0007)、D(0.0006)、V(0.0004)、U(0.0003)、P(0.0002)	
		48	0.0024	C(0.0645)、E(0.0003)、R(0.0003)、D(0.0002)、U(0.0001)	
	皮膚	4	0.0009	P(0.0436)、C(0.0215)、S(0.0146)、N(0.0013)、U(0.0010)、R(0.0005)、E(0.0004)、D(0.0004)、V(0.0003)	
		9	0.0013	C(0.0270)、P(0.0048)、S(0.0032)、U(0.0006)、N(0.0004)、E(0.0003)、R(0.0003)、V(0.0003)、D(0.0002)	
		24	0.0003	C(0.0145)、P(0.0007)、N(0.0002)、U(0.0001)、V(0.0001)	
	[¹⁴ C-cyn] トラロ メトリン	血液	9	ND	X(0.0888)、Y(0.0041)
			24	ND	X(0.0804)
			72	ND	X(0.0373)、Y(0.0018)
			120	ND	X(0.0107)、Y(0.0026)
肝臓		9	ND	X(0.0674)	
		24	ND	X(0.0376)、Y(0.0006)	
		72	ND	X(0.0188)	
		120	ND	X(0.0109)	
脂肪		9	0.0052	C(0.0841)、X(0.0026)、G(0.0023)、E(0.0007)	
		24	0.0013	C(0.0094)、X(0.0007)、G(0.0005)	

		72	0.0007	C(0.0155)、X(0.0054)、G(0.0010)、Y(0.0007)、D(0.0002)
	皮膚	9	0.0085	C(0.0992)、E(0.0048)、D(0.0014)、X(0.0007)、Y(0.0006)
		24	0.0111	C(0.0678)、E(0.0042)、X(0.0014)、Y(0.0010)
		72	0.0029	C(0.0136)、G(0.0051)、E(0.0049)、X(0.0039)、D(0.0016)
		120	0.0011	C(0.0089)、E(0.0085)、G(0.0016)、D(0.0012)

ND：検出されず

(5) ラット⑤

SD ラット（トラロメトリン投与群：一群雄 9 匹、デルタメトリン投与群：一群雄 18 匹）に ^{14}C -gem]トラロメトリン又は ^{14}C -gem]デルタメトリンを 0.3 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、トラロメトリン及びデルタメトリンの血液中濃度推移が検討された。トラロメトリン投与群は投与 2、6 及び 12 時間、デルタメトリン投与群は投与 1.5、4、6、9、12 及び 24 時間後に各 3 匹がと殺され採血された。

^{14}C -gem]トラロメトリン投与群において、トラロメトリンの吸収は速やかであり、 T_{\max} は 2 時間以内と考えられた。投与 2 時間後にトラロメトリンの 30 倍以上のデルタメトリン（代謝物 C）が認められたことから、トラロメトリンは体内で速やかに脱臭素化され、代謝物 C となり、さらに代謝分解されていると考えられた。投与 2 時間後の濃度から、血液中のトラロメトリン、代謝物 C 及び総放射能の半減期は、それぞれ 1.72、1.34 及び 5.09 時間であった。

^{14}C -gem]デルタメトリン投与群において、デルタメトリンの吸収はトラロメトリンと同様に速やかで、 T_{\max} は 4 時間であった。4 時間後における総放射能濃度は、デルタメトリンの 5 倍以上であり、投与されたデルタメトリンは吸収後速やかに代謝を受けていると考えられた。 T_{\max} の濃度から血液中のデルタメトリン及び総放射能の半減期は、それぞれ 1.03 及び 5.20 時間であった。（参照 2）

2. 植物体内運命試験

(1) わた

発芽 80 日後のわた（品種：Stoneville 213）に ^{14}C -met]トラロメトリン又は ^{14}C -gem]トラロメトリンを 198 μg /本の用量で 1 週間間隔で 10 回茎葉散布し、最終散布 0、4、10、19、24 及び 63 日後に葉、茎、根、莢、リント及び種子を採取して、植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 12、葉中の代謝物は表 13 に示されている。

根における放射能濃度は 0.01 mg/kg 未満であり、種子においても 0.005～0.026 mg/kg と低かった。

葉部について、葉の上部と下部に分けて放射能分布を検討した結果、上部の葉に比べて下部の葉に高い放射能が認められた。

[¹⁴C-met]トラロメトリン処理区においては、未変化のトラロメトリンは2.43～10.8%TRR認められ、主要代謝物は代謝物Cで最大39.3%TRR認められた。ほかに、代謝物B、CR、CT、G、M、N、P及びZが、それぞれ最大2.79、10.5、6.55、3.60、3.64、4.86、12.3及び0.71%TRR認められた。[¹⁴C-gem]トラロメトリン処理区においては、未変化のトラロメトリンは1.45～10.5%TRR認められ、主要代謝物は代謝物Cで最大35.7%TRRであった。ほかに代謝物B、CR、CT及びHが最大3.53、9.95、9.39及び19.2%TRR認められた。(参照2)

表12 各試料中の放射能分布 (mg/kg)

標識体	採取日	葉		莖	根	リント		莢	種子
		抽出物	残渣			抽出物	残渣		
[¹⁴ C-met] トラロメトリン	0	3.34	0.60	1.09	<0.01	0.84	0.05	4.08	0.010
	4	3.66	0.54	1.09	<0.01	0.56	0.05	2.17	0.009
	10	3.47	0.56	1.24	<0.01	0.45	0.08	3.21	0.007
	19	2.82	0.66	0.89	<0.01	0.56	0.07	4.65	0.006
	24	3.18	0.89	0.97	<0.01	0.33	0.03	4.14	0.012
	63	2.81	0.81	1.07	<0.01	0.20	0.02	3.72	0.005
[¹⁴ C-gem] トラロメトリン	0	3.58	0.77	1.37	<0.01	0.97	0.10	3.27	0.026
	4	4.73	0.56	1.24	<0.01	0.67	0.08	4.27	0.022
	10	3.30	0.52	1.02	<0.01	0.51	0.06	2.43	0.019
	19	4.28	0.88	1.03	<0.01	0.92	0.07	3.43	0.024
	24	2.76	0.64	1.11	<0.01	1.13	0.18	2.12	0.020
	63	2.88	0.95	1.11	<0.01	0.63	0.06	2.52	0.017

表13 葉中の代謝物 (%TRR)

標識体	採取部位	採取日 (日)	総残留 放射能 (mg/kg)	トラ ロメ トリン	C	CR	CT	B	H	M	P	N	Z	G
4	2.30	8.66	26.6	4.84	3.68	1.83		0.85	2.02	2.61	0.03	0.78		
10	1.95	6.18	23.9	1.08	6.55	2.79		1.36	9.13	2.97	—	ND		
19	1.55	2.43	17.4	4.71	5.17	2.37		2.34	4.40	3.55	—	ND		
24	1.60	4.59	19.0	3.87	5.55	2.35		3.64	4.78	4.13	0.25	3.60		
63	4.12	2.81	14.4	1.96	5.35	1.64		1.61	3.32	4.86	—	2.34		
下部	0	13.4	6.98	26.4	10.5	4.49	2.20		2.80	3.82	ND	ND	ND	
	4	4.86	5.53	19.4	7.76	4.51	1.09		1.65	7.06	3.17	—	ND	
	10	4.83	5.12	17.8	4.42	3.86	1.30		1.26	12.3	2.38	—	ND	
	19	3.86	3.24	18.4	4.23	4.21	1.47		2.58	3.79	3.19	—	0.53	
	24	4.41	3.55	16.2	4.11	4.85	1.38		3.19	3.10	3.40	—	3.07	
	63	4.12	2.81	14.4	1.96	5.35	1.64		1.61	3.32	4.86	—	2.34	

[¹⁴ C-gem] トラロ メトリン	上部	0	3.34	10.5	35.7	5.46	4.54	2.96	2.82	/	/	/	/	/
		4	3.77	4.41	24.7	5.95	6.05	3.53	9.51	/	/	/	/	/
		10	0.91	5.00	22.4	3.72	6.17	2.97	1.29	/	/	/	/	/
		19	2.14	4.91	20.1	3.35	6.00	3.37	10.3	/	/	/	/	/
		24	1.47	2.70	16.4	6.20	5.55	1.74	19.2	/	/	/	/	/
	下部	0	5.96	7.56	28.4	7.32	4.11	2.07	5.40	/	/	/	/	/
		4	5.07	5.74	20.3	9.95	5.84	2.09	6.03	/	/	/	/	/
		10	5.25	3.75	22.4	4.82	5.00	2.34	6.28	/	/	/	/	/
		19	6.22	3.55	21.7	3.11	4.15	2.98	11.2	/	/	/	/	/
		24	3.83	1.47	17.5	3.11	5.86	1.60	8.23	/	/	/	/	/
		63	4.66	1.45	17.8	4.61	9.39	3.29	12.6	/	/	/	/	/

—：測定せず /：該当なし
ND：検出されず

(2) トマト

同一株のトマト（品種：Rutgers）の未熟果実（5個）のうち1個の果実に [¹⁴C-gem]トラロメトリンを 27.2 μg/果実の用量で1個の果実に注入、3個の果実の表面に 34 μg/果実の用量で塗布して、残り1個の果実には溶媒のみを塗布した。検体を注入した果実は処理3日後、表面塗布した果実は処理7、14及び21日後（成熟期）に採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料を水洗浄後、トルエン/メタノール抽出し、濃縮した試料を、クロロホルム/酢酸エチル抽出した試料中の放射能分布は表14、クロロホルム/酢酸エチル抽出液中の代謝物は表15に示されている。

塗布処理区においては、未変化のトラロメトリンは最大 3.23%TRR 認められた。主要代謝物は代謝物 C で最大 50.5%TRR 認められたほか、代謝物 B、CR 及び CT が最大 4.7、3.95 及び 8.8%TRR 認められた。

果実注入処理区においても主要代謝物は代謝物 C で 40.4%TRR 認められた。ほか、代謝物 B、CR 及び CT が 0.4、4.1 及び 0.3%TRR 認められた。（参照2）

表14 各試料中の放射能分布（%TAR）

処理方法	試料	水洗浄液	クロロホルム/酢酸エチル抽出液	水相	残渣
表面塗布	7日後果実全体	0.6	88.2	6.4	9.4
	14日後果実全体	2.9	77.4	8.8	6.7
	21日後処理部分	/	51.5	11.3	8.4
	21日後非処理部分	/	0.07	0.03	0.0
注入	3日後果実全体	/	60.0	11.7	14.5

/：該当なし

表 15 クロロホルム/酢酸エチル抽出液中の代謝物 (%TRR)

処理法	試料	トラロメ トリン	C	CR	CT	B
表面塗布	7 日後	3.23	50.5	3.95	7.05	2.96
	14 日後	0.9	40.5	3.4	8.8	4.7
	21 日後	ND	26.9	2.7	7.7	1.6
注入	3 日後	13.7	40.4	4.1	0.3	0.4

ND：検出されず

(3) キャベツ

コンテナ栽培のキャベツ（品種：Purple Dome）に $[^{14}\text{C-ben}]$ トラロメトリン又は $[^{14}\text{C-gem}]$ トラロメトリンを 112 g ai/ha の用量で収穫 45 及び 30 日前の 2 回茎葉に散布し、1 回目散布の散布 4 時間及び 7 日後、2 回目散布の散布 15 及び 30 日後に処理部位及び処理後伸長部位に分けて採取され、植物体内運命試験が実施された。

処理された放射能の大部分は、処理部分にとどまり、処理後伸長した部分への移行は少なかった。

収穫時のキャベツ抽出液中において $[^{14}\text{C-ben}]$ トラロメトリン及び $[^{14}\text{C-gem}]$ トラロメトリン処理区の主要成分は未変化のトラロメトリンであり、それぞれ 50.1 及び 52.8% TAR、主要代謝物は C でそれぞれ 38.2 及び 36.6% TAR であった。そのほかの代謝物として、 $[^{14}\text{C-ben}]$ トラロメトリン処理区において、代謝物 CT が 5.18% TAR、代謝物 S、N 及び P が 0.05% TAR 以下、 $[^{14}\text{C-gem}]$ トラロメトリン処理区において、代謝物 CT が 3.30% TAR、代謝物 H が 0.04% TAR 認められた。

(参照 2)

植物体内におけるトラロメトリンの主要代謝経路として、脱臭素による代謝物 C（異性体含む）の生成、C のエステル結合の加水分解によるシクロプロパン環部分（H）及びフェニルベンジル部分（Z）への代謝、Z のさらなる脱シアノ化（M、N、P 及び S）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

3 種類の土壌（砂壤土、2 種類のシルト質壤土：米国）に $[^{14}\text{C-gem}]$ トラロメトリンを 27.5 g ai/ha（1 倍処理区）、 $[^{14}\text{C-met}]$ トラロメトリン又は $[^{14}\text{C-gem}]$ トラロメトリンを 110 g ai/ha（4 倍処理区）となるように土壌処理し、25°C の暗所条件下、最長 128 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。

各試料中及び分解物の残留放射能は表 16、推定半減期は表 17 に示されている。

砂壤土、シルト質壤土①及びシルト質壤土②において、両標識体処理区ともトラロメトリンと分解物 C の合計の濃度は経時的に減少した。一方、 $^{14}\text{CO}_2$ は経時

的に増加し、砂壤土、シルト質壤土①及びシルト質壤土②において、それぞれ最大 40.5%、41.4%及び 49.5% TAR 認められた。

また、分解物として、いずれの土壤においても CT、G、H、M、N、P 及び S1 が同様に認められたが、シルト質壤土①において¹⁴C-met]トラロメトリン処理区の処理 16 日後に分解物 M が 10.9% TAR 認められたほかはいずれも 4% TAR 未満であった。

好氣的土壤中における主要分解経路は、脱臭素による分解物 C の生成、エステル結合部位の開裂による分解物 H 及び M の生成を経て、最終的に二酸化炭素に分解されると考えられた。(参照 2)

表 16 各試料中及び分解物の残留放射能 (%TAR)

土壤	標識体	試料採取日数(日)	抽出液	残留物	トラロメトリン+C	CT	G	S1	H	M	N	P	¹⁴ CO ₂	
砂壤土	[¹⁴ C-met] トラロメトリン (110 g ai/ha)	0	77.9	0.4	81.8	ND	0.1	na	na	0.2	0.1	0.5	ND	
		4	70.3	1.4	71.8	0.1	ND	na	na	1.2	0.1	0.5	3.1	
		8	69.8	2.6	72.4	ND	ND	na	na	ND	0.1	1.1	4.7	
		16	63.2	4.1	54.7	ND	ND	na	na	0.1	0.1	2.3	9.0	
		32	48.3	6.1	48.2	ND	0.2	na	na	0.2	0.1	2.4	18.2	
		64	34.3	6.5	35.6	ND	0.1	na	na	0.1	0.1	1.9	28.7	
		128	21.8	6.4	11.4	ND	<0.1	na	na	<0.1	ND	0.8	40.5	
	[¹⁴ C-gem] トラロメトリン (27.5 g ai/ha)	0	86.6	0.3	77.2	0.1	ND	0.4	ND	na	na	na	ND	
		4	77.9	1.4	68.4	0.2	ND	0.4	0.6	na	na	na	1.2	
		8	82.1	1.9	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1.6
		16	73.7	4.2	60.0	ND	ND	0.2	1.5	na	na	na	3.7	
		32	65.4	5.1	45.4	ND	ND	0.1	2.4	na	na	na	5.8	
		64	54.7	8.0	31.7	ND	<0.1	0.2	1.6	na	na	na	11.5	
		128	41.4	7.2	12.8	ND	<0.1	<0.1	0.2	na	na	na	19.5	
	[¹⁴ C-gem] トラロメトリン (110 g ai/ha)	0	83.2	0.2	85.5	0.1	ND	0.4	<0.1	na	na	na	ND	
		4	74.6	1.4	73.5	0.4	0.1	0.8	0.5	na	na	na	1.1	
		8	74.7	1.8	80.2	ND	<0.1	0.3	0.7	na	na	na	1.9	
		16	62.6	5.3	69.0	ND	ND	0.3	2.6	na	na	na	8.8	
		32	52.4	6.8	64.9	0.1	0.1	0.3	2.8	na	na	na	9.8	
		64	38.7	10.5	49.4	ND	0.2	0.2	2.9	na	na	na	19.3	
		128	22.8	9.6	18.6	<0.1	<0.1	<0.1	1.0	na	na	na	30.9	
シルト質壤土	[¹⁴ C-met] トラロメトリン	0	74.4	0.6	78.6	0.1	ND	na	na	0.5	0.1	0.1	ND	
		4	73.6	2.5	73.6	0.3	0.1	na	na	1.0	0.1	0.6	1.5	
		8	70.5	1.9	na	ND	na	na	na	na	na	na	2.1	

①	(110 g ai/ha)	16	66.4	4.9	53.3	ND	0.4	na	na	10.9	1.0	0.8	4.7	
		32	58.6	6.6	55.3	ND	0.1	na	na	0.3	0.1	1.7	7.9	
		64	47.8	7.6	47.9	ND	0.1	na	na	0.1	0.1	1.7	13.9	
		128	47.7	8.8	19.4	ND	0.1	na	na	<0.1	<0.1	0.8	22.5	
	[¹⁴ C-gem] トラロ メトリン (27.5 g ai/ha)	0	68.2	0.4	74.3	ND	ND	ND	ND	na	na	na	ND	
		4	78.0	1.6	70.6	0.8	ND	0.8	0.4	na	na	na	0.8	
		8	75.7	2.0	68.3	ND	ND	0.2	0.9	na	na	na	0.4	
		16	74.2	3.2	64.5	ND	ND	0.4	1.2	na	na	na	0.9	
		32	65.8	4.9	55.0	ND	ND	ND	2.0	na	na	na	1.9	
		64	60.5	5.8	44.8	ND	0.6	ND	2.4	na	na	na	4.9	
		128	55.3	8.1	18.8	ND	0.1	ND	1.2	na	na	na	11.1	
	[¹⁴ C-gem] トラロ メトリン (110 g ai/ha)	0	79.7	0.3	67.6	<0.1	ND	0.1	0.1	na	na	na	ND	
		4	76.6	3.4	75.2	0.3	ND	0.7	0.4	na	na	na	0.4	
		8	69.5	3.2	73.8	ND	<0.1	0.4	0.8	na	na	na	0.6	
		16	69.4	3.8	71.2	ND	0.1	0.3	1.5	na	na	na	1.7	
		32	58.9	6.6	61.5	ND	0.1	ND	2.3	na	na	na	4.6	
		64	50.8	6.7	56.3	ND	0.2	0.2	2.6	na	na	na	8.8	
		128	42.7	9.4	22.8	ND	0.1	<0.1	1.0	na	na	na	41.4	
	シル ト質 壤土 ②	[¹⁴ C-met] トラロ メトリン (110 g ai/ha)	0	79.1	0.6	74.5	0.6	0.1	na	na	1.4	0.3	0.1	ND
			4	72.4	2.1	67.4	0.5	0.1	na	na	1.8	0.7	1.7	3.4
			8	66.8	3.4	61.9	0.2	0.2	na	na	0.6	0.6	2.8	6.0
			16	51.1	6.4	42.9	0.2	0.2	na	na	6.7	0.9	2.7	16.2
			32	33.4	10.2	30.5	0.2	<0.1	na	na	0.3	0.3	2.9	28.5
			64	18.0	9.8	19.2	ND	<0.1	na	na	0.7	0.1	1.6	40.9
128			9.9	7.7	7.8	<0.1	<0.1	na	na	<0.1	<0.1	0.8	49.5	
[¹⁴ C-gem] トラロ メトリン (27.5 g ai/ha)		0	82.2	0.3	77.6	0.3	ND	0.2	ND	na	na	na	ND	
		4	80.4	2.2	68.3	0.1	ND	1.8	1.1	na	na	na	1.4	
		8	68.4	4.0	59.9	ND	0.1	3.1	1.2	na	na	na	2.8	
		16	57.2	8.3	46.6	ND	ND	1.1	2.0	na	na	na	9.7	
		32	40.5	12.7	30.3	ND	0.1	0.4	2.0	na	na	na	18.7	
		64	23.1	15.9	16.5	ND	<0.1	0.1	1.1	na	na	na	29.0	
		128	11.7	9.8	8.1	ND	<0.1	ND	0.8	na	na	na	41.1	
[¹⁴ C-gem] トラロ メトリン (110 g ai/ha)		0	77.5	0.3	77.6	0.1	0.8	1.2	1.0	na	na	na	ND	
		4	75.3	1.9	71.8	0.4	<0.1	2.8	2.1	na	na	na	1.1	
		8	68.8	3.4	59.4	1.9	0.2	2.9	1.4	na	na	na	1.7	
		16	54.9	7.6	49.5	0.6	0.4	1.1	3.1	na	na	na	8.6	
		32	35.7	14.2	35.5	0.1	0.1	0.7	2.8	na	na	na	19.4	
		64	22.2	14.0	20.5	0.1	0.1	0.3	1.7	na	na	na	29.8	
		128	11.3	9.7	10.3	ND	<0.1	0.1	0.6	na	na	na	41.3	

na : 分析せず

ND : 検出されず

/ : 分解物の検討は行われなかった。

表 17 トラロメトリンの土壌中の推定半減期

土壌	標識体/処理量	推定半減期(日)*
砂壤土	[¹⁴ C-met]トラロメトリン(110 g ai/ha)	約 45
	[¹⁴ C-gem]トラロメトリン(27.5 g ai/ha)	約 48
	[¹⁴ C-gem]トラロメトリン(110 g ai/ha)	約 59
シルト質壤土①	[¹⁴ C-met]トラロメトリン(110 g ai/ha)	約 64
	[¹⁴ C-gem]トラロメトリン(27.5 g ai/ha)	約 50
	[¹⁴ C-gem]トラロメトリン(110 g ai/ha)	約 82
シルト質壤土②	[¹⁴ C-met]トラロメトリン(110 g ai/ha)	約 39
	[¹⁴ C-gem]トラロメトリン(27.5 g ai/ha)	約 25
	[¹⁴ C-gem]トラロメトリン(110 g ai/ha)	約 44

*: 代謝物 C との合量として算出

(2) 土壌吸着試験

4 種類の土壌 [黒ボク土・埴壤土 (北海道)、細粒黄色土・埴壤土 (福島)、中粗粒黄色土・シルト質埴壤土 (岡山) 及び砂丘未熟土・砂土 (宮崎)] にトラロメトリンを添加して土壌吸着試験が実施された。

トラロメトリンの水溶解度の低さと、試験に使用したガラス遠沈管への吸着の強さに起因するものか明らかでないが、土壌からの回収が 30~40%であったにもかかわらず、土壌溶液中濃度が検出限界 (0.002 ppm) 以下であったことから、全てのトラロメトリンが土壌に吸着されたとは考えられず、トラロメトリンの土壌吸着係数は求められなかった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (トリス緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) に、[¹⁴C-gem]トラロメトリンを 0.05 mg/L となるように添加し、暗条件下、25±1°Cで最長 30 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

分解物の残留放射能は表 18、トラロメトリンの推定半減期は表 19 に示されている。

トラロメトリンは酸性条件下では比較的安定であり、分解物として C のみが認められた。pH 7 緩衝液中では酸性条件下より分解が速く、分解物として C 及び CR が認められた。pH 9 緩衝液中では、トラロメトリンの分解速度は pH 7 緩衝液と同様であり、分解物として C、CR 及び H が認められた。

トラロメトリンの緩衝液中の主要分解経路は脱臭素化による分解物 C の生成、異性化による CR、分解物 C のエステル結合の開裂による H 及び P の生成であると考えられた。(参照 2)

表 18 分解物の残留放射能 (%TAR)

緩衝液		処理後日数 (日)	トラロ メトリン	C	CR	H
pH 4	有機相	0	62.0	21.0	ND	ND
		1	70.5	26.1	ND	ND
		7	76.5	4.85	ND	ND
		14	57.0	25.8	ND	ND
		21	24.8	57.2	ND	ND
		30	84.8	21.1	ND	ND
pH 5	有機相	0	76.7	11.4	ND	ND
		1	68.8	27.8	ND	ND
		7	60.3	21.8	ND	ND
		14	61.7	20.6	ND	ND
		21	51.0	26.5	ND	ND
		30	75.4	28.7	ND	ND
pH 7	有機相	0	45.3	17.4	ND	ND
		1	55.4	27.8	ND	ND
		7	19.5	60.9	ND	ND
		14	12.7	48.0	21.6	ND
		21	23.6	27.7	23.5	ND
		30	34.4	18.9	22.8	ND
	水相	30	7.76	3.35	3.36	ND
pH 9	有機相	0	44.5	37.7	ND	ND
		1	52.7	19.2	21.9	ND
		7	10.3	27.5	38.2	ND
		14	35.4	13.6	33.4	ND
		21	16.9	19.6	39.8	ND
		30	29.8	15.2	25.8	ND
	水相	30	ND	0.73	1.62	23.6

ND：検出されず

表 19 トラロメトリンの推定半減期

試験温度(°C)	推定半減期(日)			
	pH 4	pH 5	pH 7	pH 9
25±1	95.0	941	32.6	36.9

(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

滅菌緩衝液 (酢酸緩衝液、pH 5) に¹⁴C-gem]トラロメトリンを 0.05 mg/L と
なるように添加し、25±1°Cで最長 30 日間、キセノンランプ光(光強度:150 W/m²、
測定波長範囲:330~800 nm)を照射して、水中光分解試験が実施された。なお、

暗所対照区が設けられた。

水中の光分解物の残留放射能は表 20 に示されている。

トラロメトリンは速やかに分解し、主要分解物は C であった。光存在下において分解物 C の異性化により、分解物 CT が分解物 C とほぼ同量生成され、ほかに分解物 CR、分解物 G 及び H が少量認められた。暗所対照区においては、分解物 C が 6.65～10.1% TAR 認められた。

トラロメトリンの推定半減期は 3.55 日、北緯 35 度の春季太陽光下の換算値は 5.42 日であった。

トラロメトリンの水中光分解（滅菌緩衝液）における推定分解経路は脱臭素による分解物 C の生成、エステル結合の開裂による H の生成及び分解物 C の異性化であると考えられた。（参照 2）

表 20 水中の光分解物の残留放射能（%TAR）

試験区	処理後 日数	トラロ メトリ ン	C*						G	H
				B ^a	C ^a	CR ^a	CT ^a	未同定 分解物 ^a		
光 照射区	0	86.8	6.81	—	—	—	—	—	ND	ND
	1	58.4	36.8	—	—	—	—	—	ND	ND
	3	30.5	61.4	—	—	—	—	—	ND	ND
	7	20.6	60.7	—	—	—	—	—	2.08	3.43
	14	4.73	62.8	4.47	36.9	ND	40.1	18.5	0.61	8.61
	21	ND	49.8	—	—	—	—	—	ND	14.5
	30	1.82	38.1	5.09	30.6	6.63	40.8	16.9	ND	14.1
暗所 対照区	14	93.0	6.65	—	—	—	—	—	ND	0.00
	30	86.9	10.1	—	—	—	—	—	ND	0.23

*：分解物 CT、CR 及び B 並びに未同定分解物を含む。

a：処理 14 及び 30 日後の C*中の比率（%）を示す。

ND：検出されず —：測定せず

（3）水中光分解試験（滅菌自然水）

滅菌自然水（池水、pH 8.0）に¹⁴C-gem]トラロメトリンを 0.04 mg/L となるように添加し、25±1℃で最長 192 時間、キセノンランプ光（光強度：373 W/m² 測定波長範囲：300～800 nm）を照射し、水中光分解試験が実施された。なお、暗所対照区が設けられた。

水中の光分解物は表 21、トラロメトリン及びデルタメトリンの推定半減期は表 22 に示されている。

光照射区においては、未変化のトラロメトリンは速やかに分解した。主要分解物は C で最大 66.4% TAR であった。ほかにトラロメトリンのカルボン酸体の異性体と推定される分解物が合計で最大 26.6% TAR、分解物 B と推定される化合物が最大 13.0% TAR、分解物 H が最大 16.4% TAR 認められた。暗対照区におい

では、主要成分は未変化のトラロメトリンであり、分解物 C が最大 38.0%TAR、分解物 H が最大 13.3%TAR 認められた。

トラロメトリンの水中光分解（滅菌自然水）における推定分解経路は、脱臭素による分解物 B 及び C の生成、エステル結合の開裂による分解物 H の生成、トラロメトリンのカルボン酸体の生成であると考えられた。（参照 2）

表 21 水中の光分解物 (%TAR)

試験区	処理後時間 (日)	トラロメトリン		C	トラロメトリンのカルボン酸体*		トリブプロモデルタメトリン*	H	
		異性体 A	異性体 B		A	B			
光照射区	0	96.2	54.8	41.4	3.7	ND	ND	ND	ND
	1	63.1	38.1	25.0	34.8	2.6	ND	ND	ND
	2	49.8	27.8	22.0	45.5	9.1	5.2	ND	ND
	4	12.0	7.1	4.9	57.1	16.0	8.3	7.6	ND
	8	ND	ND	ND	66.4	17.7	8.9	13.0	ND
	24	1.9	1.5	0.4	10.3	7.5	6.2	3.1	16.4
暗所対照区	0	96.2	54.8	41.4	3.7	ND	ND	ND	ND
	4	91.2	55.6	35.6	4.1	ND	ND	ND	ND
	192	47.7	38.3	9.4	38.0	ND	ND	ND	13.3

ND：検出されず

*：推定分解物

表 22 トラロメトリン及びデルタメトリンの滅菌自然水における推定半減期（時間）

化合物	照射区	
	キセノン光	春季太陽光換算 (北緯 35 度)
トラロメトリン	1.61	6.12
デルタメトリン	5.96	22.7

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（長野）、洪積土・埴土（石川）及び沖積土・砂壤土（神奈川）を用いてトラロメトリンを分析対象とした土壌残留試験が実施された。結果は表 23 に示されている。（参照 2）

表 23 土壌残留試験成績

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期(日)
ほ場試験	40~57.6 g ai/ha (5 回散布)	火山灰土・壤土	約 80
	32~40 g ai/ha	洪積土・埴土	約 75

	(5回散布)		
容器内試験	0.02 mg/kg 乾土	沖積土・砂壤土	約 10
		火山灰土・壤土	約 20

a: ほ場試験では 1.6%乳剤、容器内試験は純品を用いた。

6. 作物残留試験

果実、野菜等を用いて総デルタメトリンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

総デルタメトリンの最大残留値は、散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 1.56 mg/kg であった。（参照 2）

7. 一般薬理試験

トラロメトリンのラット、マウス、ウサギ、モルモット、ネコ及びビヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 24 に示されている。（参照 2）

表 24 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	抗電撃痙攣作用	ICR マウス	雄 10 0、5、10、 20 ^a (経口)	20	—	影響なし
	抗メトラゾール 痙攣作用	ICR マウス	雄 10 0、5、10、 20 ^a (経口)	20	—	影響なし
	抗ストリキニー ネ 痙攣作用	ICR マウス	雄 10 0、5、10、 20 ^a (経口)	20	—	影響なし
	脳波への作用	NZW ウサギ	雄 3 0、5、20 ^a (経口)	20	—	影響なし
	体温への影響	Wistar ラット	雄 8 0、5、10、 20 ^a (経口)	20	—	影響なし
心臓・血管系	血圧、心拍数 に対する作用	ネコ (麻酔下)	雄 1 雌 3 0、20 ^a (十二指腸)	20	—	影響なし
	血圧・心拍 への作用	ビーグル犬 (麻酔下)	雄 1 雌 2 0、20 ^a (十二指腸)	20	—	影響なし
	血圧 に対する作用	NZW ウサギ (麻酔下)	雌 3 0、20 ^a (十二指腸)	20	—	影響なし
自	瞬膜	ネコ	雄 1 0、20 ^a	20	—	影響なし

律 神 經 系	に対する作用	(系統不明、 麻酔下)	雌 3	(十二指腸)			
	瞳孔径 に対する作用	NZW ウサギ	雄 6	0、5、10、 20 ^a (経口)	20	—	影響なし
体 性 神 經 系	前脛骨筋収縮 に対する作用	日本白色 ウサギ (麻酔下)	雄 3	0、30、100、 300 ^b (耳静脈)	300	—	影響なし
消 化 管	腸管炭末輸送 に対する作用	ICR マウス	雄 10	0、5、10、 20 ^a (経口)	20	—	影響なし
	胃腸管運動機能 に対する作用	ビーグル犬 (麻酔下)	雄 1 雌 2	0、20 ^a (十二指腸)	20	—	影響なし
平 滑 筋	子宮筋収縮 に対する作用	NZW ウサギ (麻酔下)	雌 3	0、20 ^a (十二指腸)	20	—	影響なし
	子宮筋収縮 に対する作用	日本白色 ウサギ	雌 3	0、30、100、 300 ^b (耳静脈)	100	300	自発運動抑制
	輸精管 に対する作用	Wistar ラット	雄 (匹数 不明)	1、10、100 $\mu\text{g/mL}^c$ (<i>in vitro</i>)	10 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$	Adr 収縮に対 して弱い抑制
	輸精管 に対する作用	Wistar ラット	雄 5	3 $\times 10^{-6}$ 、 10 $^{-5}$ 、10 $^{-4}$ 、 3 $\times 10^{-4}$ g/mL ^d (<i>in vitro</i>)	3 $\times 10^{-4}$ g/mL	—	単独で作用な し
					3 $\times 10^{-6}$ g/mL	10 $^{-5}$ g/mL	Adr 収縮に対 して抑制
				—	3 $\times 10^{-6}$ g/mL	ACh 収縮に対 して抑制	
摘出回腸 に対する作用	Hartley モルモット	雄 5	10 $^{-6}$ 、10 $^{-5}$ 、 10 $^{-4}$ g/mL ^d (<i>in vitro</i>)	10 $^{-4}$ g/mL	—	単独で影響な し	
血 液	血液凝固作用	日本白色 ウサギ	雄 5	10 $^{-4}$ 、3 \times 10 $^{-4}$ 、10 $^{-3}$ 、 3 $\times 10^{-3}$ g/mL ^d (<i>in vitro</i>)	3 $\times 10^{-3}$ g/mL	—	影響なし
	溶血作用	日本白色 ウサギ	雄 5	3 $\times 10^{-4}$ 、 10 $^{-3}$ 、3 \times 10 $^{-3}$ g/mL ^d	3 $\times 10^{-4}$ g/mL	10 $^{-3}$ g/mL	ごく軽度溶血

				(<i>in vitro</i>)			
その他	ChE 活性 に対する作用	ddY マウス	一群雄 20 (経時 と殺)	10、25 ^b (経口)	25	—	影響なし
	ChE 活性 に対する作用	日本白色 ウサギ	匹数 不明	0、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ M ^d (<i>in vitro</i>)	10 ⁻³ M	—	影響なし

—：最大無作用量又は最小作用量は求められなかった。

溶媒；a：コーン油、b：ジメチルホルムアミド、c：Krebs 液、d：CMC

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（原体）

トラロメトリン原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 25 に示されている。（参照 2）

表 25 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	70.0	88.1	50.0 mg/kg 体重以上：間代性痙攣、 起立不能及び腹臥状態 72.0 mg/kg 体重以上：洗顔用動作 86.4 mg/kg 体重以上：回転動作 雄：60 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：72 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 ^b	SD ラット 雌雄各 10 匹	99.2	157	72.9 mg/kg 体重以上：強調運動欠如 及び運動障害 179 mg/kg 体重以上：眼瞼下垂及び 間代性痙攣 雄：72.9 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：98.4 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 ^c	SD ラット 雌雄各 10 匹	5,000>LD ₅₀ >1,000	5,000>LD ₅₀ >1,000	1,000 mg/kg 体重以上：協調運動 欠如及び歩行困難 5,000 mg/kg 体重：間代性痙攣 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡 例
経口 ^a	SD ラット 雌雄各 5 匹	110	105	70 mg/kg 体重以上：円背位、歩行 困難及び身悶え 80 mg/kg 体重以上：協調運動欠如 及び流涎 90 mg/kg 体重以上：色素涙

				雄：90 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 100 mg/kg 体重以上で死亡例 症状及び死亡例なし
経皮 ^d	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	
腹腔内 ^a	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>1,000	>1,000	自発運動減少、立毛及び歩行緩慢 雌雄：死亡例なし
皮下 ^a	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>1,000	>1,000	自発運動減少及び立毛 雌雄：死亡例なし
経口 ^a	ICR マウス 雌雄各 10 匹	54.4	56.1	27.4 mg/kg 体重以上：間代性痙攣、 起立不能及び腹臥状態 37.0 mg/kg 体重以上：回転動作 91.1 mg/kg 体重以上：洗顔動作 雌雄：37.0 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 ^c	Swiss マウス 雌雄各 10 匹	500	>1,000	500 mg/kg 体重以上：歩行障害、 協調運動欠如、円背位及び痙攣 1,000 mg/kg 体重：呼吸困難及び 無関心 雌雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮 ^d	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
腹腔内 ^a	ICR マウス 雌雄各 10 匹	193	212	自発運動減少、立毛、間代性痙攣、 回転動作及び腹臥状態 雌雄：172 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下 ^a	ICR マウス 雌雄各 10 匹	325	327	間代性痙攣、回転動作及び腹臥状態 雄：240 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：288 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮(擦過) ^b	NZW ウサギ 雌雄各 6 匹	>2,000	>2,000	飛び跳ね(塗布 3~4 分後) 雌雄：死亡例なし
吸入 ^e	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		眼及び鼻刺激、流涎、毛づくろい、 鼻汁分泌、運動失調及び痙攣(1 例)
		>0.286	>0.286	0.286 mg/L で死亡例

溶媒；a：オリーブ油、b：ゴマ油、c：0.2%ポリソルベート含有 0.25%CMCNa、d：生理食塩水、
e：ポリエチレングリコール

代謝物を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 26 に示されている。
(参照 2)

表 26 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	
代謝物 C	経口 ^a	SD ラット	129	139	運動失調、痙攣及び呼吸異常

		雌雄各 10 匹			雌雄：100 mg/kg 体重以上で死亡例
	経口 ^b	SD ラット 雌雄各 5 匹	95	87	50 mg/kg 体重以上：苦悶、歩行異常、痙攣、流涙及び流涎等 雌雄：100 mg/kg 体重以上で死亡例

a：ゴマ油、b：コーン油

(2) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）

ニワトリ（系統不明、一群雄 10 羽、6,000 mg/kg 体重投与群は 2 群：20 羽）を用いた強制経口（原体：0、1,500、3,000 及び 6,000 mg/kg 体重）投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

6,000 mg/kg 体重投与群において 4/20 例が死亡した。また、同投与群において投与 3 日後及び 4 日後に歩行失調が認められたが、いずれも 5 日に回復したため遅発性神経毒性に関連する変化ではないと考えられた。病理組織的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において急性遅発性神経毒性は認められなかった。（参照 2、3）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験並びにヒトにおける皮膚刺激性試験が実施され、軽度の眼刺激性（ウサギ）及び軽度の皮膚刺激性（ウサギ及びヒト）が認められた。

Hartley/Dunkin モルモットを用いた Buehler 法による皮膚感作性試験が実施され、結果は陰性であった。（参照 2）

10. 亜急性毒性試験

(1) 13 週間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた強制経口（原体：0、1、6 及び 18 mg/kg 体重/日）投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、18 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で死亡率の増加（雄：75%、雌：85%）、投与 1 週間目に活動性の低下及び運動制御の低下が認められ、同投与群の雌雄で体重増加抑制及び投与 1 週間目の摂餌量低下が認められたので、無毒性量は雌雄とも 6 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3）

(2) 13 週間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 17 匹）を用いた強制経口（原体：0、2、6 及び 16 mg/kg 体重/日）投与による 13 週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 27 に示されている。

本試験において、6 mg/kg 体重/日以上投与群の雄、16 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制（雄の 16 mg/kg 体重/日投与群で 8 日以降、6 mg/kg 体重/日投与群で 29 日以降、雌の 16 mg/kg 体重/日投与群で 90 日後）等が認められたので、無毒性量は雄で 2 mg/kg 体重/日、雌で 6 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

表 27 13 週間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
16 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少（4 週） ・Alb 及び A/G 比減少 ・AST 及び ALT 増加 ・副腎絶対及び比重量²増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（13 週） ・Alb 及び A/G 比減少 ・AST 及び ALT 増加 ・副腎絶対及び比重量増加
6 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制[#] 	6 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

#：6 mg/kg 体重/日投与群で 29 日以降、16 mg/kg 体重/日投与群で 8 日以降

（3）13 週間亜急性毒性試験（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、0.1、1.0 及び 10.0 mg/kg 体重/日）投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。また、各群雌雄各 2 匹については、6 週間の回復期間が設けられた。

10.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で投与 7 日以降に不安定、振戦、異常歩行及び運動失調が認められ、同投与群の雌雄で投与 1 週目以降に嘔吐及び水様便の出現頻度の増加が認められた。また、同投与群の雌で体重増加抑制（1 週以降）が認められた。回復期間には検体投与による症状は認められなかった。

神経学的検査において、10.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で膝蓋腱反射の亢進（2～4 週）が認められた。

血液学的検査において、10.0 mg/kg 体重投与群雄で RBC 及び Hb 減少、同投与群の雌で RBC 減少が認められた。回復期間後は対照群より僅かに低下していたが、回復傾向が認められた。

本試験における無毒性量は雌雄とも 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3）

（4）13 週間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100 及び 350 ppm、平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 13 週間亜急性神経毒性試験が実施された。

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 28 13 週間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		20	100	350
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.29	6.55	23.9
	雌	1.65	8.84	30.6

本試験において、350 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（投与 14～28 日）及び摂餌量減少（投与 7～28 日）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：6.55 mg/kg 体重/日、雌：8.84 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 2）

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 8 匹、1 群雌雄各 2 匹を 6 か月後に中間と殺）を用いたカプセル経口（原体：0、0.75、3.0 及び 10.0 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。なお、0.75 mg/kg 体重/日投与群の投与量は第 14 週から 1.0 mg/kg 体重/日、10.0 mg/kg 体重/日投与群の投与量は第 4 週から 8.0 mg/kg 体重/日、第 14 週から 6.0 mg/kg 体重/日にそれぞれ変更された。

各投与群における毒性所見は表 29 に示されている。

10.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で振戦（1～52 週）、運動失調（1～52 週）、衰弱（雄：1～52 週、雌：1～26 週）及び痙攣（1～13 週及び 40～52 週）が認められた。また、同投与群において不整脈（雄：1～12 か月、雌：1～3 か月）、消瘦（1～3 か月）、流涎（1～3 か月）、鼻乾燥（雄：12 か月、雌：3～12 か月）、開放性潰瘍又は擦過傷、創傷、痂皮（雄：1～6 か月）及び足指爪裂損又は摩耗が認められた。

本試験において、3.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 10.0 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制（0～52 週）等が認められたので、無毒性量は雄で 1.0 mg/kg 体重/日、雌で 3.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3）

表 29 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
10.0/8.0/6.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> • 振戦、運動失調、衰弱、痙攣（1～52 週） • 不整脈、消瘦、流涎、鼻乾燥、開放性潰瘍又は擦過傷、創傷、痂皮、足指爪裂損又は摩耗（1～12 か月） • 摂餌量減少（3 及び 13 週） • TP、Alb 及び Glob 減少 • 下垂体絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> • 振戦、運動失調、衰弱、痙攣（1～52 週） • 不整脈、消瘦、流涎、鼻乾燥、開放性潰瘍又は擦過傷、創傷、痂皮、足指爪裂損又は摩耗（1～12 か月） • 摂餌量減少（3 週） • TP、Alb 及び Glob 減少 • 体重増加抑制[§]（0～52 週）
3.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制[#]（0～52 週） 	3.0 mg/kg 体重/日以下

以上		毒性所見なし
0.75/1.0 mg/kg 体重/日	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。

#: 3.0 mg/kg 体重/日投与群では抑制傾向。

(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、第一対照群雌雄各 80、第二対照群雌雄各 60 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.75、3.0 及び 12.0 mg/kg 体重/日）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。なお、試験開始前の臨床検査値設定のため、雌雄各 20 匹が用いられた。

各投与群における毒性所見は表 30 に示されている。

検体投与により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、3.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制（雄で 26 週以降、雌で 4 週以降）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.75 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、3）

表 30 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 非協調性不随意運動、四肢を広げた腹臥位(79 週以降) 流涎 (5 週以降) 	<ul style="list-style-type: none"> 非協調性不随意運動、四肢を広げた腹臥位(79 週以降) 飲水量増加 (5~103 週) 流涎 (5 週以降)
3.0 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (26 週以降) 飲水量増加 (5~103 週) 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (4 週以降)
0.75 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 80 匹、第一対照群：雌雄各 80 匹、第二対照群雌雄各 60 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.75、3.0 及び 10.0 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群における毒性所見は表 31 に示されている。

検体投与により発生頻度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、3.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で皮膚炎が認められ、10.0 mg/kg 体重/日投与群の雌で骨格筋炎/変性等が認められたので、無毒性量は雄で 0.75 mg/kg 体重/日、雌で 3.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、3）

表 31 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

投与群	雄	雌
10.0 mg/kg 体重/日	・死亡率増加	・死亡率増加

	<ul style="list-style-type: none"> ・非協調性不随意運動(1～13週)、流涎(5～13週)、痂皮(5～91週)、脱毛(14～78週)、擦過傷(14～105週)及び耳介の落屑(40～91週) ・飲水量増加 ・骨格筋炎/変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎(5～13週)、痂皮(27～81週)、脱毛(27～78週)、擦過傷(53～91週)及び耳介の落屑(40～91週) ・飲水量増加 ・皮膚炎^a ・骨格筋炎/変性
3.0 mg/kg 体重/日以上	・皮膚炎 ^a	3.0 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
0.75 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

a : 毛嚢数の減少や表皮萎縮がみられたほか、真皮への種々の炎症性細胞浸潤が痕跡程度から軽度に認められたが、表皮には及んでいなかった。しかし、より重度の場合は、部分的な表皮脱色化を伴い、主に好中球浸潤を伴う表皮・真皮浸潤がみられた。

