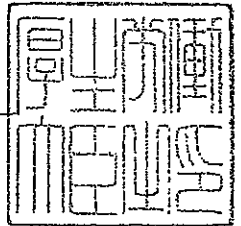


厚生労働省発食安第1206010号  
平成 1 9 年 1 2 月 6 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



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

次に掲げる農薬及び動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

シロマジン



平成20年7月16日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成19年12月6日厚生労働省発食安第1206010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項の規定に基づくシロマジンに係る食品規格（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。



(別添)

## シロマジン

1. 品目名：シロマジン (Cyromazine)

2. 用途：殺虫剤

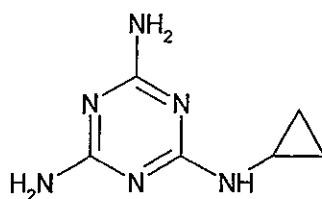
トリアジン系殺虫剤である。詳細は不明であるが、主に幼虫に対する脱皮阻害作用と前蛹および蛹に対する変態阻害作用を示すと考えられている。

3. 化学名：

*N*-cyclopropyl-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine (IUPAC)

*N*-cyclopropyl-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式 C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>

分子量 166.19

水溶解度 8g/L (pH5.3、25°C)、13g/L (pH7.1 及び pH9.0、25°C)

分配係数 log<sub>10</sub>Pow=-0.15 (pH5.4、25°C)

log<sub>10</sub>Pow=-0.061 (pH7.0、25°C)

log<sub>10</sub>Pow=-0.039 (pH9.0、25°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

(1) 農薬としての使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方法は以下のとおり。

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

8.3%シロマジン液剤

作物名	適用病害虫	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シロマジンを含む農薬の総使用回数
トマト	ハモグリバエ類	1000 倍	100～300 L/10a	収穫前日まで	3 回以内	散布	3 回以内
かぼちゃ							
とうがん							
<u>ミニトマト</u>							
なす	マメハモグリバエ			3 回以内	3 回以内		
<u>メロン</u>	トマトハモグリバエ						
セルリー	マメハモグリバエ			2 回以内	2 回以内		
<u>チンゲンサイ</u>	ハモグリバエ類						
しゅんぎく							
食用ぎく							

(2) 動物用医薬品としての使用方法

シロマジンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

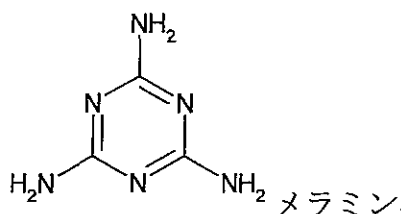
今回動物用医薬品として承認申請されたものについて、下線を付した。

対象動物及び使用方法等		使用国	休薬期間
シロマジンとして畜・鶏舎 1㎡あたり 0.5 g を噴霧		日本	なし
羊	1-1.4 mL/kg 体重を 8～10 週間毎に一度塗布 (シロマジンとして 100 mg/kg 体重/日に相当)	英国	最終投与後 3 日
	シロマジン 500 g/L 含有製剤を 500～1000 倍希釈して噴霧	豪州 ニュージーランド	最終投与後 7 日
	シロマジン 60 g/L 含有製剤を 56 mL/頭単回噴霧	豪州	最終投与後 7 日
	シロマジン 60 g/L 含有製剤を 70 mL/頭単回噴霧 (シロマジンとして 60 mg/kg 体重に相当)	ニュージーランド	最終投与後 21 日
鶏	シロマジンとして 5 ppm 添加した飼料を 4～6 週間連続給餌	米国 豪州	最終投与後 24 時間
		日本	最終投与後 2 日
採卵鶏	シロマジンとして 5 ppm 添加した飼料を 4～6 週間連続給餌	フランス 日本	なし

## 6. 対象動物における分布・代謝

### (1) 羊

雌ヒツジ1匹に<sup>14</sup>C-シロマジンゼラチンカプセルを用いて0.15 mg/kg体重/日で9日間連続経口投与し、家畜体内運命試験が実施された。シロマジンはヒツジ体内で速やかに吸収され、組織中に残存することなく速やかに主に尿中及び糞中に排泄された。ヒツジにおけるシロマジンの主な代謝経路は、脱N-シクロプロピル化によるメラミンの生成と考えられたが、同時に僅かながら脱アミノ化によるヒドロキシシロマジンの生成も考えられた。