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験

SD ラット（一群雄：12匹、雌：24匹）を用いた強制経口（原体：0、0.75、3.0及び12.0 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与による2世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表32に示されている。

本試験において、親動物では12.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制等、雌で流涎が認められ、児動物では12.0 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも3.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照2、3）

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	12.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便(12週以降)、脱毛(8週以降) ・体重増加抑制(3週以降) 	・流涎(3～9週)	・体重増加抑制	毒性所見なし
	3.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	
児動物	12 mg/kg 体重/日	・低体重		・低体重	
	3.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) ラットの周産期及び授乳期投与試験

[12. (1)]の試験において、児動物に低体重が認められ、トラロメトリンが児動物の成長に影響を及ぼすと考えられたため、検体の児動物の成長への影響を確認するため、SD ラット（一群雌20匹）の妊娠15日から哺育20日に強制経口（原

体：0、0.5、0.75、3.0 及び 12.0 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与による周産期及び授乳期投与試験が実施された。

本試験において、親動物では 12.0 mg/kg 体重/日投与群で流涎（哺育期間）及び体重増加抑制（妊娠 15～20 日）が認められ、児動物では 12.0 mg/kg 体重/日投与群で生後 4 日生存率の減少及び低体重が認められた。

本試験において、児動物の体重に対する無毒性量は 3.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

（3）発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～17 日に強制経口（原体：0、2、6 及び 18 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与による発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では、18 mg/kg 体重/日投与群において、1 例が妊娠 20 日に立毛及び鎮静を示した後、翌日妊娠 21 日に死亡した。また、同投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、いずれの投与群においても毒性所見が認められなかった。

本試験における無毒性量は母動物で 6 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 18 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3）

（4）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、2、6 及び 18 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与による発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 6 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎（妊娠 6～10 日）、18 mg/kg 体重/日投与群において体重増加抑制（妊娠 6～14 日）及び摂餌量減少（妊娠 6～9 日）が認められた。

胎児ではいずれの投与群においても毒性所見が認められなかった。

本試験における無毒性量は母動物で 2 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 18 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3）

（5）発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、2、8 及び 32 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与による発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では、32 mg/kg 体重/日投与群で体重減少（投与第 1 週）が認められ、胎児では、いずれの投与群においても毒性所見が認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 8 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 32 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参

照 2、3)

(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、6.25、12.5 及び 25.0 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与による発生毒性試験が実施された。

母動物では、25.0 mg/kg 体重/日投与群で流産 (3 例、妊娠 23~27 日) 及び死亡 (1 例、妊娠 26 日) が認められ、死亡動物では自発運動量減少 (妊娠 26 日)、呼吸困難 (妊娠 26 日)、消瘦 (妊娠 26 日) 及び無便 (妊娠 23~26 日) が認められ、同投与群で体重増加抑制 (妊娠 7~20 日) が認められた。胎児では、いずれの投与群においても毒性所見が認められなかった。

本試験における無毒性量は母動物で 12.5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 25.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

1 3. 遺伝毒性試験

トラロメトリン原体の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験及び DNA 損傷試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y *tk*⁺) を用いた遺伝子突然変異試験、ラットを用いた優性致死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 33 に示されている。

マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験において、強い細胞毒性がみられる濃度において陽性反応が認められたが、他の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験において全て陰性であったので、トラロメトリンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

表 33 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)	6~20,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535、TA1537、TA1538、 TA98、TA100 株)	50~25,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1537、TA1538、 TA98、TA100 株)	2~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	DNA 損傷試験	<i>Escherichia coli</i> (W3110[<i>polA</i> ⁺]及び P3478[<i>polA</i> ⁻])及び	500~10,000 µg/mL	陰性

		(WP2[<i>uvrA</i> ⁺ , <i>exrA</i> ⁺]及び CM611[<i>uvrA</i> ⁻ , <i>exrA</i> ⁻])		
	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-WBI)	①0.1~10.0 µg/mL(-S9) * ②1.0~100 µg/mL(+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(株不明)	①0.7~5 µg/mL(-S9) ②7~50 µg/mL(+S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y <i>tk</i> ^{+/+})	①0.244~3.91 µg/mL(-S9) ②1.95~31.3 µg/mL(+S9) ③5.0~40.0 µg/mL(+S9)	陰性 **
<i>in vivo</i>	優性致死試験	SD ラット(1 群雄 : 20 匹)	1、4 及び 12 mg/kg 体重/日 (10 週間反復経口投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス 一群雌雄各 5 匹(骨髓細胞)	3、6 及び 12 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性

* 試験最高濃度の 33.3 µg/mL の観察細胞数は 33 個で所定の 100 個に達していなかった。
 ** 強い細胞毒性を示した最高濃度 (40.0 µg/mL、相対生存率 8%) においてのみ陽性反応 (対照の 2 倍超の変異体頻度) を示した。
 注) +/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

主として動物、植物、土壌及び水中由来の代謝物 C の細菌を用いた復帰突然変異試験及び DNA 損傷試験が実施された。結果は表 34 に示されている。

代謝物 C において、試験結果は全て陰性であった。(参照 2)

表 34 遺伝毒性試験概要 (代謝物 C)

	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> (TA1535、TA1537、TA1538、 TA98、TA100 株)	2~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1537、TA98、 TA100 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101)	①5~5,000 µg/プレート(+/-S9) ② 313 ~ 5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	DNA 損傷試験	<i>E. coli</i> (W3110[<i>polA</i> ⁺]及び P3478[<i>polA</i> ⁻]、WP2[<i>uvrA</i> ⁺ 、 <i>exrA</i> ⁺]及び CM611[<i>uvrA</i> ⁻ 、 <i>exrA</i> ⁻])	1,250~5,000 µg/mL	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性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「トラロメトリン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したトラロメトリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたトラロメトリンの吸収率は、少なくとも 50.9%であり、投与後 24 時間に尿及び糞中に 70~80%TAR 以上が排泄された。トラロメトリンは尿及び糞中に排泄された。残留放射能の多くは脂肪に認められた。トラロメトリンは糞中に僅かに認められ、尿及び糞中の主な代謝物として C (デルタメトリン)、H、I、U 及び X が認められた。なお、シアノ基標識体を用いた試験では、シアノ基の脱離による動物体内における残留時間の延長が認められた。

¹⁴C で標識したトラロメトリンの植物体内運命試験の結果、わたの葉における主要代謝物は代謝物 C であり、10%TRR を超える代謝物として代謝物 CR、H 及び P が認められたが、可食部であるわた種子の残留放射能は僅かであった。トマトの果実における主要代謝物は代謝物 C であり、そのほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。キャベツにおける主要成分は未変化のトラロメトリンで、主要代謝物は代謝物 C であった。

果実、野菜等を用いた総デルタメトリンを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、総デルタメトリンの最大残留値は、茶（荒茶）の 1.56 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、トラロメトリン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、皮膚（皮膚炎）及び神経系（痙攣等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験結果から、10%TRR を超えて認められた代謝物 C、H 及び P はラットにおいても検出される代謝物である。また、CR は C の異性体であり、可食部ではほとんど検出されない。さらに、トラロメトリンの植物体内運命試験において必ず代謝物 C を経ること、作物残留試験においてトラロメトリン及び代謝物 C をデルタメトリンとして一括して分析することから、農産物中の暴露評価対象物質をトラロメトリン及び代謝物 C と設定した。

各試験における無毒性量等は表 35 に、単回経口投与により惹起されると考えられる毒性影響等は表 36 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 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験及びマウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.75 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 0.0075 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、トラロメトリ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ついては適切なエンドポイントがないため、急性参照用量（ARfD）を設定することは困難であると判断した。

ADI	0.0075 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	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)	強制経口
(ADI 設定根拠資料②)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	マウス
(期間)	2年間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.75 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	適切なエンドポイントなし

暴露量については、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 35 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⁾		
			EPA	食品安全委員会	参 考 (農薬抄録)
ラット	13週間 亜急性 毒性試験①	0、1、6、18	1 死亡率増加、肝 重量減少等	雌雄：6 雌雄：死亡率増 加等	雌雄：6 雌雄：死亡率増 加等
	13週間 亜急性 毒性試験②	0、2、6、16		雄：2 雌：6 雌雄：体重増加 抑制等	雄：2 雌：6 雌雄：体重増加 抑制
	13週間 亜急性 神経毒 性試験	0、20、100、350 ppm		雄：6.55 雌：8.84 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)	雄：6.55 雌：8.84 雄：体重増加抑 制等 雌：運動能の増 加等 (亜急性神経毒 性は認められ ない)
		雄：0、1.29、6.55、23.9 雌：0、1.65、8.84、30.6			
	2年間慢 性毒性/ 発がん 性併合 試験	0、0.75、3.0、12.0	0.75 流涎、非協調性 運動等 (発がん性は認 められない)	雌雄：0.75 雌雄：体重増加 抑制等 (発がん性は認 められない)	雌雄：0.75 雌雄：体重増加 抑制等 (発がん性は認 められない)
2世代繁 殖試験	0、0.75、3.0、12.0	親動物：0.75 児動物：3.0 親動物：体重増 加抑制 児動物：体重増 加抑制 (繁殖能に対す る影響は認めら	親動物及び児動 物とも：3.0 親動物：体重増 加抑制、流涎等 児動物：低体重 (繁殖能に対す る影響は認めら	親動物及び児動 物とも：3.0 親動物：体重増 加抑制、流涎等 児動物：体重増 加抑制及び生後 4日生存率低下 (繁殖能に対す る影響は認めら	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			EPA	食品安全委員会	参 考 (農薬抄録)
			れない)	れない)	れない)
	発生毒性試験 ①	0、2、6、18	母動物：18 児動物：18 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：6 胎児：18 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：6 胎児：18 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)
	発生毒性試験 ②	0、2、6、18	18 母動物及び児動物：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：2 胎児：18 母動物：流涎 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：2 胎児：18 母動物：流涎等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、0.75、3.0、10.0	0.75 皮膚炎、死亡率増加等 (発がん性は認められない)	雄：0.75 雌：3.0 雄：皮膚炎 雌：骨格筋炎/変性等 (発がん性は認められない)	雌雄：3.0 雌雄：一般症状の変化等 (発がん性は認められない)
	発生毒性試験 ①	0、2、8、32	母動物：8 胎児：32 母動物：体重への影響 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：8 胎児：32 母動物：体重減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：8 胎児：32 母動物：体重減少 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) ¹⁾		
			EPA	食品安全委員会	参 考 (農薬抄録)
ウサギ	発生毒性試験 ②	0、6.25、12.5、25.0	母動物：12.5 胎児：25 母動物：死亡率 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：12.5 胎児：25 母動物：流産等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：12.5 胎児：25 母動物：流産等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	13週間亜急性毒性試験	0、0.1、1.0、10.0	1.0 振戦、膝蓋腱反射亢進等	雌雄：1.0 雌雄：運動失調等	雌雄：1.0 雌雄：運動失調等
	1年間慢性毒性試験	0、0.75/1.0、3.0、10.0/8.0/6.0	1 体重増加抑制及び流涎等	雄：1.0 雌：3.0 雌雄：体重増加抑制等	雄：0.75 雌：3.0 雌雄：体重増加抑制等
ADI			NOEL：1.1 UF：100 cRfD：0.01	NOAEL：0.75 SF：100 ADI：0.0075	NOAEL：0.75 SF：100 ADI：0.0075
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 (デルタメトリン)	・マウス 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 ・ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 SF：安全係数 UF：不確実係数

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を記した。

／：資料なし

表 36 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)	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 ①	50.0、60.0、72.0、 86.4、104、124	雌雄：－ 雌雄：間代性痙攣等
	急性毒性試験 ②	72.9、98.4、133、 179、242	雌雄：－ 雌雄：協調運動欠如等
	急性毒性試験 ③	0、70、80、90、 100、110	雌雄：－ 雌雄：円背位等
マウス	急性毒性試験 ①	27.4、37.0、50.0、 67.5、91.1、123	雌雄：－ 雌雄：間代性痙攣等
	急性毒性試験 ②	0、100、500、1,000	100 雌雄：歩行障害、円背位等
ARfD			適切なエンドポイントなし

ARfD：急性参照用量

－：無毒性量が設定できなかった。

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	略号	化学名
B	トリプロモデルタメトリン	(<i>S</i>)- α -シアノ-3-フェノキシベンジル=(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(トリプロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート
C	デルタメトリン	(<i>S</i>)- α -シアノ-3-フェノキシベンジル=(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(2,2-ジプロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート
CR	α -R-デルタメトリン	(<i>R</i>)- α -シアノ-3-フェノキシベンジル=(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(ジプロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート
CT	トランスデルタメトリン	(<i>S</i>)- α -シアノ-3-フェノキシベンジル=(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(ジプロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート
D	4'-OH-デルタメトリン	(<i>S</i>)- α -シアノ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル=(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(ジプロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート
E	2'-OH-デルタメトリン	(<i>S</i>)- α -シアノ-3-(2-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル=(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(ジプロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート
F	5-OH-デルタメトリン	(<i>S</i>)- α -シアノ-3-フェノキシ-5-ヒドロキシベンジル=(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(ジプロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート
G	デルタメトリン-アミド体	(<i>S</i>)- α -カルバモイル-3-フェノキシベンジル=(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(ジプロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート
H	DBVA	(1 <i>R</i> - <i>cis</i>)-3-(2,2-ジプロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸
I	DBVA-gluc	DBVA-グルクロン酸抱合体
J	DBVA-gly	DBVA-グリシン抱合体
K	OH-DBVA	(1 <i>R</i> - <i>cis</i>)-3-(2,2-ジプロモビニル)-2-ヒドロキシメチル-2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸
L	OH-DBVA-gluc	OH-DBVA-グルクロン酸抱合体
M	PBald	3-フェノキシベンズアルデヒド
N	PBalc	3-フェノキシベンジルアルコール
O	PBalc-gluc	PBalc-グルクロン酸抱合体
P	PBacid	3-フェノキシ安息香酸
Q	PBacid-gluc	PBacid-グルクロン酸抱合体
R	PBacid-gly	PBacid-グリシン抱合体
S	4'-OH-PBacid	3-(4-ヒドロキシフェノキシ)安息香酸
T	4'-OH-PBacid-gluc	4'-OH-PBacid-グルクロン酸抱合体
U	4'-OH-PBacid-sul	4'-OH-PBacid-硫酸抱合体
V	2'-OH-PBacid	3-(2-ヒドロキシフェノキシ)安息香酸
W	2'-OH-PBacid-sul	2'-OH-PBacid-硫酸抱合体
X	SCN ⁻	チオシアネート
Y	ITCA	2-イミノチアゾリジン-4-カルボン酸
Z	PBald-cyano	3-フェノキシベンズアルデヒドシアノヒドリン
S1	TBVA	(1 <i>R</i> - <i>cis</i>)-3-(1,2,2,2-テトラプロモエチル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
ACh	アセチルコリン
Adr	アドレナリン
Alb	アルブミン
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
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)]
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CMCNa	カルボキシメチルセルロースナトリウム
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
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

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					総デルタメトリン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ [露地] (塊茎) 1982年度	1	16 ^{EC}	5	1	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004
				7	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004
				14	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004
	1		5	1	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004
				8	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004
				15	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004
てんさい [露地] (根部) 1987年度	1	21.3 ^{EC}	3	14	0.005	0.005	0.006	0.005
	1		3	14	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
だいこん [露地] (根部) 1989年度	1	21.3 ^{EC}	3	21	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
	1				<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
だいこん [露地] (葉部) 1989年度	1		3	21	<0.015	<0.015	<0.004	<0.004
	1				<0.015	<0.015	0.099	0.096
だいこん [露地] (根部) 1991年度	1	21.3 ^{EC}	3	21	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
だいこん [露地] (葉部) 1991年度	1		3	21	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
はくさい [露地] (茎葉) 1983年度	1	16.0 ^{EC}	5	1	0.103	0.102	0.059	0.056
				3	0.017	0.016	0.052	0.050
				7	0.020	0.020	0.046	0.046
				14	0.005	0.005	0.008	0.007
	1	32~42.7 ^{EC}	5	1	0.036	0.034	0.024	0.022
				3	0.027	0.027	0.017	0.017
				7	0.011	0.011	0.015	0.015
				14	0.007	0.006	0.005	0.005
キャベツ [露地] (葉球) 1982年度	1	16.0 ^{EC}	5	1	0.017	0.017	0.015	0.015
				4	0.018	0.018	0.014	0.013
				7	0.008	0.008	0.006	0.006
				14	0.004	0.004	<0.004	<0.004
	1	58.7 ^{EC}	5	1	0.008	0.008	0.024	0.023
				4	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004
				7	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004
				14	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004

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	
					総デルタメトリン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
こまつな [施設] (茎葉) 2010年度	1	10.5~ 11.1 ^{SC}	2	7			0.16	0.16
				14			0.05	0.05
				21			<0.01	<0.01
	1		2	7			0.10	0.10
				14			0.02	0.02
				21			<0.01	<0.01
みずな [施設] (茎葉) 2010年度	1	10.5~ 12.0 ^{SC}	2	7			0.19	0.19
				14			0.11	0.11
				21			0.03	0.03
	1		2	7			0.18	0.18
				14			0.13	0.12
				21			0.07	0.07
チンゲンサイ [露地] (葉部) 1988年度	1	21.3 ^{EC}	2	7	0.068	0.068		
				14	0.030	0.030		
				21	0.023	0.023		
	1	16.0 ^{EC}	2	7	0.061	0.061		
				14	0.061	0.061		
				21	0.030	0.030		
のざわな [露地] (葉部) 1988年度	1	21.3 ^{EC}	2	7	0.129	0.129		
				14	0.046	0.046		
				21	0.023	0.023		
	1	16.0 ^{EC}	2	7	<0.015	<0.015		
				14	0.061	0.057		
				21	0.053	0.053		
たかな [露地] (葉部) 1988年度	1	21.3 ^{EC}	2	7	0.152	0.148		
				14	0.053	0.053		
				21	0.038	0.030		
	1	16.0 ^{EC}	2	7	0.076	0.076		
				14	0.084	0.080		
				21	0.030	0.030		
なばな [露地] (茎葉) 2010年度	1	12.0~ 12.6 ^{SC}	2	7			0.09	0.08
				14			<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01
	1		2	7			0.61	0.60
				14			0.34	0.34
				21			0.09	0.09
レタス [施設] (茎葉) 2010年度	1	20.7~ 28.0 ^{SC}	3	1			0.18	0.18
				3			0.09	0.09
				7			0.04	0.04
				14			<0.01	<0.01
	1		3	1			0.12	0.12
				3			0.08	0.08

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	
					総デルタメトリン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
たまねぎ [露地] (鱗茎) 1989年度	1	16.0 ^{EC}	5	7			0.04	0.04
				14			0.02	0.02
				1	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
	1		5	7	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
				14	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
				1	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
アスパラガス [施設] (若茎) 2010年度	1	14.0~ 21.0 ^{SC}	3	1			0.01	0.01
				3			<0.01	<0.01
				7			<0.01	<0.01
	1		3	1			<0.01	<0.01
				3			<0.01	<0.01
				7			<0.01	<0.01
なす [施設] (果実) 1990年度	1	15.9~ 28.0 ^{SC}	3	1	0.020	0.020	0.022	0.022
				3	0.010	0.010	0.008	0.008
				7	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
	1		3	1	0.030	0.030	0.040	0.039
				3	0.013	0.013	0.017	0.016
				7	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
きゅうり [施設] (果実) 1983年度	1	20.0 ^{EC}	4	1	0.007	0.007	0.008	0.008
				3	<0.004	<0.004	0.004	0.004
				7	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				14	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
	1		4	1	0.006	0.006	0.010	0.010
				3	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				7	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				14	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
きゅうり [施設] (果実) 1988年度	1	4.9~ 32.0 ^{EC}	4	1	0.015	0.015	0.017	0.017
				3	<0.008	<0.008	0.008	0.007
				7	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
	1	32.0 ^{EC}	4	1	0.015	0.012	0.019	0.018
				3	0.008	0.008	0.011	0.011
				7	<0.008	<0.008	0.006	0.006
きゅうり [施設] (果実) 1988年度	1	4.29~ 28.0 ^{SC}	4	1	0.008	0.008	0.027	0.026
				3	0.008	0.008	0.011	0.011
				7	<0.008	<0.008	0.006	0.005
	1	18.7~ 28.0 ^{SC}	4	1	0.030	0.026	0.068	0.066
				3	0.023	0.019	0.047	0.046
				7	<0.008	<0.008	0.013	0.013
すいか [施設]	1	7.0~ 14.0 ^{SC}	5	1	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				3	<0.004	<0.004	0.004	0.004

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度 (果肉)	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	
					総デルタメトリン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
1992 年度	1	14.0 ^{SC}	5	7	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				1	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				3	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				7	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
メロン [施設] (果肉) 1988 年度	1	32.0 ^{EC}	5	1	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
				3	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
				7	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
			5	1	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
				3	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
				7	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
メロン [施設] (果肉) 1990 年度	1	56.0 ^{SC}	5	1	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				3	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				7	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
	1		5	1	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				3	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				7	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
しょうが [露地] (塊茎) 1987 年度	1	18.7 ^{SC}	5	1	<0.003	<0.003		
				3	<0.003	<0.003		
				7	<0.003	<0.003		
	1		5	1	0.003	0.003		
				3	<0.003	<0.003		
				7	<0.003	<0.003		
さやえんどう [施設] (さや) 1990、1991 年度	1	18.7 ^{SC}	2	1	0.061	0.061	0.049	0.048
				3	0.023	0.023	0.020	0.019
				7	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
	1		2	1	0.099	0.099	0.155	0.152
				3	0.068	0.068	0.096	0.096
				7	0.015	0.015	0.027	0.027
さやえんどう [施設] (さや) 2003 年度	1	35.9 ^{SC}	2	1			0.076	0.068
				3			0.046	0.046
				7			<0.038	<0.038
みかん [露地] (果肉) 1982 年度	1	48.0 ^{EC}	5	3	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004
				7	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004
				14	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004
	1	60.0 ^{EC}	5	3	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004
				7	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004
				14	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004
なつみかん [露地] (果実)	1	48.0~ 56.0 ^{EC}	5	3	0.063	0.061	0.068	0.068
				7	0.057	0.057	0.053	0.053
				14	0.046	0.045	0.046	0.046

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	
					総デルタメトリン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
2008年度	1		5	3	0.079	0.077	0.068	0.068
				7	0.068	0.066	0.061	0.061
				14	0.056	0.055	0.068	0.068
すだち [露地] (果実) 2007年度	1	48.0~ 56.0 ^{EC}	5	3	0.084	0.084		
				7	0.076	0.072		
				14	0.061	0.057		
かぼす [露地] (果実) 2007年度	1	48.0~ 56.0 ^{EC}	5	3	0.053	0.053		
				7	0.038	0.038		
				14	0.038	0.034		
りんご [露地] (果実) 1982年度	1	36.0 ^{EC}	5	7	0.026	0.026	0.019	0.018
				14	0.014	0.014	0.020	0.018
				30	0.014	0.014	0.021	0.020
				60	0.008	0.008	0.011	0.010
	1	40.0~ 50.4 ^{EC}	5	7	0.017	0.016	0.026	0.026
				14	0.017	0.017	0.032	0.032
				31	0.017	0.016	0.027	0.027
				61	0.005	0.005	0.009	0.009
りんご [露地] (果実) 1987年度	1	46.7 ^{SC}	3	7	0.042	0.041	0.047	0.046
				14	0.044	0.044	0.044	0.043
				21	0.031	0.030	0.027	0.027
				30	0.038	0.038	0.020	0.020
			5	7	0.065	0.065	0.057	0.056
				14	0.047	0.046	0.044	0.044
				21	0.042	0.040	0.055	0.054
				30	0.045	0.045	0.036	0.034
	1	46.7 ^{SC}	3	7	0.024	0.024	0.024	0.024
				14	0.019	0.019	0.024	0.023
				21	0.011	0.011	0.013	0.012
				30	0.012	0.012	0.013	0.012
			5	7	0.033	0.032	0.035	0.034
				14	0.019	0.018	0.022	0.022
				21	0.020	0.020	0.024	0.024
				30	0.014	0.014	0.023	0.022
りんご [露地] (果実) 2006年度	1	46.7~ 56.0 ^{SC}	5	1	0.114	0.106	0.091	0.091
				3	0.114	0.106	0.084	0.084
				7	0.106	0.106	0.084	0.084
				14	0.076	0.072	0.068	0.068
	1		5	1	0.076	0.072	0.061	0.061
				3	0.061	0.061	0.038	0.038
				7	0.038	0.038	0.038	0.034

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	
					総デルタメトリン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
なし [露地] (果実) 1983 年度	1	32.0 ^{EC}	5	14	0.015	0.015	0.015	0.015
				1	0.014	0.014	0.028	0.027
				7	0.022	0.021	0.020	0.019
				14	0.027	0.027	0.022	0.021
	1		5	28	0.038	0.038	0.022	0.021
				1	0.062	0.061	0.064	0.062
				7	0.062	0.062	0.057	0.056
				14	0.041	0.041	0.043	0.043
				30	0.022	0.021	0.024	0.024
なし [露地] (果実) 1987 年度	1	37.3 ^{SC}	5	1	0.038	0.038	0.032	0.030
				3	0.035	0.033	0.027	0.027
				7	0.025	0.025	0.025	0.024
				14	0.017	0.017	0.031	0.031
	1		5	1	0.034	0.033	0.033	0.033
				3	0.027	0.026	0.029	0.028
				7	0.042	0.040	0.026	0.026
				14	0.024	0.023	0.018	0.018
びわ [露地] (果実) 1991 年度	1	35.0 ^{SC}	3	3	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
				7	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
				14	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
	1		3	3	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
				7	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
				14	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
もも [露地] (果肉) 1983 年度	1	20.0 ^{EC}	5	1	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				7	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				14	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				30	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				44	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
	1	48.0~ 80.0 ^{EC}	5	1	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				7	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				14	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				30	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				45	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
もも [露地] (果皮) 1983 年度	1	20.0 ^{EC}	5	1	0.373	0.367	0.456	0.441
				7	0.404	0.397	0.513	0.494
				14	0.606	0.602	1.15	1.11
				30	0.132	0.131	0.268	0.262
				44	0.109	0.109	0.319	0.318
	1	48.0~ 80.0 ^{EC}	5	1	0.381	0.374	0.494	0.492
				7	0.323	0.318	0.422	0.414
				14	0.209	0.206	0.456	0.428
				30	0.185	0.185	0.684	0.676

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		
					総デルタメトリン				
					最高値	平均値	最高値	平均値	
				45	0.128	0.126	0.304	0.300	
ネクタリン [露地] (果実) 2007年度	1	28.0 ^{SC}	3	1			0.038	0.038	
				7			0.023	0.023	
				14			0.023	0.023	
	1		3	1			0.053	0.053	
				7			0.038	0.038	
				14			0.023	0.023	
すもも [露地] (果実) 1991年度	1	21.0 ^{SC}	1	1	0.002	0.002			
				3	0.002	0.002			
				7	0.001	0.001			
			3	1	0.007	0.006			
				3	0.008	0.008			
				7	<0.001	<0.001			
	1		1	1	0.009	0.008			
				3	0.005	0.004			
				7	0.007	0.006			
			3	1	0.005	0.004			
				3	0.012	0.012			
				7	0.004	0.004			
すもも [露地] (果実) 2010年度	1	28.0 ^{SC}	3	1			<0.01	<0.01	
				3			<0.01	<0.01	
				7			<0.01	<0.01	
あんず [露地] (果実) 1996年度	1	35.0 ^{SC}	1	14	0.022	0.022	0.027	0.027	
				21	0.009	0.009	0.016	0.016	
				30	0.006	0.005	<0.004	<0.004	
	1		1	14	0.011	0.010	0.019	0.018	
				21	0.007	0.007	0.010	0.010	
				30	0.005	0.005	0.013	0.012	
うめ [露地] (果実) 1989年度	1	0.14/樹 ^{SC}	2	14	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004	
				21	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004	
			3	14	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004	
				21	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004	
		1	0.19/樹 ^{SC}	2	14	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
					21	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
	3			14	0.008	0.008	0.033	0.033	
				21	0.015	0.012	0.029	0.028	
	1	17.5 ^{SC}	2	14	0.030	0.030	0.008	0.008	
				21	0.023	0.023	0.017	0.017	
3			14	0.023	0.023	0.031	0.030		
			21	0.030	0.026	0.022	0.021		
うめ	1	14 ^{SC}	1	7	0.016	0.015	0.014	0.014	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度 [露地] (果実) 1993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	
					総デルタメトリン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1	28.0 ^{SC}	2	14	0.008	0.008	0.008	0.008
				21	0.014	0.014	0.011	0.010
				14	—	—	0.078	0.076
			1	21	—	—	0.049	0.048
				28	—	—	0.059	0.058
				7	0.022	0.021	0.034	0.034
	2		14	0.011	0.010	0.014	0.013	
			21	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	
			14	—	—	0.021	0.020	
	3		21	—	—	0.008	0.008	
			28	—	—	0.013	0.013	
			1	0.114	0.106	0.091	0.091	
うめ [露地] (果実) 2008年度	1	28.0 ^{SC}	3	7	0.091	0.091	0.068	0.061
				14	0.046	0.046	0.023	0.023
				1	0.167	0.167	0.129	0.129
	1		7	0.122	0.122	0.106	0.106	
			14	0.068	0.068	0.053	0.053	
			1	0.114	0.106	0.091	0.091	
ブルーベリー [露地] (果実) 2010年度	1	14.0~ 14.9 ^{SC}	2	3			0.07	0.06
				7			0.05	0.05
				14			0.05	0.05
				1			0.04	0.04
	1		2	3			<0.04	<0.04
				7			<0.04	<0.04
				14			<0.04	<0.04
				1			<0.04	<0.04
おうとう [露地] (果実) 1989年度	1	23.3 ^{SC}	2	3	0.030	0.030	0.024	0.023
				7	0.038	0.038	0.026	0.025
				14	0.030	0.030	0.024	0.023
				1	0.015	0.015	0.015	0.015
おうとう [露地] (果実) 1989年度	1	18.7 ^{SC}	2	3	0.030	0.030	0.033	0.033
				7	0.015	0.015	0.023	0.023
				14	0.023	0.023	0.019	0.019
				1	0.023	0.019	0.014	0.014
ぶどう [施設] (果実) 1987年度	1	21.0 ^{SC}	1	7	0.054	0.054	0.105	0.104
				14	0.068	0.067	0.093	0.090
				21	0.045	0.043	0.063	0.062
			3	7	0.204	0.202	0.288	0.272
				14	0.189	0.188	0.215	0.212
				21	0.104	0.103	0.150	0.150
	1		1	7	0.024	0.024	0.039	0.038
				14	0.018	0.017	0.033	0.032
				21	0.023	0.021	0.027	0.026

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	
					総デルタメトリン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう [施設] (果実) 1989年度	1	9.3 ^{SC}	3	7	0.079	0.076	0.100	0.098
				14	0.059	0.058	0.092	0.090
				21	0.070	0.068	0.022	0.022
		14.0 ^{SC}	2	7	0.099	0.095	0.060	0.059
				3	7	0.099	0.099	0.058
			14	0.122	0.118	0.051	0.050	
	1	11.7 ^{SC}	3	7	<0.008	<0.008	0.004	0.004
				14	<0.008	<0.008	0.004	0.004
		17.5 ^{SC}	2	7	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
3				7	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
14	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004				
かき [露地] (果実) 1989年度	1	46.7 ^{SC}	5	7	0.053	0.053	0.049	0.049
	1		5	7	0.129	0.129	0.126	0.125
キウイフルーツ [露地] (果肉) 1989年度	1	28.0 ^{SC}	3	1	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
				7	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
				14	<0.008	<0.008	0.005	0.005
			5	1	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
				7	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
				14	<0.008	<0.008	0.004	0.004
	1		3	1	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
				7	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
				14	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004
	5		1	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004	
			7	<0.008	<0.008	<0.004	<0.004	
			14	<0.008	<0.008	0.006	0.006	
いちじく [露地] (果実) 1991年度	1	21.0 ^{SC}	2	1	0.023	0.023		
				3	0.015	0.015		
				7	0.015	0.015		
			3	1	0.038	0.038		
				3	0.023	0.019		
				7	0.015	0.015		
	1		2	1	0.015	0.015		
				3	0.008	0.008		
				7	0.008	0.008		
	3		1	0.015	0.012			
			3	0.008	0.008			
			7	0.008	0.008			
茶	1	21.0 ^{SC}	3	7			1.28	1.23

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度 [露地] (荒茶) 1990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	
					総デルタメトリン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1		3	14			0.387	0.380
				7			1.56	1.51
				14			0.395	0.395
茶 [露地] (浸出液) 1990年度	1		3	7	/	/	<0.015	<0.015
				14			<0.015	<0.015
	1		3	7			<0.015	<0.015
				14			<0.015	<0.015
みかん [露地] (果皮) 1982年度	1	48 ^{EC}	5	3	0.437	0.428	0.737	0.726
				7	0.361	0.350	0.555	0.536
				14	0.334	0.330	0.532	0.528
	1	60 ^{EC}	5	3	0.295	0.286	0.562	0.543
				7	0.201	0.194	0.448	0.440
				14	0.181	0.181	0.365	0.354
				21	0.169	0.163	0.342	0.323

EC : 乳剤、SC : フロアブル、デルタメトリン換算係数 : 0.76

・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。

— : 分析せず

/ : 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 499 号）
- 2 農薬抄録 トラロメトリン（殺虫剤）（2012 年 11 月 21 日作成）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
- 3 US EPA : Deltamethrin and Tralomethrin : Federal Register、vol.62、No.186（1997 年）
- 4 食品健康影響評価について（平成 25 年 8 月 19 日付け厚生労働省発食安 0819 第 21 号）
- 5 食品健康影響評価について（平成 25 年 8 月 7 日付け 25 消安 2435 号）

デルタメトリン及びトラロメトリ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26年11月19日～平成26年12月18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

意見・情報の概要*	食品安全委員会の回答
【意見1】 資料を精査したところ特に問題はありませんでした。	【回答1】 御意見ありがとうございました。

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

厚生労働省発生食 1004 第 2 号
平成 29 年 10 月 4 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

農薬アミノシクロピラクロル
農薬エトフェンプロックス
動物用医薬品スペクチノマイシン
農薬フェンブコナゾール
動物用医薬品プレドニゾロン
農薬プロピコナゾール

平成 29 年 11 月 7 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 10 月 4 日付け厚生労働省発生食 1004 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 項の規定に基づくスペクチノマイシ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。

スペクチノマイシン

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：スペクチノマイシン[Spectinomycin]

(2) 用途：抗生物質

*Streptomyces spectabilis*から生産されるアミノグリコシド系の抗生物質である。グラム陰性菌に対して高い抗菌活性が知られている。真正細菌のリボソーム30Sサブユニットに作用し、タンパク質合成を阻害することにより、殺菌作用を示すと考えられている。

国内では、動物用医薬品としての承認はない。

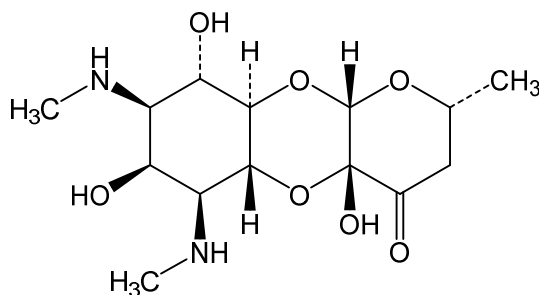
海外では、牛、豚、羊、山羊及び鶏の細菌性呼吸器感染症や腸管感染症に対する治療薬として使用されている。

ヒトの淋菌感染症に対する医薬品としても使用されている。

(3) 化学名及びCAS番号

(2*R*, 4*aR*, 5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 9*S*, 9*aR*, 10*aS*)-4*a*, 7, 9-Trihydroxy-2-methyl-6, 8-bis(methylamino)decahydro-4*H*-benzo[2, 3-*e*][1, 4]dioxin-4-one (IUPAC)
4*H*-Pyrano[2, 3-*b*][1, 4]benzodioxin-4-one, decahydro-4*a*, 7, 9-trihydroxy-2-methyl-6, 8-bis(methylamino)-, (2*R*, 4*aR*, 5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 9*S*, 9*aR*, 10*aS*)-
(CAS : No. 1695-77-8)

(4) 構造式及び物性



分子式：C₁₄H₂₄N₂O₇

分子量：332.35

(5) 適用方法及び用量

スペクチノマイシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

① 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
スペクチノマイシンを有効成分とする経口投与剤	豚(4週齢以下)	1日量として体重1ポンド(0.45kg)当たり10mg以下の量を5日間以内経口投与する。	米国	21日
	豚(7kg以下)	1日量として体重4.5kgまで1頭当たり100mg以下、7kgまで1頭当たり200mg以下の量を5日間以内経口投与する。	カナダ	12日
	子羊(生後48時間以内)	1日量として1頭当たり50mg以下の量を生後2日以内に1回経口投与する。		10日
スペクチノマイシンを有効成分とする飲水添加剤	豚	飲水1L当たり45mg力価*以下の量を7日間以内経口投与する。	EU	5日
		1日量として体重1kg当たり6.67mg以下の量を7日間以内飲水経口投与する。		0日
		飲水1L当たり42mg力価以下の量を7日間以内経口投与する。		豪州
	鶏(7日齢以下)	飲水1ガロン(3.8L)当たり1.3g力価以下の量を7日間以内経口投与する。	米国	0日
	鶏(産卵鶏を除く)	飲水1ガロン(3.8L)当たり2g以下の量をふ化後3日間、およびワクチン投与後1日間経口投与する。または、飲水1ガロン(3.8L)当たり1g以下の量を5日間以内経口投与する。		5日
		1日量として体重1kg当たり33.35mg以下の量を7日間以内飲水経口投与する。		EU
	家きん	飲水1L当たり555mg力価以下の量を混じて7日間以内経口投与する。	カナダ	3日
		1日量として体重1kg当たり100mg力価以下の量を3~5日齢の間、および4週齢で体重1kg当たり33mg力価以下の量を1日間飲水に溶かして経口投与する。または、飲水1L当たり333mg力価以下の量を3日間経口投与する。	豪州	10日(卵:0日)

① 海外での使用方法（つづき）

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
スペクチノマイシンを有効成分とする飼料添加剤	豚(57 kg 以下)	飼料 1 kg 当たり 22 mg 以下の量を経口投与する。	カナダ	1 日
	豚	飼料 1 kg 当たり 44 mg 以下の量を 7 日間以内経口投与する。	EU	7 日
		飼料 1 kg 当たり 22 mg 以下の量を経口投与する。	豪州	1 日
スペクチノマイシンを有効成分とする注射剤	牛（搾乳牛と食用子牛 除く）	1 日量として体重 1 kg 当たり 15 mg 以下の量を 5 日間以内皮下に注射する。	米国	0 日
	子牛（反芻前）	1 日量として体重 1 kg 当たり 20 mg 以下の量を 1 日間、10 mg 以下の量を 4 日間以内筋肉内に注射する。	EU	21 日
	子牛	1 日量として体重 1 kg 当たり 30 mg 以下の量を 5 日間以内筋肉内に注射する。		32 日
	牛（搾乳牛を除く）	1 日量として体重 1 kg 当たり 20 mg 以下の量を 5 日間以内筋肉内に注射する。		13 日
		1 日量として体重 1 kg 当たり 20 mg 以下の量を 1 日間、10 mg 以下の量を 5 日間以内筋肉内に注射する。		14 日
	牛	1 日量として体重 1 kg 当たり 10 mg 以下の量を 4 日間以内筋肉内に注射する。		14 日 (乳：3 日)
	羊、山羊	1 日量として体重 1 kg 当たり 10 mg 以下の量を 5 日間以内筋肉内に注射する。		14 日
	豚	1 日量として体重 1 kg 当たり 20 mg 以下の量を 5 日間以内筋肉内に注射する。		17 日
		1 日量として体重 1 kg 当たり 10 mg 以下の量を 7 日間以内筋肉内に注射する。		14 日
		1 日量として体重 1 kg 当たり 15 mg 以下の量を 7 日間以内筋肉内に注射する。		豪州

① 海外での使用方法（つづき）

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
スペクチノマイシンを有効成分とする注射剤	鶏（1～3日齢）	1日量として1羽当たり2.5 mg以下の量を1日間以内皮下に注射する。	米国	0日
	七面鳥（1～3日齢）	1日量として1羽当たり10 mg以下の量を1日間以内皮下に注射する。		
	鶏、七面鳥	1日量として体重1 kg当たり20 mg以下の量を3日間以内皮下に注射する。	EU	14日
	肉用鶏	1日量として体重1 kg当たり30 mg以下の量を3日間以内皮下に注射する。	豪州	10日

*：スペクチノマイシンの力価は、スペクチノマイシン（ $C_{14}H_{24}N_2O_7$ ）としての量を質量（力価）で示す。1 mg（力価）は、標準スペクチノマイシン1 mgに相当する。

2. 対象動物における分布、代謝

(1) 牛における分布、代謝

牛（4頭/時点）に 3H 標識スペクチノマイシンを5日間皮下投与（15 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、5、10及び15日後に組織を採取して、組織中総放射能濃度を液体シンチレーション計数法（LSC）で測定し、また、高速液体クロマトグラフ（HPLC）により未変化体の残留濃度を測定した。

表1. 牛に 3H 標識スペクチノマイシンを5日間皮下投与後の組織中総放射能濃度及び未変化体の平均濃度

組織	総放射能濃度 (mg eq/kg)				未変化体濃度 (mg/kg)			
	最終投与後日数				最終投与後日数			
	1	5	10	15	1	5	10	15
筋肉	1.03(4)	0.36(4)	0.36(4)	0.29(4)	—	—	—	—
脂肪	1.27(4)	1.06(4)	0.83(4)	0.77(4)	—	—	—	—
肝臓	32.4(4)	18.8(4)	7.54(4)	4.54(4)	1.36(4)	0.58(4)	0.20(4)	0.14(4)
腎臓	59.6(4)	14.2(4)	4.50(4)	2.66(4)	9.12(4)	1.74(4)	0.42(4)	0.20(4)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

—：分析せず。

(2) 豚における分布、代謝

① 豚（8～10週齢、雄1頭/投与）に 3H 標識スペクチノマイシンを単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）又は単回経口投与（44 mg/kg 体重）した。筋肉内投与では投与12時間後に、経口投与では投与24時間後に組織を採取し、総放射能濃度をLSCで測定した。

表2. 豚に³H標識スペクチノマイシン単回筋肉内又は経口投与後の組織中総放射能濃度 (mg eq/kg)

組織	筋肉内投与(投与12時間後)	経口投与(投与24時間後)
筋肉	0.82	2.78
脂肪	0.78	1.34
肝臓	3.11	4.99
腎臓	21.10	9.36
肺	1.72	3.95

② 豚(体重31.2±7.2 kg、4頭/時点)に³H標識スペクチノマイシン/非標識リンコマイシン混合剤(³H標識スペクチノマイシンとして44 ppm(2.73 mg/kg 体重/日))を7日間混餌投与し、最終投与8時間、1日、3日、7日及び10日後に組織を採取して総放射能濃度をLSCで測定した。主な排泄経路は、糞(72.3%)及び尿(7.2%)であった。混餌投与後の残留濃度は低く、混餌投与によるスペクチノマイシンの吸収率は約10%で低かった。

表3. 豚に³H標識スペクチノマイシンを7日間混餌投与後の総放射能濃度 (mg eq/kg)

組織	最終投与後(時間又は)日数				
	8時間	1	3	7	10
筋肉	0(4)	0(4)	0(4)	0(4)	0(4)
脂肪	0.16(4)	0.14(4)	0.17(4)	0.17(4)	0.14(4)
肝臓	0.21(4)	0.14(4)	0.10(4)	0.06(4)	0.02(4)
腎臓	0.64(4)	0.46(4)	0.24(4)	0.06(4)	0.02(4)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

3. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

【海外】

① 分析対象の化合物

- ・スペクチノマイシン

② 分析法の概要

試料に0.025 mol/Lクエン酸緩衝液(pH 4.0)、10%トリクロロ酢酸及びジクロロメタンを加えて抽出し、遠心分離する。上澄液のpHを6.6~6.8に調整した後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、ポストカラム反応蛍光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ(HPLC-FL(ポストカラム: オルトフタルアルデヒド溶液及びメルカプトエタノール溶液))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：0.1～0.5 mg/kg

試料をホモジナイズし、*E. coli* (ATCC29998(UC™ 527)) を用いたバイオアッセイ (ペーパーディスク法) で定量する。

検出限界：2 mg (力価) /kg

(2) 残留試験結果

- ① 牛 (平均体重123±7.1 kg、4頭/時点) にスペクチノマイシン二塩酸塩注射液 (スペクチノマイシンとして30 mg/kg 体重/日) を5日間筋肉内投与し、最終投与1、3、7、10及び14日後に組織を採取してスペクチノマイシン濃度をHPLCで測定した。なお、脂肪の残留濃度は、いずれの時点でも定量限界 (0.25 mg/kg) 未満であった。

表4. 牛にスペクチノマイシン二塩酸塩注射液を5日間筋肉内投与後の平均組織中濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	3	7	10	14
筋肉	1.15(4)	0.67(4)	0.36(4)	0.25(4)	0.20(4)
肝臓	6.41(4)	4.65(4)	1.55(4)	1.37(4)	0.90(4)
腎臓	105.94(4)	43.05(4)	9.55(4)	4.18(4)	2.75(4)
注射部位	19.17(4)	16.76(4)	4.15(4)	4.33(4)	1.31(4)