### (2) 鶏

ニワトリ2羽に<sup>14</sup>C-シロマジンカプセルを用いて0.5 mg/kg体重/日で7日間連続経口投与し、家畜体内運命試験が実施された。投与した放射能の大部分（投与開始後1～7日で90.7～119.0% TAR（総残留放射能））は排泄物中に排泄され、組織中濃度はごくわずかであった（最大0.04 μg/g）。卵の放射能濃度は低く、卵白及び卵黄ともに定常状態の濃度は0.12～0.15 μg/gであった。また、卵に含まれる放射能の約60～70%がシロマジンであり、メラミンが約5～27%であった。

ニワトリ2羽に<sup>14</sup>C-シロマジン7.7、32.9及び84.3 ppmで7日間混餌投与し、家畜体内運命試験が実施された。最も残留濃度の高かった6日目の試料を分析した結果、卵白及び卵黄中の主要成分はシロマジンで、他にメラミンが1.0～38.3% TRR検出された。肝臓では主にシロマジンが認められ、メラミンも少量検出された。

## 7. 作物残留試験

### (1) 分析の概要

#### ① 分析対象の化合物

- ・ シロマジン

#### ② 分析法の概要

試料をメタノールで抽出し、C<sub>18</sub> ミニカラム、CBA ミニカラム、SCX ミニカラムおよびNH<sub>2</sub> ミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ（UV）で定量する。

定量限界 0.005～0.1 ppm

### (2) 作物残留試験結果

#### ① トマト

トマト（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、8.3%液剤の1,000倍

希釈液を計2回または3回散布(200L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量<sup>注)</sup>は0.181、0.165 ppmであった。

トマト(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、8.3%液剤の2,000倍希釈液を計2または3回散布(200L/10a)したところ、散布後1日の最大残留量は0.114、0.084 ppmであった。

## ②なす

なす(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、8.3%液剤の1,000倍希釈液を計2または3回散布(200L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量は0.538、0.142 ppmであった。

なす(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、8.3%液剤の1,000倍希釈液を計3回散布(300L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量は0.16、0.16 ppmであった。

なす(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、8.3%液剤の2,000倍希釈液を計2または3回散布(200L/10a)したところ、散布後1日の最大残留量は0.401、0.083 ppmであった。

なす(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、8.3%液剤の2,000倍希釈液を計3回散布(300L/10a)したところ、散布後1日の最大残留量は0.08、0.09 ppmであった。

## ③しゅんぎく

しゅんぎく(茎葉)を用いた作物残留試験(1例)において、8.3%液剤の1,000倍希釈液を計1または2回散布(150L/10a)したところ、散布後7~14日の最大残留量は5.02 ppmであった。

しゅんぎく(茎葉)を用いた作物残留試験(1例)において、8.3%液剤の1,000倍希釈液を計1または2回散布(150L/10a)したところ、散布後7~14日の最大残留量は4.38 ppmであった。

しゅんぎく(茎葉)を用いた作物残留試験(1例)において、8.3%液剤の2,000倍希釈液を計1または2回散布(150L/10a)したところ、散布後7~14日の最大残留量は3.13 ppmであった。

しゅんぎく(茎葉)を用いた作物残留試験(1例)において、8.3%液剤の2,000倍希釈液を計1または2回散布(150L/10a)したところ、散布後7~14日の最大残留量は1.82 ppmであった。

## ④セルリー

セルリー(茎葉)を用いた作物残留試験(2例)において、8.3%液剤の1,000



倍希釈液を計 3 回散布 (200, 300L/10a) したところ散布後 7 日の最大残留量は 2.68、1.62 ppm であった。

⑤ **ミニトマト**

ミニトマト (果実) を用いた作物残留試験 (2 例) において、8.3%液剤の 1,000 倍希釈液を計 2 回散布 (200, 300L/10a) したところ、散布後 1~14 日の最大残留量は 0.46、0.33 ppm であった。