定量限界：肝臓及び腎臓 0.5 mg/kg、筋肉 0.15 mg/kg

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ② 牛 (体重60～80 kg、4頭/時点) にリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤を、初めの2回は12時間間隔、続く4回は24時間間隔で筋肉内に投与 (スペクチノマイシンとして10 mg/kg 体重/日) した。最終投与8時間、7日、14日及び21日後に組織を採取して、スペクチノマイシン濃度をHPLCで測定した。

表5. 牛にリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤を6回筋肉内投与後の平均組織中濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後 (時間又は) 日数			
	8 時間	7	14	21
筋肉	0.3(4)	<0.1(4)	<0.1(4)	<0.1(4)
脂肪	0.5(4)	<0.1(4)	<0.1(4)	<0.1(4)
肝臓	3.3(4)	0.6(4)	0.3(4)	<0.1(4)
腎臓	15.5(4)	1.4(4)	0.3(4)	<0.1(4)
注射部位	5.6(4)	0.9(4)	0.2(4)	0.2(1)

検出限界：0.1 mg/kg

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ③ 牛（6頭/時点）にスペクチノマイシンを5日間皮下投与（15 mg/kg 体重/日）し、最終投与5、10、15及び20日後に組織を採取して、組織中濃度をHPLCで測定した。肝臓中濃度は、投与15日後までに定量限界未満となった。脂肪中濃度は、全ての時点において定量限界未満であった。

表6. 牛にスペクチノマイシンを5日間皮下投与後の平均組織中濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数			
	5	10	15	20
筋肉	0.23(6)	0.15(6)	0.13(6)	0.13(6)
脂肪	<0.1(6)	<0.1(6)	—	—
肝臓	0.28(6)	<0.1(6)	<0.1(6)	<0.1(6)
腎臓	3.97(6)	0.95(6)	0.27(6)	0.16(6)
注射部位	0.38(6)	0.14(6)	0.20(6)	0.20(6)

定量限界：0.1 mg/kg

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

—：分析せず。

- ④ 牛（泌乳牛、6頭）にスペクチノマイシンを3日間筋肉内投与（20 mg/kg 体重を1日2回）し、乳汁を投与直前から投与開始後8日まで1日2回（朝及び夕）採取した。乳汁中スペクチノマイシン濃度は、HPLCで測定した。最終投与後5回目の搾乳（最終投与3日後の朝の搾乳）では 定量限界未満となり、最終投与後7回目の搾乳（最終投与4日後の朝の搾乳）には検出されなかった。

表7. 牛にスペクチノマイシンを3日間筋肉内投与後の乳汁中濃度（mg/L）

採材日	乳汁中濃度	
	朝	夕
投与開始前日	ND	ND
投与開始1日目	—	1.26±0.288(6)
投与開始2日目	2.14±0.894(6)	2.82±0.897(6)
投与開始3日目	3.03±0.745(6)	2.62±0.820(6)
最終投与1日後	2.8±0.581(6)	1.67±0.411(6)
最終投与2日後	0.48±0.376(6)	0.34±0.168(6)
最終投与3日後	<0.2(2)	<0.2(2)
最終投与4日後	ND	ND
最終投与5日後	ND	ND

定量限界：0.2 mg/L

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

ND：検出限界未満（検出限界不明）

—：検体採取せず。

- ⑤ 牛（ホルスタイン種、638±61 kg、年齢2～8歳、8頭）にスペクチノマイシン二塩酸塩製剤を5日間筋肉内投与（スペクチノマイシンとして30 mg/kg 体重/日）し、乳汁中スペクチノマイシン濃度を測定した（分析法不明）。

なお、最終投与48時間後以降に搾乳された2頭の乳汁中濃度は、定量限界未満であった。

表8. 牛にスペクチノマイシン二塩酸塩製剤を5日間筋肉内投与後の乳汁中濃度（mg/L）

対象試料	最終投与後時間		
	12	24	48
乳汁	1.59(8)	0.45(8)	0.14(4)

定量限界：0.1 mg/L

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑥ 羊（43.9±3.4 kg、6～7月齢、4頭/時点）にスペクチノマイシンを5日間筋肉内投与（30 mg/kg 体重を1日2回）し、最終投与1、3、7、10、14及び18日後に試料を採取して、組織中濃度を測定した（分析法不明）。

表9. 羊にスペクチノマイシンを5日間筋肉内投与後の平均組織中濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数					
	1	3	7	10	14	18
筋肉	0.43(4)	0.25(4)	<0.15(4)	<0.15(4)	<0.15(4)	<0.15(4)
脂肪	0.41(4)	<0.25(4)	<0.25(4)	<0.25(4)	<0.25(4)	<0.25(4)
肝臓	4.78(4)	3.18(4)	1.24(4)	0.90(4)	0.83(4)	<0.5(4)
腎臓	99.96(4)	47.40(4)	10.31(4)	3.89(4)	1.75(4)	0.78(4)
注射部位	16.30(4)	4.09(4)	2.25(4)	0.86(4)	0.46(4)	0.17(4)

定量限界：腎臓及び肝臓0.5 mg/kg、筋肉0.15 mg/kg、脂肪0.25 mg/kg

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑦ 羊（体重57～87.5 kg、5頭/時点）にリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤を3日間筋肉内投与（スペクチノマイシンとして10mg/kg 体重/日）し、最終投与8時間、7日、14日及び21日後に組織を採取して、スペクチノマイシン濃度をHPLCで測定した。

表10. 羊にリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤を3日間筋肉内投与後の平均組織中濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後 (時間又は) 日数			
	8 時間	7	14	21
筋肉	0.29(5)	<0.04(5)	<0.04(5)	<0.04(5)
脂肪	0.19(5)	<0.04(5)	<0.04(5)	<0.04(5)
肝臓	0.63(5)	0.10(5)	0.08(5)	<0.04(5)
腎臓	11.99(5)	0.51(5)	0.10(5)	<0.04(5)
注射部位	4.56(5)	0.08(5)	<0.04(5)	<0.04(5)

検出限界 : 0.04 mg/kg

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑧ 豚 (4頭/時点) にスペクチノマイシン硫酸塩又は塩酸塩を単回筋肉内投与 (15 mg/kg 体重) し、投与1、2及び5日後に腎臓及び注射部位を採取し、スペクチノマイシン濃度をHPLCで測定した。

表11. 豚にスペクチノマイシン塩酸塩又は硫酸塩を単回筋肉内投与後の平均組織中濃度(mg/kg)

投与物質	組織	投与後日数		
		1	2	5
塩酸塩	腎臓	9.6(4)	6.4(4)	1.9(4)
	注射部位	4.8(4)	3.4(4)	0.8(4)
硫酸塩	腎臓	10.7(4)	7.3(4)	2.3(4)
	注射部位	3.5(4)	1.9(4)	0.7(4)

定量限界 : 0.1 mg/kg

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑨ 子豚 (4.82±1.13 kg、16日齢、4頭/時点) にスペクチノマイシンとして5%を含む飲水を5日間投与し、最終投与1、3、7、10及び14日後に組織を採取してスペクチノマイシン濃度をHPLCで測定した。スペクチノマイシンの平均摂取量は、投与開始後の12時間ごとで29.1 mg/kg 体重、終了時の12時間ごとで25.0 mg/kg 体重に相当した。

表12. 子豚にスペクチノマイシン二塩酸塩を5日間飲水投与後の平均組織中濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	3	7	10	14
筋肉	0.64(4)	<0.3(4)	<0.3(4)	<0.3(4)	<0.3(4)
脂肪付き皮膚	0.69(4)	0.39(4)	<0.25(4)	<0.25(4)	<0.25(4)
肝臓	2.15(4)	1.03(4)	0.84(4)	<0.5(4)	<0.5(4)
腎臓	18.15(4)	7.64(4)	4.41(4)	1.90(4)	<0.5(4)

定量限界 : 腎臓及び肝臓 0.5 mg/kg、脂肪/皮膚 0.25 mg/kg、筋肉 0.3 mg/kg

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑩ 豚（2頭/時点）にリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤を7日間筋肉内投与（スペクチノマイシンとして 10 mg/kg 体重/日）し、最終投与12、24、48及び96時間後に腎臓を採取して、スペクチノマイシン濃度をLC-MSで測定した。

表13. 豚にリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤を7日間筋肉内投与後の腎臓中濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間			
	12	24	48	96
腎臓	10.9、15.1	7.1、6.8	4.4、2.4	1.8、0.8

検出限界：0.02 mg/kg

- ⑪ 肉用鶏（1.4～2.1 kg、7～8週齢、12羽/時点）にリンコマイシン/スペクチノマイシン可溶性粉末をとなるように飲水に添加し、7日間投与（スペクチノマイシンとして100 mg/kg 体重/日）した。最終投与0時間、6時間、12時間、1日、2日、4日及び8日後に組織を採取して、スペクチノマイシンの残留濃度をHPLCで測定した。

表14. 鶏にリンコマイシン/スペクチノマイシン可溶性粉末を7日間飲水投与後の平均組織中濃度 (mg/kg)

組織 ^{注1)}	最終投与後（時間又は）日数						
	0時間	6時間	12時間	1日	2日	4日	8日
筋肉	0.5 (6)	0.3 (6)	0.3 (6)	0.1 (6)	0.1 (6)	<0.1 (6)	<0.1 (6)
脂肪付き皮膚	2.9 (6)	1.7 (6)	1.3 (6)	0.7 (6)	0.5 (6)	0.2 (6)	0.3 (6)
肝臓	0.4 (6)	0.3 (6)	0.3 (6)	0.2 (6)	0.1 (6)	<0.1 (6)	<0.1 (6)
腎臓	2.0 (6)	4.2 (6)	1.0 (6)	0.6 (6)	0.7 (6)	<0.1 (6)	<0.1 (6)

注1) 各組織は、2羽分を1検体として測定した。

定量限界：0.1 mg/kg

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑫ 産卵鶏（15羽）にリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤を7日間、混餌投与（スペクチノマイシンとして110、165及び220 ppm）又は飲水投与（スペクチノマイシンとして0.333 g/L）し、投与期間の6及び7日目、並びに最終投与後1、2及び3日目に採取した卵について、スペクチノマイシン濃度をバイオアッセイで測定した（検出限界 2 mg (力価) /kg）。その結果、いずれの卵においても、スペクチノマイシンは検出されなかった。

4. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたスペクチノマイシ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

スペクチノマイシンは、経口投与では、ほとんどが体内に吸収されず、毒性試験において、顕著な毒性がみられなかったことから、毒性学的影響より微生物学的影響を用いてADIを特定することが適切であると考えた。

(2) 微生物学的ADIについて

平成25年度及び26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0.0144 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/day、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。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.0144^{*1} \text{ (mg/mL)} \times 220^{*2} \text{ (g/day)}}{1^{*3} \times 60^{*4} \text{ (kg)}} = 0.053$$

*1: MIC_{calc}: 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

*2: 結腸内容物の量

*3: 微生物が利用可能な経口用量の分画として、スペクチノマイシンの経口投与における吸収率が非常に低いことから、「1」を適用

*4: ヒト体重

(3) ADIの設定について

以上から、スペクチノマイシンのADIは0.053 mg/kg 体重/dayと設定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が行われ、1994年にADIが設定されている。国際基準は牛、豚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、米国において牛、鶏等に、カナダにおいて鶏に、EUと豪州において牛、豚等に、ニュージーランドにおいて羊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

スペクチノマイシンとする。

なお、コーデックス委員会、米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドにおいてもスペクチノマイシンを規制対象としている。

(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)	17.4
幼小児 (1~6 歳)	42.7
妊婦	22.2
高齢者 (65 歳以上)	12.9

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。

TMDI 試算値：基準値案×各食品の平均摂取量

暴露評価は、食品中に残留するスペクチノマイシン由来の残留物の全てがスペクチノマイシンと同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。食用組織中の総残留に占めるスペクチノマイシンの割合（総残留比）は表15のとおりと仮定した。豚と鶏の筋肉及び脂肪は、EMEAにより評価されていないが、代謝試験成績で総残留濃度が低いことから100%と仮定した。また、豚と鶏のその他の食用部分は、肝臓と腎臓の総残留比と同じ20%と仮定した。鶏卵の総残留比は、バイオアッセイによる残留濃度測定の結果、検出限界未満であったため、100%と仮定した。

表15. 食品中の総残留に占めるスペクチノマイシンの割合（総残留比） (%)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	その他の食用部分	乳
牛	20	20	20	100	20	100
豚	—	—	20	20	—	
鶏	—	—	20	20	—	
羊	20	20	20	80	20	100

—：総残留比は、EMEAにより評価されていない。

(EMEA 2000、EMEA 2001)

(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	0.5	0.5		0.5		
豚の筋肉	0.5	0.5		0.5		
羊の筋肉		0.5		0.5		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.5	0.7		0.5		
牛の脂肪	2	2.0		2		
豚の脂肪	2	2.0		2		
羊の脂肪		2.0		2		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	2	0.5		2		
牛の肝臓	2	2.0		2		
豚の肝臓	2	2.0		2		
羊の肝臓		2.0		2		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2	1		2		
牛の腎臓	5	5.0		5		
豚の腎臓	5	5.0		5		
羊の腎臓		5.0		5		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	5	1		5		
牛の食用部分	5	1				【牛の腎臓の基準値参照】
豚の食用部分	5	1				【豚の腎臓の基準値参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	5	1				【その他の陸生哺乳類に属する動物の腎臓の基準値参照】
乳	0.2	0.2		0.2		
鶏の筋肉	0.5	0.5		0.5		
その他の家きんの筋肉	0.5	0.5				【鶏の筋肉の基準値参照】
鶏の脂肪	2	2.0		2		
その他の家きんの脂肪	2	0.3				【鶏の脂肪の基準値参照】
鶏の肝臓	2	2.0		2		
その他の家きんの肝臓	2	0.7				【鶏の肝臓の基準値参照】
鶏の腎臓	5	5.0		5		
その他の家きんの腎臓	5	2				【鶏の腎臓の基準値参照】
鶏の食用部分	5	0.4				【鶏の腎臓の基準値参照】
その他の家きんの食用部分	5	0.6				【鶏の腎臓の基準値参照】
鶏の卵	2	2.0		2		
その他の家きんの卵	2	2				【鶏の卵の基準値参照】
魚介類(さけ目魚類に限る。)		0.3				
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)		0.3				
魚介類(すずき目魚類に限る。)		0.3				
魚介類(その他の魚類に限る。)		0.3				
魚介類(貝類に限る。)		0.3				
魚介類(甲殻類に限る。)		0.3				
その他の魚介類		0.3				

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値(暫定基準)については、網を掛けて示した。
 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。

スペクチノマイシンの推定摂取量 (単位: µg/人/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
牛の筋肉	0.5	2.50	153.0*	97.0*	209.0*	99.0*
牛の脂肪	2	10				
牛の肝臓	2	10	1.0	0.0	14.0	0.0
牛の腎臓	5	5	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	5	25	12.5	0.0	85.0	10.0
豚の筋肉	0.5	0.5	84.0*	66.8*	86.4*	61.2*
豚の脂肪	2	2				
豚の肝臓	2	10	1.0	5.0	0.0	1.0
豚の腎臓	5	25	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	5	25	15.0	7.5	2.5	10.0
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.5	2.5	10.0*	2.5*	10.0*	10.0*
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	2	10				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	2	10				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	5	6.25				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	5	25				
乳	0.2	0.2	52.8	66.4	72.9	43.2
鶏の筋肉	0.5	0.5	37.4*	27.2*	39.6*	27.8*
鶏の脂肪	2	2				
鶏の肝臓	2	10	7.0	5.0	0.0	8.0
鶏の腎臓	5	25	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	5	25	47.5	30.0	72.5	35.0
その他の家さんの筋肉	0.5	0.5	2.5*	0.0*	0.0*	2.5*
その他の家さんの脂肪	2	2				
その他の家さんの肝臓	2	10				
その他の家さんの腎臓	5	25				
その他の家さんの食用部分	5	25				
鶏の卵	2	2	82.6	65.6	95.6	75.4
その他の家さんの卵	2	2	0.6	0.8	0.6	0.6
計			506.9	373.8	688.1	383.7
ADI 比 (%)			17.4	42.7	22.2	12.9

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

※: 基準値案から総残留比を用いて推定した濃度 (総残留濃度)

*: 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14年12月20日	基準値告示
平成17年11月19日	暫定基準告示
平成24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要請
平成29年7月18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10月4日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成29年10月12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)

スペクチノマイシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.5
豚の筋肉	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.5
牛の脂肪	2
豚の脂肪	2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	2
牛の肝臓	2
豚の肝臓	2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2
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 ^{注2)}	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
乳	0.2
鶏の筋肉	0.5
その他の家きん ^{注3)} の筋肉	0.5
鶏の脂肪	2
その他の家きんの脂肪	2
鶏の肝臓	2
その他の家きんの肝臓	2
鶏の腎臓	5
その他の家きんの腎臓	5
鶏の食用部分	5
その他の家きんの食用部分	5
鶏の卵	2
その他の家きんの卵	2

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。

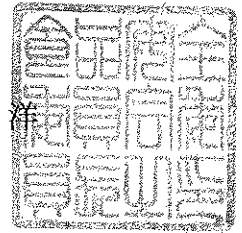
注3)「その他の家きん」とは、家きん類に属する動物のうち、鶏以外のものをいう。



府食第505号
平成29年7月18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24年7月18日付け厚生労働省発食安0718第15号をもって貴省から当委員会に意見を求められたスペクチノマイシ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

スペクチノマイシンの一日摂取許容量を0.053 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

スペクチノマイシン

2017年7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
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
○ 要 約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	7
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験 (ラット)	8
(2) 薬物動態試験 (イヌ、単回経口投与)	10
(3) 薬物動態試験 (牛)	11
(4) 薬物動態試験 (羊)	15
(5) 薬物動態試験 (豚)	18
(6) 薬物動態試験 (ヒト)	21
(7) 代謝 (ヒト、牛及び豚)	22
2. 残留試験	23
(1) 残留試験 (牛)	23
(2) 残留試験 (乳)	26
(3) 残留試験 (羊)	28
(4) 残留試験 (豚)	29
(5) 残留試験 (鶏)	31
(6) 残留試験 (卵)	32
3. 遺伝毒性試験	32
4. 急性毒性試験	34
(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ及びサル)	34
(2) 急性毒性試験 (マウス及びラット)	36
(3) 急性毒性試験 (鶏)	37
5. 亜急性毒性試験	38
(1) 28日間亜急性毒性試験 (ラット)	38
(2) 28日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	38

(3) 32 日及び 39 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	38
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	39
(5) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	40
(6) 3 か月及び 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	40
(7) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	41
(8) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	42
(9) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	42
(10) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	42
6. 慢性毒性及び発がん性試験.....	42
7. 生殖発生毒性試験.....	43
(1) 3 世代生殖毒性試験 (ラット)	43
(2) 生殖毒性試験 (マウス) <参考資料>.....	43
(3) 生殖毒性試験 (ラット) <参考資料>.....	44
(4) 発生毒性試験 (ラット)	44
(5) 発生毒性試験 (ラット)	45
(6) 発生毒性試験 (ラット) <参考資料>.....	45
(7) 発生毒性試験 (ウサギ) <参考資料>.....	45
8. その他の試験.....	46
(1) 聴覚毒性試験 (ネコ) <参考資料>	46
(2) 聴覚毒性試験 (モルモット) <参考資料>	46
9. ヒトにおける知見.....	47
10. 一般薬理試験	47
(1) 薬理作用 (マウス、ウサギ及びカエル)	47
(2) 薬理作用 (特に中枢作用) (マウス、ラット及びウサギ)	48
11. 微生物学的影響に関する試験	51
(1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) ①.....	51
(2) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC②.....	51
(3) ヒト臨床分離菌に対する MIC	52
III. 国際機関における評価.....	54
1. JECFA における評価.....	54
2. EMEA における評価	54
IV. 食品健康影響評価	56
1. 毒性学的 ADI について.....	56
2. 微生物学的 ADI について.....	56
3. ADI の設定について	56
・表 43 JECFA、EMEA 及び食品安全委員会における無毒性量等の比較	58
・別紙：検査値等略称	60

· 参照62

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2012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要請（厚生労働省発食安第0718第15号）、関係資料の接受
2012年 7月 23日 第440回食品安全委員会（要請事項説明）
2016年 9月 14日 第115回肥料・飼料等専門調査会
2017年 5月 23日 第650回食品安全委員会（報告）
2017年 5月 24日 から2017年6月22日まで 国民からの意見・情報の募集
2017年 7月 12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
2017年 7月 18日 第658回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2015年6月30日まで)	(2017年1月7日から)
熊谷 進 (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*)	吉田 緑
三森 国敏 (委員長代理*)	山本 茂貴
石井 克枝	石井 克枝
上安平 浏子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常

* : 2012年7月2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〉

(2016年9月30日まで)	(2016年10月1日から)
今井 俊夫 (座長*)	今井 俊夫 (座長)
山中 典子 (座長代理*)	山中 典子 (座長代理)
荒川 宜親 菅井 基行	荒川 宜親 菅井 基行
石原 加奈子 高橋 和彦	今田 千秋 高橋 和彦
今田 千秋 戸塚 恭一	植田 富貴子 戸塚 恭一
植田 富貴子 中山 裕之	川本 恵子 中山 裕之
桑形 麻樹子 宮島 敦子	桑形 麻樹子 宮島 敦子
小林 健一 宮本 亨	小林 健一 宮本 亨
佐々木 一昭 山田 雅巳	佐々木 一昭 山田 雅巳
下位 香代子 吉田 敏則	下位 香代子 吉田 敏則

* : 2015年10月1日から

〈第115回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

要 約

アミノグリコシド系抗生物質である「スペクチノマイシン」(CAS No.1695-77-8)について、スペクチノマイシンの試験資料(JECFA 及び EMEA の評価書、残留基準見直しに関する資料等)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、牛、羊、豚及びヒト)、残留(牛、羊、豚及び鶏)、遺伝毒性、急性毒性(マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、サル及び鶏)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、生殖発生毒性(ラット、マウス及びウサギ)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* で実施された全ての試験において陰性の結果が得られていることから、遺伝毒性はないと考えられ、ADIを設定することは可能と判断した。

また、評価可能な慢性毒性及び発がん性試験は得られなかったが、スペクチノマイシンは既知の発がん性物質と構造上の類似性はなく、現時点で発がん性に関する知見は得られていないことから、発がん性の懸念は低いと判断した。

スペクチノマイシンは、経口投与では、ほとんどが体内に吸収されず、毒性試験において顕著な毒性がみられなかったことから、毒性学的影響より微生物学的影響を用いてADIを特定することが適当であると考えた。

微生物学的ADIは、VICHの算出式により0.053 mg/kg体重/日と算出され、スペクチノマイシンのADIを0.053 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

抗生物質

2. 有効成分の一般名

和名：スペクチノマイシン

英名：Spectinomycin

3. 化学名

IUPAC

英名：(2R,4aR,5aR,6S,7S,8R,9S,9aR,10aS)-4a,7,9-Trihydroxy-2-methyl-6,8-bis(methylamino)decahydro-4H-pyrano[2,3-b][1,4]benzodioxin-4-one

CAS (No. 1695-77-8)

英名：(2R,4aR,5aR,6S,7S,8R,9S,9aR,10aS)-Decahydro-4a,7,9-trihydroxy-2-methyl-6,8-bis(methylamino)-4H-pyrano[2,3-b][1,4]benzodioxin-4-one

(参照 2)

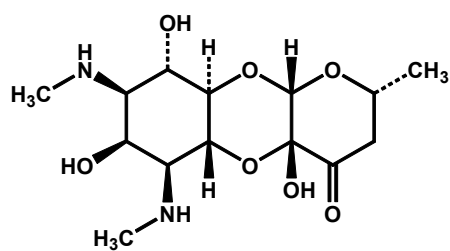
4. 分子式

$C_{14}H_{24}N_2O_7$ (参照 2)

5. 分子量

332.35 (参照 2)

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

スペクチノマイシンは、1961年にアップジョン中央研究所によって開発されたアミノグリコシド系抗生物質であり、*Streptomyces spectabilis* から生産される。グラム陰性菌に対して高い抗菌活性が知られている。

海外では、動物用医薬品として細菌性呼吸器感染症や腸管感染症の治療薬として使用されており、単独で又は他の抗生物質とともに牛、豚及び鶏に対して注射又は経口投与される。ヒト用医薬品としては、合併症を伴わない淋病の治療に用いられる。(参照 3、参照 4)

日本では、2011年まで、動物用医薬品として鶏(採卵鶏を除く。)の呼吸器性マイコプラズマ病及び大腸菌症の治療のため飲水添加剤として承認されていたが、現在は承認されていない。ヒト用医薬品としては、淋菌感染症の治療薬(筋肉内注射用)として承認されている。

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)

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)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA の評価書等を基に、スペクチノマイシン並びにスペクチノマイシン塩酸塩、硫酸塩及び二塩酸塩等の毒性に関する主な知見を整理した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ラット)

① 反復経口投与

ラット (SD 系、雌雄各 2 匹/群) に ^3H 標識スペクチノマイシン²を 3 日間経口投与 (5 mg/kg 体重/日) し、尿及び糞 (各投与後 24 時間) 並びに組織及び血漿 (最終投与 24 時間後) を採取し、総放射活性濃度を測定した。

投与量の 4~7%が吸収され、糞には平均 44.6% (10~84%) が、尿には僅か 5.4% (4~7%) が検出された。組織中濃度は、いずれも低かったが、その中で腎臓の濃度が最も高かった (筋肉及び脂肪(<0.1 µg eq/g)、肝臓(平均 0.12 µg eq/g)、腎臓(0.2~0.6 µg eq/g))。 (参照 3、5)

② 単回筋肉内投与

ラット (SD 系、4~5 週齢、雄 3 匹/時点) にスペクチノマイシンを単回筋肉内投与 (100 mg/kg 体重) し、投与 0.5、1、2、4 及び 6 時間後に組織及び血清を採取し、バイオアッセイにより組織及び血清中スペクチノマイシン濃度を測定した (検出限界不明)。結果を表 1 に示した。

高用量の投与であったが、スペクチノマイシンは腎臓と血清のみに分布し、他の組織からは検出されなかった。(参照 4)

表 1 ラットにおけるスペクチノマイシン単回筋肉内投与後の組織及び血清中濃度 (µg/g 又は µg/mL)

組織等	投与後時間 (h)				
	0.5	1	2	4	6
脳	—	—	—	—	—
心臓	—	—	—	—	—
肝臓	—	—	—	—	—
腎臓	129	微量検出	—	—	—
肺	—	—	—	—	—
脾臓	—	—	—	—	—
筋肉	—	—	—	—	—
血清	680	150	微量検出	—	—

n=3 平均値か否かは不明 — : 不検出

² 6'位のメチル側鎖を標識したもの

③反復筋肉内投与

ラット (SD 系、雌雄各 1 匹/群) に ^3H 標識スペクチノマイシンを 1~5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日) し、尿及び糞 (各投与後 24 時間) 並びに組織及び血漿 (最終投与 24 時間後) を採取し、総放射活性濃度を測定した。

投与量の大半 (54~73%) は尿に排泄され、糞には 1~24% が排泄された。組織中濃度は、腎臓 (1.8~10.6 $\mu\text{g eq/g}$) を除き、低値であった (表 2)。(参照 3、5)

表 2 ラットにおける ^3H 標識スペクチノマイシン 1~5 日間筋肉内投与後の組織中濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

組織	投与期間 (日)				
	1	2	3	4	5
肝臓	0.3、0.4	0.5、0.6	0.7、0.6	0.2、0.2	0.3、0.3
腎臓	3.1、3.5	5.4、4.2	6.8、8.4	10.6、1.8	3.2、3.2
筋肉	0.1、0.1	0.4、0.1	0.2、0.1	0.3、0.1	0.1、0.1
脂肪	<0.1、0.1	0.2、0.2	0.2、0.1	0.1、0.1	0.1、0.1

n=2

上記の①及び③の試験で得られた結果については、以下のように考察されている。

経口投与後の組織における総放射活性濃度に占めるトリチウム水の割合の平均値は、肝臓では 70.4%、筋肉では 73.4%であった。これらの結果は、 ^3H がスペクチノマイシンの分子内に保持されている間に、スペクチノマイシンのメチル基が酸化的に代謝されることを示すものと考えられた。経口投与後の腎臓におけるトリチウム水の割合の平均値は 37.7%であり、トリチウム水以外の標識体はスペクチノマイシンの未変化体及び代謝物に相当した。

筋肉内投与後の組織における総放射活性濃度に占めるトリチウム水の割合の平均値は、腎臓 5.3%、筋肉 66.6%、肝臓 44.9%であった。

経口投与及び筋肉内投与で得られた結果から、腎臓が標的組織であることが明らかになった。また、 ^3H 標識スペクチノマイシンは代謝されて、トリチウム水が生じるが、トリチウム水以外の標識体のほとんどは標的組織である腎臓中に存在することが示されており、6'位のメチル側鎖を ^3H 標識した試験は、代謝試験として有効であると示唆された。(参照 5)

④単回静脈内投与

ラット (SD 系、雄 5 匹) にスペクチノマイシンを単回静脈内投与 (10 mg/kg 体重) し、血漿を経時的 (投与前及び投与後 15 分から 48 時間までの計 14 時点) に採取するとともに、尿 (投与後 12 時間以内は 6 時間間隔、投与後 12 から 48 時間までは 12 時間間隔) を採取し、LC-MS/MS によりスペクチノマイシン濃度を測定した (定量限界 1.5 ng/mL)。

測定の結果から非コンパートメント及びコンパートメントモデル分析して求められた薬物動態パラメーターを表 3 に示した。

血漿中濃度の推移は3相性を示し、 α 相での $T_{1/2}$ は 0.24 時間と短く、 β 相での $T_{1/2}$ は 0.75 時間と長くなり、 γ 相での $T_{1/2}$ は 19.5 時間と著しく遅延した。AUC の 98% を α 相及び β 相が占めることから、 γ 相は薬物の暴露に大きく寄与しないことが示唆された。 γ 相での血漿中濃度は C_0 の 1,000 分の 1 から 10,000 分の 1 以下であり、標的細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) より低値であることから、 γ 相はスペクチノマイシンの抗菌効果に寄与しないと考えられた。投与薬物のごく少量が長期にわたって体内に残留することは、アミノグリコシド系抗生物質や多くのアミン剤に広く観察されており、組織深層部のコンパートメントからの薬物の漏出に時間がかかることと関連するものであるが、その機序にはリソゾーム内での捕捉や膜リン脂質との複合体形成が関わっているものと推測されている。

静脈内投与後に薬物の約 55% が尿中に未変化体のまま排泄されたことは、腎及び腎以外の排泄経路がほぼ同等に寄与することを示している。 CL_{renal} は 0.359 L/h/kg、腎以外の排泄経路によるクリアランスは 0.290 L/h/kg であった。スペクチノマイシンの腎排泄比率 (E_{ratio}) は 1.0 であり、正味の再吸収又は分泌を伴わない腎糸球体濾過が主たる腎排泄過程であることを示唆している。

本試験で観察された β 相での短い $T_{1/2}$ と体内からの急速な薬物の消失は他の動物種で報告されたこれまでの成績と同等であった。他の動物種で γ 相における長い $T_{1/2}$ に関する成績が見当たらないのは、これまでの報告では十分な感度をもつ分析法が使われなかったり、投与後の血漿の採取期間が短かったりしたためと考えられた。(参照 6)

表 3 ラットにおけるスペクチノマイシン単回静脈内投与後の薬物動態パラメーター

パラメーター	非コンパートメントモデル	3-コンパートメントモデル
C_0 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	44.3 \pm 4.1	37.8 \pm 10.9
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	16.8 \pm 1.8	15.7 \pm 2.4
Vd (L/kg)	0.756 \pm 0.342	0.747 \pm 0.218
CL (L/h/kg)	0.602 \pm 0.069	0.649 \pm 0.103
MRT (h)	0.757 \pm 0.664	1.11 \pm 0.50
$T_{1/2\alpha}$ (h)		0.237 \pm 0.069
$T_{1/2\beta}$ (h)		0.754 \pm 0.372
$T_{1/2\gamma}$ (h)		19.5 \pm 9.0
f_e	0.553 \pm 0.144	
CL_{renal} (L/h/kg)	0.359 \pm 0.086	
E_{ratio}	1.00 \pm 0.29	

n=5 平均値 \pm 標準偏差

(2) 薬物動態試験 (イヌ、単回経口投与)

イヌ (ビーグル種、性別不明、3 頭/群) にスペクチノマイシン塩酸塩を単回強制経口投与 (100 又は 500 mg/kg 体重) し、バイオアッセイにより血清中濃度が投与 24 時間後まで経時的に測定された (検出限界不明) (定量範囲 6.25~200 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。

スペクチノマイシンは僅かに吸収され、100 又は 500 mg/kg 体重投与群での C_{max} は

それぞれ 21.6 又は 80.23 $\mu\text{g/mL}$ であり、 T_{max} はそれぞれ 1.5 及び 3 時間であった。100 mg/kg 体重投与群での $T_{1/2}$ は 2.72 時間であった。(参照 3、5、7、8)

(3) 薬物動態試験 (牛)

① 単回筋肉内投与

牛 (ホルスタイン種、体重 150 kg、去勢雄牛 1 頭/時点) に ^3H 標識スペクチノマイシン硫酸塩水和物を単回筋肉内投与 (スペクチノマイシンとして 22 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。尿及び糞については剖検前まで全量を採取した。供試牛は投与 24 又は 72 時間後に剖検し、肝臓、腎臓、肺、筋肉及び全消化管内容物を採取した。

投与 24 時間後に剖検された牛では、投与量の大半が投与後 24 時間以内の尿 (55.8%) 及び糞 (20.0%) に検出された。尿又は糞中の放射活性のうち、トリチウム水の割合はそれぞれ 2.2 及び 4.9% であった。肝臓、肺、腎臓及び筋肉中の放射活性は、それぞれ投与量の 1.1、0.2、0.8 及び 3.2% と低値であり、そのうちトリチウム水が占める割合はそれぞれ 13.1、60.0、5.4 及び 100% であった。投与 72 時間後に剖検された牛でも、投与量の多くが投与後 24 時間内の尿 (45.3%) 及び糞 (37.7%) に検出され、トリチウム水の割合はそれぞれ 2.5 及び 3.5% であった。肝臓、肺、腎臓及び筋肉中の放射活性は、それぞれ投与量の 1.0、0.2、0.5 及び 2.0% と低値であり、そのうちトリチウム水が占める割合はそれぞれ 11.6、44.8、4.0 及び 100% であった。

体内で検出されたトリチウム水の総放射活性の投与量に対する割合は、投与後 24 時間では 6.7%、72 時間では 5.8% であった。投与標識化合物はトリチウム水を 3.3% 含有していることから、差し引き投与量の 3.4 及び 2.5% (平均 2.9%) が、体内においてトリチウム水へ変換したこととなる。(参照 5、9)

② 反復筋肉内投与

牛 (アンガス・ヘレフォード交雑種、ヘレフォード種又はリムジン種、去勢雄 3 頭/時点、対照牛 1 頭/時点) にスペクチノマイシンを 4 日間筋肉内投与 (20 mg/kg 体重/日) し、薬物動態試験が実施された。供試牛は最終投与 6 時間、3 日又は 7 日後に剖検した。投与量の大半は最終投与後 24 時間以内に尿に排泄され、投与量の 78% が最終投与 7 日後までに回収された。最終投与 6 時間後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中濃度が最高値であった (投与量の約 1~1.5%)。組織中濃度は最終投与 3 日後では有意に低下し (投与量の 0.3~0.6%)、7 日後には更に低下していた (投与量の 0.1~0.3%)。(参照 3)

③ 単回静脈内又は筋肉内投与

子牛 (ホルスタイン種、性別不明、6 頭/群又は 12 頭/群) にスペクチノマイシン (20 mg/kg 体重) を単回静脈内投与 (6 頭) 又は筋肉内投与 (12 頭) し、薬物動態試験が実施された。静脈内投与群では、血漿中濃度は速やかに上昇後、速やかに下降し、 $T_{1/2}$ は 1~2.5 時間程度であった。筋肉内投与群でも、血漿中濃度は速やかに上昇した (T_{max} 0.1~0.8 時間)。 $T_{1/2}$ は 1~2 時間程度であった。(参照 3)

④単回静脈内又は筋肉内投与（単剤）、反復筋肉内投与（混合剤）

牛（ホルスタイン種、体重 496.0～560.0 kg、雌 4 頭/群(静脈内投与群：乳房炎非り患牛、筋肉内投与群：潜在性乳房炎り患牛(少なくとも正常な 1 分房と潜在性乳房炎りに患した 1 分房を持つ)) にスペクチノマイシンを単回静脈内又は筋肉内投与（20 mg/kg 体重）し、バイオアッセイにより血清及び乳汁中スペクチノマイシン濃度を測定した（検出限界：血清 3 µg/mL、乳汁 5 µg/mL）。

また、潜在性乳房炎り患牛 2 頭にスペクチノマイシン/タイロシン混合剤を単回筋肉内投与（40 mg/kg 体重(スペクチノマイシンとして 20 mg/kg 体重)）した後、1 時間ごとに 3 回筋肉内投与（15 mg/kg 体重(スペクチノマイシンとして 10 mg/kg 体重)）し、同様に血清及び乳汁中スペクチノマイシン濃度を測定した。

単回静脈内投与後の薬物動態パラメーターを表 4 に示した。

静脈内投与群での血清中 C_0 の平均値は 67.2 µg/mL、 $T_{1/2}$ の平均値は 1.01 時間であった。血清中スペクチノマイシン濃度は速やかに低下し、投与 6 時間後では検出されなかった。乳汁中スペクチノマイシン濃度も漸減し、投与 5 時間後では検出されなかった。筋肉内投与群では、血清中 C_{max} の平均値は約 55 µg/mL、 $T_{1/2}$ は 3 時間、投与 8 時間後では検出されなかった。乳汁中スペクチノマイシン濃度は、正常分房及び潜在性乳房炎分房ともに漸減し、それぞれ投与 6 又は 7 時間後では検出されなかった。

スペクチノマイシン/タイロシン混合剤投与牛における血清及び乳汁中スペクチノマイシン濃度の初回投与後 3～4 時間における測定結果を表 5 に示した。

血清中スペクチノマイシン濃度がほぼ一定に維持されている間、各分房毎の乳汁中スペクチノマイシン濃度も分房の状態に関わらずほぼ一定であった。（参照 3、5、7、10）

表 4 牛におけるスペクチノマイシン単回静脈内投与後の薬物動態パラメーター

個体番号	薬物動態パラメーター			
	C_0 (µg/mL)	$T_{1/2}$ (h)	K_D (一次消失速度 定数(%/h))	V_D (体重当たりの 分布容積の割 合(%))
1	58.8	0.83	83.4	33.2
2	70.5	1.10	63.0	29.4
3	62.6	0.86	85.8	28.6
4	77.0	1.27	54.5	26.8
平均値	67.2	1.01	71.6	29.5

表5 牛におけるスペクチノマイシン/タイロシン混合剤反復筋肉内投与後の血清及び乳汁中スペクチノマイシン濃度 (µg/mL)

乳房			血清中濃度(µg/mL)	乳汁 pH	乳汁中濃度(µg/mL)
個体番号	分房別	状態			
5	左前	正常	30.0~34.0	6.5	14.0
	右前	正常		6.5	16.0
	左後	乳房炎		7.1	18.5
	左前	正常		6.5	12.5
6	左前	正常	12.5~17.5	6.8	10.0
	右前	乳房炎		7.1	12.5
	左後	乳房炎		7.4	12.5
	左前	正常		6.5	18.0

牛におけるスペクチノマイシンの筋肉内投与時の薬物動態データと、子牛におけるリンコマイシンとスペクチノマイシンの筋肉内投与による併用時のデータを比較した結果、リンコマイシンが存在してもスペクチノマイシンの薬物動態は変化しないと結論された。(参照5)

⑤単回静脈内又は筋肉内投与（混合剤）、反復筋肉内投与（混合剤）

牛（品種及び性別不明、体重60~80kg）にリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤（15 mg/kg 体重(スペクチノマイシンとして10 mg/kg 体重)）を単回筋肉内又は静脈内投与した試験（試験1）と、6回筋肉内投与した試験（試験2）の2種類の薬物動態試験が実施された。HPLCによりスペクチノマイシン濃度を測定した（検出限界0.1 µg/g）。

試験1では、牛6頭をA群とB群に3頭ずつ無作為に割り当て、クロスオーバー試験を実施した。まず、A群には静脈内投与、B群には筋肉内投与し、14日間の休薬期間後、A群には筋肉内投与、B群には静脈内投与した。

単回筋肉内投与後にスペクチノマイシンは速やかに吸収され、血漿中 C_{max} は 20.0 ± 3.10 µg/mL、 T_{max} は0.33~0.67時間であった。投与後のスペクチノマイシンの薬物動態は、単回筋肉内及び静脈内投与で類似しており、投与12時間後のスペクチノマイシン平均血漿中濃度は、単回静脈内投与で 0.2 µg/mL³、単回筋肉内投与で 0.28 µg/mL³であった。単回筋肉内及び静脈内投与後のAUCは等しく、筋肉内投与した場合のスペクチノマイシンのバイオアベイラビリティは100%であることが示された。また、単回筋肉内及び静脈内投与のいずれの場合も $T_{1/2}$ は約2時間であり、血漿中の消失は速やかであることが示された。

試験2では、牛20頭を5頭ずつ4群に割り当て、6回筋肉内投与した。初めの2回は12時間ごと、残りの4回は24時間ごとに投与した。血漿は各群の1頭から採取し、5回目の投与までは投与前に、6回目の投与からは、投与後12時間までの6時点で採取

³ 参照5に記載されている単位は µg/g

した。

最終投与 12 時間後のスペクチノマイシン平均血漿中濃度は $0.4 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$ で、単回投与後に得られた結果と一致していた。反復投与後の薬物動態モデルは、単回投与後の動態モデルと比較すると、血漿からの消失速度定数が 1 つではなく、2 つあるという点で異なっていた。反復投与モデルでは β 相の $T_{1/2}$ が長くなると推察された。(参照 5)

⑥反復皮下投与

牛（品種及び性別不明、4 頭/時点）に ^3H 標識スペクチノマイシンを 5 日間皮下投与（ 15 mg/kg 体重/日）し、薬物動態試験が実施された。最終投与 1、5、10 及び 15 日後に組織を採取し、各時点まで尿及び糞も採取した。

排泄物及び組織における放射活性の回収率を表 6 に、組織中放射活性濃度を表 7 に示した。

排泄物中放射活性の 90%以上は最終投与後 24 時間以内に検出された。血漿中濃度における β 相の $T_{1/2}$ は約 8 日間であった。トリチウム水として測定された放射活性は投与量の 4%未満であった。

表 7 に示したように、肝臓及び腎臓中には相当量の放射活性が測定されたが、筋肉及び脂肪中放射活性は低値であり、休薬期間の後半に検出された放射活性のほとんどはトリチウム水であった。なお、数値はトリチウム水について補正済みである。

投与期間中に採取した尿を LC-MS により測定した結果、8 種類のスペクチノマイシン代謝物が検出された。

未変化体は、尿中から検出された薬物の約 62~64%を占め、検出された代謝物の合計は 9%未満であった。腎臓には未変化体のみが検出され、肝臓に検出された主な代謝物はジヒドロスペクチノマイシンであった。腎臓におけるスペクチノマイシンの割合は、総放射活性の 6.6~15.3%の範囲であり、肝臓では最高でも総放射活性の 4.2%以下であった。なお、筋肉及び脂肪中残留濃度は非常に低いことから、代謝物のプロファイリングや同定は困難であったが、JECFA においてスペクチノマイシンの ADI が微生物学的エンドポイントに基づいて設定されていることから、代謝物の抗菌活性が未変化体と同等でなければ、代謝物を同定することはあまり重要でないと考察された。(参照 11)

表 6 牛における ^3H 標識スペクチノマイシン 5 日間皮下投与後の排泄物及び組織中放射活性の回収率 (%)^a

対象試料	最終投与後日数 (日)			
	1	5	10	15
尿	69.35	84.48	77.07	77.17
糞	7.67	5.32	6.26	8.35
組織	3.30	1.42	0.89	0.71
合計	80.31	91.23	84.21	86.22

n=4

a: 投与量に対する割合

表7 牛における³H標識スペクチノマイシン5日間皮下投与後の組織中濃度(μg eq/g)

対象試料	最終投与後日数(日)			
	1	5	10	15
肝臓	32.4	18.8	7.54	4.54
腎臓	59.6	14.2	4.50	2.66
筋肉	1.03	0.36	0.36	0.29
脂肪	1.27	1.06	0.83	0.77

n=4

⑦単回静脈内、筋肉内又は皮下投与

牛(ホルスタイン種、7週齢、雄6頭)に、³H標識スペクチノマイシンを単回筋肉内、静脈内又は皮下投与(10 mg/kg 体重)し、薬物動態試験が実施された。本試験では、全ての供試牛に対して各投与経路での単回投与を行い、投与ごとに7日間の休薬期間を設けた。

薬物動態パラメーターを表8に示した。

筋肉内及び皮下投与後、スペクチノマイシンは速やかに吸収され、β相のT_{1/2}は比較的短かった。また、筋肉内及び皮下投与時のバイオアベイラビリティは100%以上と算定された。(参照11)

表8 牛における³H標識スペクチノマイシン単回静脈内、筋肉内又は皮下投与後の薬物動態パラメーター

投与方法	薬物動態パラメーター					
	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC (μg·h/mL)	T _{1/2β} (h)	T(h) ^a	F(%)
静脈内	/	/	65.1	1.76	2.26	/
筋肉内	27	0.61	76.7	1.52	2.69	118
皮下	19.9	1.06	77.3	1.83	3.04	120

a: MRT(平均滞留時間)と推察される。

(4) 薬物動態試験(羊)

①単回静脈内又は筋肉内投与(a)

羊(アワシ種、体重51~62 kg、雌3頭/群(静脈内投与群:乳房炎非り患羊、筋肉内投与群:潜在性乳房炎り患羊(少なくとも正常な1分房と潜在性乳房炎にり患した1分房を持つ)))にスペクチノマイシンを単回静脈内又は筋肉内投与(20 mg/kg 体重)し、バイオアッセイにより血清及び乳汁中濃度を測定した(検出限界:血清3 μg/mL、乳汁5 μg/mL)。

静脈内投与後の薬物動態パラメーターを表9に示した。

静脈内投与群では、血清中C₀は平均70.5 μg/mL、T_{1/2}は平均1.10時間であった。血清中濃度は速やかに低下し、6時間後では検出されなかった。

筋肉内投与群では、血清中C_{max}の平均値は約53 μg/mL、T_{1/2}は3時間、投与8時間

後では検出されなかった。乳汁中スペクチノマイシン濃度は、正常分房及び潜在性乳房炎分房ともに漸減し、それぞれ投与 6 又は 5 時間後では検出されなかった。(参照 3、7、10)

表 9 羊におけるスペクチノマイシン単回静脈内投与後の薬物動態パラメーター

個体番号	薬物動態パラメーター			
	C ₀ (µg/mL)	T _{1/2} (h)	K _D (一次消失速度定数(%/h))	V _D (体重当たりの分布容積の割合(%))
1	68.5	0.88	78.7	34.2
2	73.0	1.25	55.4	28.7
3	70.0	1.16	59.7	29.3
平均値	70.5	1.10	64.6	30.7

②単回静脈内又は筋肉内投与 (b)

羊 (品種不明、1~1.5 歳、雌 5 頭) にスペクチノマイシンを単回筋肉内投与 (20 mg/kg 体重) し、経時的 (投与後 5 分から 24 時間までの計 11 時点) に血清を採取し、バイオアッセイにより血清中濃度を測定した (検出限界 10 µg/mL)。更に 15 日の休薬期間の後、単回静脈内投与 (20 mg/kg 体重) し、同様に血清中濃度を測定した。

静脈内又は筋肉内投与後の薬物動態パラメーターを表 10 に示した。

その結果、静脈内投与後の血清中濃度はオープン 2 - コンパートメントモデルに一致することが明らかとなった。C_{max} は静脈内投与では 281 µg/mL、筋肉内投与では 32 µg/mL であり、筋肉内投与での T_{max} は約 40 分であった。血中からの薬物の消失については、静脈内投与では α 相及び β 相の T_{1/2} はそれぞれ約 10 分及び約 2 時間と短く、筋肉内投与での T_{1/2} は約 4 時間と長かった。筋肉内投与におけるバイオアベイラビリティは約 80%で、他の薬物動態試験の牛及び羊における筋肉内投与時のバイオアベイラビリティ (104~118%) に比べてやや低値であった。(参照 12)

表 10 羊におけるスペクチノマイシン単回静脈内又は筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与方法	薬物動態パラメーター							
	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	T _{1/2} (h)	T _{1/2\alpha} (h)	T _{1/2\beta} (h)	MRT (h)	F (%)
静脈内投与	281.32 ± 26.71 ^a	/	254.366 ± 1.81	/	0.175 ± 0.048	2.078 ± 0.419	2.388 ± 0.368	/
筋肉内投与	32.478 ± 1.19	0.667 ± 0.023	208.603 ± 5.67	3.995 ± 0.065	/	/	5.931 ± 0.083	80.51 ± 2.92

n=5 平均値±標準誤差
a : C₀($\mu\text{g}/\text{mL}$)の値

③単回静脈内又は筋肉内投与（混合剤）

羊（品種及び性別不明、5 頭/群）にリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤（15 mg/kg 体重(スペクチノマイシンとして 10 mg/kg 体重)）を単回静脈内又は筋肉内投与し、更に 3 週間の休薬期間の後、3 日間筋肉内投与（投与量は上記と同じ）し、HPLC により血漿中スペクチノマイシン濃度を測定した（検出限界 0.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ ）。血液を経時的（投与前、投与後 0.25 から 24 時間までの計 12 時点）に採取した。

薬物動態パラメーターを表 11 に示した。

表 11 羊におけるリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤単回静脈内又は筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与方法	薬物動態パラメーター					
	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	F (%)
静脈内	/	/	71.2	1.34	2.1	/
筋肉内	23.1	0.78	72.7	1.62	2.6	104

n=5

静脈内投与後の薬物濃度の推移は、一次速度式に従う筋肉内投与後のデータと同様に、オープン 1 コンパートメントモデルに一致した。筋肉内投与後のスペクチノマイシンのバイオアベイラビリティは 100%であった。羊でのスペクチノマイシンの薬物動態パラメーターの値は、牛での薬物動態パラメーターの値と類似していた。

スペクチノマイシンを 3 日間投与した場合、投与 1 から 3 回目まで C_{max}、AUC 及び累積係数に有意差は認められなかった。C_{max} 及び C_{min} から算出した累積係数からは、反復投与時の薬物の蓄積性はみられなかった。（参照 11）

(5) 薬物動態試験 (豚)

①単回筋肉内又は経口投与

豚 (品種不明、8~10 週齢、雄 1 頭/投与) に ^3H 標識スペクチノマイシンを単回筋肉内投与 (10 mg/kg 体重) 又は単回経口投与 (44 mg/kg 体重) し、標識の安定性と薬物の分布が調べられた。筋肉内投与では投与 12 時間後に、経口投与では投与 24 時間後にそれぞれ剖検し、組織等中総放射活性濃度を測定した。

結果を表 12 に示した。

投与量のうち、極少量が呼気から排出された。経口投与の場合、投与量の大部分 (79%) は消化管内に滞留しており、尿へ僅か 5%しか排泄されなかったことから、経口投与時のスペクチノマイシンの吸収は少量であることが示された。また、組織に検出された放射活性の投与量に対する割合は 0.09~2.9%であった。一方、筋肉内投与の場合では投与量の大部分 (58.38%⁴) が尿に排泄された。また、組織に検出された放射活性の投与量に対する割合は、経口投与の場合よりもやや高い結果であったが、いずれも低レベルであった (0.21~3.69%)。筋肉内投与後の腎臓中残留物のほとんどが 6'位メチル側鎖の ^3H 標識をそのまま保持しており、残留量に占めるトリチウム水の割合は僅か 1.6%であったのに対し、経口投与後では 32%をトリチウム水が占めていた。

^3H 標識スペクチノマイシンの純度は 87.74%であり、主な不純物 2 種類のうち、一方は同定されていないが、他方はピラン環の 3'-位が水酸基に還元されたスペクチノマイシンと同定された。筋肉内投与後の豚の尿を HPLC で分析した結果、 ^3H 標識スペクチノマイシンはこれらの 2 種類の主な不純物とともに、いずれも未変化のまま排泄されていた。一方で、経口投与後の豚の尿からはトリチウム水、スペクチノマイシン及び 2 種類の不純物が検出された。未同定の不純物の含有率は、投与薬物では 3.5%、尿では 14.5%であったことから、当該不純物は代謝物として生成しうると考えられた。(参照 3、5、13)

⁴ 参照 5 では「55.4%」と記載されている。

表 12 豚における³H 標識スペクチノマイシン単回筋肉内又は経口投与後の組織等における薬物分布及び残留量に占めるトリチウム水の割合 (%)

対象試料	筋肉内投与		経口投与	
	投与量に対する割合	残留量に占めるトリチウム水の割合	投与量に対する割合	残留量に占めるトリチウム水の割合
呼気	0.05	100	0.32	100
尿	58.38	0.2	4.46	3.0
糞	0.04	33.0	0.05	4.3
消化管	0.91	17.0	78.62	0.7
肝臓	0.86	18.0	0.24	62.0
腎臓	1.11	1.6	0.10	32.0
筋肉	3.69	63.0	2.90	82
肺	0.21	27.0	0.09	73.0
血漿	0.63	44.0	0.29	100.0
合計	65.88		87.07	

②混餌投与（混合剤又は単剤）

豚（品種、性別及び頭数不明）にリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤（88 ppm、（スペクチノマイシンとして 44 ppm（1.6 mg/kg 体重/日に相当））又はスペクチノマイシン単独（1.6 mg/kg 体重/日）を 8 日間混餌投与し、薬物動態試験が実施された。リンコマイシンは、最終投与 3 又は 6 時間後では、血漿中に約 40 µg/mL 検出されたが、12 時間後には検出されなかった。一方で、スペクチノマイシンは、いずれの豚の血漿からも検出されなかった（HPLC による検出限界 0.1 µg/mL）。（参照 3、7）

③混餌投与（混合剤）

豚（品種及び性別不明、体重 30～40 kg、4 頭）にリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤（88 ppm（スペクチノマイシンとして 44 ppm））を 7 日間混餌投与し、薬物動態試験が実施された。投与期間中、糞、尿及び血液を毎日採取した。最終投与後に消化管を採取した。消化管及び排泄物中濃度はバイオアッセイ（定量限界 1.06～6.73 µg/g）と HPLC（検出限界 1.27～2.0 µg/g）を用い、血漿中濃度は GC-MS（定量限界 0.03 µg/mL）により測定した。

結果を表 13 に示した。

血漿中濃度は、全ての時点で定量限界未満であった。スペクチノマイシン単独の 7 日間混餌投与試験と同様、スペクチノマイシンは糞に最も多く残留していた。バイオアッセイ及び HPLC では、いずれも同様の測定結果が得られた。（参照 5、7）

表 13 豚におけるリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤 7 日間混餌投与後の消化管、血漿及び排泄物中濃度 (µg/mL 又は µg/g)

対象試料	バイオアッセイによる測定値	機器による測定値
胃	9.0	7.2
小腸	22.5	14.8
大腸 (結腸前部)	32.2	19.7
大腸 (結腸後部)	28.7	33.2
糞	52.4	49.4
尿	1.9	1.9
血漿	—	< 0.03

n=4 — : 測定せず

④単回筋肉内投与 (a)

豚 (品種不明、雌雄、6 頭) にスペクチノマイシンを単回筋肉内投与 (20 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。T_{max} は 0.5 時間、C_{max} は 52 µg/mL であった。T_{1/2} は約 1.78 時間であった。血漿中スペクチノマイシン濃度は速やかに低下し、14 時間以内に検出限界未満となった。(参照 3、7)

⑤単回筋肉内投与 (b)

豚 (品種及び性別不明、12 頭) にスペクチノマイシン硫酸塩又は塩酸塩を単回筋肉内投与 (スペクチノマイシンとして 15 mg/kg 体重) し、スペクチノマイシン硫酸塩及び塩酸塩の薬物動態試験が実施された。各投与間には 2 週間の休薬期間を設けた。血液は、各投与後 0.25 から 24 時間までの計 12 時点で採取した。

結果を表 14 に示した。

豚のスペクチノマイシンの薬物動態パラメーターは、牛での薬物動態パラメーターと類似した数値であった。(参照 11)

表 14 豚におけるスペクチノマイシン塩酸塩又は硫酸塩単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与物質	薬物動態パラメーター		
	AUC (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)
塩酸塩	88.7	43.1	0.40
硫酸塩	107.6	47.7	0.45

⑥単回静脈内又は筋肉内投与

豚 (品種、性別及び頭数不明) にスペクチノマイシンを単回静脈内投与 (20 又は 40 mg/kg 体重) 又は筋肉内投与 (40 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。投与量の大半は 12 時間以内に尿に排泄された。

同様に、豚にスペクチノマイシンを単回静脈内投与 (40 mg/kg 体重) した結果、投与

量の大半は 12～15 時間で尿中に排泄された。これらの試験結果では、投与量の約 70～80%は尿から回収され、総回収率は 90%以上であった。(参照 3)

⑦投与方法不明 (混合剤) <参考資料⁵>

豚 (品種、性別及び頭数不明) にリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤 (15 mg/kg 体重 (スペクチノマイシン 10 mg/kg 体重)) を投与⁶し、薬物動態試験が実施された。血漿中スペクチノマイシン濃度を HPLC (定量限界 0.03 µg/mL) 又はバイオアッセイ (検出限界 2.0 µg/mL) で測定した結果、 $T_{1/2}$ は約 0.98 時間と算出された。HPLC とバイオアッセイで測定した薬物濃度を統計的に比較した結果、有意差は認められなかった。投与後 8 時間の血漿において、スペクチノマイシンが主たる抗菌活性を示した。(参照 5)

(6) 薬物動態試験 (ヒト)

ヒトでは、スペクチノマイシン経口投与における吸収は僅かであるが、筋肉内投与では速やかに吸収される。スペクチノマイシン 2 g (約 30 mg/kg 体重) を注射⁷した場合は、血清中濃度は投与約 1 時間後に最高値に達し、スペクチノマイシン 4 g (約 60 mg/kg 体重) の場合は約 2 時間後に最高値に達した。血漿中 $T_{1/2}$ の平均値は約 2 時間であった。ヒトでのみかけの分布容積は 10～13 kg⁸であった。筋肉内投与された薬物の約 75%は尿中に排泄されたが、腎不全患者群では腎機能正常群に比べて薬物の排泄が遅延し、スペクチノマイシン 2 g (約 30 mg/kg 体重) の静脈内投与後の $T_{1/2}$ は 4.7～29 時間であった。スペクチノマイシンは生殖器組織には分布するが、脊髄液への分布はみられなかった。(参照 3)

単回又は連続非経口投与後の血清クリアランスの平均値に有意差はなく、連続投与量が 8 g/日まで増大しても酵素誘導は生じないことが示唆された。6 時間ごとの投与量を 0.5、1.0 又は 2.0 g とした場合、 C_{max} の平均値は、それぞれ 35.5、70.5 及び 146 µg/mL であった。オープン 2 コンパートメントモデルに従うと仮定した場合、投与量 0.5、1.0 又は 2.0 g の場合の $T_{1/2}$ の平均値は 1.15 時間となり、投与量の影響はみられなかった。投与量 2 g で単回筋肉内投与した場合は、尿中排泄濃度は 1,000 µg/mL に達し、投与量の 100%が 48 時間以内に尿に排泄された。(参照 7)

健常なヒト (成人、5 名) にスペクチノマイシンを単回筋肉内投与 (2,000 mg/ヒト) し、バイオアッセイにより血清及び尿中スペクチノマイシン濃度を測定した (検出限界不明)。血液及び尿は、投与後 0.5、1、2、4、及び 6 時間の各時点で採取した。

血清中濃度の結果を表 15 に、尿中濃度及び回収率の結果を表 16 に示した。

血清中 T_{max} は 1 時間、 C_{max} は 91.4 µg/mL であった。

尿中濃度は、投与 1 時間後で最高値 7,086 µg/mL を示した。投与後 6 時間までの尿中

⁵ 投与方法が不明であることから、参考資料とした。

⁶ 投与期間の記載なし

⁷ 筋肉内注射と推察される。

⁸ L (リットル) と推察される。

回収率は平均 45.5%であった。(参照 4)

表 15 ヒトにおけるスペクチノマイシン単回筋肉内投与後の血清中濃度 (µg/mL)

被験者	投与後時間 (h)				
	0.5	1	2	4	6
1	47	79	100	79	28
2	21	34	29	25	17.5
3	106	120	52	37	13.6
4	70	94	88	45	19.5
5	145	130	90	43.5	22
平均値	77.8	91.4	71.8	45.9	20.1

表 16 ヒトにおけるスペクチノマイシン単回筋肉内投与後の尿中濃度 (µg/mL) 及び総回収量 (mg)

体重 1kg 当たりの 投与量 (mg)	区分	投与後時間 (h)					総回収量 (mg) (回収率) (%)
		0.5	1	2	4	6	
24.4	尿中濃度 ^a	294	3,780	3,450	2,350	1,120	1,001.9 (50.1)
	採取尿量 ^b	114	34	50	182	214	
	回収量 ^c	33.5	128.5	172.5	427.7	239.7	
22.2	尿中濃度	94	800	1,170	770	580	539.7 (27.0)
	採取尿量	143	85	95	276	232	
	回収量	13.4	68.0	111.2	212.5	134.6	
40.0	尿中濃度	3,600	9,900	5,600	1,630	590	940.7 (47.0)
	採取尿量	32	21	43	166	180	
	回収量	115.2	207.9	240.8	270.6	106.2	
31.1	尿中濃度	640	4,450	4,350	2,090	970	944.6 (47.2)
	採取尿量	38	27	75	158	148	
	回収量	24.3	120.2	326.3	330.2	143.6	
32.3	尿中濃度	2,650	16,500	12,600	6,900	2,850	1,124.1 (56.2)
	採取尿量	12	10	25	59	72	
	回収量	31.8	165.0	315.0	407.1	205.2	
平均値 30.0	尿中濃度	1,455.6	7,086.0	5,434.0	2,748.0	1,222.0	910.2 (45.5)
	回収量	43.6	137.9	233.2	329.6	165.9	

a 単位 : µg/mL b 単位 : mL c 単位 : mg

(7) 代謝 (ヒト、牛及び豚)

スペクチノマイシンは、ヒトでは投与量の 70~100%は投与後 48 時間以内に尿に未

変化体として排泄された⁹。(参照 3)

スペクチノマイシン投与後のヒトの尿のバイオオートグラフィーにおいて、供試された 3 検体に、スペクチノマイシン標準品と同一の Rf 値を示すスポットが確認された(参照 4) ことから、スペクチノマイシン投与後のヒトの尿には未変化体しか検出されないと推測される¹⁰。

動物におけるスペクチノマイシンの代謝については、牛の尿を LC-MS により測定した結果、8 種類の代謝物が検出され、そのうちの 1 種であるジヒドロスペクチノマイシンは肝臓で検出される主な代謝物であった。(参照 11)

豚の尿には投与薬物に含まれる 2 種類の不純物が検出され、このうちの 1 種はピラン環の 3'位が水酸基に還元されたスペクチノマイシンと同定されている。スペクチノマイシンの投与後、尿で未同定の不純物の残留量が増加していることから、未同定の不純物もスペクチノマイシンの生体内代謝物として生成される可能性が指摘された。(参照 5)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

①単回筋肉内投与¹¹

牛 (ホルスタイン種、性別不明、体重 150 kg、1 頭/時点) に ³H 標識スペクチノマイシンを単回筋肉内投与 (22 mg/kg 体重) し、投与 24 又は 72 時間後に組織を採取して、総放射活性濃度を測定した。

結果を表 17 に示した。

投与 24 又は 72 時間後ともに、腎臓の残留濃度が最も高値であった。(参照 5)

表 17 牛における ³H 標識スペクチノマイシン単回筋肉内投与後の組織中総放射活性濃度 (µg eq/g) ^a

組織	投与後時間 (h)	
	24	72
腎臓	40.8	40.9
肝臓	13.3	12.3
肺	3.3	3.3
筋肉	1.4	0.8

n=1

a: ³H 標識スペクチノマイシンの 2.9%は体内でトリチウム水に変換されることから、実際の残留濃度は若干低値となる。

⁹ 参照 3 では、投与経路は特定されていないが、「おそらく筋肉内投与」との記載がある。

¹⁰ 参照 4 では、「生体内で代謝されることなく排泄される」と記載されているが、投与後のスペクチノマイシンが体内で代謝されないかどうかは不明と判断した。

¹¹ [II.1. (3) ①]と同一の試験

②反復筋肉内投与

牛（品種及び性別不明、平均体重 123±7.1 kg、4 頭/時点）にスペクチノマイシン二塩酸塩溶解液（スペクチノマイシンとして 10%濃度）を 5 日間筋肉内投与（30 mg/kg 体重/日）し、最終投与 1、3、7、10 及び 14 日後に組織を採取して HPLC によりスペクチノマイシン濃度を測定した。

結果を表 18 に示した。

なお、脂肪の残留濃度は、いずれの時点でも定量限界（0.25 µg/g）未満であった。（参照 11）

表 18 牛におけるスペクチノマイシン二塩酸塩 5 日間筋肉内投与後の組織中濃度 (µg/g)

組織	最終投与後日数 (日)				
	1	3	7	10	14
腎臓	105.94	43.05	9.55	4.18	2.75
肝臓	6.41	4.65	1.55	1.37	0.90
筋肉	1.15	0.67	0.36	0.25	0.20
投与部位	19.17	16.76	4.15	4.33	1.31

n=4 定量限界：肝臓及び腎臓 0.5 µg/g、筋肉 0.15 µg/g

③反復筋肉内投与（混合剤）

牛（品種及び性別不明、体重 60～80 kg、4 頭/時点）にリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤を 6 回筋肉内投与（15 mg/kg 体重/日（スペクチノマイシンとして 10 mg/kg 体重/日））した。投与は、初めの 2 回は 12 時間間隔、残りの 4 回は 24 時間間隔で行った。最終投与 8 時間、7 日、14 日及び 21 日後に組織を採取して、HPLC によりスペクチノマイシン濃度を測定した（検出限界 0.1 µg/g）。

結果を表 19 に示した。

投与 8 時間後の腎臓で最も高値であったが、その後減少し、投与 21 日後には検出限界未満となった。筋肉及び脂肪では投与 7 日後には検出されなかった。投与部位では投与 21 日後に 4 例中 1 例で残留が確認され、その濃度は 0.2 µg/g であった。（参照 5）

表 19 牛におけるリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤 6 回筋肉内投与後の組織中濃度 (µg/g)

組織	最終投与後日数 (日)			
	0 (8 時間)	7	14	21
腎臓	15.5	1.4	0.3	< 0.1
肝臓	3.3	0.6	0.3	< 0.1
筋肉	0.3	< 0.1	< 0.1	< 0.1
脂肪	0.5	< 0.1	< 0.1	< 0.1
投与部位	5.6	0.9	0.2	0.2 ^a

n=4 検出限界：0.1 µg/g a：試料 4 例中 1 例のみで検出

④反復皮下投与 (a)

牛（品種及び性別不明、4頭/時点）に³H 標識スペクチノマイシンを5日間皮下投与（15 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、5、10及び15日後に組織を採取して、組織中総放射活性濃度及びHPLCにより未変化体の残留濃度を測定した。

結果を表20に示した。（参照11）

表20 牛における³H 標識スペクチノマイシン5日間皮下投与後の組織中総放射活性濃度（ $\mu\text{g eq/g}$ ）及び未変化体濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

組織	総放射活性濃度（ $\mu\text{g eq/g}$ ）				未変化体濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）			
	最終投与後日数（日）				最終投与後日数（日）			
	1	5	10	15	1	5	10	15
腎臓	59.6	14.2	4.50	2.66	9.12	1.74	0.42	0.20
肝臓	32.4	18.8	7.54	4.54	1.36	0.58	0.20	0.14
筋肉	1.03	0.36	0.36	0.29				
脂肪	1.27	1.06	0.83	0.77				

n=4

⑤反復皮下投与 (b)

牛（品種及び性別不明、6頭/時点）にスペクチノマイシンを5日間皮下投与（15 mg/kg 体重/日）し、最終投与5、10、15及び20日後に組織を採取して、HPLCにより組織中濃度を測定した（定量限界0.10 $\mu\text{g/g}$ ）。

結果を表21に示した。肝臓中濃度は、休薬期間の経過とともに減少し、投与15日後までに定量限界未満となった。脂肪中濃度は、いずれの時点においても定量限界未満であった。

表21 牛におけるスペクチノマイシン5日間皮下投与後の組織中濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

組織	最終投与後日数（日）			
	5	10	15	20
腎臓	3.97	0.95	0.27	0.16
肝臓	0.28	0.08	< 0.04	< 0.04
筋肉	0.23	0.15	0.13	0.13
脂肪	< 0.10	< 0.10	分析せず	分析せず
投与部位	0.38	0.14	0.20	0.20

n=6 定量限界：0.10 $\mu\text{g/g}$

上記の残留試験において採取された試料を用いて、(i) バイオアッセイ、(ii) HPLC 及び (iii) ³H 標識体の総残留濃度の測定による結果について検討された。バイオアッセイによる方法は、未変化体及びその代謝物に対する検出感度は高くなく、定量限界は約4 $\mu\text{g/g}$ であった。このため、バイオアッセイで分析できた試料は、投与1日後の腎臓並びに投与1日及び5日後の肝臓のみであった。HPLCによる未変化体の残留濃度に対す

るバイオアッセイによる残留濃度の比は、腎臓では投与 1 日後に 0.986 であったが、肝臓では投与 1 日後に 5.61、投与 5 日後に 3.99 であった。この結果から、腎臓の残留濃度の測定に HPLC を用いることは妥当と考えられた。肝臓で検出された主な残留物はジヒドロスペクチノマイシンであることから、肝臓でみられた抗菌活性のほぼ全てはこの代謝物によるものであると考えられたが、抗菌活性は未変化体の抗菌活性の 10%未満であった。したがって、肝臓の残留濃度は ³H 標識体の総放射活性濃度で示すことが妥当と考察された。(参照 11)

⑥反復皮下投与 (c)

⑤のスペクチノマイシン残留濃度の測定値の比較検討では、約 2 年間保存した試料を用いたことから、新鮮な試料を用いた追加試験が実施された。

追加試験では、牛（品種及び性別不明、4 頭/時点）にスペクチノマイシンを 5 日間皮下投与（15 mg/kg 体重/日）し、最終投与 1、2、3、5 及び 10 日後に試料を採取して各組織等中濃度を測定した。採取した試料の残留濃度の HPLC 又はバイオアッセイによる測定値及びバイオアッセイと HPLC の測定値の比を表 22 に示した。

腎臓の測定値の比は 0.89~0.97 であったことから、腎臓の残留濃度の測定に HPLC 法を用いることの妥当性が確認された。一方で、肝臓中のスペクチノマイシン残留濃度については、投与 2 日後以降はバイオアッセイの定量限界を下回ったことから、HPLC による測定値しか得られなかったが、肝臓の投与 1 日後での残留濃度の測定値の比は 3.62 で、⑤の試験結果と一致していた。なお、本試験において、筋肉の残留濃度はバイオアッセイの感度を下回ったことから、HPLC で測定したところ、最終投与 1、2、3、5 及び 10 日後の残留濃度の平均値は、それぞれ 0.42、0.38、0.34、0.26 及び 0.12 µg/g であった。(参照 11)

表 22 牛におけるスペクチノマイシン 5 日間皮下投与後の組織中濃度 (µg/g)

臓器	測定法	最終投与後日数 (日)				
		1	2	3	5	10
腎臓	HPLC	17.90	9.42	6.75	4.34	1.09
	バイオアッセイ	17.1	8.7	6.1	4.2 ^a	< 4.0
	バイオアッセイ/HPLC 比	0.95	0.91	0.89	0.97	NA
肝臓	HPLC 法	1.18	0.67	0.54	0.55	0.16
	バイオアッセイ	3.7	< 0.2	< 0.2	< 0.2	< 0.2
	バイオアッセイ/HPLC 比	3.62	NA	NA	NA	NA

n = 4 NA : 算出せず

a : 1 例の測定値が定量限界未満であったため、4 例の平均値を算定するために定量限界の半分の値を用いた。

(2) 残留試験 (乳)

①反復筋肉内投与 (a)

牛（品種不明、泌乳牛、6 頭）にスペクチノマイシンを 3 日間筋肉内投与（20 mg/kg 体重/回を 2 回/日）し、乳汁中の残留試験が実施された。乳汁は、投与直前から投与開始

後 8 日まで 1 日 2 回（朝及び夕）採取した。スペクチノマイシン濃度は HPLC で測定した（定量限界 0.2 µg/mL）。

結果を表 23 に示した。

最終投与後 5 回目の搾乳（最終投与 3 日後の朝の搾乳）では 定量限界未満となり、最終投与後 7 回目の搾乳（最終投与 4 日後の朝の搾乳）には検出されなかった。（参照 5）

表 23 牛におけるスペクチノマイシン 3 日間筋肉内投与後の乳汁中濃度（µg/mL）

採材日	残留濃度	
	朝	夕
投与開始前日	検出されず	検出されず
投与開始 1 日目	採取されず	1.26±0.288
投与開始 2 日目	2.14±0.894	2.82±0.897
投与開始 3 日目	3.03±0.745	2.62±0.820
最終投与 1 日後	2.8±0.581	1.67±0.411
最終投与 2 日後	0.48±0.376	0.34±0.168
最終投与 3 日後	< 0.2 ^a	< 0.2 ^a
最終投与 4 日後	検出されず	検出されず
最終投与 5 日後	検出されず	検出されず

n=6 定量限界：0.2 µg/mL

a：6 例中 2 例で定量限界相当

②反復筋肉内投与 (b)

牛（ホルスタイン種、年齢 2～8 歳、8 頭）にスペクチノマイシン二塩酸塩製剤を 5 日間筋肉内投与（スペクチノマイシンとして 10 mg/kg 体重/回、3 回/日（30 mg/kg 体重/日））した。乳汁中スペクチノマイシン濃度を測定¹²した（定量限界 0.10 µg/mL）。

結果を表 24 に示した。

なお、最終投与 48 時間後以降に搾乳された乳汁中濃度は定量限界未満であった。（参照 11）

表 24 牛におけるスペクチノマイシン二塩酸塩製剤 5 日間筋肉内投与後の乳汁中濃度（µg/mL）

対象試料	最終投与後時間 (h)		
	12	24	48
乳汁	1.59 (0.89～2.11)	0.45 (0.21～0.90)	0.14 (0.13～0.16)

n=8（最終投与後 48 時間 n=4） 定量限界：0.10 µg/mL

¹² 測定法の記載なし

(3) 残留試験 (羊)

①反復筋肉内投与

羊 (品種及び性別不明、6~7月齢、4頭/時点) にスペクチノマイシンを5日間筋肉内投与 (30 mg/kg 体重/回、2回/日(60 mg/kg 体重/日)) し、最終投与1、3、7、10、14及び18日後に試料を採取して組織中濃度を測定¹³した (定量限界:腎臓及び肝臓 0.5 µg/g、筋肉 0.15 µg/g、脂肪 0.25 µg/g)。

結果を表 25 に示した。(参照 11)

表 25 羊におけるスペクチノマイシン5日間筋肉内投与後の組織中濃度 (µg/g)

組織	最終投与後日数 (日)					
	1	3	7	10	14	18
腎臓	99.96	47.42	10.31	3.89	1.75	0.78
肝臓	4.78	3.18	1.24	0.90	0.83	< 0.5
筋肉	0.43	0.25	< 0.15	< 0.15	< 0.15	< 0.15
脂肪	0.41	< 0.25	< 0.25	< 0.25	< 0.25	< 0.25
投与部位	16.30	4.09	2.25	0.86	0.46	0.17

n=4 定量限界:腎臓及び肝臓 0.5 µg/g、筋肉 0.15 µg/g、脂肪 0.25 µg/g

②反復筋肉内投与 (混合剤)

羊 (交雑種、性別不明、体重 57~87.5 kg、5頭/時点) にリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤を3日間筋肉内投与 (15 mg/kg 体重/日(スペクチノマイシンとして 10 mg/kg 体重/日)) し、最終投与8時間、7日、14日及び21日後に組織を採取して、HPLCによりスペクチノマイシン濃度を測定した (定量限界 0.04 µg/g)。

結果を表 26 に示した。(参照 11)

表 26 羊におけるリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤3日間筋肉内投与後の組織中濃度 (µg/g)

組織	最終投与後日数 (日)			
	0 (8時間)	7	14	21
腎臓	11.99	0.51	0.10	< 0.04
肝臓	0.63	0.10	0.08	< 0.04
筋肉	0.29	< 0.04	< 0.04	< 0.04
脂肪	0.19	< 0.04	< 0.04	< 0.04
投与部位	4.56	0.08	< 0.04	< 0.04

n=5 定量限界:0.04 µg/g

¹³ 測定法の記載なし

(4) 残留試験 (豚)

①単回筋肉内又は経口投与¹⁴

豚 (品種不明、8~10 週齢、雄 1 頭/投与) に ³H 標識スペクチノマイシンを単回筋肉内投与 (10 mg/kg 体重) 又は単回経口投与 (44 mg/kg 体重) した。筋肉内投与では投与 12 時間後に、経口投与では投与 24 時間後に組織を採取し、総放射活性濃度を測定した。

結果を表 27 に示した。

いずれの投与方法においても、総放射活性濃度は腎臓が最も高かった。(参照 5)

表 27 豚における ³H 標識スペクチノマイシン単回筋肉内又は経口投与後の組織中総放射活性濃度 (µg eq/g)

組織	筋肉内投与(投与 12 時間後)	経口投与(投与 24 時間後)
腎臓	21.10	9.36
肝臓	3.11	4.99
肺	1.72	3.95
筋肉	0.82	2.78
脂肪	0.78	1.34

n=1

②飲水投与

子豚 (品種及び性別不明、16 日齢、4 頭/時点) にスペクチノマイシン二塩酸塩を 5 日間飲水投与 (スペクチノマイシンとして 50 mg/mL) し、最終投与 1、3、7、10 及び 14 日後に組織を採取して HPLC によりスペクチノマイシン濃度を測定した (定量限界: 腎臓及び肝臓 0.5 µg/g、脂肪/皮膚 0.25 µg/g、筋肉 0.3 µg/g)。

結果を表 28 に示した。スペクチノマイシンの平均摂取量は、投与開始後の 12 時間ごとでは 29.1 mg/kg 体重、終了時の 12 時間ごとでは 25.0 mg/kg 体重に相当した。(参照 11)

表 28 子豚におけるスペクチノマイシン二塩酸塩 5 日間飲水投与後の組織中濃度 (µg/g)

組織	最終投与日数 (日)				
	1	3	7	10	14
腎臓	18.15	7.64	4.41	1.90	< 0.5
肝臓	2.15	1.03	0.84	< 0.5	< 0.5
筋肉	0.64	< 0.3	< 0.3	< 0.3	< 0.3
脂肪付き皮膚	0.69	0.39	< 0.25	< 0.25	< 0.25

n=4 定量限界: 腎臓及び肝臓 0.5 µg/g、脂肪/皮膚 0.25 µg/g、筋肉 0.3 µg/g

¹⁴ [II.1. (5) ①]と同一の試験

③混餌投与（混合剤）

豚（品種及び性別不明、体重 31.2±7.2 kg、4 頭/時点）にリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤として ³H 標識スペクチノマイシンを 7 日間混餌投与（リンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤として 88 ppm（スペクチノマイシンとして 44 ppm））し、最終投与 8 時間、1 日、3 日、7 日及び 10 日後に組織を採取して総放射活性濃度を測定した。主な排泄経路は、糞（72.3%）及び尿（7.2%）であった。

結果を表 29 に示した。

混餌投与後の残留濃度は低値であり、この結果は本投与経路におけるスペクチノマイシンのバイオアベイラビリティが低い（約 10%）ことを示した。（参照 11）

表 29 豚におけるリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤 7 日間混餌投与後の組織中総放射活性濃度（ $\mu\text{g eq/g}$ ）

組織	最終投与後時間又は日数				
	8 時間	1 日	3 日	7 日	10 日
腎臓	0.64	0.46	0.24	0.06	0.02
肝臓	0.21	0.14	0.10	0.06	0.02
筋肉	0	0	0	0	0
脂肪	0.16	0.14	0.17	0.17	0.14

n=4 トリチウム水について補正済み

④混餌投与（混合剤）

豚（品種及び性別不明、5 頭）にリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤を混餌投与¹⁵（88 ppm（スペクチノマイシンとして 44 ppm））し、7 日後に腎臓を採取して LC-MS によりスペクチノマイシン濃度を測定した（検出限界 0.02 $\mu\text{g/g}$ ）。測定した結果、残留濃度は <0.02~0.07 $\mu\text{g/g}$ の範囲であった。（参照 5）

⑤単回筋肉内投与

豚（品種及び性別不明、4 頭/時点）にスペクチノマイシン硫酸塩又は塩酸塩を単回筋肉内投与（15 mg/kg 体重）し、投与 1、2 及び 5 日後に腎臓及び投与部位を採取して HPLC によりスペクチノマイシン濃度を測定した（定量限界 0.1 $\mu\text{g/g}$ ）。

結果を表 30 に示した。（参照 11）

¹⁵ 投与期間の記載なし

表 30 豚におけるスペクチノマイシン塩酸塩又は硫酸塩単回筋肉内投与後の組織中濃度 (µg/g)

投与物質	組織	投与後日数 (日)		
		1	2	5
塩酸塩	腎臓	9.6	6.4	1.9
	投与部位	4.8	3.4	0.8
硫酸塩	腎臓	10.7	7.3	2.3
	投与部位	3.5	1.9	0.7

n=4 定量限界 : 0.1 µg/g

⑥反復筋肉内投与 (混合剤)

豚 (品種及び性別不明、2頭/時点) にリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤を7日間筋肉内投与 (15 mg/kg 体重(スペクチノマイシンとして 10 mg/kg 体重)) し、最終投与 12、24、48 及び 96 時間後に腎臓を採取して、LC-MS によりスペクチノマイシン濃度を測定した (検出限界 0.02 µg/g)。

結果を表 31 に示した。(参照 5)

表 31 豚におけるリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤 7 日間筋肉内投与後の腎臓中濃度 (µg/g)

組織	最終投与後時間 (h)			
	12	24	48	96
腎臓	10.9、15.1	7.1、6.8	4.4、2.4	1.8、0.8

n=2 検出限界 : 0.02 µg/g

(5) 残留試験 (鶏)

①飲水投与

鶏 (肉用種、性別及び日齢不明、6羽/時点) にスペクチノマイシンを飲水投与¹⁶ (2g/ガロン) し、投与 6、12、18、24 及び 48 時間後に組織を採取して、バイオアッセイによりスペクチノマイシン濃度を測定した (検出限界 1 µg/g)。腎臓の測定には、2羽分の腎臓を1つの試料とした。残留濃度が最も高く、長時間残留したのは腎臓であった。投与 48 時間後では3例のうち1例で残留濃度が検出限界以上であった。(参照 5)

②飲水投与 (混合剤)

鶏 (肉用種、性別不明、7~8 週齢、12羽/時点) にリンコマイシン/スペクチノマイシン可溶性粉末を7日間飲水投与 (150 mg/kg 体重(スペクチノマイシンとして 100 mg/kg 体重)) し、最終投与 0 時間、6 時間、12 時間、1 日、2 日、4 日及び 8 日後に組織を採取して、HPLC によりスペクチノマイシン濃度を測定した (定量限界 0.1 µg/g)。各組織は、2羽分を1つの試料として測定した。

¹⁶ 投与日数の記載なし

結果を表 32 に示した。

残留濃度が最も高く、長時間残留したのは脂肪付き皮膚であった。(参照 11)

表 32 鶏におけるリンコマイシン/スペクチノマイシン可溶性粉末 7 日間飲水投与後の組織中濃度 (µg/g)

組織	最終投与後時間又は日数						
	0 時間	6 時間	12 時間	1 日	2 日	4 日	8 日
腎臓	2.0	4.2	1.0	0.6	0.7	< 0.1	< 0.1
肝臓	0.43	0.38	0.27	0.22	0.12	< 0.1	< 0.1
筋肉	0.5	0.3	0.3	0.1	0.1	< 0.1	< 0.1
脂肪付き皮膚	2.9	1.7	1.3	0.7	0.5	0.2	0.3

n=6 定量限界 : 0.1 µg/g

(6) 残留試験 (卵)

産卵鶏 (品種、日齢及び体重不明、15 羽) にリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤を 7 日間混餌投与 (220、330 及び 440 ppm (スペクチノマイシンとして 110、165 及び 220 ppm)) 又は飲水投与 (0.5 g/L (スペクチノマイシンとして 0.333 g/L)) し、投与期間中の最終 2 日間及び投与後 3 日間に採取した卵について、バイオアッセイによりスペクチノマイシン濃度を測定した (検出限界 2 µg/mL)。その結果、いずれの卵にもスペクチノマイシンは検出されなかった。(参照 5、11)

3. 遺伝毒性試験

スペクチノマイシンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 33 に示した。

表 33 スペクチノマイシンの遺伝毒性試験

試験	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i> 復帰突然変異 試験 (Ames 試験)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	250 ~ 2,000 µg/plate (±S9)	陰性	3
	<i>S. typhimurium</i> TA97a、TA98、 TA100、TA102、 TA1535	250 ~ 2,000 µg/plate (±S9)	陰性	3
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	100 ~ 5,000 µg/plate (±S9)	陰性	3

	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞 (<i>hprt</i> 座位)	100 ~ 1,000 µg/ml (±S9)	陰性	3
		マウスリンパ腫細胞 L5178Y <i>Tk</i> ^{+/+}	0.5 ~ 5.0 mg/ml (±S9)	陰性	3
	不定期 DNA 合成(UDS)試験	ラットリンパ球	100 ~ 3,000 µg/ml	陰性	3
		ラット肝細胞	10 ~ 3,000 µg/ml	陰性	3
	染色体異常試験	CHO 細胞	1,270 ~ 5,060 µg/ml	陰性	3
		ヒトリンパ球	9.8 ~ 5,000 µg/mL (±S9)	陰性	3
CHO 細胞		スペクチノマイシン硫酸塩として 43.75 ~ 5,000 µg/mL (-S9 は 20 時間培養、+S9 は 2 時間処理後洗って 18 時間培養)	陰性	3、16	
		スペクチノマイシン硫酸塩として 201.8 ~ 5,000 µg/mL (-S9 は 44 時間培養、+S9 は 2 時間処理後洗って 42 時間培養)	陰性		
<i>in vivo</i>	小核試験	CD-1 マウス骨髄細胞 (雌雄各 5 匹)	スペクチノマイシン硫酸塩として 0、625、1,250、2,500 mg/kg 体重、 単回腹腔内投与、 投与 24、48 ^a 及び 72 ^a 時間後に観察	陰性	3、17

		SD ラット骨髓細胞 (雄 5 匹)	スペクチノマイシン塩酸塩として 0、750、1,500、 3,000 mg/kg 体重、 2 日間腹腔内投与 (投与間隔24時間で 半量ずつを2回)、 最終投与 6 及び 24 時間後に観察	陰性	3、18
--	--	-----------------------	--	----	------

a : 対照群及び 2,500 mg/kg 体重/日投与群のみ

食品安全委員会は、*in vitro* 及び *in vivo* で実施された全ての試験において陰性の結果が得られていることから、スペクチノマイシンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ及びサル)

マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ及びサルにおける急性毒性試験結果を表 34 に示した。(参照 3、7)

表 34 各種動物におけるスペクチノマイシン塩酸塩又は硫酸塩の急性毒性試験結果

動物種	動物数/ 投与群	雌雄	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	毒性所見	参照
マウス			経口； 塩酸塩		>20,000		3
		雌	経口； 塩酸塩		10,000		3
			腹腔； 塩酸塩		>3,800		3
	10		腹腔； 硫酸塩	2,000、2,500、 3,200、4,000、 5,000	3,577		3、7
	10		腹腔； 硫酸塩	2,000、2,500、 3,200、4,000、 5,000	3,867		3、7

	10	/	腹腔； 塩酸塩	2,500～10,000 (7濃度)	5,724	投与量 6,300 mg/kg 体重以上で 投与後の沈 うつや死亡 前の痙攣	3、7
	10	/	腹腔； 塩酸塩	2,500、3,200、 4,000、5,000	4,472	投与量 5,000 mg/kg 体重で投与 後の沈うつ や死亡前の 痙攣	3、7
	10	/	腹腔； 塩酸塩 Mepacrine も投与	2,500、3,200、 4,000、5,000	4,472	投与量 5,000 mg/kg 体重で投与 後の軽度の 沈うつや死 亡前の痙攣	3、7
	10	/	静脈； 塩酸塩	800、1,000、 1,250、1,600、 2,000	1,022	/	3、7
	/	/	静脈； 塩酸塩	/	>2,000	/	3
	/	雌	静脈； 塩酸塩	/	2,500	/	3
	/	雄	静脈； 塩酸塩	/	2,850	/	3
ラット	5	/	経口； 硫酸塩	2,000、2,500、 3,200、4,000、 5,000	>5,000	/	3、7
	新生児 10	/	皮下； 硫酸塩	1,600～5,000 (6濃度)	>5,000	投与量 5,000 mg/kg 体重で10例 中2例死亡	7
	成熟 5	/	皮下； 硫酸塩	4,000、5,000	>5,000	/	7

	2(低用量)及び 5(高用量)		腹腔; 塩酸塩	5,000、10,000	>5,000		3、7
ウサギ			脳槽; 塩酸塩		5		3
ネコ			静脈; 塩酸塩		400		3
イヌ			経口; 塩酸塩		1,000		3
			静脈; 塩酸塩		800		3
	2		経口; 硫酸塩	260		毒性徴候 なし	7
	2		経口; 遊離塩基	270		毒性徴候 なし	7
	2		経口; 硫酸塩	200 (塩基当量)		毒性徴候 なし	7
サル			経口; 塩酸塩		>500		3

(2) 急性毒性試験 (マウス及びラット)

マウス (ddY 系、体重 19~24 g、雌雄各 10 匹/群) 及びラット (Wistar 系、体重 91~116 g、雌雄各 10 匹/群) に、スペクチノマイシン二塩酸塩水和物 (632 µg 力価/mg) の蒸留水溶解液を腹腔内、皮下、筋肉内又は経口の 4 投与経路で投与し、投与後 72 時間の死亡率に基づいて LD₅₀ 値を算出した結果を表 35 に示した。(参照 14)

表 35 マウス及びラットにおけるスペクチノマイシン二塩酸塩水和物の急性毒性試験結果

動物種 及び系 統	投与経 路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		毒性所見
		雄	雌	
マウス (ddY 系)	腹腔内	2,440	2,350	痙攣、飛躍様運動を繰り返した後、後肢の運動麻痺、腹臥、呼吸困難、腹腔内諸血管の拡張。(死亡例) 少量投与群では異常なし。投与量増加に伴い、死亡例と同じ症状を呈したが、投与後 1 時間以内にほぼ正常状態に回復。剖検所見なし。(生存例)