⑥ **メロン**

メロン (果実) を用いた作物残留試験 (2 例) において、8.3%液剤の 1,000 倍希釈液を計 3 回散布 (250, 200L/10a) したところ、散布後 1~7 日の最大残留量は 0.142、0.007 ppm であった。

メロン (果実) を用いた作物残留試験 (1 例) において、8.3%液剤の 1,000 倍希釈液を計 3 回散布 (200L/10a) したところ、散布後 1~7 日の最大残留量は 0.04 ppm であった。

⑦ **チンゲンサイ**

チンゲンサイ (茎葉) を用いた作物残留試験 (2 例) において、8.3%液剤の 1,000 倍希釈液を計 1 または 2 回散布 (200L/10a) したところ、散布後 7~21 日の最大残留量は 0.66、1.2 ppm であった。

⑧ **かぼちゃ**

かぼちゃ (果実) を用いた作物残留試験 (2 例) において、8.3%液剤の 1,000 倍希釈液を計 3 回散布 (300L/10a) したところ、散布後 1~14 日の最大残留量は 0.3、0.34 ppm であった。

⑨ **とうがん**

とうがん (果実) を用いた作物残留試験 (2 例) において、8.3%液剤の 1,000 倍希釈液を計 3 回散布 (300L/10a) したところ、散布後 1~7 日の最大残留量は <0.05、0.05 ppm であった。

⑩ **食用ぎく**

食用ぎく (花部) を用いた作物残留試験 (2 例) において、8.3%液剤の 1,000 倍希釈液を計 2 回散布 (200L/10a) したところ、散布後 7~21 日の最大残留量は 3.4、1.5 ppm であった。

これらの試験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成績の結果の概要については、別紙 1-2 を参照。

注 1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を

最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

（参考：平成 10 年 8 月 7 日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

注 2) 適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

## 8. 乳牛における残留試験

乳牛に対して飼料中濃度としてシロマジン 0、5、25、50 ppm を含有する飼料を 28 日間にわたり摂食させ、投与開始後 14、21 及び 28 日後における筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓並びに投与開始後 0、1、7、14、21 及び 28 日後における乳中に含まれるシロマジンを測定した（定量限界：0.05 ppm、乳のみ 0.01 ppm）。

乳牛に対して飼料中濃度としてシロマジン 0、10、50、100 ppm を含有する飼料を 28 日間にわたり摂食させ、投与開始後 14 日、21 日及び 28 日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓並びに投与開始後 1、4、7、12、19 及び 26 日における乳中に含まれるシロマジンを測定した（定量限界：0.05 ppm、乳のみ 0.01 ppm）。

上記 2 試験の結果は表を参照。

上記の結果に関連して、コーデックスでは、乳牛における最大理論的飼料由来負荷（MTDB<sup>注</sup>）は 8.5ppm と評価している。

表. 組織中のシロマジンの残留 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
5 ppm	<0.05-0.12	<0.05	<0.05-0.09	<0.05-0.13	<0.01-0.03
25 ppm	<0.05-0.37	<0.05	<0.05-0.28	0.11-0.88	<0.01-0.12
50 ppm	0.11-0.59	<0.05	0.16-0.63	0.44-1.9	<0.01-0.26
10 ppm	<0.05-0.05	<0.05	<0.05	<0.05-0.09	<0.01-0.06
50 ppm	0.13-0.17	<0.05	0.12-0.18	0.42-0.66	<0.01-0.22
100 ppm	0.13-0.32	<0.05	0.16-0.27	0.30-0.80	<0.01-0.51

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

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

## 9. 産卵鶏における残留試験

各種産卵鶏における移行性試験を実施した結果、JMPR において評価可能とされた試験において、鶏卵中に含まれるシロマジンの残留量は、<0.02~0.16 ppm であつた。また、飼料中濃度として 2.5 ppm 含有するシロマジンを 28 日間にわたり投与した場合に、鶏筋肉中では<0.05~0.05 ppm、肝臓中では<0.05~0.08 ppm、脂肪中では<0.05 ppm との結果であつた。