	皮下	約 8,400	約 8,600	痙攣、飛躍様運動の繰り返し、四肢の激しい痙攣。一部の例で投与部位周辺結合織にゼラチン化した薬剤が残存。(死亡例) 濃度により死亡例と同様の症状を呈したが、90分以内に回復。(生存例)
	筋肉内	>5,000	>5,000	雌では、投与量 4,500 及び 5,000 mg/kg 体重で各 1 例死亡。雄では、最大投与量 5,000 mg/kg 体重で死亡なし。投与直後やや鎮静状態。
	経口	>10,000	>10,000	最大投与量 10,000 mg/kg 体重で死亡なし。投与直後やや鎮静状態。
ラット (Wistar 系)	腹腔内	2,340	2,020	マウスの腹腔内投与の所見と同じ。
	皮下	>5,000	>5,000	投与可能最大量 5,000 mg/kg 体重で死亡なし。
	筋肉内	>2,500	>2,500	投与可能最大量 2,500 mg/kg 体重で死亡なし。投与直後やや鎮静状態。
	経口	>5,000	>5,000	投与可能最大量 5,000 mg/kg 体重で死亡なし。投与直後やや鎮静状態。

(3) 急性毒性試験 (鶏)

鶏へのリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤 (混合比 1:2) の単回強制経口投与による急性毒性試験結果を表 36 に示した。(参照 7)

表 36 鶏におけるリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤の急性毒性試験結果

品種	日齢	羽数/ 投与 群	投与量 (mg/kg 体重)	毒性所見
卵用種	成鶏	8	12,500、20,000、 32,000(混合剤塩基 として)	所見なし。
不明	初生雛	8	5,000、8,000、 12,500、20,000、 32,000(混合剤塩基 として)	所見なし。
不明	10 日齢	10	32,000(混合剤塩基 として)	14 日間の観察期間中に 10 例中 4 例死亡。生残鶏は元気消失及 び衰弱。肉眼病変なし。

5. 亜急性毒性試験

(1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統不明、雌雄各 10 匹/群）にスペクチノマイシン水溶液を 28 日間強制経口投与（0、200、500、1,000、2,000 又は 3,000 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中、いずれの投与群においても体重、挙動、摂餌量及び死亡率にはスペクチノマイシン投与の影響はなく、剖検及び病理組織学的所見もみられなかった。また、臓器重量及び臨床化学検査値も、投与の影響はみられなかった。（参照 3）

JECFA は、本試験における NOEL を設定していない。

食品安全委員会は、投与に関連した影響がみられなかったことから、本試験における NOAEL を最高用量の 3,000 mg/kg 体重/日と判断した。

(2) 28日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料¹⁷＞

ラット（SD 系、5 週齢、雌雄各 5 匹/群）に生理食塩水に溶解したスペクチノマイシンを 28 日間皮下投与（0、30、100 又は 300 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

一般状態への投与の影響はみられなかったが、300 mg/kg 体重/日投与群の雄では体重増加抑制がみられた。血液学的検査及び臓器重量にも投与の影響はみられなかった。病理組織学的検査では投与部位に若干の炎症反応がみられた。（参照 3）

(3) 32日及び39日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料¹⁸＞

ラット（Wistar 系、雌雄各 10 匹/群）に生理食塩水に溶解したスペクチノマイシン塩酸塩 5 水和物を 32 日間筋肉内投与（0、50、100、250 又は 500 mg/kg 体重/日、6 日/週）又は 39 日間腹腔内投与（0、50、200、400 又は 700 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

投与期間中、死亡例はみられず、いずれの投与群においても一般状態に投与による影響はみられなかった。

体重については、筋肉内投与群の 500 mg/kg 体重/日投与群の雄において 28 日目から対照群との間に有意な体重増加抑制が認められた。飼料摂取量には、投与開始直後に各群とも一時的に減少がみられただけであり、その後は回復した。

血液学的検査については、筋肉内投与群の RBC、Hb 及び Ht に対照群と比較して低下がみられた。腹腔内投与群では、700 mg/kg 体重/日投与群に Ht の低下がみられた。

血液生化学的検査については、筋肉内投与群の全投与群の雄で、血清 Chol の低下がみられた。500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で AST の有意な上昇がみられ、また、同群の雌に BUN 及び ALT の上昇がみられた。腹腔内投与群でも、血清 Chol の低下がみられたが、AST 及び ALT については、筋肉内投与の場合と逆に低下がみられた。

尿検査については、筋肉内投与群の 250 mg/kg 体重/日以下投与群でケトン体が検出

¹⁷ 非経口投与による試験であることから、参考資料とした。

¹⁸ 非経口投与による試験であることから、参考資料とした。

された。

剖検所見については、筋肉内投与群の 250 mg/kg 体重/日以上投与群及び腹腔内投与群の 200 mg/kg 体重/日以上投与群で腎の灰色化及び腎皮質の肥厚がみられた。また、腹腔内投与群では、400 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓及び脾臓の漿膜の線維性肥厚がみられ、700 mg/kg 体重/日投与群で腸及び横隔膜においても漿膜の線維性肥厚と癒着がみられた。筋肉内投与群では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で投与部位に出血がみられた。

臓器重量については、筋肉内投与群の 250 mg/kg 体重/日以上投与群及び腹腔内投与群の 400 mg/kg 体重/日以上投与群で腎臓の有意な重量増加がみられた。また、腹腔内投与群では 700 mg/kg 体重/日投与群で肝臓及び脾臓に、筋肉内投与群では全投与群で副腎に重量増加がみられた。

病理組織学的検査については、筋肉内投与群では肝臓及び腎臓に、腹腔内投与群では肝臓、腎臓、腹膜及び腸間膜リンパ節に病変がみられた。

腎臓については、筋肉内投与群の 100 mg/kg 体重/日以上投与群及び腹腔内投与群の 200 mg/kg 体重/日以上投与群で、主部（尿細管近位部の曲部）尿細管上皮の肥大及び空胞変性が著明であった。病変の程度は、投与量に比例し、腹腔内投与群の 700 mg/kg 体重/日投与群で最も顕著であった。

肝臓については、筋肉内投与群の 100 mg/kg 体重/日以上投与群で肝細胞の軽度の肥大がみられ、500 mg/kg 体重/日投与群では空胞変性がみられ、雌では壊死がみられる例もあった。腹腔内投与群では、700 mg/kg 体重/日投与群で肝漿膜の一部に重度の線維性肥厚がみられ、漿膜直下から深部まで肝細胞が圧迫萎縮し、細胞構築の乱れが観察された。400 mg/kg 体重/日投与群でも、漿膜の一部に線維性肥厚がみられたが、肝細胞の萎縮は漿膜直下に局限していた。

腹腔内投与群の 400 mg/kg 体重/日以上投与群では、脾臓、消化管、精巣等にも漿膜の部分的な肥厚がみられた。また、同投与群で、腸間膜リンパ節に好酸球の浸潤とリンパ液の貯留がみられた。

筋肉内投与群の 250 mg/kg 体重/日以上投与群の投与部位に、筋線維の変性、間質への好中球及び円形細胞の浸潤等がみられた。

筋肉内及び腹腔内投与群とも、50 mg/kg 体重/日投与群では特に著変はみられなかった。（参照 14）

（4）90 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料¹⁹＞

ラット（TUC-SPD 系、雌雄各 10 匹/群）にスペクチノマイシン/リンコマイシン混合剤（混合比 1 : 1）のメチルセルロース水溶液を 90 日間強制経口投与（0、100、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

摂餌量、体重、血液学的検査及び病理組織学的検査において投与による影響はみられなかった。

血液生化学的検査においては、投与群で Glu、血清尿酸値及び血清 TP の上昇が顕著

¹⁹ 投与物質がスペクチノマイシンとリンコマイシンの混合剤であることから、参考資料とした。

であったが、明瞭な用量依存性はみられなかった。なお、対照群の Glu は従来の基準値より僅かではあるが高値であった。投与群で血清 AST に変化があったが、スペクチノマイシンの投与量には依存せず、雄では 1,000 mg/kg 体重/日、雌では 300 mg/kg 体重/日投与群にのみ変化が生じた。LDH は、雄の 300 mg/kg 体重/日投与群では減少したが、1,000 mg/kg 体重/日投与群では減少はみられなかった。投与群では対照群に比べて糞の色が濃かった。

JECFA は、本試験での NOEL をスペクチノマイシン/リンコマイシン混合剤として 100 mg/kg 体重/日（スペクチノマイシンとして 50 mg/kg 体重/日相当）とした。（参照 3）

（5）3 か月間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料²⁰＞

ラット（TUC-SPD 又は TUC/SPD 系、雌雄各 10 匹/群）に、滅菌水に溶解したスペクチノマイシンを 3 か月間皮下投与（0、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

臨床所見は投与部位の進行性硬化のみであった。一般状態では、投与群の雌で摂餌量がやや増加し、雄で体重がやや減少した。投与量に依存した腎重量の増加及び精巣重量の減少がみられたが、関連性のある病理組織学的な変化はみられなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群では、雌雄ともに Ht 及び Hb（雄では 19%低下、雌では 24%低下）がやや低下した。

JECFA は、本試験での NOEL を 300 mg/kg 体重/日とした。（参照 3、7）

（6）3 か月及び 6 か月間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料²¹＞

ラット（Wistar 系、5 週齢、雌 15 匹/群）に、生理食塩水に溶解したスペクチノマイシン二塩酸塩水和物を 6 か月間筋肉内投与（0、10、30 又は 100 mg/kg 体重/日を 6 日/週）し、亜急性毒性試験が実施された。投与 3 か月後に各群 5 匹、6 か月後に各群 10 匹について尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

投与期間中、対照群及び投与群ともに一般状態に著明な変化はみられず、死亡例もみられなかった。体重変化は、各投与群とも対照群とほぼ同様な増加を示した。飼料摂取量は、100 mg/kg 体重/日投与群で投与開始直後に減少がみられたが、直ちに回復し、その後は対照群とほぼ同様に推移した。

尿検査については、投与群と対照群で差はみられなかった。

血液学的検査については、特に著変はみられなかった。

血液生化学的検査については、投与 3 か月後では 100 mg/kg 体重/日投与群に Glu 及び血清 Chol の低下並びに BUN の上昇がみられた。投与 6 か月後では Alb 及び A/G 比の低下がみられたが、BUN の上昇はみられなかった。

剖検所見については、100 mg/kg 体重/日投与群で投与 3 及び 6 か月後に腎の灰白色

²⁰ 非経口投与による試験であることから、参考資料とした。

²¹ 非経口投与による試験であることから、参考資料とした。

化がみられた。投与部位の出血は、100 mg/kg 体重/日投与群でもみられなかった。

臓器重量については、投与 3 及び 6 か月後に 100 mg/kg 体重/日投与群で腎臓の相対重量の増加がみられた。

病理組織学的検査については、肝臓では投与 3 及び 6 か月後に肝細胞に同程度の空胞変性がみられ、100 mg/kg 体重/日投与群では、同時に脂肪変性を来している例もみられた。

腎臓では、10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群で著変はみられなかったが、100 mg/kg 体重/日投与群では、投与 3 及び 6 か月後に尿細管上皮の空胞変性が目立ち、壊死もみられた。また、下部尿細管内には、尿円柱も目立った。

副腎では、投与 3 及び 6 か月後に投与量と無関係に軽度の腫大がみられた。

30 及び 100 mg/kg 体重/日投与群の投与部位では、筋線維の軽度の変性、間質の浮腫及び少数の円形細胞浸潤がみられる例があった。

その他の臓器では、対照群及び投与群で投与 6 か月後に脾臓及び尿細管上皮にヘモジデリンの沈着がみられた以外に、特に変化はみられなかった。(参照 19)

(7) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 頭/群) にスペクチノマイシンを 1 週間経口投与 (0、1,000 又は 3,000 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル) し、予備試験が実施された。

試験期間中、用量依存性の嘔吐及び軟便以外の毒性所見はみられなかった。剖検では、スペクチノマイシン投与群の全例で大腸内に黄緑色の物質がみられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群では軽度の慢性大腸炎がみられた。3,000 mg/kg 体重/日投与群では回腸及び結腸に軽度の炎症がみられた。

上述の予備試験の結果に基づき、イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 頭/群) にスペクチノマイシンを 28 日間経口投与 (0、100、250、500、750 又は 1,000 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル) し、亜急性毒性試験が実施された。

毒性所見を表 37 に示した。

血液生化学的検査では投与による影響はみられず、剖検及び病理組織学的検査での異常はみられなかった。

JECFA は、本試験での NOEL を 750 mg/kg 体重/日とした。(参照 3)

食品安全委員会は、1,000 mg/kg 体重/日投与群で軟便の増加がみられたことから、本試験の NOAEL を 750 mg/kg 体重/日と判断した。

表 37 イヌを用いた 28 日間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
1,000	軟便の増加
750 以下	所見なし

(8) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料²²>

イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 頭/群) にスペクチノマイシン塩酸塩水溶液を 4 mL/分で橈側皮静脈又は伏在静脈に 1 か月間点滴投与 (0、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日を 6 日/週) し、亜急性毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群で嘔吐、流涎及び口渇がみられたが、対照群及び 300 mg/kg 体重/日投与群では観察されなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の所見は、高用量の点滴液量及び高浸透圧が影響したものと考えられた。体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査結果には、投与の影響はみられなかった。投与部位では、注射針による傷及び薬液の血管外への漏出によって局所に出血、浮腫、肉芽組織及びフィブリン塊がみられたが、それ以外に投与に関連した剖検及び病理組織学的所見はみられなかった。

(参照 3、7)

(9) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料²³>

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 頭/群) にスペクチノマイシン/リンコマイシン混合剤 (混合比 1 : 1 の粉末) を 90 日間経口投与 (0、100、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル) し、亜急性毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、間欠的な下痢及び軟便がみられた。摂餌量、体重、剖検、病理組織学的検査、尿検査及び臨床生化学検査のいずれにおいても、投与の影響はみられなかった。

JECFA は、本試験での NOEL をスペクチノマイシン/リンコマイシン混合剤として 100 mg/kg 体重/日 (スペクチノマイシンとして 50 mg/kg 体重/日相当) とした。(参照 3)

(10) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料²⁴>

イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 頭/群) に、スペクチノマイシン二塩酸塩水和物を 3 か月間筋肉内投与 (0、300 又は 800 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中、血液生化学的検査で異常はみられなかった。臨床所見では、跛行及び投与部位の炎症性変化がみられたが、この所見は過大な注射液の投与の影響と考えられた。剖検及び病理組織学的検査で異常は観察されなかった。高用量投与群で正常値の範囲を下回らないものの Ht と Hb のごく軽度の低下がみられた。対照群及び投与群で血清 AST 値が僅かに上昇したが、投与部位での筋組織の損傷によるものと考えられた。

JECFA は、本試験での NOEL を設定していない。(参照 3、7、20)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性及び発がん性試験について、利用可能な試験成績はない。

なお、JECFA は、利用可能な発がん性試験はなかったが、*in vitro* 及び *in vivo* で実

²² 非経口投与による試験であることから、参考資料とした。

²³ 投与物質がスペクチノマイシンとリンコマイシンの混合剤であることから、参考資料とした。

²⁴ 非経口投与による試験であることから、参考資料とした。

施された全ての遺伝毒性試験が陰性であること及びスペクチノマイシンは既知の発がん性物質と構造上の類似性を持たないことから、スペクチノマイシンに発がんリスクはなく、発がん性試験は必要ないと判断した。(参照 3)

7. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代生殖毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌 20 匹及び雄 10 匹/群) にスペクチノマイシンを混餌投与 (0、100、200 又は 400 mg/kg 体重/日) し、生殖毒性試験が実施された。全ての世代の親動物に対して 10 週間混餌投与した。F₁ 及び F₂ 親動物は 2 回交配し、F₃ 親動物は 3 回交配した。本試験では、体重、摂餌量、親の生存率、妊娠率、着床数、児動物の生存率、性比、剖検及び病理組織学的所見について評価を実施した。

親動物では、いずれの世代においても体重増加及び摂餌量に投与群と対照群で差はみられなかった。

F₁、F₂ 又は F₃ 児動物の剖検所見に肉眼的な異常はみられなかった。

400 mg/kg 体重/日投与群では、F_{1b} 動物の一部に肝細胞の腫大及び肝細胞質中の好塩基性凝集物、F₃ 親動物の全ての交配時において妊娠率の有意な低下並びに分娩時生存 F_{3b} 及び F_{3c} 児動物の性比の偏り (雌児を 1 としたときの雄児の割合が減少) がみられた。200 mg/kg 体重/日投与群では、F_{1b} 動物の一部に肝細胞の腫大及び肝細胞質中の好塩基性凝集物がみられた。

JECFA は、200 及び 400 mg/kg 体重/日投与群の F_{1b} 動物の一部で肝臓の病理組織学的所見がみられたことから、本試験での NOEL を 100 mg/kg 体重/日とした。(参照 3、7、21)

食品安全委員会は、親動物に投与による影響がみられなかったことから、親動物に対する NOAEL を 400 mg/kg 体重/日と判断した。児動物については、200 mg/kg 体重/日以上投与群の F_{1b} 動物の一部で肝臓の病理組織学的所見がみられたことから、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。生殖能については、400 mg/kg 体重/日投与群の親動物について妊娠率の低下がみられたことから、生殖能に対する NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と判断した。

(2) 生殖毒性試験 (マウス) <参考資料²⁵>

マウス (ICR 系、6~8 週齢未経産雌、対照群 16 匹、400 及び 1,600 mg/kg 体重/日投与群各 18 匹) に、スペクチノマイシン二塩酸塩五水和物の 0.9%ベンジルアルコール含有注射用蒸留水溶解液を妊娠 7~12 日に腹腔内投与 (0、400 又は 1,600 mg/kg 体重/日) し、生殖毒性試験が実施された。各群とも供試動物の約 4/5 を妊娠 18 日に剖検し、胎児への影響が調べられた。各群の供試動物の約 1/5 を自然分娩させ、生後 21 日まで児動物の発育の観察を行った。

母動物の体重増加に投与の影響はみられず、胎児については、着床数、死胚率、生存胎児の体重、性比、内臓及び骨格に投与の影響とみなされる所見はみられなかった。外

²⁵ 非経口投与の試験であることから、参考資料とした。

表異常として眼瞼開裂の発生頻度が 1,600 mg/kg 体重/日投与群、400 mg/kg 体重/日投与群及び対照群でそれぞれ生存胎児 210 例中 4 例 (1.9%)、226 例中 8 例 (3.5%) 及び 230 例中 2 例 (0.9%) であり、400 mg/kg 体重/日投与群における発生頻度が有意に高かった。しかし、2 匹の雄により妊娠した 4 匹の母動物で計 10 例の眼瞼開裂がみられたこと及び眼瞼開裂の発生頻度に投与量との相関がみられなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。自然分娩した児動物については、特に投与の影響とみなされる所見はみられなかった。

以上の成績から、著者は、妊娠マウスに対してスペクチノマイシンを 1,600 mg/kg 体重/日投与しても、胎児に対する発育抑制作用及び致死作用はみられず、催奇形作用はないと考えた。(参照 3、22)

(3) 生殖毒性試験 (ラット) <参考資料²⁶>

ラット (JCL : SD 系、13~14 週齢未経産雌、対照群及び 1,600 mg/kg 体重/日投与群各 21 匹、400 mg/kg 体重/日投与群 20 匹) に、スペクチノマイシン二塩酸塩五水和物の 0.9%ベンジルアルコール含有注射用蒸留水溶解液を妊娠 9~14 日に腹腔内投与 (0、400 又は 1,600 mg/kg 体重/日) し、生殖毒性試験が実施された。各群とも供試動物の約 3/4 を妊娠 21 日に剖検し、胎児への影響が調べられた。各群の供試動物の約 1/4 を自然分娩させ、生後 4 週まで児動物の生後発育の観察を行った。

母動物の体重増加は、いずれの投与群でもやや抑制されたが、対照群との比較において有意差は認められなかった。着床数、死胚率、性比等については、投与群と対照群との間に有意な差はみられなかった。生存胎児の体重については、雄の胎児では 400 mg/kg 体重/日投与群で、雌の胎児では 400 及び 1,600 mg/kg 体重/日投与群で対照群より低値であり、有意な差がみられた。外表異常、内臓異常、骨格異常等に投与の影響と考えられる所見はみられなかった。胎児の発育の程度の指標の一つである尾椎骨の化骨数は、400 mg/kg 体重/日投与群で有意に低下していた。尾椎骨の化骨数の低下は、400 mg/kg 体重/日投与群で生存胎児の体重が低下していたことを反映したものと考えられたが、体重低下と化骨の遅延には投与量との相関がみられないことから、投与の影響によるものではないと考えられた。児動物の発育については、400 mg/kg 体重/日投与群の雄で分娩時の児動物の体重が有意に高かったが、分娩率、哺育率、体重、聴覚、行動一般、骨格等に特に投与の影響と考えられる所見はみられなかった。

以上の成績から、著者は、妊娠ラットへのスペクチノマイシンの投与は、胎児の発育をやや遅延させるが、催奇形作用や胎児致死作用はないと考えた。(参照 23)

(4) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (TUC/SPD 系、雌 10 匹/群) に、スペクチノマイシン二塩酸塩の 0.25%メチルセルロース水溶液を妊娠 6~15 日に挿管にて胃内投与 (0、100 又は 300 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。妊娠 20 日に試験動物を剖検し、胎児への影響が調べられた。

²⁶ 非経口投与の試験であることから、参考資料とした。

母動物には大きな影響はなく、胎児の内臓にも異常はみられなかった。投与群の胎児 160 例中 1 例の後肢で指の欠損がみられた以外に、対照群と投与群で胎児への影響に違いはみられなかった。(参照 3、7)

食品安全委員会は、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、投与による大きな影響がみられなかったことから、母動物に対する NOAEL は 300 mg/kg 体重/日と判断した。胎児に対する NOAEL は、投与群の胎児 160 例中 1 例の後肢で指の欠損がみられたが、本試験の 10 倍用量設定で実施された[II. 7.(5)]においては、本所見はみられなかったことから、本試験の最高用量の 300 mg/kg 体重/日と判断した。

(5) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌 6 匹/群) に、スペクチノマイシン水溶液を妊娠 6~15 日に強制経口投与 (0、100、300、1,000 又は 3,000 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。妊娠 20 日に試験動物を剖検し、胎児への影響が調べられた。

試験期間中に母動物の体重変化はみられなかった。胎児数、黄体数、生存胎児数、吸収胚数、死亡胎児数及び着床数について投与の影響はみられなかった。骨格及び内臓の異常について投与の影響はみられなかった。(参照 3)

食品安全委員会は、3,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物及び胎児において投与の影響がみられなかったことから、本試験における母動物及び胎児に対する NOAEL を最高用量の 3,000 mg/kg 体重/日と判断した。

(6) 発生毒性試験 (ラット) <参考資料²⁷>

ラット (TUC/SD 系、雌 10 匹/群) に、スペクチノマイシンの 0.9% ベンジルアルコール水溶液を妊娠 6~15 日に皮下投与 (0、100 又は 300 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。

投与群の繁殖成績は、対照群と同等であった。骨格の検査結果において、300 mg/kg 体重/日投与群の一腹中の胎児 2 例で前後の掌骨の骨化点中心がみられず、上後頭骨が未形成で、そのうち 1 例では恥骨も未形成であった。同腹の胎児は全体的に他の腹より小さく、未成熟であったことから、2 例の胎児の所見は催奇形作用によるものではないと考えられた。100 mg/kg 体重/日投与群の胎児 1 例でみられた片側性水腎症は、過去の試験の対照群の胎児でみられたことから、自然発生奇形と考えられた。

JECFA は、本試験での NOEL を 100 mg/kg 体重/日とした。(参照 3、7)

(7) 発生毒性試験 (ウサギ) <参考資料²⁸>

ウサギ (ニュージーランド白色種、雌 6 匹/群) に、スペクチノマイシン二塩酸塩水和物を 6 日間皮下投与 (0、400 又は 600 mg/kg 体重/日) し、予備試験が実施された。

スペクチノマイシン投与による強い毒性所見、すなわち、400 mg/kg 体重/日以上投与群において投与 3 日からの摂餌量減少及び投与開始に伴う急激な体重減少がみられ、

²⁷ 非経口投与の試験であることから、参考資料とした。

²⁸ 非経口投与の試験であることから、参考資料とした。

600 mg/kg 体重/日投与群の 1 例では胆汁排泄によって腸内細菌叢が変化したこと起因したと推察される死亡がみられた。

上述の予備試験の結果に基づき、ウサギ（ニュージーランド白色種、雌 13 匹/群）に、スペクチノマイシン二塩酸塩水和物を妊娠 8～18 日に皮下投与（0、150 又は 300 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。投与群にみられた投与初期の毒性徴候は摂餌量減少及び体重減少であった。300 mg/kg 体重/日投与群では一腹当たりの胎児数の減少及び胎児体重の減少が観察されたが、胚・胎児の発達には影響はなく、胎児の内臓及び骨格形態には投与による影響はみられなかった。

JECFA は、胎児に観察された影響は、スペクチノマイシンの母動物の消化管への影響に起因した二次的变化、すなわち、主にグラム陽性の腸内細菌叢がアミノグリコシド系抗生物質によって急激に変化することに起因した変化であると考察している。（参照 3、7、24）

8. その他の試験

（1）聴覚毒性試験（ネコ）〈参考資料²⁹〉

ネコ（品種及び性別不明、3 匹/群）にスペクチノマイシン硫酸塩を 90 日間筋肉内投与（0、30、60 又は 120 mg/kg 体重/日）し、聴覚毒性試験が実施された。

2 回/週実施した内耳機能検査では異常はみられず、第 8 脳神経（内耳神経）機能への投与による影響はみられなかった。

血液学的及び血液生化学的検査でも、投与による影響はみられなかった。

120 mg/kg 体重/日投与群の投与部位に軽度な炎症反応がみられたただけであった。（参照 3、7）

（2）聴覚毒性試験（モルモット）〈参考資料³⁰〉

モルモット（Hartley 系、雄 13 匹、雌 19 匹、体重 200～300 g）に、スペクチノマイシンを単回筋肉内投与（800 又は 1,600 mg/kg）又は 4 週間筋肉内投与（80 又は 160 mg/kg 体重/日）し、聴覚毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても体重増加に影響はみられず、投与による死亡例もみられなかった。投与開始前及び投与開始後 1 回/週実施した 20 KHz から 500 Hz までの周波数別耳介反射試験において、いずれの投与群においても耳介反射の消失はみられなかった。スペクチノマイシンは、聴器、特にラセン器の外有毛細胞に対して弱い障害を与えることがあるが、明らかな耳介反応消失を来すことはなかった。腎及び肝臓に、極めて軽度の障害が起こされたが、このために聴器障害が増強されることはなく、スペクチノマイシンの聴器並びに腎及び肝臓に対する毒性は極めて弱いことが明らかとなった。（参照 25）

²⁹ 非経口投与の試験であることから、参考資料とした。

³⁰ 非経口投与の試験であることから、参考資料とした。

9. ヒトにおける知見

スペクチノマイシンの臨床試験において、単回投与³¹後に蕁麻疹、眩暈、悪心、悪寒及び発熱の症状が報告されている。また、まれではあるが、アナフィラキシー反応の報告がある。(参照 3)

健常なヒト（男性、15名）にスペクチノマイシンを21日間筋肉内投与（8g/日(130mg/kg 体重/日)）した結果、蝸牛（聴覚）及び前庭（平衡感覚）機能検査において聴器に対する毒性所見はみられなかった。本試験における投与による影響は、投与部位の疼痛のみであった。(参照 3)

国内で承認されているヒト用医薬品に関する承認時までの調査及び市販後の使用成績調査では、調査症例数 2,577 例中、副作用発現症例は 124 例（4.81%）であり、副作用発現件数は 127 件であった。主なものは、注射部位疼痛 112 件（4.35%）、皮疹 3 件（0.12%）、頭重感 2 件（0.08%）等であった。なお、1 件のショック症状が報告されている。また、臨床検査値の異常はみられなかった。(参照 26)

10. 一般薬理試験

(1) 薬理作用（マウス、ウサギ及びカエル）

マウス（dd 系、雄、体重約 18g）、ウサギ（品種及び性別不明、体重約 2.5kg）及びトノサマガエル（性別不明、体重約 30g）を用いてスペクチノマイシンの薬理作用を検討した。

結果を表 38 に示した。

スペクチノマイシンは、治療用量及びその数倍から数千倍でも明らかな薬理作用を示さなかった。高濃度から大量適用時にアセチルコリンに類似した作用を示した。したがって、スペクチノマイシンは薬理学的作用が少ない抗生物質と考えられた。(参照 27)

表 38 スペクチノマイシンの薬理作用

試験項目		動物 ^a	投与経路	用量 (mg/mL)	試験成績
心筋及び平滑筋	心筋自動運動 (摘出心臓)	カエル	液槽内に添加	1~100	1: 影響なし 2~100: 抑制作用、アトロピン前処置で拮抗
	腸管自動運動 (摘出腸管)	ウサギ	液槽内に添加	0.1~5	0.1: 影響なし 0.2~5: 亢進作用、アトロピン前処置で軽減

³¹ 筋肉内投与と推察される。

	血管灌 流量(摘 出耳殻 血管)	ウサギ	液槽内 に添加	0.001~10	0.001~1 : 変化なし 10 : 増加、血管拡張作用
呼吸及び 循環器系	血圧	ウサギ	静脈内	40、100、 200	40 : 影響なし 100 : 5.3 (範囲 4.0~6.0) mmHg 下降、アトロピン前 処置の影響なし、両側迷走 神経切断後は 2.3 (範囲 2.0~2.5) mmHg 下降で、血 圧降下作用軽減 200 : 8.0 (範囲 7.0~8.5) mmHg 下降
	呼吸	ウサギ	静脈内	40、100	40 : 影響なし 100 : 血圧下降の時期に一 過性の促迫、アトロピン前 処置の影響なし、両側迷走 神経切断後は呼吸の促迫な し
中枢神経 系	一般 状態	マウス	脳実質 内	0.1~100	0.1~100 : 影響なし
	運動性	マウス	脳実質 内	0.1~100	0.1~100 : 影響なし

a : n 数不明

(2) 薬理作用 (特に中枢作用) (マウス、ラット及びウサギ)

マウス (dd 系、主として雄、体重約 18g)、ラット (Wistar 系、主として雄) 及びウサギ (品種及び性別不明、成熟) を用いてスペクチノマイシンの薬理作用を検討した。

結果を表 39 に示した。

スペクチノマイシンは、高用量投与群で体温が僅かに下降した程度で、ほとんど中枢作用を示さない抗生物質であるとみなされた。一般薬理作用については、投与後尿量はやや増加の傾向を示し、高濃度で摘出子宮運動の抑制作用がみられたが、これらの用量は治療用量より高いことや、他の薬理試験の成績と考え合わせると、スペクチノマイシンは薬理学的作用が小さい抗生物質であると結論された。(参照 28)

表 39 スペクチノマイシンの薬理作用

試験項目		動物	投与経路	用量 ^a	試験成績
中枢神経系	自発運動	マウス(6匹/群)	皮下	0、200、500	200：影響なし 500：運動量僅かに減少
	回転棒試験(落下時間)	マウス(10匹/群)	皮下	0、200、500	200、500：影響なし
	懸垂試験(行動と落下)	マウス(10匹/群)	皮下	0、200、500	200：30分後と1.5時間後にそれぞれ1例落下 500：15分後に2例と2時間後に1例が落下
	鎮痛作用(Haffner法)	マウス(10匹/群)	皮下	200、500	200：疼痛反射の閾値上昇率107%、鎮痛作用なし 500：疼痛反射の閾値上昇率91%、鎮痛作用なし
	鎮痛作用(Phenylquinone法)	マウス(10匹/群)	皮下	200、500	200、500：Phenylquinone(0.02%液、20 mL/kg)腹腔内投与後15分間以内に全例でストレッチング姿勢が観察、鎮痛作用なし
	直腸温	マウス(10匹/群)	皮下	0、200、500	200：体温下降(約0.5~1℃) 500：体温下降(約1.5℃)、6時間後まで回復せず、24時間後に回復
	抗トレモリン作用(振せん、副交感神経刺激症状の抑制)	マウス(10匹/群)	皮下	0、200、500	200、500：抑制作用なし
	自発脳波〔脳皮質(運動領、視覚領及び聴覚領)及び皮質下	ウサギ(匹数不明)	静脈内	0、200、500	200、500：変化なし

	(背側海馬、視床正中核及び中脳網様体)の電気活動]				
尿量	尿量(投与後5時間の1匹当たり平均量)	ラット(4匹/群)	皮下	0、200、500	0 : 0.87 mL 200 : 1.78 mL 約2倍に増加 500 : 1.22 mL 約1.5倍に増加
平滑筋	子宮角自発運動(摘出子宮角)	ラット(各4例)	液槽内に添加	0.1、0.2、0.4、1、2 mg/mL	0.1 : 収縮振幅変化なし、頻度やや減少 0.2 : 4例中2例でやや収縮増強、残りの2例は影響なし 0.4 : 振幅変化なし、頻度やや抑制又は振幅低下が一部で観察 1 : 4例全例で収縮の振幅・頻度の強い抑制、収縮一時停止し、数分後に徐々に開始 2 : 4例中1例で収縮の振幅・頻度の強い抑制、収縮一時停止し、数分後に徐々に開始
	腸管自発運動(摘出回腸)	ウサギ(匹数不明)	液槽内に添加	0.001~0.1 mg/mL	0.001~0.1 : 影響なし
呼吸・循環器系	血圧	ウサギ(200 mg/kg 投与群3匹、500 mg/kg 投与群5匹)	静脈内	200、500	200 : 緩やかに血圧下降(-10~-15 mmHg)、10~20分後に回復 500 : 緩やかに血圧下降(-10~-25 mmHg)、20~30分の経過でゆっくりと回復
	呼吸	ウサギ(200 mg/kg 投与群3匹、500 mg/kg 投与群5匹)	静脈内	200、500	200、500 : 影響なし

a : 単位を記載していない試験においては、単位は mg/kg 体重

1 1. 微生物学的影響に関する試験

(1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) ①

平成 25 年度及び 26 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影響についての調査」において、ヒトの腸内細菌叢分離菌に対するスペクチノマイシンの MIC が調べられた。

結果を表 40 に示した。

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* spp. 及び *Propionibacterium* spp. の 8 µg/mL であった。本調査の結果から、MIC_{calc} は 14.4 µg/mL (0.0144 mg/mL) と算出された。(参照 29、30)

表 40 スペクチノマイシンのヒト腸内細菌叢由来株に対する MIC₅₀

菌名	株数	MIC(µg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
<i>Escherichia coli</i>	30	32	16~>128
<i>Enterococcus</i> spp.	30	128	32~>128
<i>Bacteroides</i> spp.	30	>128	16~>128
<i>Fusobacterium</i> spp.	12	16	8~16
<i>Bifidobacterium</i> spp.	30	8	≤0.06~64
<i>Eubacterium</i> spp.	10	32	32~64
<i>Clostridium</i> spp.	30	>128	16~>128
<i>Prevotella</i> spp.	20	64	1~>128
<i>Lactobacillus</i> spp.	30	32	16~>128
<i>Propionibacterium</i> spp.	15	8	4~32
<i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	20	16	8~32

(2) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC②

フランスのトゥールーズ病院において健常ヒトボランティアの糞便から分離された *Escherichia coli*、*Bifidobacterium* spp. 及び *Bacteroides fragilis* に対するスペクチノマイシンの MIC が調べられた。

E. coli に対する MIC₅₀ は 7 µg/mL、MIC₉₀ は 19 µg/mL であった。他の 2 種類の細菌に対する MIC は 32 µg/mL 以上であった。(参照 3)

ヒトの消化管に通常認められる嫌気性菌である *Bifidobacterium* spp. 及び *Eubacterium* spp. に対する MIC が調べられた結果、*Bifidobacterium* spp. は 2~64 µg/mL、*Eubacterium* spp. は 4~256 µg/mL の範囲であった。数株では接種濃度が高いと MIC が 2 から 8 倍まで上昇したが、これらは予測された変動の範囲内であった。(参照 3)

ヒト腸内細菌叢の代表的菌種 *Bifidobacterium* spp.、*Eubacterium* spp.、*Bacteroides*

spp.、*Peptococcus* spp.及び*Fusobacterium* spp.に対するスペクチノマイシンのMICが調べられた。多くの菌種でMIC₅₀は50 µg/mLより高かったが、*Bifidobacterium* spp.ではMICの範囲が2~32 µg/mLであった。*Bifidobacterium* spp.に対するMICの最頻値は、本菌の接種濃度³²10⁶では16 µg/mLで、接種濃度10⁴では8 µg/mLであった。(参照 3)

(3) ヒト臨床分離菌に対するMIC

海外において、ヒト臨床分離菌に対するスペクチノマイシンのMICが調べられた。結果を表41に示した。

MIC₅₀及びMIC₉₀ともに31.2 µg/mL以下の比較的感受性の高い菌種は*Klebsiella* spp.及び*Enterobacter* spp.であった。(参照 31)

表 41 スペクチノマイシンのヒト臨床分離株に対するMIC

菌種名	株数	MIC(µg/mL)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲
<i>Escherichia coli</i>	97	15.6	250	7.8~>500
<i>Klebsiella</i> spp.	38	15.6	31.2	7.8~>250
<i>Enterobacter</i> spp.	20	15.6	15.6	7.8~15.6
<i>Serratia</i> spp.	5	31.2	—	15.6~250
<i>Citrobacter koseri</i>	7	15.6	—	15.6~62.5
<i>Proteus mirabilis</i>	25	62.5	62.5	31.2~1,000
<i>Proteus</i> spp.	18	31.2	>125	15.6~>125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	40	500	1,000	31.2~>1,000
<i>Acinetobacter</i> spp.	16	250	>500	31.2~>500
<i>Staphylococcus aureus</i>	27	62.5	62.5	31.2~>125
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	42	31.2	>1,000	15.6~>1,000
Group D <i>Streptococcus</i> spp.	33	62.5	62.5	15.6~125

—：供試菌株数10株未満のため、算定せず

米国ミシガン州内の病院、公衆衛生関係機関及びアメリカ疾病予防管理センター(CDC)を主たる分与元としたヒト臨床分離菌に対するスペクチノマイシンのMICが調べられた。

結果を表42に示した。

MIC₅₀及びMIC₉₀ともに32 µg/mL以下の比較的感受性の高い菌種は*Streptococcus pneumoniae*、Group A *Streptococcus* spp.、*Citrobacter koseri*、*Enterobacter* spp.、*Haemophilus influenzae*及び*Klebsiella pneumoniae*であった。(参照 3、32)

³² 単位はCFUと推察される。

表 42 スペクチノマイシンのヒト臨床分離株に対する MIC

菌種名	株数	MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲
<i>Staphylococcus aureus</i>	23	64	>256	64~>256
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	64	64	32~64
<i>Enterococcus faecalis</i>	10	64	64	64
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13	16	32	16~32
Group A <i>Streptococcus</i> spp.	10	16	16	16~32
Group B <i>Streptococcus</i> spp.	10	64	64	64
<i>Acinetobacter</i> spp.	10	32	256	16~>512
<i>Citrobacter koseri</i>	10	16	16	16~>512
<i>Citrobacter freundii</i>	10	32	>512	16~>512
<i>Enterobacter</i> spp.	20	16	16	16~512
<i>Escherichia coli</i>	11	16	>512	16~>512
<i>Haemophilus influenzae</i> :				
(β -lactamase negative)	10	16	16	8~32
(β -lactamase positive)	10	8	16	8~32
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	16	32	16~512
<i>Morganella morganii</i>	9	32	—	16~>512
<i>Proteus mirabilis</i>	10	32	256	16~512
<i>Proteus rettgeri</i>	10	64	>512	16~>512
<i>Proteus vulgaris</i>	10	32	256	16~512
<i>Providencia stuartii</i>	10	>1,024	>1,024	512~>1,024
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	128	>1,024	8~>1,024
<i>Pseudomonas</i> spp.	9	128	—	8~>1,024
<i>Salmonella</i> spp.	10	64	64	32~128
<i>Serratia marcescens</i>	10	32	128	32~128
<i>Shigella</i> spp.	10	64	64	64~>512
<i>Bacteroides fragilis</i>	11	128	128	16~128
<i>Bacteroides</i> spp.	8	32	—	8~>128

— : 供試菌株数 10 株未満のため、算定せず

ヒト臨床分離菌である *Bacteroides fragilis*、*B. melanogenicus*、*Clostridium perfringens* 及び *C. ramosum* についてスペクチノマイシンの MIC が調べられた。

各菌の MIC の範囲は、*Bacteroides fragilis* で 25~138 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、*B. melanogenicus* で 8~13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、*Clostridium perfringens* で 64~>128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び *C. ramosum* で 16~64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。(参照 3)

Ⅲ. 国際機関における評価

1. JECFA における評価

JECFA は、1994 年にスペクチノマイシンを評価した。

スペクチノマイシンを反復経口投与したラット及びイヌにおいて、顕著な毒性所見はみられなかったが、糞便の変化が投与動物に共通してみられており、この所見に関する NOEL は 50～750 mg/kg 体重/日であった。

利用可能な発がん性試験はなかったが、*in vitro* 及び *in vivo* で実施された全ての遺伝毒性試験が陰性であること及びスペクチノマイシンは既知の発がん性物質と構造上の類似性を持たないことから、スペクチノマイシンに発がんリスクはなく、発がん性試験は必要ないと判断した。

また、スペクチノマイシンを反復経口投与したラットにおける多世代繁殖毒性試験では、最高用量の 400 mg/kg 体重/日においても繁殖成績に影響はみられなかったが、F_{1b} 世代の一部の動物の肝臓にみられた所見から、NOEL は 100 mg/kg 体重/日とされた。

ヒト又は動物においてスペクチノマイシンに関する顕著な毒性学的影響はないと結論し、毒性学的 ADI は特定しなかった。

スペクチノマイシンのヒト腸内細菌叢に対する影響を検討するため、多数の細菌の *in vitro* での MIC の成績が評価に用いられた。ヒト腸内細菌叢の代表的な嫌気性菌である *Bacteroides* spp.、*Peptostreptococcus* spp.、*Fusobacterium* spp.、*Eubacterium* spp. 及び *Clostridium* spp. の MIC を調べた試験では、多くの菌で MIC₅₀ が 50 µg/mL 以上であった。*Bifidobacterium* spp. の MIC の範囲は 2～32 µg/mL であり、他菌より感受性が高かったことから、本菌の接種濃度 10⁶ における MIC の最頻値である 16 µg/mL を用いて、微生物学的 ADI を 40 µg/kg 体重/日と算出し、スペクチノマイシンの ADI を 40 µg/kg 体重/日³³と設定した。(参照 3、33)

$$\text{微生物学的 ADI} = \frac{16 (\mu\text{g/mL})^{\text{a}} \times 150 (\text{g})^{\text{b}}}{1^{\text{c}} \times 1^{\text{d}} \times 60 (\text{kg})^{\text{e}}} = 40 \mu\text{g/kg 体重/日}$$

a : *Bifidobacterium* spp. に対する MIC の最頻値

b : 糞便量

c : スペクチノマイシンの消化管での吸収率が極めて低いことから、利用可能な経口用量の分面に「1」を適用

d : 多様な菌種に関する MIC が利用可能であることに加え、調査した集団間の MIC の変動が低度であることが最近の知見から示唆されていることから、安全係数に「1」を適用

e : ヒト体重

2. EMEA における評価

EMEA は、1996 年に最初の評価を実施した。

毒性学的所見については、次のとおり言及されているが、毒性学的 ADI の設定は行われなかった。

ラット及びイヌにおけるスペクチノマイシン経口投与による 90 日間亜急性毒性試験

³³ 現在は、0.04 mg/kg 体重/日とされている。

では、軟便や下痢の所見がみられ、NOELは50～750 mg/kg 体重/日とされた。ラットにおける発生毒性試験では、繁殖成績には影響がみられなかったが、高用量の300 mg/kg 体重/日で胎児の発達遅延がみられた。ラットにおける3世代繁殖毒性試験では、最高用量の400 mg/kg 体重/日においても繁殖成績に影響はみられなかったが、F_{1b}世代の一部の動物の肝臓にみられた所見から、NOELは100 mg/kg 体重/日とされた。評価の対象となりうる慢性毒性試験成績はないが、化学構造から発がん性は示唆されないとされた。

ヒト腸内細菌叢への影響については、特に、*Bacteroides* spp.、*Peptostreptococcus* spp.、*Fusobacterium* spp.、*Eubacterium* spp.及び*Clostridium* spp.を含む多数の嫌気性菌のMICの試験では、多くの菌でMIC₅₀が50 µg/mL以上であったが、*Bifidobacterium* spp.は最も感受性が高く、MIC値の範囲は2～32 µg/mLであることから、本菌の接種濃度10⁶でのMICの最頻値である16 µg/mLに基づいて、微生物学的ADIを0.04 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 34)

$$\text{微生物学的 ADI} = \frac{16 (\mu\text{g/mL})^{\text{a}} \times 150 (\text{g})^{\text{b}}}{1^{\text{c}} \times 1^{\text{d}} \times 60 (\text{kg})^{\text{e}}} = 40 \mu\text{g /kg 体重/日}$$

- a: *Bifidobacterium* spp.に対するMICの最頻値
- b: 糞便量
- c: スペクチノマイシンの消化管での吸収率が極めて低いことから、利用可能な経口用量の分画に「1」を適用
- d: 多様な菌種に関するMICが利用可能であることに加え、調査した集団間のMICの変動が低度であることが最近の知見から示唆されていることから、安全係数に「1」を適用
- e: ヒト体重

2000年に再評価を実施した。

微生物学的ADIについて新たな算定式を適用した結果、微生物学的ADIは0.04 mg/kg 体重/日であり、変更はなかった。また、毒性学的ADIについては、ラット及びイヌにおけるスペクチノマイシン経口投与による90日間亜急性毒性試験におけるNOEL 50 mg/kg 体重/日に、混合剤を使用した試験であることを考慮した安全係数200を適用し、保守的な毒性学的ADIとして0.25 mg/kg 体重/日とした。(参照 35)

$$\text{微生物学的 ADI} = \frac{16 (\mu\text{g/mL})^{\text{a}} \times 1^{\text{b}}}{1^{\text{c}} \times 150 (\text{mL})^{\text{d}}} \times 60 (\text{kg})^{\text{f}} = 40 \mu\text{g /kg 体重/日}$$

- a: *Bifidobacterium* spp.に対するMICの最頻値
- b: MIC₅₀のモデルに感受性が高い*Bifidobacterium* spp.が使用されており、プラスミド耐性の証拠もないことから、安全係数に「1」を適用
- c: *in vitro* 又は *in vivo* での発育が異なるデータはなく、更に高い数値の安全係数を適用する理由がないことから、安全係数に「1」を適用
- d: 糞便量
- e: スペクチノマイシンの消化管での吸収率が極めて低いことから、利用可能な経口用量の分画に「1」を適用
- f: ヒト体重

IV. 食品健康影響評価

ラット及び豚の経口投与による薬物動態試験において、スペクチノマイシンはほとんど吸収されず、投与 24 時間後には投与された放射活性の大半が糞へ排泄又は消化管内に滞留し、尿へは僅か約 5%しか排泄されなかった。組織中濃度は、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓でいずれも低値を示したが、その中でも腎臓の濃度が最も高値であった。

豚の経口投与による残留試験では、腎臓の残留濃度が最も高値であったが、休薬期間の経過とともに漸減した。

遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* で実施された全ての試験において陰性の結果が得られていることから、スペクチノマイシンに遺伝毒性はないと考えられ、ADI を設定することは可能と判断した。

また、評価可能な慢性毒性及び発がん性試験は得られなかったが、スペクチノマイシンは既知の発がん性物質と構造上の類似性はなく、現時点で発がん性に関する知見は得られていないことから、発がん性の懸念は低いと判断した。

1. 毒性学的 ADI について

スペクチノマイシンは、経口投与では、ほとんどが体内に吸収されず、毒性試験において顕著な毒性がみられなかったことから、毒性学的影響より微生物学的影響を用いて ADI を特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 25 年度及び 26 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。

スペクチノマイシンの MIC_{calc} は 0.0144 mg/mL、腸内細菌が暴露される分画は 1、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算出された。

$$\text{ADI} = \frac{0.0144 \text{ (mg/mL)}^a \times 220^b}{1^c \times 60^d} = 0.053 \text{ mg/kg 体重/日}$$

a : MIC_{calc} : 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

b : 結腸内容物の量 (g)

c : 微生物が利用可能な経口用量の分画として、スペクチノマイシンの経口投与における吸収率が非常に低いことから、「1」を適用

d : ヒトの体重 (kg)

3. ADI の設定について

以上から、スペクチノマイシン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。

スペクチノマイシン 0.053 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 43 JECFA、EMEA 及び食品安全委員会における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)		
			JECFA	EMEA	食品安全委員会
ラット	28 日間 亜急性 毒性	0、200、500、1,000、 2,000、3,000 (スペ クチノマイシンと して) 強制経口投与	— (記載なし)	— (記載なし)	3,000 投与による影響 なし
	90 日間 亜急性 毒性	0、100、300、1,000 (リンコマイシン/ スペクチノマイシ ン等量混合剤とし て) 強制経口投与	100 300 以上: 血液生 化学的検査値の 変化	100 300 以上: 血液生 化学的検査値の 変化	— (設定せず)
	3 世代 生殖毒 性	0、100、200、400 (スペクチノマイ シンとして) 混餌投与	100 200 以上: 肝臓の 病理組織学的所 見	100 200 以上: 肝臓の 病理組織学的所 見	100 200 以上: 肝臓の 病理組織学的所 見
	発生毒 性試験	0、100、300 (スペ クチノマイシン二 塩酸塩として) 胃内投与	— (記載なし)	— (記載なし)	300 投与による影響 なし
		0、100、300、1,000、 3,000 (スペクチノ マイシンとして) 強制経口投与	— (記載なし)	— (記載なし)	3,000 投与による影響 なし
イヌ	28 日間 亜急性 毒性	0、100、250、500、 750、1,000 (スペク チノマイシンとし て) 経口投与	750 1,000 : 軟便の増 加	750 1,000 : 軟便の増 加	750 1,000 : 軟便の増 加
	90 日間 亜急性 毒性	0、100、300、1,000 (リンコマイシン/ スペクチノマイシ ン等量混合剤とし て) 経口投与	100 1,000 : 間欠的な 下痢と軟便	100 1,000 : 間欠的な 下痢と軟便	— (設定せず)
毒性的 ADI (mg/kg 体重/日)			— (設定せず)	0.25 NOEL : 50 (リン	— (設定せず)

		コマイシン/スペクチノマイシン等量混合剤中のスペクチノマイシンとして) 安全係数：200	
毒性学的 ADI 設定根拠資料		ラット及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験	
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)	0.04	0.04	0.053
微生物学的 ADI 設定根拠資料	最も高い感受性を示した腸内細菌 <i>Bifidobacterium</i> spp. に対する MIC の最頻値： 16 µg/mL	最も高い感受性を示した腸内細菌 <i>Bifidobacterium</i> spp. に対する MIC の最頻値： 16 µg/mL	ヒト腸内細菌叢分離菌の MIC ₅₀ から得られた MIC _{calc} : 14.4 µg/mL
ADI (mg/kg 体重/日)	0.04	0.04	0.053

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G	アルブミン/グロブリン
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
BUN	血液尿素窒素
CK	クレアチンキナーゼ [=クレアチンホスホキナーゼ (CPK)]
C ₀	初期血中濃度
C _{max}	血中最高濃度
C _{min}	血中最低濃度
Chol	コレステロール
CL	全身クリアランス
CL _{renal}	腎クリアランス
EFSA	欧州食品安全機関
EMA	欧州医薬品審査庁
E _{ratio}	腎排泄比率
F	バイオアベイラビリティ (生物学的利用率)
FDA	米国食品医薬品局
f _e	尿中に排泄される未変化体の割合
GC/MS	ガスクロマトグラフ質量分析計
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素) 量
Ht	ヘマトクリット値
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC-MS	液体クロマトグラフ質量分析計
LC-MS/MS	液体クロマトグラフタンデム型質量分析計
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MIC	最小発育阻止濃度
MIC _{calc}	試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC ₅₀ の 90%信頼 限界の下限值

MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
MRT	平均滞留時間
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	(血清) 総タンパク質
Vd	分布容積

〈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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 14th Edition. 2004
3. JECFA: Spectinomycin: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series 33. 1994
4. 中山一誠、岩井重富、川辺隆道、坂田育弘、村田郁夫、大橋 満ら: Spectinomycin の抗菌力、吸収排泄、臓器内分布および生体内代謝について Jpn J Antibiot 1976; 29 (9): 783-788
5. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/6. 1994
6. Madhura DE, Lee R, and Meibohm B: Pharmacokinetic profile of spectinomycin in rats. Pharmazie 2013; 68: 675-676
7. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): Elaboration of proposed “Provisional MRL” for spectinomycin. A. The safety file. (非公表)
8. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): Dog Blood Levels of Spectinomycin Following Oral Administration. Technical Report No.771-9610-80-001 (非公表)
9. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): Disposition of ³H- Spectinomycin in Bovine from a Single Intramuscular Dose-A Pilot Study. Technical Report No.803-7926-93-001 (非公表)
10. Ziv G and Sulman FG: Serum and milk concentrations of spectinomycin and tylosin. Am J Vet Res 1973; 34 (3): 329-333
11. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/11. 1994
12. Radi AM: Pharmacokinetics and bioavailability of spectinomycin in sheep. Suez Canal Vet Med J 2012; 17(2): 161-169
13. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): Roof RD and Jaglan PS (1993): Amounts of Tritiated Water Found in Pigs and Rats from Oral and Intramuscular Treatment and Bovine from Intramuscular Treatment with ³H- Spectinomycin. Interoffice Memo from the Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan. (非公表)
14. 梅沢 巖、小川弘子、小宮山寛機、川久保安朗、守野豊彦、西山保一: Spectinomycin dihydrochloride pentahydrate の急性毒性および亜急性毒性に関する研究 Jpn J Antibiot 1976a; 29 (1): 43-54
15. Novak E, Paxton LM, Bye A, Patel R, Zurenko GE and Francom SF: Human safety and pharmacokinetics of a single intramuscular dose of a novel spectinomycin analog, trospectinomycin (U-63,366F). Antimicrob Agents Chemother 1990; 34 (10): 2342-2347
16. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): Evaluation of U-18904E in the *in vitro* chromosome aberration assay using Chinese Hamster Ovary (CHO) cells. Technical Report No.7228-91-007 (非公表)

17. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): Evaluation of U-18409E in the Micronucleus Test in Polychromatic Erythrocytes of the Bone Marrow of CD-1 Mice. Technical Report No. 7228-91-010 (非公表)
18. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): The Micronucleus Test with Trobicin(U-18409AE). Technical Report No.0013-81-7263-005 (非公表)
19. 梅沢 巖、小川弘子、小宮山寛機、川久保安朗、守野豊彦、西山保一: Spectinomycin dihydrochloride pentahydrate の慢性毒性に関する研究 Jpn J Antibiot 1976b; 29 (1): 55-60
20. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): U-18409AE(Trobicin): A 3 month Intramusclar Toxicology Study of Dogs. Technical Report No. 5401-69-7263-018 (非公表)
21. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): A three-generation reproduction study in rat-A-25683-Final Report. Hazleton Laboratories Report of Project 375-129 (非公表)
22. 勝矢珉雄、斉藤千春、平野公子: Trobicin (Spectinomycin dihydrochloride pentahydrate)のマウス胎仔および生後発育に及ぼす影響 基礎と臨床 1974; 8 (10): 14-23
23. 勝矢珉雄、斉藤千春、平野公子: Trobicin (Spectinomycin dihydrochloride pentahydrate)のラット胎仔および生後発育に及ぼす影響 基礎と臨床 1974; 8 (10): 24-33
24. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): Trobicin: Effect of Pregnancy of the New Zealand White Rabbit. Technical Report No. 7263-73-7263-007 (非公表)
25. 秋吉正豊、矢野三郎、池田 剛: Spectinomycin の聴器毒性 Jpn J Antibiot 1976; 29 (9): 771-782
26. ファイザー株式会社: トロビシン 筋注用 2g. 医薬品インタビューフォーム 2010 年 10 月改訂 (改訂第 3 版) ; 1-37
27. 荒谷春恵、山中康光、大西黎子、大成功、山崎義之、蔵田元二: Spectinomycin に関する薬理学的研究 J Antibiot Ser. B 1966; 15 (5): 350-353
28. 玉木久子、木下ゆか子、田辺恭子、与儀英明、井上豪円、君島健次郎: Spectinomycin の一般薬理作用、特に中枢作用について Jpn J Antibiot 1976; 29 (9): 30-35
29. 食品安全委員会: 平成 25 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
30. 食品安全委員会: 平成 26 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
31. Washington JA and Pauline K WY: In vitro antibacterial activity of spectinomycin. Antimicrob Agents Chemother 1972; 2 (6): 427-430
32. Zurenko GE, Yagi BH, Vavra JJ and Wentworth BB: In vitro antibacterial activity of trospectomycin (U-63366F), a novel spectinomycin analog. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32 (2): 216-223
33. JECFA: Spectinomycin: Evaluation of certain veterinary drug residues in food.

The forty-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Technical Report Series 1995; 851: 22-25

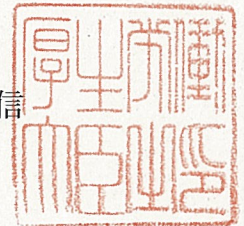
34. EMEA: Spectinomycin: Committee for veterinary medicinal products summary report (1) 1996
35. EMEA: Spectinomycin (cattle, pigs and poultry): Committee for veterinary medicinal products summary report (3) 2000

厚生労働省発生食1113第4号
平成29年11月13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等について

- ・残留基準の見直し
 - 動物用医薬品デキサメタゾン
 - 農薬及び動物用医薬品デルタメトリン及びトラロメトリン
 - 農薬ジクロルプロップ
 - 農薬シフルメトフェン
 - 農薬フルベンジアミド
 - 農薬レピメクチン

- ・残留基準の一括削除
 - 動物用医薬品オレアンドマイシン
 - 農薬ヒドラメチルノン
 - 農薬フェンチン
 - 農薬フルカルバゾンナトリウム塩
 - 農薬プロバジン

平成 29 年 12 月 15 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 11 月 13 日付け厚生労働省発生食 1113 第 4 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくデキサメタゾ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。

デキサメタゾン

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：デキサメタゾン [Dexamethasone]

(2) 用 途：合成副腎皮質ホルモン

糖質コルチコイドの合成副腎皮質ホルモンであり、グルココルチコイド受容体にリガンドとして結合し、炎症反応、免疫系、糖新生等に関与するタンパク質の遺伝子発現を調節することにより、抗炎症作用、免疫抑制作用、血糖上昇作用等を示す。

国内では、動物用医薬品として、牛のケトーシス及び筋炎並びに馬の関節炎及び筋炎等を効能・効果とする注射剤が承認されている。

海外では、動物用医薬品として、反すう動物のケトーシス等の代謝疾患の治療に用いられている。

ヒト用医薬品として国内外で使用されている。

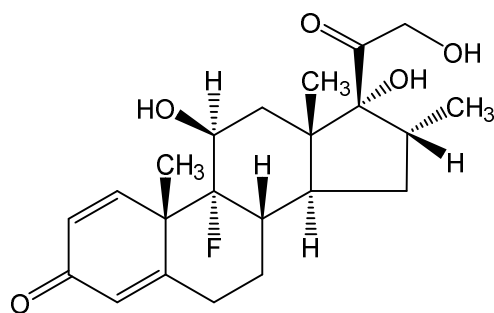
(3) 化学名及びCAS番号

(8*S*, 9*R*, 10*S*, 11*S*, 13*S*, 14*S*, 16*R*, 17*R*)-9-Fluoro-11, 17-dihydroxy-17-

(2-hydroxyacetyl)-10, 13, 16-trimethyl-6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 16-17-dodecahydro-3*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-one (IUPAC)

Pregna-1, 4-diene-3, 20-dione, 9-fluoro-11, 17, 21-trihydroxy-16-methyl-, (11 β , 16 α)- (CAS : No. 50-02-2)

(4) 構造式及び物性



分 子 式 $C_{22}H_{29}FO_5$
分 子 量 392.46

(5) 適用方法及び用量

本剤の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	使用対象動物及び使用方法		休薬期間 ^{注)}
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩、又は、デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム塩を有効成分とする注射剤	牛	1頭当たりデキサメタゾンとして5～10 mgの量を1日1回皮下又は静脈内に注射する。	4日 (乳12時間)
	馬	1頭当たりデキサメタゾンとして5 mgの量を1日1回皮下又は静脈内に注射する。	7日
デキサメタゾンを有効成分とする注射剤	牛	1頭当たりデキサメタゾンとして5～10 mgの量を1日1回皮下に注射する。	4日 (乳12時間)
	馬	1頭当たりデキサメタゾンとして5 mgの量を1日1回皮下に注射する。	7日

注) 現在農林水産省が休薬期間(使用禁止期間)の見直しを検討中である。

② 海外での使用方法

医薬品	使用対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を有効成分とする注射剤	牛	0.06 mg/kg 体重のデキサメタゾンを筋肉又は静脈内に注射する。	EU	8日 (乳72時間)
	豚	0.06 mg/kg 体重のデキサメタゾンを筋肉に注射する。		8日
	馬	0.06 mg/kg 体重のデキサメタゾンを筋肉又は静脈内に注射する。		
三メチル酢酸デキサメタゾンを有効成分とする注射剤	牛	2.5～5 mg/100 kg 体重(最大25 mg)量を筋肉に注射する。 5～10 mgを関節滑液嚢内又は関節腔内に注射する。	豪州	28日 (乳なし)
	豚			
	馬			
	子馬	2.5～5 mg/500 kg 体重(最大25 mg)量を筋肉に注射する。		
	子牛	2.5 mgを関節滑液嚢内又は関節腔内に注射する。		

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

【国内】

① 分析対象の化合物

- ・デキサメタゾン

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル又はアセトニトリル・水（19：1）混液で抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄する。フロリジルカラム及びC₁₈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。

または、試料からアセトニトリル・水（19：1）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。

あるいは、試料からアセトンで抽出し、フロリジルカラム、SAX・SCX混合カラム及びHLBカラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

乳は、試料からアセトニトリル・水（19:1）混液で抽出し、フロリジルカラムを用いて精製する。アセトニトリル飽和*n*-ヘキサンで洗浄し、C₁₈カラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸：0.0002 ～0.0005 mg/kg

乳：0.00005 mg/kg

【海外】

① 分析対象の化合物

- ・デキサメタゾン
- ・デキサメタゾン抱合体

② 分析法の概要

i) デキサメタゾン

試料をタンパク質分解酵素で処理した後、イソプロパノールで抽出し、C₁₈カラム及びフロリジルカラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

乳はトリクロロ酢酸で除タンパクし、固相カラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

ii) デキサメタゾン及びその抱合体

抱合体を酵素で加水分解した後、試料からメタノールで抽出する。固相カラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

または、試料を脱脂した後、溶媒で抽出する。抽出物を酵素処理して溶媒で抽出し、シリカゲルカラムを用いて精製し、酸化した後、ガスクロマトグラフ・質量分析計（GC-MS）で定量する。

乳は、遠心分離して脱脂後、ELISA（酵素抗体法）で定量する。

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸：0.00005 ～0.001 mg/kg

乳：0.00001～0.00025 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 牛（ホルスタイン種系、雄4頭/時点、体重70.5～99.0 kg）にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を1日1回7日間頸部静脈内投与（デキサメタゾンとして10.0 mg/頭/日）し、最終投与2、4、7及び10日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるデキサメタゾン濃度をLC-MSで測定した。（農林水産省、2011）

表1. 牛にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を1日1回7日間静脈内投与後の組織中のデキサメタゾン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	2	4	7	10
筋肉	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	—	—
脂肪	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	—	—
肝臓	0.0037±0.0014 (4)	0.0017±0.0009 (4)	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)
腎臓	0.0019±0.0008 (4)	0.0011 (3), <0.0005	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)
小腸	0.00079, <0.0005 (3)	<0.0005 (4)	—	—

数値は分析値、平均値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.0005 mg/kg、検出限界：0.00025 mg/kg

—：分析値が報告されていない

- ② 牛（ホルスタイン種系、雄4頭/時点、体重72.5～100.5 kg）にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を1日1回7日間頸部皮下投与（デキサメタゾンとして10.0 mg/頭/日）し、最終投与2、4、7及び10日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び注射部位直下筋肉におけるデキサメタゾン濃度をLC-MSで測定した。（農林水産省、2011）

表2. 牛にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を1日1回7日間皮下投与後の組織中のデキサメタゾン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	2	4	7	10
筋肉	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	—	—
脂肪	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	—	—
肝臓	0.0030±0.0008 (4)	0.0017±0.0009 (4)	0.001, <0.0005 (3)	<0.0005 (4)
腎臓	0.0013±0.0002 (4)	0.0010±0.0003 (4)	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)
小腸	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	—
注射部位直下筋肉	0.00079, <0.0005 (3)	<0.0005 (4)	<0.0005 (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。

定量限界：0.0005 mg/kg、検出限界：0.00025 mg/kg

- ③ 牛（ホルスタイン種系、雌雄4頭/時点、体重184～324 kg）にデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム塩を7日間頸部皮下投与（デキサメタゾンとして10.0 mg/頭/日）し、最終投与1、2、4及び10日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び注射部位直下筋肉におけるデキサメタゾン濃度をLC-MS/MSで測定した。（農林水産省、2012）

表3. 牛にデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム塩を7日間皮下投与後の組織中のデキサメタゾン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	1	2	4	10
筋肉	0.0013 ±0.0004(4)	0.00029±0.00021(4)	<0.0002(4)	<0.0002(4)
脂肪	0.0010 ±0.0002(4)	0.00027(3), <0.0002	<0.0002(4)	<0.0002(4)
肝臓	0.045 ±0.014(4)	0.015 ±0.009(4)	0.0019 ±0.0006(4)	0.00052, 0.00049, <0.0002(2)
腎臓	0.027 ±0.008(4)	0.0090 ±0.0042(4)	0.0015 ±0.0008(4)	0.00042, 0.00025, <0.0002(2)
小腸	0.0046 ±0.0012(4)	0.0014 ±0.0006(4)	0.00025, <0.0002(3)	<0.0002(4)
注射部位 直下筋肉	0.0019 ±0.0008(4)	0.00048±0.00015(4)	0.00037, <0.0002(3)	<0.0002(4)

数値は分析値、平均値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.0002 mg/kg、検出限界：0.00006 mg/kg

- ④ 牛（ホルスタイン種、雌雄4頭/時点、体重223～313 kg）にデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム塩を7日間静脈内投与（デキサメタゾンとして10 mg/頭/日）し、最終投与1、2、4及び10日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるデキサメタゾン濃度をLC-MS/MSで測定した。（農林水産省、2012）

表4. 牛にデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム塩を7日間静脈内投与後の組織中のデキサメタゾン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	1	2	4	10
筋肉	0.0011 ±0.0001(4)	0.00026(3), <0.0002	<0.0002(4)	<0.0002(4)
脂肪	0.00073±0.00010(4)	0.00032, <0.0002(3)	<0.0002(4)	<0.0002(4)
肝臓	0.044 ±0.007(4)	0.0089 ±0.0041(4)	0.0014±0.0009(4)	<0.0002(4)
腎臓	0.016 ±0.002(4)	0.0042 ±0.0015(4)	0.0013±0.0005(4)	0.00025, <0.0002(3)
小腸	0.0036 ±0.0005(4)	0.00076±0.00026(4)	0.00036, 0.00024, <0.0002(2)	<0.0002(4)

数値は分析値、平均値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.0002 mg/kg、検出限界：0.00006 mg/kg

- ⑤ 牛（交雑種又はMRY種、雌雄各2頭/時点、体重135～250 kg）にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を単回頸部筋肉内投与（デキサメタゾンとして0.06 mg/kg 体重）し、最終投与1、2及び4日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉におけるデキサメタゾン濃度をLC-MSで測定した。（JECFA, 2008）

表5. 牛にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を溶解した懸濁液を単回筋肉内投与後の組織中のデキサメタゾン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数		
	1	2	4
筋肉	0.00325 (4)	0.00072 (4)	<0.0005 (4)
脂肪	0.0012 (4)	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)
肝臓	0.127 (4)	0.0157 (4)	0.00259 (4)
腎臓	0.0764 (4)	0.0126 (4)	0.00087 (4)
注射部位筋肉*	0.00735 (4)	0.00374 (4)	0.00299 (4)

数値は分析値又は幾何平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、脂肪及び腎臓 0.0005 mg/kg、肝臓 0.0025 mg/kg、検出限界：不明

* 注射部位から検出されたデキサメタゾンエステルの総濃度

- ⑥ 泌乳牛（ホルスタイン種系、4頭/時点、体重516～710 kg）にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を1日1回7日間頸部皮下投与（デキサメタゾンとして10.0 mg/頭/日）し、最終投与2、3、4及び5日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び注射部位直下筋肉におけるデキサメタゾン濃度をLC-MS/MSで測定した。（農林水産省，2012）

表6. 泌乳牛にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を1日1回7日間皮下投与後の組織中のデキサメタゾン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	2	3	4	5
筋肉	<0.0003 (4)	<0.0003 (4)	<0.0003 (4)	<0.0003 (4)
脂肪	<0.0003 (4)	<0.0003 (4)	<0.0003 (4)	<0.0003 (4)
肝臓	0.0046±0.0013 (4)	0.00036±0.0012 (4)	0.0024 (3), <0.0006	0.0051, <0.0006 (3)
腎臓	0.0031±0.0017 (4)	0.0022 ± 0.0009 (4)	0.0010±0.0008 (4)	0.001±0.0011 (4)
小腸	0.0004 (3), <0.0003	0.0004, <0.0003 (3)	<0.0003 (4)	<0.0003 (4)
注射部位直下筋肉	<0.0003 (4)	<0.0003 (4)	<0.0003 (4)	<0.0003 (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。

定量限界：筋肉及び腎臓 0.00015 mg/kg、脂肪 0.00052 mg/kg、肝臓 0.00021 mg/kg

検出限界：筋肉及び腎臓 0.00005 mg/kg、脂肪 0.00016 mg/kg、肝臓 0.00006 mg/kg

- ⑦ 牛（ホルスタイン交雑種、雌雄各2頭/時点、体重160～240 kg）にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム水溶液にデキサメタゾンフェニルプロピオン酸エステルを溶解した懸濁液を単回頸部筋肉内投与（デキサメタゾンとして0.06 mg/kg体重）し、最終投与8、16、32及び48日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉におけるデキサメタゾン濃度をLC-MSで測定した。（JECFA，2008）

表7. 牛にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム水溶液にデキサメタゾンフェニルプロピオン酸エステルを溶解した懸濁液を単回筋肉内投与後の組織中のデキサメタゾン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	8	16	32	48
筋肉	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	ND	ND
脂肪	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	ND	ND
肝臓	0.0162 (4)	0.0039 (4)	—	—
腎臓	0.0126 (4)	0.0012 (4)	—	—
注射部位筋肉*	0.114 (4)	0.0192 (4)	—	—

数値は分析値又は幾何平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、脂肪及び腎臓 0.0005 mg/kg、肝臓 0.0025 mg/kg、検出限界：不明

- ⑧ 牛（ホルスタイン交雑種、雌雄各2頭/時点、体重160～220 kg）にデキサメタゾンジメチル酪酸エステルの懸濁液を単回頸部筋肉内投与（デキサメタゾンとして0.017 mg/kg 体重）し、最終投与6、12、24及び36日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉におけるデキサメタゾン濃度をLC-MSで測定した。（JECFA, 2008）

表8. 牛にデキサメタゾンジメチル酪酸エステルの懸濁液を単回筋肉内投与後の組織中のデキサメタゾン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	6	12	24	36
筋肉	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	ND	ND
脂肪	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	ND	ND
肝臓	0.00789 (4)	0.00509 (4)	—	—
腎臓	0.00631 (4)	0.00267 (4)	—	—
注射部位筋肉*	0.114 (4)	0.0322 (4)	—	—

数値は分析値又は幾何平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、脂肪及び腎臓 0.0005 mg/kg、肝臓 0.0025 mg/kg、検出限界：不明

- ⑨ 牛（交雑種、雌雄各2頭/時点、体重160～220 kg）にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの懸濁液を単回頸部筋肉内投与（デキサメタゾンとして0.02 mg/kg 体重）し、最終投与4、8、16及び28日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉におけるデキサメタゾン濃度をLC-MSで測定した。（JECFA, 2008）

表9. 牛にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの懸濁液を単回筋肉内投与後の組織中のデキサメタゾン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	4	8	16	28
筋肉	0.0006 (4) **	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	ND
脂肪	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	ND
肝臓	0.00953 (4)	0.00422 (4)	0.00197 (4) *	—
腎臓	0.00558 (4)	0.00294 (4)	0.00088 (4) *	—
注射部位筋肉*	0.145 (4)	0.0571 (4)	0.0654 (4)	0.00262 (4) **

数値は分析値又は幾何平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、脂肪及び腎臓 0.0005 mg/kg、肝臓 0.0025 mg/kg、検出限界：不明

* 定量限界未満の分析値を含めて平均値を算出

- ⑩ 肉牛（5頭/時点）に三メチル酢酸デキサメタゾンを単回右側臀部筋肉内投与（0.1 mg/kg体重）し、最終投与1、3及び7日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるデキサメタゾン濃度をGC-MSで測定した。（APVMA, 2015）

表10. 肉牛に三メチル酢酸デキサメタゾンを単回筋肉内投与後の組織中のデキサメタゾン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数		
	1	3	7
筋肉	<0.0043 (5)	<0.0043 (5)	<0.0043 (5)
脂肪	<0.0057 (5)	<0.0057 (5)	<0.0057 (5)
肝臓	0.093±0.012 (5)	0.082±0.028 (5)	0.050±0.017 (5)
腎臓	0.042±0.009 (5)	0.032±0.009 (5)	0.032±0.020 (5)

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 0.0043 mg/kg、脂肪 0.0057 mg/kg、肝臓 0.0039 mg/kg、腎臓 0.0040 mg/kg

検出限界：筋肉 0.0013 mg/kg、脂肪 0.0022 mg/kg、肝臓及び腎臓 0.0012 mg/kg

- ⑪ 泌乳牛（8頭）にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を0.06 mg/kg 体重筋肉内に投与し、投与後乳中のデキサメタゾン濃度をLC-MSで測定した。乳中の平均残留濃度は、投与後搾乳1回目、3回目及び5回目で、それぞれ0.00703 mg/kg、0.00125 mg/kg及び定量限界0.000025 mg/kg未満であった。（EMEA, 2001）

- ⑫ 泌乳牛（ホルスタイン種系、4頭、体重590～709 kg）にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を1日1回7日間頸部皮下投与（10 mg/頭/日）し、最終投与12、24、36、48、60、72、84、96、108及び120時間後に採取した乳におけるデキサメタゾン濃度をLC-MS/MSで測定した。（農林水産省, 2011）

表11. 泌乳牛にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を皮下投与後の乳中のデキサメタゾン濃度（mg/kg）

最終投与後時間	乳中のデキサメタゾン濃度
12	0.0012 ±0.0002 (4)
24	0.00050±0.00008 (4)
36	0.00021±0.00005 (4)
48	0.00010±0.00003 (4)
60	0.00006±0.00001 (4) *
72	<0.00005 (4)
84	<0.00005 (4)
96	<0.00005 (4)
108	<0.00005 (4)
120	<0.00005 (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。

定量限界：0.00005 mg/kg、検出限界：0.000004 mg/kg

* 定量限界未満の分析値を定量限界の値として平均値及び標準偏差を算出

- ⑬ 泌乳牛（ホルスタイン種系、4頭、体重591～733 kg）にデキサメタゾンを経口投与（10 mg/頭/日）し、最終投与12、24、36、48、60、72、84、96、108及び120時間後に採取した乳におけるデキサメタゾン濃度をLC-MS/MSで測定した。（農林水産省，2012）

表12. 泌乳牛にデキサメタゾンを皮下投与後の乳中のデキサメタゾン濃度（mg/kg）

最終投与後時間	乳中のデキサメタゾン濃度
12	0.0016 ± 0.0001 (4)
24	0.00046 ± 0.00004 (4)
36	0.00019 ± 0.00003 (4)
48	0.00009 ± 0.00002 (4)
60	0.00007, 0.00005, <0.00005 (2)
72	<0.00005 (4)
84	<0.00005 (4)
96	<0.00005 (4)
108	<0.00005 (4)
120	<0.00005 (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。
 定量限界：0.00005 mg/kg、検出限界：0.000009 mg/kg

- ⑭ 泌乳牛（ホルスタイン種系、4頭、体重566～708 kg）にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を7日間左側頸静脈内投与（10 mg/頭/日）し、最終投与12、24、36、48、60、72、84、96、108及び120時間後に採取した乳におけるデキサメタゾン濃度をLC-MS/MSで測定した。（農林水産省，2012）

表13. 泌乳牛にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を静脈内投与後の乳中のデキサメタゾン濃度（mg/kg）

最終投与後時間	乳中のデキサメタゾン濃度
12	0.0012 ± 0.0004 (4)
24	0.00043 ± 0.00015 (4)
36	0.00018 ± 0.00006 (4)
48	0.00008 ± 0.00003 (4)
60	0.00008, 0.00006, <0.00005 (2)
72	<0.00005 (4)
84	<0.00005 (4)
96	<0.00005 (4)
108	<0.00005 (4)
120	<0.00005 (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。
 定量限界：0.00005 mg/kg、検出限界：0.000009 mg/kg

- ⑮ 泌乳牛（ホルスタイン交雑種、8頭、体重450～600 kg）にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を単回頸部筋肉内投与（デキサメタゾンとして0.06 mg/kg 体重）し、最終投与後1～8回目までの搾乳時に採取した乳におけるデキサメタゾン濃度をLC-MSで測定した。（JECFA，2008）

表14. 泌乳牛にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を単回筋肉内投与後の乳中のデキサメタゾン濃度 (mg/L)

最終投与後の搾乳回数	乳中のデキサメタゾン平均濃度
1	0.00691
2	0.0017
3	0.00113
4	0.00031
5	0.00029*
6	<0.00025
7	<0.00025
8	<0.00025

数値は分析値又は幾何平均値を示す。

定量限界：0.00025 mg/L、検出限界：不明

* 定量限界未満の分析値を含めて平均値を算出

- ⑩ 泌乳牛（8頭、体重560～780 kg）にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの懸濁液を単回頸部筋肉内投与（デキサメタゾンとして0.02 mg/kg 体重）し、最終投与1、8、24、32、48、56、72、80、96及び104時間後に採取した乳におけるデキサメタゾン濃度をLC-MSで測定した。（JECFA, 2008）

表15. 泌乳牛にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの懸濁液を単回筋肉内投与後の乳中のデキサメタゾン濃度 (mg/L)

最終投与後時間	乳中のデキサメタゾン平均濃度
1	0.00045*
8	0.00039
24	0.00045*
32	0.00032*
48	0.00026*
56	<0.00025
72	<0.00025
80	<0.00025
96	<0.00025
104	<0.00025

数値は分析値又は幾何平均値を示す。

定量限界：0.00025 mg/L、検出限界：不明

* 定量限界未満の分析値を含めて平均値を算出

- ⑰ 泌乳牛（8頭、体重250 kg以上）に三メチル酢酸デキサメタゾンを臀部筋肉内投与（0.1 mg/kg 体重）し、最終投与1、2、3、5及び7日後の夕方に採取した乳におけるデキサメタゾン濃度をELISAで測定した。（APVMA, 2015）

表16. 泌乳牛に三メチル酢酸デキサメタゾンを経口投与後の乳中のデキサメタゾン濃度 (mg/L)

最終投与後日数	乳中のデキサメタゾン濃度
1	0.00033±0.00009 (8)
2	0.00040±0.00006 (8)
3	0.00038±0.00007 (8)
5	0.00033±0.00005 (8)
7	0.00030±0.00006 (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。
 定量限界：0.00003 mg/L 検出限界：0.000016 mg/L

⑱ 豚に0.06 mg/kg体重のデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を筋肉内に投与し、投与1、2、4日後に組織中のデキサメタゾン濃度をLC-MSで測定した。採取したすべての組織で定量限界未満であった。定量限界は肝臓及びその他の組織でそれぞれ0.0025及び0.0005 mg/kgであった。(EMEA, 2001)

⑲ 豚（雌雄2頭/時点、体重約40 kg）にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルを単回頸部筋肉内投与（デキサメタゾン0.1 mg/kg体重）し、最終投与4、8、16及び28日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉におけるデキサメタゾン濃度をLC-MSで測定した。(JECFA, 2008)

表17. 豚にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルを1回筋肉内投与後の組織中のデキサメタゾン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	4	8	16	28
筋肉	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	ND
脂肪	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	ND
肝臓	<0.00025 (4)	<0.00025 (4)	<0.00025 (4)	—
腎臓	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	—
注射部位 筋肉	0.247 (4)	0.120 (4)	0.0071 (4)	0.00047 (2)

数値は分析値又は幾何平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、脂肪及び腎臓 0.0005 mg/kg、肝臓 0.00025 mg/kg、検出限界：不明

⑳ 豚（雌去勢雄各2頭/時点、体重約70 kg）にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を単回頸部筋肉内投与（0.06 mg/kg 体重）し、最終投与1、2及び4日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉におけるデキサメタゾン濃度をLC-MSにより測定した。(JECFA, 2008)

表18. 豚にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を1回筋肉内投与後の組織中のデキサメタゾン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数		
	1	2	4
筋肉	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)
脂肪	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)
肝臓	<0.0025 (4)	<0.0025 (4)	<0.0025 (4)
腎臓	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)
注射部位筋肉	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)

数値は分析値又は幾何平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、脂肪及び腎臓 0.0005 mg/kg、肝臓 0.0025 mg/kg、検出限界：不明

- ⑳ 馬に0.006 mg/kg 体重のデキサメサゾンフェニールプロピオン酸エステルを筋肉内に投与し、投与6、12、24及び36日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位直下筋肉におけるデキサメタゾン濃度をLC-MSにより測定した。(EMEA, 2001)

表19. 馬にデキサメサゾンフェニールプロピオン酸エステルを筋肉内投与後の組織中のデキサメタゾン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	6	12	24	36
筋肉	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
脂肪	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
肝臓	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
腎臓	0.00085 (3)	<0.0005	<0.0005	<0.0005
注射部位直下筋肉	0.9	—	0.0061	—

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：肝臓0.001 mg/kg、その他の組織0.0005 mg/kg、検出限界：0.00025 mg/kg

- ㉑ 馬（牝牡セン3頭/時点、体重70.5～99.0 kg）にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を1日1回7日間頸部皮下投与（デキサメタゾンとして5.0 mg/頭/日）し、最終投与2、4、7及び10日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び注射部位直下筋肉におけるデキサメタゾン濃度をLC-MS/MSにより測定した。（農林水産省，2015）

表20. 馬にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩を1日1回7日間皮下投与後の組織中のデキサメタゾン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	2	4	7	10
筋肉	<0.0001 (3)	<0.0001 (3)	<0.0001 (3)	<0.0001 (3)
脂肪	<0.0001 (3)	<0.0001 (3)	<0.0001 (3)	<0.0001 (3)
肝臓	0.0002, <0.0001 (2)	<0.0001 (3)	<0.0001 (3)	<0.0001 (3)
腎臓	<0.0001 (3)	<0.0001 (3)	<0.0001 (3)	<0.0001 (3)
小腸	<0.0001 (3)	<0.0001 (3)	<0.0001 (3)	<0.0001 (3)

表20. 馬にデキサメタゾンリン酸ナトリウム塩を1日1回7日間皮下投与後の組織中のデキサメタゾン濃度 (mg/kg) (つづき)

組織	最終投与後日数			
	2	4	7	10
注射部位直下筋肉	<0.0001 (3)	<0.0001 (3)	<0.0001 (3)	<0.0001 (3)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.0001 mg/kg

- ②③ 馬（雄1頭及び雌3頭/時点、体重約300 kg）にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの懸濁液を単回頸部筋肉内投与（0.02 mg/kg 体重）し、最終投与3及び21日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉におけるデキサメタゾン濃度をLC-MSにより測定した。（JECFA, 2008）

表21. 馬にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの懸濁液を単回筋肉内投与後の組織中のデキサメタゾン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数	
	3	21
筋肉	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)
脂肪	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)
肝臓	<0.0025 (4)	<0.0025 (4)
腎臓	0.00057 (4)	<0.0005 (4)
注射部位筋肉*	1.70 (4)	0.0117 (4) *

数値は分析値又は幾何平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、脂肪及び腎臓 0.0005 mg/kg、肝臓 0.0025 mg/kg

* 定量限界未満の分析値を含めて平均値を算出

- ②④ 馬（雌雄各2頭/時点、体重約300 kg）にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの懸濁液を単回頸部筋肉内投与（0.06 mg/kg 体重）し、最終投与3及び28日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉におけるデキサメタゾン濃度をLC-MSにより測定した。（JECFA, 2008）

表22. 馬にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの懸濁液を単回筋肉内投与後の組織中のデキサメタゾン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数	
	3	28
筋肉	<0.0007 (4) *	<0.0005 (4)
脂肪	<0.0005 (4)	<0.0005 (4)
肝臓	<0.0025 (4)	<0.0025 (4)
腎臓	0.00134 (4)	<0.0005 (4)
注射部位筋肉*	6.77 (4)	0.0519 (4)

数値は分析値又は幾何平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、脂肪及び腎臓 0.0005 mg/kg、肝臓 0.0025 mg/kg

* 定量限界未満の分析値を含めて平均値を算出

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デキサメタ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。

無毒性量：1 µg/kg 体重/day
（動物種） 雌ラット
（投与方法） 強制経口
（試験の種類） 内分泌毒性に関する試験
（期間） 90 日間
安全係数：100
ADI：0.01 µg/kg 体重/day

4. 諸外国における状況

JECFA における毒性評価が行われ、2008 年に ADI が設定されている。国際基準は牛、豚、馬及び乳に設定されている。

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、EU において牛、豚、馬等に、豪州において牛、豚、馬等に、ニュージーランドにおいて肉類及び可食臓器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

デキサメタゾンとする。

（2）基準値案

別紙 1 のとおりである。

なお、デキサメタゾンの ADI（0.01 µg/kg 体重/day）がポジティブリスト制度導入時に一律基準を検討した際の根拠である暴露量の目安（1.5 µg/day：50 kg 体重換算の ADI として 0.03 µg/kg 体重/day）を下回っていることから、残留基準値を設定しない家きん由来の畜産物については食品に含有されるものではあってはならないものとする。

（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。

	EDI/ADI (%) ^{注)}
一般（1 歳以上）	17.5
幼小児（1～6 歳）	63.5
妊婦	22.7
高齢者（65 歳以上）	13.4

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：残留試験の平均値×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。

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	0.001	0.04	○	0.001		【<0.0005(n=4)(最終投与後4日)】
豚の筋肉	0.001	0.04		0.001		【<0.0005(n=4)(最終投与後8日)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.001	0.04	○			【<0.0007(n=4)(最終投与後3日)(馬)】
牛の脂肪	0.001	0.02	○			【<0.0005(n=4)(最終投与後4日)】
豚の脂肪	0.001	0.02				【<0.0005(n=4)(最終投与後8日)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.001	0.04	○			【<0.0005(n=4)(最終投与後3日)(馬)】
牛の肝臓	0.002	0.04	○	0.002		【0.0026(n=4)(投与後4日)】※
豚の肝臓	0.002	0.04		0.002		【<0.00025(n=4)(最終投与後8日)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.002	0.04	○			【0.0025(n=4)(投与後3日)(馬)】※
牛の腎臓	0.001	0.04	○	0.001		【0.0009(n=4)(投与後4日)】
豚の腎臓	0.001	0.04		0.001		【<0.0005(n=4)(投与後8日)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.001	0.04	○			【0.00013(n=4)(投与後3日)(馬)】
牛の食用部分	0.002	0.02	○			(牛の肝臓の基準値参照)
豚の食用部分	0.002	0.02				(豚の肝臓の基準値参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.002	0.06	○			(その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓の基準値参照)
乳	0.0003	0.02	○	0.0003		【<0.00025(n=8)(投与後56時間)】
鶏の筋肉	不検出	0.01				
その他の家きんの筋肉	不検出	0.01				
鶏の脂肪	不検出	0.01				
その他の家きんの脂肪	不検出	0.01				
鶏の肝臓	不検出	0.01				
その他の家きんの肝臓	不検出	0.01				
鶏の腎臓	不検出	0.01				
その他の家きんの腎臓	不検出	0.01				
鶏の食用部分	不検出	0.01				
その他の家きんの食用部分	不検出	0.01				
鶏の卵	不検出	不検出				
その他の家きんの卵	不検出	不検出				
魚介類(さけ目魚類に限る。)		不検出				
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)		不検出				
魚介類(すずき目魚類に限る。)		不検出				
魚介類(その他の魚類に限る。)		不検出				
魚介類(貝類に限る。)		不検出				
魚介類(甲殻類に限る。)		不検出				
その他の魚介類		不検出				
はちみつ		不検出				

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(暫定基準値)については、網をつけて示した。

「承認有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で動物用医薬品等としての使用が認められていることを示している。

※ EUにおける休薬期間は8日間である。投与後3日又は4日の残留試験成績、その他の時点での残留試験成績及び休薬期間を考慮して基準値案を設定した。

デキサメタゾンの推定摂取量 (単位: µg/人/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) EDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) EDI
牛の筋肉	0.001	0.0005	0.0077	0.0049	0.0105	0.0050
牛の脂肪	0.001	0.0005				
牛の肝臓	0.002	0.002	0.0002	0.0000	0.0030	0.0000
牛の腎臓	0.001	0.001	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
牛の食用部分	0.002	0.002	0.0010	0.0000	0.0068	0.0008
豚の筋肉	0.001	0.0005	0.0210	0.0167	0.0216	0.0153
豚の脂肪	0.001	0.0005				
豚の肝臓	0.002	0.00025	0.0000	0.0001	0.0000	0.0000
豚の腎臓	0.001	0.0005	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
豚の食用部分	0.002	0.00025	0.0002	0.0001	0.0000	0.0001
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.001	0.0005	0.0002*	0.0001*	0.0002*	0.0002*
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.001	0.0005				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.002	0.00025				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.001	0.00025				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.002	0.0001				
乳	0.0003	0.00025	0.07	0.08	0.09	0.05
計			0.09	0.10	0.13	0.08
ADI 比 (%)			17.5	63.5	22.7	13.4

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

*各部位のうち最も高い値案を用いた。

EDI試算法: 残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
平成25年1月30日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成29年8月1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11月13日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成29年11月14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)

デキサメタゾン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.001
豚の筋肉	0.001
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.001
牛の脂肪	0.001
豚の脂肪	0.001
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.001
牛の肝臓	0.002
豚の肝臓	0.002
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.002
牛の腎臓	0.001
豚の腎臓	0.001
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.001
牛の食用部分 ^{注2)}	0.002
豚の食用部分	0.002
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.002
乳	0.0003
鶏の筋肉	不検出
その他の家きん ^{注3)} の筋肉	不検出
鶏の脂肪	不検出
その他の家きんの脂肪	不検出
鶏の肝臓	不検出
その他の家きんの肝臓	不検出
鶏の腎臓	不検出
その他の家きんの腎臓	不検出
鶏の食用部分	不検出
その他の家きんの食用部分	不検出
鶏の卵	不検出
その他の家きんの卵	不検出

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。



府食第533号
平成29年8月1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25年1月30日付け厚生労働省発食安0130第13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デキサメタ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

デキサメタゾンの一日内摂取許容量を0.01 µg/kg 体重/日とする。

別添

動物用医薬品評価書

デキサメタゾン

2017年8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
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験 (ラット)	8
(2) 薬物動態試験 (ウサギ)	10
(3) 薬物動態試験 (ラット及びウサギ)	11
(4) 薬物動態試験 (イヌ)	11
(5) 薬物動態試験 (牛)	11
(6) 薬物動態試験 (豚)	13
(7) 薬物動態試験 (馬)	13
(8) 薬物動態試験 (ヒト)	14
(9) 代謝試験	16
2. 残留試験	17
(1) 残留試験 (牛)	17
(2) 残留試験 (乳汁)	20
(3) 残留試験 (豚)	22
(4) 残留試験 (馬)	22
(5) 標的組織及び残留マーカーについて	23
3. 遺伝毒性試験	23
4. 急性毒性試験	24
5. 亜急性毒性試験	25
(1) 10日間亜急性毒性試験 (ラット)	25
(2) 18日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	25
(3) 30日間亜急性毒性試験 (ラット)	26

(4) 1 か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	26
(5) 5 日~6 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	26
(6) 6 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	26
(7) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	27
(8) 181~185 日間亜急性毒性試験 (ラット)	27
(9) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	28
(10) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	28
(11) 6 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	28
(12) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	28
(13) 26 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	29
(14) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	29
6. 慢性毒性及び発がん性試験	30
7. 生殖発生毒性試験	30
(1) 発生毒性試験 (マウス) ①<参考資料>	30
(2) 発生毒性試験 (マウス) ②<参考資料>	30
(3) 発生毒性試験 (ラット) ①<参考資料>	30
(4) 発生毒性試験 (ラット) ②	31
(5) 発生毒性試験 (ラット) ③<参考資料>	31
(6) 発生毒性試験 (ラット) ④<参考資料>	32
(7) 発生毒性試験 (ラット) ⑤<参考資料>	32
(8) 発生毒性試験 (ラット) ⑥	32
(9) 発生毒性試験 (ウサギ) ①<参考資料>	33
(10) 発生毒性試験 (ウサギ) ②<参考資料>	33
(11) 発生毒性試験 (ウサギ) ③<参考資料>	33
8. その他の試験	34
(1) 内分泌毒性に関する試験 (ラット)	34
(2) チロシンアミノトランスフェラーゼ活性について	34
(3) 免疫反応に関する試験 (マウス)	35
9. 薬理作用について	35
10. ヒトにおける知見	35
III. 国際機関等における評価	37
1. JECFA の評価	37
2. EMEA の評価	37
IV. 食品健康影響評価	38
・表 28 JECFA、EMEA 及び食品安全委員会動物用医薬品専門調査会における各種試験 の無毒性量等の比較	40
・別紙：検査値等略称	42

▪ 参照43

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2013年 1月 30日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請（厚生労働省発食安0130第13号）、関係資料の接受
2013年 2月 4日 第462回食品安全委員会（要請事項説明）
2017年 2月 22日 第199回動物用医薬品専門調査会
2017年 4月 18日 第646回食品安全委員会（報告）
2017年 4月 19日から5月18日まで 国民からの意見・情報の募集
2017年 7月 26日 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
2017年 8月 1日 第660回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

<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 洌子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2016年4月1日から)		
青山 博昭（座長）	島田 美樹	宮田 昌明
小川 久美子（座長代理）	須永 藤子	吉田 和生
青木 博史	辻 尚利	吉田 敏則
石川 さと子	寺岡 宏樹	渡邊 敏明
石塚 真由美	能美 健彦	
島田 章則	舞田 正志	

要 約

合成副腎皮質ホルモンである「デキサメタゾン」(CAS No. 50-02-2) について、JECFA 及び EMEA の評価書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等は、薬物動態 (ラット、ウサギ、イヌ、牛、豚、馬及びヒト)、残留 (牛、豚及び馬)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス、ラット及びモルモット)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、生殖発生毒性 (マウス、ラット及びウサギ) 等の試験成績である。

各種遺伝毒性試験の結果から、デキサメタゾンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。したがって、デキサメタゾンの一日摂取許容量 (ADI) を設定することは可能であると判断した。

各種毒性試験結果から、デキサメタゾンの投与による影響は、WBC の減少、胸腺及び脾臓の退縮、副腎重量の減少等であり、デキサメタゾンのグルココルチコイド作用に基づくものであった。

デキサメタゾンをを用いた発がん性試験は実施されていないが、遺伝毒性試験が陰性の結果であること及びヒトにおいてデキサメタゾンを直接的原因とする腫瘍の発生は報告されていないことから、デキサメタゾンに既知の発がん性物質と類似構造がないという EMEA の判断を支持し、発がん性を示す可能性は低いと判断した。ラットを用いた発生毒性試験において催奇形性が認められたが、胎児に対する無毒性量 (NOAEL) は 10 µg/kg 体重/日であった。

デキサメタゾンの各種毒性試験の結果から、最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた内分泌毒性に関する試験における WBC の減少であり、NOAEL は 1 µg/kg 体重/日であった。

JECFA 及び EMEA は、ラットに投与した際の薬理作用としての肝臓中 TAT 活性の増加を基にデキサメタゾンの ADI を設定しているが、食品安全委員会としては、TAT 活性はグルココルチコイドに反応して上昇する生理作用であり、毒性所見との関連性が明確でないことから、TAT 活性から ADI を求めることは適切ではないと判断した。

以上のことから、ラットを用いた内分泌毒性に関する試験の NOAEL 1 µg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.01 µg/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

合成副腎皮質ホルモン

2. 有効成分の一般名

和名：デキサメタゾン

英名：Dexamethasone

3. 化学名

IUPAC

英名：(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihydroxy-17-(2-hydroxyacetyl)-10,13,16-trimethyl-6,7,8,11,12,14,15,16-octahydrocyclopenta[a]phenanthren-3-one

CAS (No. 50-02-2)

英名：(11β, 16α)-9-Fluoro-11,17,21-trihydroxy-16-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione

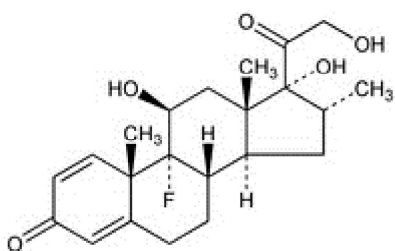
4. 分子式

C₂₂H₂₉FO₅

5. 分子量

392.461

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

デキサメタゾンは、1958年に開発された合成副腎皮質ホルモンで、グルコルチコイドであるヒドロルチゾン（コルチゾール）の合成類縁体である。（参照 3、4、5、6）

グルコルチコイド受容体（GR）にリガンドとして結合し、炎症反応、免疫系、糖新生等に関するタンパク質の遺伝子発現を調節することにより、抗炎症作用、免疫抑制作用、血糖上昇作用等を示す。（参照 8）

デキサメタゾンの立体異性体としてベタメタゾンがある。両者の化学構造はステロイド骨格の 16 位メチル基の立体構造が異なるのみであり、デキサメタゾンがステロイド部位の平面の下に 16 位メチル基が位置する 16α-エピマーであるのに対し、ベタメタゾ

ンは平面の上に 16 位メチル基が位置する 16β-エピマーである。(参照 7)

海外では、動物用及びヒト用医薬品として使用されている。動物用医薬品としては、反すう動物のケトーシス等の代謝疾患及び多くの動物種の炎症疾患の治療に用いられ、通常、馬、牛及び豚に 20～60 µg/kg 体重の用量で筋肉内又は静脈内投与される。(参照 3、4、5)

日本では、動物用医薬品として、牛のケトーシス及び筋炎並びに馬の関節炎及び筋炎等の治療を目的とした注射剤（皮下投与又は静脈内投与）が承認されている。(参照 9) ヒト用医薬品としては、慢性及び急性副腎皮質機能不全、リウマチ性疾患、膠原病等を適応とする経口投与剤及び注射剤、湿疹・皮膚炎群、乾癬等の治療を目的とした塗布剤等が承認されている。(参照 10、11、12)

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²。(参照 1)

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)

² 一部の食品においては「不検出」とされている。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA、EMEA 評価書等を基に、デキサメタゾンの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3~15)

検査値等略称を別紙に示した。

各種薬物動態、代謝及び残留試験で用いられたデキサメタゾンの放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。

略称	標識位置 ^a
[1,2- ³ H]標識デキサメタゾン	1位及び2位の水素を ³ Hで標識したもの
[1,2,4- ³ H]標識デキサメタゾン	1位、2位及び4位の水素を ³ Hで標識したもの
[6,7- ³ H]標識デキサメタゾン	6位及び7位の水素を ³ Hで標識したもの
[1,2,4- ³ H]標識デキサメタゾンリン酸エステル	1位、2位及び4位の水素を ³ Hで標識したもの
[³ H]標識デキサメタゾントリメチル酢酸エステル	³ Hで標識したもので標識位置が不明なもの
[³ H]標識デキサメタゾン-21-トリメチル酢酸エステル	³ Hで標識したもので標識位置が不明なもの
標識デキサメタゾントリメチル酢酸エステル	放射性同位体及び標識位置不明

a：³H（トリチウム）は標識位置によって貯蔵中に放射能が脱離することが知られている。

1. 薬物動態試験

デキサメタゾンは、デキサメタゾン又は 21-イソニコチン酸エステル、リン酸エステルナトリウム、トリメチル酢酸エステル、ジメチル酪酸エステル、フェニルプロピオン酸エステル等のエステルの形で投与される。グルココルチコイド活性の発現には、エステルの加水分解によるデキサメタゾンの放出が必要である。(参照 3、4、13)

(1) 薬物動態試験（ラット）

① 経口投与

ラット (Wistar 系アルビノ、雄 4 匹) に [1,2-³H]標識デキサメタゾンを経口投与 [1.44 nmol/kg 体重 (0.527 µg/kg 体重に相当)] し、薬物動態試験が実施された。

尿及び糞中の放射活性排泄率を表 1 に示した。投与放射活性の 31%が 4 日以内に尿中に非抱合体代謝物として排泄され、大半は最初の 24 時間以内に排泄された。尿中に排出された放射活性は非抱合型 (90%) が最も多く、未変化体が 13.6%、6-ヒドロキシデキサメタゾンが 7.4%、20-ジヒドロデキサメタゾンが 1.1%を占めた。投与放射活性の 25%が糞中に排泄され、残りは代謝物として追跡できなかった。

本試験の投与後 96 時間以内における尿中排泄率から、デキサメタゾンの経口投与時における吸収率は少なくとも 31%以上と考えられた。

表 1 [1,2-³H]標識デキサメタゾン経口投与後の尿及び糞中放射活性排泄率 (%)

試料 (n=4)	投与後時間 (時間)				
	6	24	48	72	96
尿	10.1±2.0	27.8±1.8	30.0±1.5	30.9±1.4	31.4±1.3
糞	1.7±0.8	17.0±0.7	23.4±1.0	24.2±1.1	24.8±1.1

また、投与 4 日後の組織中の残留放射活性分布を表 2 に示した。放射活性の残留は極少量であり、この時点における組織中の放射活性が非常に少ないこと及び胃腸内容物中の放射活性の残留が少ないことは、ラットにおけるデキサメタゾンの胆汁中排出とも一致する。

表 2 [1,2-³H]標識デキサメタゾン経口投与 4 日後の組織中残留放射活性分布

試料 (n=4)	分布 (投与量%)
肝臓	0.19±0.008
消化管	0.05±0.003
胃腸内容物	0.26±0.009
筋肉	364±23*
脂肪組織	278±47*

* DPM (壊変毎分) /g 組織として表記

なお、ラットに、デキサメタゾンの投与 16 時間前にフェニトインを前投与したところ、投与 24 時間の尿中の放射活性排泄率は減少したが、投与 96 時間の尿及び糞中の放射活性排泄率は有意には減少しなかった。(参照 13、14)

② 筋肉内投与

ラット (CrI:SD(CD)BR 系、雄 7 匹) に[1,2,4-³H]標識デキサメタゾンを単回筋肉内投与 (9 µg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。血漿 (凍結乾燥前後) 中及び尿中の放射活性を投与 96 時間後まで測定した。

血漿中放射活性濃度は、投与 6 時間後に最高値 (3.7 µg eq/g) を示し、その後急速に減少し、投与 96 時間後には 0.15 µg eq/g となった。半減期は約 7 時間であった。投与 24 時間以内に放射活性の 41%が尿中に排泄され、投与後 96 時間で 44%が尿中に排泄された。

³H 交換は血漿及び尿の両方でみられた。凍結乾燥により、投与 96 時間後の放射活性の平均損失は、血漿及び尿でそれぞれ 87%及び 37%であった。(参照 13、14)

ラット (系統、性別及び匹数不明) に[6,7-³H]標識デキサメタゾンを筋肉内投与 (投与量不明) したところ、投与 24 時間後では投与 2 時間後と比較して各組織中から大部分が消失し、投与 48 時間後には肝臓及び腎臓を除く各組織中ではほぼ消失し、投与 72 時間後には全組織中から消失した。(参照 15)

③ 腹腔内投与

ラット (Wistar 系アルビノ、雄 4 匹) に[1,2-³H]標識デキサメタゾンを腹腔内投与 [0.23 $\mu\text{mol/kg}$ 体重 (114 $\mu\text{g/kg}$ 体重に相当)] し、投与 4 日後までの排泄が調べられた。

投与後 96 時間以内に投与量の 74%が排泄され、尿中に $30.4 \pm 1.6\%$ 、糞中に $43.6 \pm 8\%$ であった。投与 24 時間後で放射活性の大部分は排泄された。放射活性の 10%は、デキサメタゾンの極性代謝物の 1 つである 6-ヒドロキシデキサメタゾンであった。(参照 13、14)

ラット (雄、系統及び匹数不明) にデキサメタゾンリン酸エステルを腹腔内投与 (デキサメタゾンとして 10 mg/kg 体重) したところ、投与 30~60 分後に血漿中の 17-ヒドロキシコルチコステロイド (17-OHCS) 濃度が最大となった。(参照 15)

(2) 薬物動態試験 (ウサギ)

① 静脈内投与

ウサギ (雄、品種及び匹数不明) にデキサメタゾンリン酸エステル又はデキサメタゾン硫酸エステルを静脈内投与 (1 mg/kg 体重) し、血漿中 17-OHCS リン酸エステル、17-OHCS 及び 17-OHCS 硫酸エステル濃度が調べられた。

17-OHCS リン酸エステル濃度は投与 5 分後では 3.394 $\mu\text{g/mL}$ であったが、その後速やかに減少し、投与 60 分後には消失した。 $T_{1/2}$ は 11 分であった。

17-OHCS 濃度は投与 5 分後では 3.45 $\mu\text{g/mL}$ で、その後緩やかに減少した。 $T_{1/2}$ は 116 分であった。

17-OHCS 硫酸エステルは 17-OHCS の挙動に類似し、その濃度は小さかった。(参照 15)

② 静脈内及び筋肉内投与

ウサギ (白色種、雄、5 匹/群) にデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム及びデキサメタゾン硫酸エステルを静脈内投与 (デキサメタゾンとして 2 mg/kg 体重) 及び筋肉内投与 (デキサメタゾンとして 4 mg/kg 体重) し、静脈血中 17-OHCS 濃度を測定し、内因性の 17-OHCS 濃度を差し引いた遊離型デキサメタゾン濃度が調べられた。

静脈内投与では、デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム投与群では投与 5 分後に C_{max} (1.56 $\mu\text{g/mL}$) に達し、投与 4 時間後に 0.34 $\mu\text{g/mL}$ となった。デキサメタゾン硫酸エステル投与群では、投与 5 分後に C_{max} (0.24 $\mu\text{g/mL}$) に達した。筋肉内投与では、デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム投与群では投与 2 時間後に C_{max} (0.81 $\mu\text{g/mL}$) に達し、投与 4 時間及び 6 時間後にそれぞれ 0.45 及び 0.26 $\mu\text{g/mL}$ となった。デキサメタゾン硫酸エステル投与群では、投与 30 分後に C_{max} (0.21 $\mu\text{g/mL}$) となったが、投与 1 時間後には検出されなかった。(参照 15)

投与後 24 時間の尿中 17-OHCS 量は、デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウムの静脈内投与では 822 μg 、筋肉内投与では 949 μg であった。また、デキサ

メタゾン硫酸エステルを静脈内投与では 879 µg、筋肉内投与では 541 µg であった。(参照 15)

(3) 薬物動態試験 (ラット及びウサギ)

ラット及びウサギ (系統/品種及び性別不明、ラット:3 匹/群、ウサギ:2 匹/群) に[6,7-³H]標識デキサメタゾンを静脈内投与 (ラット:0.2 mL/匹、ウサギ:1 mL/匹) したところ、血中半減期はそれぞれ 100 分及び 95 分であった。筋肉内投与では、両動物ともに最高血中濃度は約 120 分後にみられた。(参照 15)

(4) 薬物動態試験 (イヌ)

① 静脈内投与

イヌ (雄、品種及び匹数不明) にデキサメタゾンリン酸エステル又はデキサメタゾン硫酸エステルを静脈内投与 (デキサメタゾンとして 2 又は 4 mg/kg 体重) した試験では、血漿中の 17-OHCS 濃度の推移はウサギとほぼ同様であった。また、投与 72 時間後までに尿中に 8.5%が 17-OHCS 又はそのグルクロン酸抱合体として排泄されたが、17-OHCS 硫酸エステルの排泄は対照群と差がなかった。(参照 15)

② 筋肉内投与

イヌ (品種、性別及び匹数不明) にデキサメタゾンリン酸エステル又はデキサメタゾン硫酸エステルを筋肉内投与 (500 mg/頭) した試験では、血漿中 17-OHCS 濃度は投与 10 分後に 2.5 µg/mL で、投与 5 時間後には約 1/5 に減少した。(参照 15)

③ 静脈内又は筋肉内投与

イヌ (雑種、性別及び匹数不明) にデキサメタゾン若しくはデキサメタゾン・21-イソニコチン酸エステルを溶液として静脈内若しくは筋肉内投与 (1 mg/kg 体重)、又はデキサメタゾン・21-イソニコチン酸エステルを懸濁液として筋肉内投与 (0.1 又は 1 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。投与 120 時間後まで血漿中濃度が HPLC により測定された。

静脈内投与後の消失半減期は、どちらの化学形態でも 120~140 分であった。筋肉内投与後の吸収は速やかで、どちらの投与液でも 30~40 分で最高血漿中濃度に達した。筋肉内投与後のバイオアベイラビリティは、デキサメタゾンでは 100%であったが、デキサメタゾン・21-イソニコチン酸エステルでは 40%であった。懸濁液としてデキサメタゾン・21-イソニコチン酸エステルを筋肉内投与後、デキサメタゾンは血漿中には検出されず、吸収相が長いことが示唆された。(参照 14)

(5) 薬物動態試験 (牛)

① 静脈内投与

泌乳牛 (品種不明、6 頭) にデキサメタゾンを静脈内投与 [24.8 mg/頭 (40 µg/kg 体重に相当)] し、投与 48 時間後まで血漿中デキサメタゾン濃度が放射免疫測定法により測定された。

速やかな分布、緩やかな分布及び消失相の3-コンパートメントモデルを示し、半減期は α 相で 5.8 ± 0.41 時間、 β 相で 1.6 ± 0.4 時間及び γ 相で 9.7 ± 1.9 時間であった。デキサメタゾンの総分布容積は 2.7 ± 0.3 L/kg、クリアランスは 0.196 ± 0.022 L/時間/kg であった。

投与 32 時間後までの最初の 3 回の搾乳における乳汁中の薬物動態は、血液中 (blood) と同様であった (表 3)。乳汁中のデキサメタゾンの半減期 (9.6 ± 3.5 時間) は血漿からの消失半減期と同様であった。(参照 13)

表 3 デキサメタゾン静脈内投与後の血漿及び乳汁中の
デキサメタゾン濃度 (ng/cm³)

試料	投与後時間 (時間)				
	0 ^a	8	24	32	48
血漿	0.22 ± 0.16	6.23 ± 0.34	2.39 ± 0.71	1.29 ± 0.31	0.48 ± 0.18
乳汁	0.01 ± 0.006	3.96 ± 1.29	0.82 ± 0.50	0.58 ± 0.65	1.02 ± 0.37^b

a : 投与直後の数値と考えられる。

b : トリチウムの交換による可能性が推察される。

② 筋肉内投与

牛 (ホルスタイン種、雌 4 頭) に標識デキサメタゾントリメチル酢酸エステルを 2 回に分けて筋肉内投与 [デキサメタゾンとして 20 mg/回 (約 40 μ g/kg 体重に相当)] したところ、投与 4 時間後で総血漿中放射活性の 1.2% がエステル型であった。デキサメタゾントリメチル酢酸エステルは投与後、細胞内又は循環系で速やかに加水分解された。(参照 13)

③ 静脈内及び筋肉内投与

牛 (品種及び性別不明、4 頭) にデキサメタゾンを静脈内又は筋肉内投与 (0.1 mg/kg 体重) し、投与 1、2、4、8、16 及び 30 分後並びに 1、2、4、6、8、10、12、24、48 及び 72 時間後の血液を採取し、血漿中デキサメタゾン濃度が HPLC により測定された。

静脈内投与後の血漿中デキサメタゾンは、二相性の消失パターンを示し、半減期は α 相で 8.06 分及び β 相で 5.5 時間であった。分布容積は、 1.18 L/kg であった。

筋肉内投与後の血漿中最高濃度 (C_{max} : 42.8 ng/cm³) には投与約 4 時間後 (T_{max} : 256 分) に達した。バイオアベイラビリティは 67% で、半減期は α 相で 94 分及び β 相で 5.7 時間であった。静脈内及び筋肉内投与の排泄パラメーターは酷似していた。(参照 13)

牛において、静脈内投与後にデキサメタゾンイソニコチン酸エステルは速やかに完全に加水分解された。また、筋肉内投与後のデキサメタゾン及びデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの吸収動態を静脈内投与後と比較したところ、 C_{max} 及び T_{max} が類似していた。以上から、筋肉内投与後も速やかに完全に加水分解が起こる可能性が高いことが示された。(参照 13)

(6) 薬物動態試験 (豚)

豚 (系統、性別及び頭数不明) に[1,2-³H]標識デキサメタゾン-21-トリメチル酢酸エステルを皮下投与 (投与量不明) し、薬物動態試験が実施された。

投与 4 時間後における総血漿中放射活性の 1%未満が未変化体の[³H]標識デキサメタゾン-21-トリメチル酢酸エステルであった。デキサメタゾンの血漿中濃度は、投与 4 時間後で最高濃度 (約 3 ng/mL) に達し、投与 24 時間後には速やかに減少し約 0.5 ng/mL となり、その後は緩やかに減少した。測定可能なデキサメタゾン (0.2 ng/mL 以上) は投与 5 日後でもみられた。デキサメタゾンの放出を伴う速やかなエステルの加水分解により、血漿中のデキサメタゾン-21-トリメチル酢酸エステル濃度は極めて低いことが示された。これは馬及び牛を用いた *in vitro* 試験における結果と合致していた。

投与放射活性の約 5%は、薄層クロマトグラフィー (TLC) により未同定のバンドとして検出されたが、暫定的に 6-ヒドロキシデキサメタゾンと特定された。血漿中の大量の抽出不可能な放射活性は、タンパク質に結合した親化合物又は代謝物ではなく、極性代謝物であることが示唆された。なお、本論文の結論の議論において、³H 交換の可能性については考慮されていなかった。(参照 13、14)

(7) 薬物動態試験 (馬)

① 静脈内投与

馬 (ウェルシュポニー種、雌 6 頭) にデキサメタゾンを静脈内投与 [3 mg/頭 (0.06 µg/kg 体重に相当)] し、投与 0、5、10、20、30 及び 45 分後並びに 1、1.5、2、3、4、6、8、11、15、24、32 及び 48 時間後の血液を採取し、薬物動態試験が実施された。

デキサメタゾンの体内動態は三相性を示し、半減期はα相で 0.33±0.13 時間、β相で 3.02±0.71 時間及びγ相で 13.28±3.98 時間であった。クリアランスは 0.44±0.039 L/時間/kg であった。(参照 13)

② 筋肉内投与

馬 (交雑種、去勢雄 2 頭) に[1,2-³H]標識デキサメタゾンを筋肉内投与 (馬 A : 86 µg/kg 体重、馬 B : 83 µg/kg 体重) し、投与 100 時間後まで尿を採取し、放射活性を測定した。

投与放射活性の 91.7% (馬 A) 及び 117% (馬 B) が投与 96 時間以内に尿中に排泄された (表 4)。

表 4 [1,2-³H]標識デキサメタゾン筋肉内投与後の尿中放射活性排泄率 (%)

個体	投与後時間 (時間)		合計
	24	24~96	
馬 A	40.2	51.5	91.7
馬 B	56.0	61.0	117.0

投与 24 時間後の尿中代謝物が TLC 及び GC-MS を用いて測定された (表 5)。

デキサメタゾンのほか、デキサメタゾングルクロン酸抱合体、6-ヒドロキシデキサメタゾン、17-オキシデキサメタゾン、11-デヒドロデキサメタゾン及び 20-ジヒドロデキサ

メタゾンの5つの代謝物が特定された。馬における主要な代謝経路はC6位の水酸化であり、C11及びC17位の酸化並びにC20位の還元が副次的な経路であることが示された。(参照13)

表5 投与24時間後の尿中代謝物の構成割合

化合物	構成割合 (%)	
	馬A	馬B
非抱合体	26.5	36.0
抱合体	7.8	13.3
抽出不可能	4.2	5.0
合計	38.5	54.3

馬(品種及び性別不明、2頭)に $[^3\text{H}]$ 標識デキサメタゾントリメチル酢酸エステルを筋肉内投与(50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重)し、投与1時間半及び30分前、投与時並びに投与1、2、4、8、12、24、36、48、72、86、120、168、240、312、384及び504時間後に血液を採取したところ、デキサメタゾントリメチル酢酸エステルは血液中で速やかに加水分解された。投与4時間後では総血漿中放射活性の1.2%がエステル型であった。(参照13)

③ 静脈内及び筋肉内投与

馬(サドルブレット種、雄5頭及び雌1頭、7~15歳)にデキサメタゾンを静脈内及び筋肉内投与(それぞれ50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重)し、薬物動態試験が実施された。静脈内及び筋肉内投与試験には、同じ6頭の馬が用いられ、それぞれの試験の間には10日間の休薬期間が設けられた。投与1、2、4、6、8、10、12、15、20、25、30、35、45、60及び75分後並びに2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、10、12及び24時間後の血液を採取し、薬物動態パラメーターが調べられた。結果を表6に示した。(参照13)

表6 デキサメタゾンの静脈内及び筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

$T_{1/2\beta}$	分布容積 (V_D)	血中クリアランス
53.3 \pm 14.0分	0.96 \pm 0.193 L/kg	12.8 $\text{cm}^3/\text{分}/\text{kg}$

(8) 薬物動態試験(ヒト)

① 経口投与

ヒト患者(性別及び人数不明)にデキサメタゾンを数週間経口投与(4 mg/日未満)したところ、尿中にデキサメタゾンは検出されなかったが、6- β -ヒドロキシデキサメタゾン(60%)及び6- β -ヒドロキシ-20-ジヒドロデキサメタゾン(5~10%)が回収された。(参照14)

デキサメタゾンの経口投与(約15 mg/人/日)後、エポキシ化やその後の加水分解が関与する追加の代謝経路により、A環においてグリコールが形成された。(参照14)

健康成人（6名）にデキサメタゾンを経口投与（1 mg/人）し、薬物動態パラメーターが調べられた。結果を表7に示した。（参照16）

表7 デキサメタゾンの経口投与後の薬物動態パラメーター

T _{max} (時間)	t _{1/2} (時間)	C _{max} (ng/mL)
1.3±0.4	3.3±1.1	20.9±2.9

健康成人（男性、20名）にデキサメタゾン製剤（4 mg錠又は0.5 mg錠）を単回経口投与（デキサメタゾンとして4 mg）し、血漿中のデキサメタゾン濃度を測定し薬物動態パラメーターが調べられた。結果を表8に示した。（参照16）

表8 デキサメタゾンの経口投与後の薬物動態パラメーター①

製剤	AUC (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)	t _{1/2} (時間)
4 mg錠×1	213.0±38.1	46.6±10.4	1.22±0.59	4.26±0.56
0.5 mg錠×8	198.9±40.7	43.6±11.6	1.06±0.58	4.06±0.44

健康成人（男性、12名）にデキサメタゾンを経口投与〔デキサメタゾンとして12mg（1.5 mg錠×8）〕又は静脈内投与（デキサメタゾンとして12 mg）し、血中薬物濃度時間曲線下面積（AUC）から算出したバイオアベイラビリティは、78%と報告されている。（参照16、17）

② 経口投与及び筋肉内投与

ヒト（女性、10名）にデキサメタゾンを経口投与及び筋肉内投与し、薬物動態パラメーターが調べられた。結果を表9に示した。（参照18）

表9 デキサメタゾンの経口投与後の薬物動態パラメーター②

投与量 (mg)	投与経路	AUC (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)	t _{1/2α} (時間)	t _{1/2β} (時間)
0.5	経口	58±11	7.9±1.0	1.6±0.5	1.0±0.6	5.2±3.0
0.75	経口	69±11	9.0±0.9	1.7±1.2	0.8±0.2	4.8±3.9
1.5	経口	113±38	13.9±6.8	2.0±1.2	0.8±0.3	6.6±0.3
3.0	筋肉内	331±50	34.6±6.0	2.0±0.5	1.1±0.6	4.2±1.2

③ 静脈内投与

ヒト（5名）にデキサメタゾンリン酸エステルを静脈内投与（デキサメタゾンとして100 mg）したところ、投与48時間後の尿中では、ジヒドロキシアセトン化合物（43.4 mg）、 Δ^4 -3-ケト化合物（88.9 mg）がみられたが、17-ケト化合物は少なかった。全代謝物中で遊離型が67～71%と最も高く、グルクロン酸抱合体は18～23%、硫酸抱合体は0.6～4.4%、未確認抱合体は5～13%であり、投与後24時間以内にほとんどが排泄され

た。(参照 15)

ヒトにデキサメタゾンリン酸エステルを静脈内投与したところ、90%がデキサメタゾンに変換され、その加水分解速度はヒト全血を用いた *in vitro* 試験よりも約 25 倍速かった。(参照 15)

ヒト (9 名) にデキサメタゾンを静脈内投与 (2 名 : 0.5 mg、7 名 : 1.5 mg) したところ、尿中排泄率は投与 4 時間後で投与量の 16%、投与 24 時間後で 64%であった。最大分画は極性が高く非結合性のもので、投与 4 時間後で 7%、投与 24 時間後で 31%であった。(参照 15)

④ 筋肉内投与及び皮下投与

ヒトに[1,2,4-³H]標識デキサメタゾンリン酸エステルを筋肉内投与 (4 mg/ヒト) したところ、血漿中デキサメタゾン濃度は速やかに上昇し、投与 30 分後には約 0.05 µg/mL となり、その後は徐々に低下し、投与 48 時間後には消失した。また、投与 7 日後までに尿中に投与量の 89.0%が排泄され、そのほとんどが投与後 48 時間以内にみられた。

筋肉内投与及び皮下投与では、血漿中 17-OHCS は投与 5 分後にみられ、その消失には投与経路による差はなく、吸収及び加水分解は共に速やかに起こることが報告されている。(参照 15)

(9) 代謝試験

① *in vivo*

デキサメタゾン・21-イソニコチン酸エステルの半減期が、ラット、ウサギ及びヒトの血清中で測定された。ラット及びウサギの血清中では、投与 10 分後にデキサメタゾン・21-イソニコチン酸エステルのそれぞれ 90%及び 99%が速やかに加水分解され、半減期は 3 分未満であった。ヒトの血清中では、デキサメタゾン・21-イソニコチン酸エステルの加水分解速度は非常に遅く、半減期は約 90~100 分であった。デキサメタゾン・21-イソニコチン酸エステルの加水分解速度に種差があることが示された。(参照 13、14)

デキサメタゾンジメチル酪酸エステルは、牛の血漿中で速やかに加水分解され、半減期は約 1 時間であった。(参照 13、14)

デキサメタゾントリメチル酢酸エステルは、牛及び馬の血清中で速やかにデキサメタゾンに加水分解され、両種における半減期は 10~30 分の範囲であった。(参照 14)

② *in vitro*

デキサメタゾンのラット、イヌ、牛及びヒトの血漿中タンパク質との結合が、平衡透析法を用いて *in vitro* で検討された。

デキサメタゾンは、ラット、イヌ、牛及びヒト血漿中でそれぞれ約 85%、73%、74% 及び 77%が結合していた。ヒトでは主に血漿中のアルブミン画分に結合していた。(参照 14)

デキサメタゾンリン酸エステルは生体内で容易に加水分解される。ラット及びウサギの血漿及び肝ホモジネート中でデキサメタゾンリン酸エステルは容易にデキサメタゾンに変換されたが、硫酸エステルはほとんど変換されなかった。(参照 15)

2. 残留試験

デキサメタゾンエステル類は *in vitro* 及び *in vivo* においてエステラーゼにより効率的かつ速やかに加水分解される。このため、様々なエステル類の投与により生じる可食組織中のデキサメタゾンの相対残留濃度は、消失相において大きく変わらないと考えられている。また、可食組織中のデキサメタゾンの相対残留濃度は、投与部位からの生物学的利用効率に依存する。しかし、投与部位からのエステルの吸収速度がエステル類によって異なることから、その吸収速度がデキサメタゾンの利用効率を決定する要因となる。

投与後のある時点において、投与部位でのデキサメタゾン濃度は投与されたデキサメタゾンエステル類の種類に依存し、その濃度は、エステル類が完全に吸収されるまでの間、同じ時点における他の全可食組織中の濃度をはるかに上回る。(参照 13)

(1) 残留試験 (牛)

① 静脈内投与

牛 (ホルスタイン種、7~11 か月齢、雌雄合計 4 頭/時点) にデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウムを 1 日 1 回、7 日間頸部静脈内投与 [15.3 mg/頭 (デキサメタゾンとして 10.0 mg/頭に相当)] し、最終投与 1、2、4 及び 10 日後の組織中濃度が LC-MS/MS により測定された。

各組織中濃度を表 10 に示した。最終投与 1 日後では、全組織中からデキサメタゾンが検出された。最終投与 4 日後では、筋肉及び脂肪の全例で定量限界未満となり、最終投与 10 日後では、腎臓を除く全組織中で定量限界未満となった。(参照 19)

表 10 牛におけるデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム
7 日間静脈内投与後の組織中デキサメタゾン濃度 (ng/g)

試料 (n=4)	最終投与後日数 (日)			
	1	2	4	10
肝臓	37.6~51.4	3.28~12.8	0.618~2.65	LOQ
腎臓	13.6~19.5	2.06~5.70	0.761~1.77	LOQ~0.246
小腸	3.20~4.34	0.398~0.981	LOQ~0.361	ND
筋肉	1.00~1.16	LOQ~0.313	ND~LOQ	ND
脂肪	0.602~0.842	LOQ~0.317	ND	ND

LOQ : 検出限界 (0.0598 ng/g) 以上定量限界 (0.1994 ng/g) 未満

ND : 検出限界 (0.0598 ng/g) 未満

牛 (品種不明、去勢雄 2 頭) にデキサメタゾンを 7 日間静脈内投与 (5 又は 20 mg/日) し、最終投与 24 時間後の肝臓及び後四半部筋肉 (hindquarter muscle) 中濃度が HPLC

により測定された。

肝臓中濃度は、5 及び 20 mg/日投与群でそれぞれ 29.2±2.6 及び 69.5±3.1 ng/g であった。後四半部筋肉中濃度は、検出限界（4 ng/g）未満であった。（参照 13）

② 筋肉内投与

牛（交雑種又は MRV 種、5.5～9 か月齢、雌雄各 2 頭/時点）にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム水溶液を筋肉内投与（デキサメタゾンとして 0.06 mg/kg 体重に相当）し、組織中濃度が HPLC-MS により測定された。各組織中濃度を表 11 に示した。（参照 4、5、13）

表 11 牛におけるデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム筋肉内投与後の組織中デキサメタゾン濃度 (ng/g)

試料 (n=4)	投与後日数 (日)		
	1	2	4
肝臓	127.0	15.7	2.59
腎臓	76.4	12.6	0.87
筋肉	3.25	0.72	<0.5 ^b
投与部位 ^a	7.35	3.74	2.99
脂肪	1.2	<0.5 ^b	<0.5 ^b

定量限界を下回る値は定量限界値として計算した。

a : 投与部位に検出されたデキサメタゾンエステル^aの総量

b : 定量限界 : 腎臓、筋肉及び脂肪 0.5 ng/g、肝臓 2.5 ng/g

牛（交雑種又は MRV 種、5～9 か月齢、雌雄各 2 頭/時点）にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム水溶液にデキサメタゾンフェニルプロピオン酸エステルを溶解した懸濁液を筋肉内投与（デキサメタゾンとして 0.06 mg/kg 体重に相当）し、組織中濃度が HPLC-MS により測定された。各組織中濃度を表 12 に示した。（参照 13）

表 12 牛におけるデキサメタゾン製剤筋肉内投与後の組織中デキサメタゾン濃度 (ng/g)

試料 (n=4)	投与後日数 (日)			
	8	16	32	48
肝臓	16.2	3.9	NA	NA
腎臓	12.6	1.2	NA	NA
筋肉	<0.5 ^b	<0.5 ^b	ND	ND
投与部位 ^a	114.1	19.2	NA	NA
脂肪	<0.5 ^b	<0.5 ^b	ND	ND

ND : 検出せず、NA : 利用できず (not available)

定量限界を下回る値は定量限界値として計算した。

a : 投与部位に検出されたデキサメタゾンエステル^aの総量

b : 定量限界 : 腎臓、筋肉及び脂肪 0.5 ng/g、肝臓 2.5 ng/g

牛（交雑種又はMRY種、5.5～9か月齢、雌雄各2頭/時点）にデキサメタゾンジメチル酪酸エステルの懸濁液を筋肉内投与（デキサメタゾンとして0.017 mg/kg 体重に相当）し、組織中濃度がHPLC-MSにより測定された。各組織中濃度を表13に示した。（参照13）

表13 牛におけるデキサメタゾンジメチル酪酸エステル筋肉内投与後の組織中デキサメタゾン濃度（ng/g）

試料 (n=4)	投与後日数（日）			
	6	12	24	36
肝臓	7.89	5.09	NA	NA
腎臓	6.31	2.67	NA	NA
筋肉	<0.5 ^b	<0.5 ^b	ND	ND
投与部位 ^a	114.2	32.2	NA	NA
脂肪	<0.5 ^b	<0.5 ^b	ND	ND

ND：検出せず、NA：利用できず（not available）

定量限界を下回る値は定量限界値として計算した。

a：投与部位に検出されたデキサメタゾンエステルの総量

b：定量限界：腎臓、筋肉及び脂肪 0.5 ng/g、肝臓 2.5 ng/g

牛（交雑種、約7か月齢、雌雄各2頭/時点）にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの懸濁液を単回筋肉内投与（デキサメタゾンとして0.02 mg/kg 体重に相当）し、組織中濃度がHPLC-MSにより測定された。各組織中濃度を表14に示した。（参照13）

表14 牛におけるデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステル単回筋肉内投与後の組織中デキサメタゾン濃度（ng/g）

試料 (n=4)	投与後日数（日）			
	4	8	16	28
肝臓	9.53 (4)	4.22 (4)	1.97 (2)	NA
腎臓	5.58 (4)	2.94 (4)	0.88 (3)	NA
筋肉	<0.6 (2)	<0.5 ^b	<0.5 ^b	ND
投与部位 ^a	144.87 (4)	57.09 (4)	65.44 (4)	2.62 (3)
脂肪	<0.5 ^b	<0.5 ^b	<0.5 ^b	ND

ND：検出せず、NA：利用できず（not available）

定量限界を下回る値は定量限界値として計算した。（ ）内の数値は定量限界を上回った検体数。

a：投与部位に検出されたデキサメタゾンエステルの総量

b：定量限界：腎臓、筋肉及び脂肪 0.5 ng/g、肝臓 2.5 ng/g

③ 皮下投与

牛（ホルスタイン種、6～10か月齢、雌雄合計4頭/時点）にデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウムを1日1回、7日間頸部皮下投与〔15.3 mg/頭（デキサメタゾンとして10.0 mg/頭に相当）〕し、最終投与1、2、4及び10日後の組織中濃度がLC-MS/MSにより測定された。

各組織中濃度を表 15 に示した。最終投与 1 日後では、全組織中でデキサメタゾンが検出された。最終投与 4 日後では、筋肉及び脂肪で定量限界未満となり、最終投与 10 日後では、肝臓及び腎臓を除く全組織中で定量限界未満となった。(参照 19)

表 15 牛におけるデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム
7 日間皮下投与後の組織中デキサメタゾン濃度 (ng/g)

試料 (n=4)	最終投与後日数 (日)			
	1	2	4	10
肝臓	31.9~64.8	7.93~27.8	1.21~2.54	LOQ~0.520
腎臓	15.9~33.7	6.11~15.1	0.739~2.61	ND~0.421
小腸	3.28~6.08	0.767~2.13	LOQ~0.251	ND
筋肉	1.01~1.74	0.263~0.716	ND~LOQ	ND
投与部位	1.43~3.09	0.353~0.692	LOQ~0.366	ND
脂肪	0.789~1.30	LOQ~0.290	ND~LOQ	ND

LOQ : 検出限界 (0.0598 ng/g) 以上定量限界 (0.1994 ng/g) 未満

ND : 検出限界 (0.0598 ng/g) 未満

(2) 残留試験 (乳汁)

① 静脈内投与

牛 (ホルスタイン種、雌 4 頭) にデキサメタゾンリン酸エステルを朝の搾乳後に 1 日 1 回、7 日間頸部静脈内投与 (デキサメタゾンとして 10 mg/頭に相当) し、最終投与 120 時間後までの乳汁中濃度が LC-MS/MS により測定された。

乳汁中濃度を表 16 に示した。最終投与 48 時間後までは全例でデキサメタゾンが検出されたが、最終投与 72 時間後には定量限界 (0.05 ppb) 未満となった。(参照 19)

表 16 牛におけるデキサメタゾンリン酸エステル 7 日間静脈内投与後の
乳汁中デキサメタゾン濃度 (ppb)

最終投与後時間 (時間)									
12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
1.2	0.43	0.18	0.08	LOQ~0.08	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ

LOQ : 定量限界 (0.05 ppb) 未満

② 筋肉内投与

泌乳牛 (品種不明、8 頭) にデキサメタゾンリン酸エステルを筋肉内投与 (デキサメタゾンとして 0.06 mg/kg 体重に相当) したところ、乳汁中濃度は、投与後の初回搾乳時に 7.03 ng/g であったのに対し、3 回目搾乳時には 1.25 ng/g に減少し、5 回目搾乳時には定量限界 (0.25 ng/g) 未満となった。(参照 4、5)

泌乳牛 (交雑種、3~7 歳、低泌乳量牛及び高泌乳量牛各 2 頭/群) にデキサメタゾンリ

ン酸エステルナトリウム水溶液を単回筋肉内投与(デキサメタゾンとして 0.06 mg/kg 体重に相当) し、乳汁中濃度が HPLC-MS により測定された。乳汁中濃度を表 17 に示した。(参照 13)

表 17 泌乳牛におけるデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム
単回筋肉内投与後の乳汁中デキサメタゾン濃度 (ng/mL)

投与後時間 (搾乳回数 : 回)							
1	2	3	4	5	6	7	8
6.91 (8)	1.7 (8)	1.13 (8)	0.31 (8)	0.29 (1)	<0.25 (0)	<0.25 (0)	<0.25 (1)

() 内の数値は定量限界 (0.25 ng/g) を上回った検体数。

泌乳牛 [交雑種、約 8 歳、低泌乳量牛 (泌乳後期) 及び高泌乳量牛 (泌乳初期) 各 4 頭/群] にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの懸濁液を単回筋肉内投与 (デキサメタゾンとして 0.02 mg/kg 体重に相当) し、午前及び午後の 1 日 2 回乳汁を採取し、乳汁中濃度が HPLC-MS により測定された。乳汁中濃度を表 18 に示した。(参照 13)

表 18 泌乳牛におけるデキサメタゾン製剤単回筋肉内投与後の
乳汁中デキサメタゾン濃度 (ng/mL)

投与後時間 (時間)									
1	8	24	32	48	56	72	80	96	104
<0.45 (5)	0.39 (8)	<0.45 (7)	<0.32 (5)	<0.26 (2)	<0.25 (0)	<0.25 (0)	<0.25 (0)	<0.25 (0)	<0.25 (0)

() 内の数値は定量限界 (0.25 ng/g) を上回った検体数。

③ 皮下投与

牛 (ホルスタイン種、雌 4 頭) にデキサメタゾンリン酸エステルを朝の搾乳後に 1 日 1 回、3 日間頸部皮下投与 (デキサメタゾンとして 10 mg/頭に相当) し、最終投与 120 時間後までの乳汁中濃度が LC-MS/MS により測定された。

乳汁中濃度を表 19 に示した。最終投与 48 時間後までは全例でデキサメタゾンが検出されたが、最終投与 72 時間後には定量限界 (0.05 ppb) 未満となった。(参照 19)

表 19 牛におけるデキサメタゾンリン酸エステル 3 日間皮下投与後の
乳汁中デキサメタゾン濃度 (ppb)

最終投与後時間 (時間)									
12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
1.6	0.46	0.19	0.09	LOQ~0.07	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ

LOQ : 定量限界 (0.05 ppb) 未満

(3) 残留試験 (豚)

豚 (LW 種、約 3.5 か月齢、雌雄各 2 頭/時点) にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステル懸濁液を単回筋肉内投与 (デキサメタゾンとして 0.1 mg/kg 体重に相当) し、組織中濃度が HPLC-MS により測定された。各組織中濃度を表 20 に示した。(参照 13)

表 20 豚におけるデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステル
単回筋肉内投与後の組織中デキサメタゾン濃度 (ng/g)

試料 (n=4)	投与後日数 (日)			
	4	8	16	28
肝臓	<2.5 ^b	<2.5 ^b	<2.5 ^b	NA
腎臓	<0.5 ^b	<0.5 ^b	<0.5 ^b	NA
筋肉	<0.5 ^b	<0.5 ^b	<0.5 ^b	ND
投与部位 ^a	247.1(4)	119.5(4)	7.14(4)	0.47(2)
脂肪	<0.5 ^b	<0.5 ^b	<0.5 ^b	ND

ND : 検出せず、NA : 利用できず (not available)

定量限界を下回る値は定量限界値として計算した。() 内の数値は定量限界を上回った検体数。

a : 投与部位に検出されたデキサメタゾンエステルの総量

b : 定量限界 : 腎臓、筋肉及び脂肪 0.5 ng/g、肝臓 2.5 ng/g

豚 (交雑種、約 4 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点) にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウムの懸濁液を筋肉内投与 (0.06 mg/kg 体重) し、組織中濃度が HPLC-MS により測定された。

投与 1 日後には、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び投与部位において定量限界 (腎臓、筋肉及び脂肪 : 0.5 ng/g、肝臓 : 2.5 ng/g) 未満となった。(参照 4、5、13)

(4) 残留試験 (馬)

馬 (品種、性別及び頭数不明) にデキサメタゾンフェニルプロピオン酸エステルを筋肉内投与 (デキサメタゾンとして 0.06 mg/kg 体重に相当) したところ、投与 6、12、24 及び 36 日後の肝臓、脂肪及び筋肉中の濃度は、全て定量限界未満であった。投与 6 日後の腎臓 (3/4 検体で平均 0.85 ng/g) では検出された。投与部位において最も持続して検出されたが、濃度は投与 6 日後の 900 ng/g から投与 24 日後の 6.1 ng/g に減少した。

(参照 4)

馬 (ウエルシュマウンテンポニー種、14 歳、雄 1 頭及び雌 3 頭/群) にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステル懸濁液を単回筋肉内投与 (0.02 mg/kg 体重) し、投与 3 及び 21 日後の組織中濃度が HPLC-MS により測定された。各組織中濃度を表 21 に示した。(参照 20)

表 21 馬におけるデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステル単回筋肉内投与後の各組織中デキサメタゾン濃度 (ng/g)

試料 (n=4)	投与後日数 (日)	
	3	21
肝臓	<LOQ	<LOQ
腎臓	0.57	<LOQ
筋肉	<LOQ	<LOQ
投与部位	1,698.2(4)	11.68(3)
脂肪	<LOQ	<LOQ

定量限界を下回る値は定量限界値として計算した。()内の数値は定量限界を上回った検体数。
LOQ : 腎臓、筋肉及び脂肪 0.5 ng/g、肝臓 2.5 ng/g

馬 (交雑種、12 歳、雄 2 頭及び雌 2 頭/群) にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステル懸濁液を単回筋肉内投与 (0.06 mg/kg 体重) し、投与 3 及び 28 日後の組織中濃度が HPLC-MS により測定された。各組織中濃度を表 22 に示した。(参照 20)

表 22 馬におけるデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステル単回筋肉内投与後の組織中デキサメタゾン濃度 (ng/g)

試料 (n=4)	投与後日数 (日)	
	3	28
肝臓	<LOQ	<LOQ
腎臓	1.34	<LOQ
筋肉	<0.70(3)	<LOQ
投与部位	6,722.0(4)	51.9(4)
脂肪	<LOQ	<LOQ

定量限界を下回る値は定量限界値として計算した。()内の数値は定量限界を上回った検体数。
LOQ : 腎臓、筋肉及び脂肪 0.5 ng/g、肝臓 2.5 ng/g

(5) 標的組織及び残留マーカーについて

残留試験により、用いたエステル製剤の種類によって、デキサメタゾンの消失速度が異なることが示された。牛を用いた試験では、デキサメタゾンの残留物は、筋肉及び乳汁から速やかに排泄されることが示されている。脂肪中の残留物は、遊離型では検出されず、肝臓における消失速度は最も緩慢であったことから、肝臓が標的組織と考えられた。

デキサメタゾンのコルチコイド活性は、ステロイド環 6 位の水酸化又は抱合体の形成により大きく低下することから、JECFA 及び EMEA では、残留マーカーをデキサメタゾンとしている。(参照 3、4、5、13)

3. 遺伝毒性試験

デキサメタゾン及びデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの遺伝毒性試験結果を表 23 にまとめた。

表 23 デキサメタゾン及びデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの
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 (Ames 試験) ^a	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、 <i>Escherichia. coli</i> WP2	10~1,000 µg/plate	陰性 (参照 3、4、 5、14)
	Fluctuation test ^b	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	12.5~400 µg/mL	陰性 (参照 3、4、 5、14)
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス	5 mg/kg ^c (静脈内投与)	陰性 (参照 3、4、 5、14)

a : デキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステル

b : 代謝活性化系あり及びなし

c : 賦形剤 1,2-プロピレングリコールの急性毒性 (強直性痙攣、死亡) のため、初期投与量 (107.5 mg/kg) から用量を下げざるをえなかった。

in vitro の細菌及び哺乳類細胞を用いたデキサメタゾンの遺伝子変異試験は陰性であった。また、*in vivo* のマウスを用いた小核試験においても陰性であった。(参照 3、4、5、14)

食品安全委員会は、デキサメタゾンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えた。

4. 急性毒性試験

デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸エステル及びデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウムの急性毒性試験がマウス、ラット及びモルモットを用いて静脈内、皮下及び腹腔内投与により実施された。結果を表 24 に示した。(参照 14、15)

表 24 デキサメタゾンの LD₅₀

化学形態	動物種	性別	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
デキサメタゾン	マウス	雄	腹腔内投与	577
	マウス (dd 系)	雄	皮下投与	>4,000 ^a
			腹腔内投与	>4,000 ^a
	マウス (dd 系)	雄	皮下投与	>9,600 ^b
				4,400 ^c
			腹腔内投与	3,788 ^b
	マウス (CF1)	雌	皮下投与	>700 ^c
				648 ^d
				514 ^e
	ラット (シャーマン 系)	雄	皮下投与	>120 ^c
				25 ^d
14 ^e				

デキサメタゾン リン酸エステル	モルモット (ハートレー 系)	雄	静脈内投与	790 ^b
				800 ^b
				800 ^b
デキサメタゾン メタスルホ安息 香酸エステルナ トリウム	マウス (dd 系)	雄	皮下投与	>6,000 ^b
				3,119 ^c
			腹腔内投与	1,225 ^b
				873 ^c
	ラット (Wistar 系)	雄	皮下投与	1,798 ^b
				613.8 ^c
腹腔内投与			1,127 ^b	
			695.0 ^c	

a : 観察期間 2 日、b : 観察期間 3 日、c : 観察期間 7 日、d : 観察期間 14 日、e : 観察期間 21 日

ラット（生後 24 時間以内）にデキサメタゾンリン酸エステルを皮下投与（42 mg/kg 体重）したところ、被毛の発育異常、皮膚の菲薄化及び下痢等の所見がみられ、半数例が投与 8～15 日後に死亡した。これらの症状は、新生児の胸腺切除時の症状に類似しており、新生児に対するグルココルチコイドの毒性は成熟動物に対するものと異なる様相を示した。（参照 15）

マウス及びラットを用いたデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウムの急性毒性試験において、高用量投与群（投与量及び投与方法不明）では投与約 12 時間以内に死亡例が現れ、投与 12 時間以降では死亡例は非常に少なくなるが、投与 48 時間後ごろから死亡例が再び多く現れ、死亡の主な原因は呼吸器感染症であると考えられた。また、投与 5 日後ごろから激しい下痢を主徴とする消化器感染症による脱水症状を原因とする死亡例がみられた。ラットの急性毒性はマウスよりも強く、種間に差がみられた。（参照 15）

5. 亜急性毒性試験

(1) 10 日間亜急性毒性試験（ラット）〈参考資料³〉

ラット（SD 系、雄 6 匹/群）にデキサメタゾンリン酸エステルを 10 日間飲水投与（0、3.8、11.3 又は 38 µg/匹/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

投与に起因する死亡はみられなかった。

体重及びエーテルストレスに対する反応性は、3.8 及び 11.3 µg/匹/日投与群で僅かに減少し、38 µg/匹/日投与群で顕著に減少した。（参照 15）

(2) 18 日間亜急性毒性試験（ラット）〈参考資料⁴〉

ラット（系統不明、雄 10 匹/群）にデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウムを 18 日間皮下投与（デキサメタゾンとして 250 µg/kg 体重/日に相当）し、亜急

³ 体重当たりの投与量が不明であること、1 群当たりの動物数が少ないこと及び片性のみデータであることから、参考資料とした。

⁴ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

性毒性試験が実施された。

1 例が死亡し、試験終了後の平均体重は対照群と比較して低かった（対照群 188 g に対し、投与群 129 g）。

血液学的検査では RBC、WBC 及び Hb は正常値の範囲内であったが、コルチコイドの造血活性に関連して RBC 及び Hb が対照群と比較して僅かに増加がみられた。

剖検では胸腺の著明な退縮及び脾臓の容積減少がみられた。

顕微鏡検査では肝臓及び腎臓に病理学的異常はみられなかった。（参照 15）

（3）30 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁵＞

ラット（SD 系、雄 4 匹/群）にデキサメタゾンリン酸エステルを 30 日間飲水投与（0、38、188 又は 750 µg/匹/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

188 µg/匹/日投与群では投与 30 日後以内に、750 µg/匹/日投与群では投与 10 日後以内に全例が死亡した。38 µg/匹/日投与群では投与 30 日後まで全例が生存したが、著しい体重増加抑制がみられた。（参照 15）

（4）1 か月間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁶＞

ラット（系統不明、雄 10 匹/群）にデキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウムを 1 か月間皮下投与（デキサメタゾンとして 100 µg/kg 体重/日に相当）し、亜急性毒性試験が実施された。

体重増加の遅滞又は停止がみられた。また、剖検では胸腺及び脾臓の退縮がみられた。（参照 15）

（5）5 日～6 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁷＞

ラット（系統、性別及び匹数不明）にデキサメタゾンを 1 日 2 回、5 日～6 週間経口投与（0.75 mg/kg 体重）し、亜急性毒性試験が実施された。

体重減少、血漿コルチコイドの上昇、リンパ球の減少並びに脾臓及び胸腺の萎縮がみられた。（参照 15）

（6）6 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁸＞

ラット（系統及び性別不明、15 匹/群）にデキサメタゾン（50 µg/kg 体重/日）又は溶媒（0.5 mL/日）を 6 週間反復皮下投与し、亜急性毒性試験が実施された。

デキサメタゾン投与群において、有意な体重増加抑制がみられ、副腎重量も減少した。剖検では、病理学的な臓器の変化はみられなかった。（参照 14）

⁵ 体重当たりの投与量が不明であること、1 群当たりの動物数が少ないこと及び片性のみデータであることから、参考資料とした。

⁶ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

⁷ 投与量が 1 用量しか設定されていないことから、参考資料とした。

⁸ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

(7) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料⁹⁾>

ラット (Wistar 系、雌雄各 20 匹/群) にデキサメタゾン⁹⁾を 13 週間反復皮下投与 (0、40 又は 79 µg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。79 µg/kg 体重/日投与群には 13 週間の投与終了後 7 週間回復期間を設けた群 (雌雄各 5 匹/群) を追加した。投与 10 週間後に雌雄各 5 匹/群の血液学的及び血液生化学的検査を実施した。

投与群において、対照群と比較して、体重の低下がみられた。

血液生化学的検査では、全投与群の雄で ALT 及び T.Chol が上昇した。脂質濃度の上昇は偶発的なものと考えられた。血漿の副腎皮質ホルモン及び肝臓のグリコーゲン⁹⁾は用量依存的に減少した。投与群の雄で副腎のグリコーゲンレベルが上昇し、雌雄で副腎皮質ホルモンが用量依存的に減少した。

剖検では、対照群と比較して、副腎及び胸腺の著しい退縮及び重量の低下がみられた。数例では胸腺組織が退縮し観察されなかった。投与群において、対照群と比較して、大半の臓器重量の低下がみられた。

顕微鏡検査では、胸腺及び副腎に著しい変化がみられ、副腎皮質では、細胞又は細胞柱の規則的構造の喪失及び脂質の減少を伴う縮小がみられた。胸腺では、皮質及び髄質の萎縮がみられた。回復期間を設けた群では、対照群と比較して、有意な変化はみられなかった。(参照 14)

(8) 181~185 日間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット [系統不明、雌雄各 15 匹/群 (対照群のみ雌雄各 10 匹/群)] にデキサメタゾン錠を週 5 日 (0.125 mg/kg 体重/日投与群のみ週 6 日)、181~185 日間反復経口投与 [0 (プラセボ錠)、0.125、0.25 又は 0.4 mg/kg 体重/日] し、亜急性毒性試験が実施された。0.25 及び 0.4 mg/kg 体重/日投与群には、投与開始後 39 日目から週 1 回 20 mg の塩酸テトラサイクリンを投与した。

0.125 mg/kg 体重/日投与群の 4/30 例、0.25 mg/kg 体重/日投与群の 14/30 例及び 0.4 mg/kg 体重/日投与群の 26/30 例に投与に関連した死亡がみられた。

全投与群で、体重増加抑制がみられた。

剖検では、全例で重篤な感染症がみられた。

全投与群で、腎臓の相対重量の増加並びに副腎及び胸腺の相対重量の減少がみられた。

全投与群で、対照群と比較して、骨髄における好中球の増加及び好酸球数の減少がみられた。

病理組織学的検査では、0.25 及び 0.4 mg/kg 体重/日投与群の詳細な所見は示されなかった。(参照 14)

JECFA は本試験に NOEL 等を設定していない。

食品安全委員会は、全投与群で、体重増加抑制、腎臓の相対重量の増加、副腎及び胸腺の相対重量の減少並びに骨髄における好中球の増加及び好酸球数の減少がみられたことから、本試験における LOAEL を 0.125 mg/kg 体重/日 (デキサメタゾンとして) と設定した。

⁹⁾ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

(9) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料¹⁰⁾>

ラット (系統、性別及び匹数不明) にデキサメタゾンを 6 か月間経口投与 (0.125、0.25 又は 0.4 mg/kg 体重) し、亜急性毒性試験が実施された。

死亡率は 0.4 mg/kg 体重投与群で高くなった。初期死亡例では胃の障害及び重篤な感染症がみられた。また、胸腺の萎縮、副腎の発赤、リンパ球及び好酸球の減少並びに尿排泄量の増加がみられた。(参照 15)

(10) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料¹¹⁾>

イヌ (品種、性別及び匹数不明) にデキサメタゾンリン酸エステルを 1 か月間静脈内投与 (投与量不明) し、亜急性毒性試験が実施された。

主な所見として、多飲多渴症、多尿症、血漿トランスアミナーゼ活性の増加、血清タンパクの変化、赤血球沈降速度の増加、赤血球及び白血球数の変化並びに尿窒素及び電解質排泄量の増加がみられた。また、BSP 滞留が僅かに増加した。

さらに、肝臓、骨格筋、心筋、リンパ腺及び副腎皮質に形態学的変化がみられた。(参照 15)

(11) 6 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料¹²⁾>

イヌ (雑種、雄 3 匹及び雌 2 匹/群) にデキサメタゾンを 6 週間 (週 7 日) 反復経口投与 [0 (プラセボ錠) 又は 125 µg/kg 体重/日] し、亜急性毒性試験が実施された。

臨床症状、体重、肝臓・腎臓機能検査、尿検査及び剖検において、投与に関連した影響はみられなかった。

デキサメタゾン投与群において、投与 6 週間後にグルコース (血糖) が増加し、副腎の相対重量の減少及び副腎の束状帯の縮小がみられた。対照群でみられた副腎皮質の脂質 (lipid) はデキサメタゾン投与群ではみられなかった。

尿検査では、デキサメタゾン投与群において、17-ケトステロイドの総排泄量が高かった。(参照 14)

JECFA は本試験に NOEL 等を設定していない。

(12) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料¹³⁾>

イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹/群) にデキサメタゾンを 13 週間反復筋肉内投与 (0、40 又は 79 µg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。79 µg/kg 体重/日投与群には 13 週間の投与終了後 4 週間回復期間を設けた群 (雌雄各 3 匹/群) 2 群を追加した。

回復期間を設けた群の雌 1 匹が投与終了後 14 日で死亡した。

摂餌量及び血液学的パラメーターに投与に関連する影響はみられなかった。

全投与群において、体重増加抑制がみられた。

¹⁰⁾ 対照群が設定されていないことから、参考資料とした。

¹¹⁾ 静脈内投与により実施されていることから、参考資料とした。

¹²⁾ 投与量が 1 用量しか設定されていないことから、参考資料とした。

¹³⁾ 筋肉内投与により実施されていることから、参考資料とした。

血液生化学的検査では、40及び79 µg/kg 体重/日群の雌 1/3 例で ALT が増加したが、回復期間後、活性は正常に戻った。血清中の総脂質濃度は全投与群で上昇した（用量依存性なし）。回復期間終了までに総脂質濃度は低下したが、全投与群において、対照群と比較して、依然高いままであった。血漿コルチコイド濃度は 79 µg/kg 体重/日投与群で低下したが、回復期間終了までに正常に戻った。副腎の中性脂肪値の上昇及び肝グリコーゲンの増加がみられた（用量依存性なし）。副腎の中性脂肪値の上昇は回復期間後でも依然みられた。

肝臓重量増加が用量依存的にみられ、一部の肝細胞に蜂巢状構造の膨満がみられ、これらの影響は投与中止後に回復した。全投与群において、対照群と比較して、副腎重量の低下がみられた。

病理組織学的検査では、副腎皮質の束状帯及び網状帯の縮小と、両帯の明確な境界の消失がみられた。回復期間後、副腎重量は正常に戻った。一部の例では、胸腺が消失、又は残余物のみとなった。回復期間を設けた群で胸腺がみられたものでは、病理組織学的所見は対照群と差がなかった。（参照 14）

（13）26 週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料¹⁴＞

イヌ（ビーグル種、雌 4 匹/群）にデキサメタゾンを 26 週間（週 6 日）反復経口投与（2 又は 8 mg/匹/日）し、亜急性毒性試験が実施された。対照群は設定されなかったが、以前の試験結果が比較に用いられた。

投与期間中に 2 mg/匹/日投与群の 1 例が投与に関係なく死亡した。また、8 mg/匹/日投与群の 3 例が死亡したが、そのうち 2 例は食道後部の膿瘍又は胃潰瘍が原因と考えられた。

脱毛症が各群 1 例みられた。

剖検では、生存例の全例が感染症を発症していたことが判明した。全例でリンパ系器官の萎縮及び副腎重量の減少がみられ、8 mg/匹/日投与群では胸腺がほとんど消失していた。（参照 14）

JECFA は本試験に NOEL 等を設定していない。

（14）6 か月間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料¹⁵＞

イヌ（系統、性別及び頭数不明）にデキサメタゾンを 6 か月間経口投与（2.8 mg/kg 体重）し、亜急性毒性試験が実施された。

体重は投与群と対照群で同程度であった。リンパ球及び好酸球の減少並びに尿排泄量の増加がみられた。また、胸腺の萎縮、副腎の発赤及び肝機能の減退がみられた。（参照 15）

¹⁴ 体重当たりの投与量が不明であること、1 群当たりの動物数が少ないこと及び片性のみデータであることから、参考資料とした。

¹⁵ 投与量が 1 用量しか設定されていないことから、参考資料とした。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

デキサメタゾンを用いた発がん性試験は実施されていない。

EMEA は、遺伝毒性試験が陰性であること及び既知の発がん性物質と類似構造がないことから、発がん性試験の提出を求めなかった。(参照 3、4、5)

また、デキサメタゾンは、長年にわたりヒト用医薬品として使用されている。(参照 10、11、12、16) その使用実績における副作用として、デキサメタゾンを直接的原因とする腫瘍の発生についての報告はない。

食品安全委員会は、遺伝毒性試験[II. 3.]が陰性の結果であること、及びヒトにおいてデキサメタゾンを直接的原因とする腫瘍の発生は報告されていないことから、デキサメタゾンには既知の発がん性物質と類似構造がないという EMEA の判断を支持し、発がん性を示す可能性は低いと判断した。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 発生毒性試験 (マウス) ①<参考資料¹⁶>

妊娠マウス (CF1 系、匹数不明) にデキサメタゾンを 1~4 日間経口投与 (0.08、0.12、0.24、0.32 又は 0.8mg) し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 10 日から行い、胎児の口蓋裂の発生頻度を調べた。

妊娠 10 日から 4 日間投与した試験では、0.08、0.12 及び 0.24 mg 投与群における口蓋裂の発生頻度は、それぞれ 40%、73%及び 95%と投与量とともに増加し、流産頻度も増加した。

一方で、妊娠マウス (CF1 系、匹数不明) にデキサメタゾンを妊娠 11 日に単回経口投与 (0.32 mg) した試験では、口蓋裂の発生はみられなかった。(参照 15)

(2) 発生毒性試験 (マウス) ②<参考資料¹⁷>

妊娠マウス (A/J 系、匹数不明) にデキサメタゾンを皮下投与 [0.15 mg/日 (6 mg/kg 体重/日に相当)] し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 11~14 日に行い、妊娠 18 日に胎児の口蓋裂の発生頻度を調べた。

口蓋裂の発生頻度は 93%であった。(参照 14)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ①<参考資料¹⁸>

妊娠ラット (SPF-FW 49 Biberach 系、20 匹/群) にデキサメタゾンを皮下投与 (0、20、40 又は 79 µg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6~15 日に行い、妊娠 21 日に胎児に対する影響を調べた。

母動物 1 例は介入疾患で (intercurrently) 死亡したが、死因は明らかでなかった。

全投与群で投与期間中に母動物の体重増加抑制がみられ、摂餌量も低かった。投与終了後に体重は増加したが、総摂餌量は全投与群で対照群と比較して低いままであった。

¹⁶ 対照群が設定されていないことから、参考資料とした。

¹⁷ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

¹⁸ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

平均着床数は全投与群で対照群と比較して高かった。胚吸収率は用量依存的に増加し、生存胎児数は 40 及び 79 µg/kg 体重/日投与群で低かった。

胎児体重は用量依存的に減少した。外表の変異及び奇形率は増加したが、明らかな用量依存性はなかった。胸骨分節の骨化遅延及び水腎症は高頻度で発生した。(参照 14)

(4) 発生毒性試験 (ラット) ②

妊娠ラット (Lati:Han Wistar 系、匹数不明) にデキサメタゾンを強制経口投与 [0 (メチルセルロース)、20、200 又は 1,000 µg/kg 体重/日] し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6~15 日に行い、妊娠 20 日に胎児に対する影響を調べた。毒性所見を表 25 に示した。

高用量投与群では奇形の発生頻度が増加した。

著者は、本試験における NOEL を設定していない。(参照 14)

JECFA は、本試験における NOEL 等を設定していない。

食品安全委員会は、200 µg/kg 体重/日以上投与群で、母動物に体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少及び胸腺退縮が、20 µg/kg 体重/日以上投与群で、胎児に胸腺形成不全がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 20 µg/kg 体重/日 (デキサメタゾンとして)、胎児に対する LOAEL を 20 µg/kg 体重/日 (デキサメタゾンとして) と設定した。催奇形性が認められた。

表 25 発生毒性試験 (ラット) ②における毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 µg/kg 体重/日		<ul style="list-style-type: none"> ・着床後の死亡率の増加 ・胸腺形成不全 (16%) ・生殖腺の形成異常 ・胎児水腫 ・下顎短小、口蓋裂 ・臍ヘルニア ・胸骨分割、椎骨脊椎の奇形、上肢の骨の奇形 ・小肢症
200 µg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・胸腺退縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下 ・臍帯の短縮 ・胸腺形成不全 (2%)
20 µg/kg 体重/日	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・胸腺形成不全 (4%)

(5) 発生毒性試験 (ラット) ③<参考資料¹⁹⁾>

妊娠ラット (Morini Wistar 系、20 匹/群) にデキサメタゾンを皮下投与 (0、40 又は 79 µg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6~15 日に行った。

全投与群の母動物において、体重増加及び摂餌量の抑制がみられた。

¹⁹⁾ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

対照群と比較して胚吸収率は増加し、胎児体重は減少した。水腎症は 40 µg/kg 体重/日投与群で 2 例、79 µg/kg 体重/日投与群で 2 例観察された。(参照 14)

(6) 発生毒性試験 (ラット) ④<参考資料²⁰⁾>

妊娠ラット (SD-JCL 系、10 匹/群) にデキサメタゾンを経口投与 (0、20、40 又は 80 µg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6~15 日に行い、妊娠 21 日に胎児に対する影響を調べた。

全投与群で母動物の体重が減少し、着床前及び着床後胚死亡が増加した。胎児体重には影響はみられなかった。

胎児において、口蓋裂が対照群に 1 例みられ、20 µg/kg 体重/日投与群の 1 例に胸裂症 (thoracoschisis) がみられた。また、第 14 肋骨の発生が全投与群にみられ、投与群と対照群では顕著な差はみられなかったが、僅かに用量依存性がみられた (投与群における発生頻度は 20~28.4%、対照群における発生頻度は 25%)。胸骨の変形は 20 µg/kg 体重/日投与群の 1/85 例でみられた。(参照 14)

(7) 発生毒性試験 (ラット) ⑤<参考資料²¹⁾>

妊娠ラット (Holtzmann 系、匹数不明) にデキサメタゾンを経口投与 [0.05、0.2 又は 0.8 mg/日 (250、1,000 又は 4,000 µg/kg 体重/日に相当)] し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 12~15 日に行い、妊娠 19 日に胎児に対する影響を調べた。

0.8 mg/日 (4,000 µg/kg 体重/日) 投与群の胎児において、口蓋裂の発生頻度が高かった (53%)。0.8 mg/日 (4,000 µg/kg 体重/日) 投与群以外では、口蓋裂はみられなかった。(参照 14)

(8) 発生毒性試験 (ラット) ⑥

妊娠ラット (Lati:Han Wistar 系、10 匹/群) にデキサメタゾンを経口投与 (0、10、50、250 又は 1,250 µg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 7~16 日に行い、妊娠 21 日に胎児に対する影響を調べた。毒性所見を表 26 に示した。

24 時間以内に死亡したほとんどの胎児には奇形がみられた。

著者は、本試験における NOEL を 10 µg/kg 体重/日と設定している。

JECFA は、本試験における NOEL を 10 µg/kg 体重/日と設定している。(参照 14)

EMA は、本試験でみられた胎児毒性に基づき、発生毒性に対する NOEL を 0.01 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3、4、5)

食品安全委員会は、50 µg/kg 体重/日以上投与群で、母動物に体重増加抑制及び胸腺退縮が、胎児に胸腺形成不全がみられたことから、母動物及び胎児に対する NOAEL を 10 µg/kg 体重/日と設定した。催奇形性が認められた。

²⁰⁾ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

²¹⁾ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

表 26 発生毒性試験（ラット）⑥における毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,250 µg/kg 体重/日		<ul style="list-style-type: none"> ・着床後の死亡率の増加 ・胎児水腫 ・臍ヘルニア ・胸腺形成不全（59%）
250 µg/kg 体重/日以上		<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下 ・下顎短小 ・口蓋裂 ・胸腺形成不全（2%）
50 µg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・胸腺退縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・胸腺形成不全（4%）
10 µg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（9）発生毒性試験（ウサギ）①<参考資料²²>

妊娠ウサギ（品種及び匹数不明）にデキサメタゾンを筋肉内投与 [0.1～4 mg/日（25～1,000 µg/kg 体重/日に相当）] し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 13.5～16.5 日に行った。

吸収胚が 750 及び 1,000 µg/kg/日投与群でみられた。口蓋裂が 62 µg/kg 体重/日以上投与群でみられた。25 µg/kg 体重/日投与群では吸収胚及び口蓋裂に対する影響はみられなかった。（参照 14）

（10）発生毒性試験（ウサギ）②<参考資料²³>

妊娠ウサギ（Himalyan/Biberach 系、15 匹/群）にデキサメタゾンを皮下投与（0、20、40 又は 79 µg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6～18 日に行った。

母動物の体重は、特に投与期間の後半において、停滞又は減少した。

胎児では胚吸収率及び発育不良胎児数の増加並びに体重減少が用量依存的にみられた。全投与群において、前肢の屈曲及び奇形（口蓋裂、胃壁破裂、外脳症、脳ヘルニア、髄膜瘤、無耳及び欠指）の発生頻度が用量依存的に増加した。また、半腕症、脛骨及び腓骨の形成不全並びに無手症のような四肢の奇形がみられた。（参照 14）

（11）発生毒性試験（ウサギ）③<参考資料²⁴>

妊娠ウサギ（NZW 種、15 匹/群）にデキサメタゾンを皮下投与（0、40 又は 79 µg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6～18 日に行った。対照群と比較して、全投与群で母動物の体重が減少し、胚吸収率が増加した。投与に関連した奇形はみられなかった。（参照 14）

²² 筋肉内投与により実施されていることから、参考資料とした。

²³ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

²⁴ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

8. その他の試験

(1) 内分泌毒性に関する試験（ラット）

ラット（Cpb:WU系、雌雄各10匹/群）にデキサメタゾンを90日間強制経口投与（0、0.3、1、3、10、30又は100 µg/kg 体重/日）し、一般状態、体重、飲水量、血液学的検査、IgG/IgM抗体測定、剖検、副腎及び胸腺重量、病理組織学的検査、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）刺激試験（雌雄各4匹/群）並びに副腎皮質ホルモンの測定が実施された。毒性所見を表27に示した。

JECFAは、本試験におけるNOELを1 µg/kg 体重/日と設定しているが、雌でWBCの減少がみられた3 µg/kg 体重/日をMarginal Effect Levelとみなしている。（参照14）

EMEAは、本試験において3 µg/kg 体重/日投与群でWBCの僅かな減少がみられたが、NOELを3 µg/kg 体重/日と設定している。（参照3、4、5）

食品安全委員会は、10 µg/kg 体重/日以上投与群で、雄に体重増加抑制、活動性低下及び立毛、WBC及び白血球百分率の減少、副腎及び胸腺重量の減少並びにコルチコステロンの減少がみられ、3 µg/kg 体重/日以上投与群で、雌にWBCの減少がみられたことから、雄に対するNOAELを3 µg/kg 体重/日（デキサメタゾンとして）、雌に対するNOAELを1 µg/kg 体重/日（デキサメタゾンとして）と設定した。

表 27 内分泌毒性に関する試験（ラット）における毒性所見

投与群	雄	雌
100 µg/kg 体重/日	・ IgG 及び IgM 減少	・ IgG 及び IgM 減少
10 µg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 活動性低下 ・ 立毛 ・ WBC 及び白血球百分率^a減少 ・ 副腎重量減少、萎縮及び構造異常 ・ 胸腺重量減少、萎縮及び構造異常 ・ コルチコステロン減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 白血球百分率^a減少 ・ 副腎重量減少、萎縮及び構造異常 ・ 胸腺重量減少、萎縮及び構造異常 ・ コルチコステロン減少
3 µg/kg 体重/日以上	(3 µg/kg 体重/日以下)	・ WBC 減少
1 µg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a：白血球分画の変動がみられていると思われる。

(2) チロシンアミノトランスフェラーゼ活性について

ラット（系統及び性別不明、6匹/群）にデキサメタゾンを1又は7日間強制経口投与（0、0.5、1、1.5、2又は4 µg/kg 体重/日）し、最終投与5時間後の血液及び肝臓ホモジネート上清中のチロシンアミノトランスフェラーゼ（TAT）活性及び血清コルチコステロン濃度を測定した。

2 µg/kg 体重/日以上投与群でTAT活性が用量依存的に増加し、4 µg/kg 体重/日投与群で血清コルチコステロンに有意な減少がみられた。

著者らは、本試験におけるNOELを1.5 µg/kg 体重/日と設定している。

JECFAは、本試験におけるNOELを1.5 µg/kg 体重/日と設定している。（参照14）

EMEAは、本試験におけるNOELを1.5 µg/kg 体重/日と設定している。（参照3、4、

5)

食品安全委員会は、2 µg/kg 体重/日以上投与群で TAT 活性が用量依存的に増加したことから、本試験における NOEL を 1.5 µg/kg 体重/日（デキサメタゾンとして）と設定した。

(3) 免疫反応に関する試験（マウス）

マウスの実験的細菌感染及びその治療において、細網内皮系の貪食活性及び血清タンパク分画を指標にデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルの影響を調べた。

抗生物質療法においては、明確な影響はみられなかった。デキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステルは連鎖球菌感染症に対する Celasin C²⁵及びベンジルペニシリンプロカイン（penicillin G-procain）の活性を弱め、ブドウ球菌感染症に対する両物質の活性を強めた。

マウスへのデキサメタゾン-21-イソニコチン酸エステル（75、150 又は 300 µg/kg 体重/日）の単回皮下投与 48 時間後、又は 5 日間（1 回/日）皮下投与 24 時間後では、血清アルブミン、α1、α2、β1、β2 及びγ-グロブリンに対しての定量的な影響はみられなかった。（参照 14）

9. 薬理作用について

コルチゾールの各薬理作用に対する代表的コルチコステロイドの力価の換算値を表 28 に示した。（参照 8）

表 28 代表的コルチコステロイドの相対力価と同価の用量

化合物	グルココルチコイド同価の用量(mg) ^a	抗炎症力価	Na ⁺ 貯留力価	作用持続 ^b
コルチゾール	20	1	1	S
コルチゾン	25	0.8	0.8	S
プレドニゾロン	5	4	0.8	I
プレドニゾン	5	4	0.8	I
メチルプレドニゾロン	4	5	0.5	I
デキサメタゾン	0.75	25	0	L
ベタメタゾン	0.75	25	0	L

a: グルココルチコイド（グルコース代謝に対する作用、すなわち肝臓のグリコーゲン蓄積と糖新生）の力価は筋肉内や関節内投与後は大きく異なるので、これらの用量相関性は経口又は静脈内投与においてのみ成り立つ。

b: S: 短時間（8～12 時間の生物学的半減期）、I: 中間時間（12～36 時間の生物学的半減期）、L: 長時間（36～72 時間の生物学的半減期）

10. ヒトにおける知見

デキサメタゾンの副腎皮質ホルモン抑制効果はよく知られており、ヒトの患者においてクッシング症候群の確定診断に用いられている。被験者にデキサメタゾンを 2 日連続で 6 時間ごとに経口投与（0.5 又は 2 mg）し、デキサメタゾンによるコルチゾール産生

²⁵ 参照 14 のとおり記載した。

抑制が調べられた。健常者ではコルチゾール産生は抑制され、尿中に 17-ヒドロキシコルチコステロイド又は 17-ケトステロイドが排泄された。一方、クッシング症候群の患者ではコルチゾール産生は抑制されなかった。本試験において、有意な臨床的副作用は報告されなかった。(参照 14)

ヒトの臨床使用におけるデキサメタゾンの副作用（頻度不明）として、免疫機能抑制（感染誘発）、副腎皮質機能不全、糖尿病、消化性潰瘍、骨粗鬆症、大腿骨骨頭無菌性壊死、ミオパチー、血栓症、精神変調、浮腫、低カリウム血症等が報告されている。(参照 8、10、11、12)

III. 国際機関等における評価

1. JECFA の評価

JECFA は、1994 年にデキサメタゾンを経験している。

JECFA は、デキサメタゾンはヒト用医薬品として長期間の使用実績を有し、また、細菌及び哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験で陰性であったことから、発がん性の懸念はないとしている。

ラットを用いた内分泌毒性に関する試験において、肝臓の TAT 活性の増加に対する NOEL 1.5 µg/kg 体重/日に、安全係数 100 を適用して、ADI を 0~0.015 µg/kg 体重/日と設定している。(参照 14)

2. EMEA の評価

EMEA は、1997 及び 2004 年にデキサメタゾンを経験している。

EMEA は、ラットにおける TAT 活性の増加に対する NOEL 0.0015 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用して、ADI を 0.000015 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3、4、5)

3. 豪州政府の評価

豪州は 1994 年にデキサメタゾンの ADI を設定しているが、その値は 1994 年に JECFA が設定した ADI (0.000015 mg/kg 体重/日) である。(参照 21)

IV. 食品健康影響評価

ラットの薬物動態試験の結果から、経口投与時のデキサメタゾンの吸収率は少なくとも31%以上であった。また、ヒトにおいて、経口投与と静脈内投与のAUCから算出されたデキサメタゾンのバイオアベイラビリティは78%であった。各種薬物動態試験の結果から、デキサメタゾンは速やかに尿及び糞中から排泄されると考えられた。また、デキサメタゾンエステル類は血清中で速やかに加水分解され、ラット及びヒトでは、主に6-ヒドロキシデキサメタゾン及び20-ジヒドロデキサメタゾンへと変換され排泄された。

牛、豚及び馬を用いたデキサメタゾンエステル類の各種残留試験の結果から、投与3日後又は4日後において筋肉及び脂肪では定量限界未満となり、肝臓及び腎臓では残留が示唆されたが、牛では投与32日後、豚では投与4日後、馬では投与28日後に残留はみられなかった。また、乳汁では最終投与60～72時間後に定量限界未満となった。

各種遺伝毒性試験の結果、*in vitro*の細菌及び哺乳類細胞を用いた遺伝子変異試験並びに*in vivo*のマウスを用いた小核試験において陰性であったことから、デキサメタゾンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。したがって、デキサメタゾンのADIを設定することは可能であると判断した。

各種毒性試験結果から、デキサメタゾンの投与による影響は、WBCの減少、胸腺及び脾臓の退縮、副腎重量の減少等であり、デキサメタゾンのグルココルチコイド作用に基づくものであった。

デキサメタゾンをを用いた発がん性試験は実施されていないが、遺伝毒性試験が陰性の結果であること、及びヒトにおいてデキサメタゾンを直接的原因とする腫瘍の発生は報告されていないことから、デキサメタゾンに既知の発がん性物質と類似構造がないというEMEAの判断を支持し、発がん性を示す可能性は低いと判断した。ラットを用いた発生毒性試験において催奇形性が認められたが、胎児に対するNOAELは10 µg/kg体重/日であった。

デキサメタゾンの各種毒性試験の結果から、最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた内分泌毒性に関する試験におけるWBCの減少であり、NOAELは1 µg/kg体重/日であった。

JECFA及びEMEAは、ラットに投与した際の薬理作用としての肝臓中TAT活性の増加を基にデキサメタゾンのADIを設定しているが、食品安全委員会としては、TAT活性はグルココルチコイドに反応して上昇する生理作用であり、毒性所見との関連性が明確でないことから、TAT活性からADIを求めることは適切ではないと判断した。

これらのことから、デキサメタゾンのADIの設定に当たっては、ラットを用いた内分泌毒性に関する試験から得られたNOAEL 1 µg/kg体重/日に、安全係数100を適用し、ADIを0.01 µg/kg体重/日と設定することが適当であると考えた。

以上から、デキサメタゾン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。

デキサメタゾン 0.01 µg/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 29 JECFA、EMEA 及び食品安全委員会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)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)		
			JECFA	EMEA	食品安全委員会
マウス	発生毒性②	6 (皮下)	—	—	—
ラット	10 日間 亜急性毒性	0、3.8、11.3、38 µg/匹 /日 (飲水、デキサメタ ゾンリン酸エステルと して)	—	—	—
	30 日間 亜急性毒性	0、38、188、750 µg/匹 /日 (飲水、デキサメタ ゾンリン酸エステルと して)	—	—	—
	6 週間 亜急性毒性	0.05 (皮下)	—	—	—
	13 週間 亜急性毒性	0、0.04、0.079 (皮下)	—	—	—
	181 ~ 185 日間亜急性 毒性	0、0.125、0.25、0.4 (経 口)	—	—	0.125 (LOAEL) 体重増加抑制、腎臓の相対 重量の増加、副腎及び胸腺 の相対重量の減少、骨髄に おける好中球の増加及び好 酸球数の減少
	発生毒性①	0、0.02、0.04、0.079 (皮 下)	—	—	—
	発生毒性②	0、0.02、0.2、1 (経口)	—	—	母動物：0.02 体重減少、体重増加抑制、摂 餌量減少及び胸腺退縮 胎児：0.02 (LOAEL) 胸腺形成不全
	発生毒性③	0、0.04、0.079 (皮下)	—	—	—
	発生毒性④	0、0.02、0.04、0.08 (皮 下)	—	—	—
	発生毒性⑤	0.25、1、4 (皮下)	—	—	—
発生毒性⑥	0、0.01、0.05、0.25、 1.25 (経口)	0.01	発生毒性：0.01	母動物及び胎児：0.01 母動物：体重増加抑制及び 胸腺退縮 胎児：胸腺形成不全	
内分泌毒性	0、0.0003、0.001、 0.003、0.01、0.03、0.1	0.003 (Marginal	0.003	雄：0.003、雌：0.001 雄：体重増加抑制、活動性低	

		(経口)	Effect Level) WBC の減少 (雌)		下及び立毛、WBC、白血球百分率、副腎及び胸腺重量、コルチコステロンの減少 雌：WBC の減少
	1 又は 7 日間投与	0、0.0005、0.001、0.0015、0.002、0.004 (経口)	0.0015 (NOEL) TAT 活性増加	0.0015 (NOEL) TAT 活性増加	0.0015 (NOEL) TAT 活性増加
ウサギ	発生毒性①	0.025~1 (筋肉内)	—	/	—
	発生毒性②	0、0.02、0.04、0.079 (皮下)	—	/	—
	発生毒性③	0、0.04、0.079 (皮下)	—	/	—
イヌ	6 週間 亜急性毒性	0、0.125 (経口)	—	/	—
	13 週間 亜急性毒性	0、0.04、0.079 (筋肉内)	—	/	—
	26 週間 亜急性毒性	2、8 mg/日 (経口)	—	/	2 mg/日 (LOAEL) リンパ系器官の萎縮、副腎重量の減少
毒性学的 ADI (µg/kg 体重/日)			0~0.015 NOEL : 1.5 SF : 100	0.015 NOEL : 1.5 SF : 100	0.01 NOAEL : 1 SF : 100
毒性学的 ADI 設定根拠資料			TAT 活性	TAT 活性	ラットを用いた内分泌毒性試験
ADI (µg/kg 体重/日)			0~0.015	0.015	0.01

／：国際機関等が評価に用いていない知見、—：無毒性量等の判断がなされていない知見

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ADI	一日摂取許容量
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
C _{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品審査庁
GC-MS	ガスクロマトグラフ質量分析法
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS	高速液体クロマトグラフ質量分析法
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
IARC	The International Agency for Research on Cancer : 国際がん研究機関
IgG	免疫グロブリン G
IgM	免疫グロブリン M
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
LC-MS/MS	液体クロマトグラフタンデム質量分析法
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T.Chol	総コレステロール
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高濃度到達時間
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 日付け、厚生労働省告示第 499 号）
2. Merck Index, 15th Ed. 2010
3. EMEA : Committee for Veterinary Medicinal Products. Dexamethazon Summary Report (1). 1997
4. EMEA : Committee for Veterinary Medicinal Products. Dexamethazon Summary Report (2). 1997
5. EMEA : Committee for Veterinary Medicinal Products. Dexamethazon Summary Report (3). 2004
6. 第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2016 年
7. EMEA : Committee for Veterinary Medicinal Products. Betamethasone Summary Report. 1999
8. Schimmer BP and Funder JW : 第 42 章 副腎皮質刺激ホルモン ; 副腎皮質ステロイド類および副腎皮質の薬理学, グッドマン・ギルマン薬理書 第 12 版—薬物の治療の基礎と臨床—, 下巻, 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳, 廣川書店, 2003 年
9. 農林水産省 : 動物医薬品検査所ホームページ, 動物用医薬品等データベース
10. 日医工株式会社 : 医薬品添付文書 デカドロン錠 0.5 mg デカドロン錠 4 mg, 2015 年 4 月改訂 (第 6 版)
11. アスペンジャパン株式会社 : 医薬品添付文書 デカドロン[®]注射液 1.65 mg デカドロン[®]注射液 3.3 mg デカドロン[®]注射液 6.6 mg, 2015 年 4 月改訂 (第 18 版)
12. ノバルティスファーマ株式会社 : オイラゾンクリーム 0.05% オイラゾンクリーム 0.1%, 2016 年 6 月改訂 (第 10 版)
13. JECFA : Dexamethasone. FAO Food Nutrition Paper 41/6, 1994
14. JECFA : Dexamethasone. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 33, 1994
15. 食品健康影響評価に係る関係資料 デキサメタゾン薬事抄録 (昭和 51 年 9 月付け動物用医薬品再評価申請資料) (抜粋) (非公表)
16. 日医工株式会社 : 医薬品インタビューフォーム デカドロン[®]錠 0.5 mg デカドロン[®]錠 4 mg, 2017 年 1 月改訂 (第 7 版)
17. Duggan DE, Yeh KC, Matalia N, Ditzler CA, McMahon FG : Bioavailability of oral dexamethasone. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1975 Aug; 18(2): 205-9
18. Loew D, Schuster O, Graul EH : Dose-dependent pharmacokinetics of Dexamethasone. European Journal of Clinical Pharmacology. 1986; 30: 225-230
19. 平成 23 年度残留基準見直しに関する資料 デキサメタゾン残留性試験 (非公表)
20. JECFA : Dexamethasone. FAO Food Nutrition Paper 41/7, 1995
21. Australian Government : ADI LIST, ACCEPTABLE DAILY INTAKES FOR AGRICULTURAL AND VETERINARY CHEMICALS, Current as of 31 March 2016