上記の結果に関連して、コーデックスではMTDBを2.4 ppmと評価している。

## 10. 動物用医薬品の対象動物における残留試験

### (1) 分析の概要

#### ①分析対象の化合物

- ・ シロマジン
- ・ メラミン

#### ②分析法の概要

高速液体クロマトグラフ法により、対象動物各組織における残留性が検証されている。

### (2) 組織における残留

- ① シロマジンとして牛舎1m<sup>2</sup>あたり0.5gを2週間に1度、5回噴霧した。最終投与後1、7及び14日のウシの筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるシロマジン濃度を以下に示す。

シロマジンとして牛舎1m<sup>2</sup>あたり0.5gを2週間に1度、5回噴霧した時の食用組織中のシロマジン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
1	<0.025	<0.025, 0.033	<0.025	<0.025, 0.037
7	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
14	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025

数値は、分析値を示す。

検出限界：0.025 ppm

- ② シロマジンとして豚舎1m<sup>2</sup>あたり0.5gを2週間に1度、7回噴霧した。最終投与後1、7及び14日のブタの筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるシロマジン濃度を以下に示す。

シロマジンとして豚舎1m<sup>2</sup>あたり0.5gを2週間に1度、7回噴霧した時の食用組織中のシロマジン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
1	<0.025	<0.025	<0.025	0.29(2)
7	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025, 0.025
14	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025

数値は、分析値で示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.025 ppm

- ③ ヒツジ(サフォーク種)にシロマジンとして 100 mg/kg 体重を単回塗布した。最終投与後 3 及び 7 日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるシロマジン濃度を以下に示す。

シロマジンとして、100 mg/kg 体重を単回塗布した時の食用組織中のシロマジン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
3	0.03±0.02	0.26±0.06	0.04±0.02	0.06±0.01
7	0.04±0.02	0.16±0.07	<0.01, 0.01(2), 0.04	0.06±0.02

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.01 ppm

- ④ 鶏にシロマジンとして 5 ppm 添加した飼料を 28 日間連続して給餌した。最終投与後 2 時間、1 及び 3 日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、卵黄及び卵白におけるシロマジン濃度を表 1 に示す。

鶏にシロマジンとして 5 ppm 添加した飼料を 28 日間連続して給餌した。最終投与後 2 時間、1 及び 2 日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、卵黄及び卵白におけるシロマジン濃度を表 2 に示す。

(表 1) シロマジンとして 5 ppm 添加した飼料を 28 日間連続して給餌した時の食用組織中のシロマジン濃度 (ppm)

試験日 (投与後)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	卵黄	卵白
2 時間	0.05±0.02	<0.02, 0.03	0.06±0.03	0.08±0.03	0.07±0.01	0.07±0.02
1 日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.05±0.01	0.04±0.01
3 日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02(2), 0.02	<0.02

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界；0.02ppm

(表 2) シロマジンとして 5 ppm 添加した飼料を 28 日間連続して給餌した時の食用組織中のシロマジン濃度 (ppm)

試験日 (投与後)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	卵黄	卵白
2 時間	0.05±0.01	<0.02(5), 0.03	0.07±0.01	0.09±0.01	0.07±0.02	0.04±0.01
1 日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.05±0.01	<0.02
2 日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.03(3)	<0.02

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界；0.02ppm

これらの試験結果の詳細については、別紙 1-3 を参照

## 1 1. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 17 年 3 月 31 日付け厚生労働省発食安第 0331002 号及び平成 17 年 12 月 2 日付け厚生労働省発食安第 1202002 号並びに同法第 24 条第 2 項の規定に基づき、平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718010 号により食品安全委員会あて意見を求めたシロマジンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：1.81 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

（動物種）	ラット
（投与方法）	混餌投与
（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：0.018 mg/kg 体重/day

## 1 2. 諸外国における状況

2006年に JMPR における毒性評価が行われ、ADI が設定されている。国際基準はセロリ、きゅうり等に設定されている。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてブロッコリー、ねぎ等に、カナダにおいてセロリ、ほうれんそう等に、オーストラリアにおいて畜産物に、ニュージーランドにおいて畜産物に基準値が設定されている。

## 1 3. 基準値案

### （1）残留の規制対象

シロマジン本体

対象動物による残留試験において、シロマジン及びメラミンの分析が行われているが、メラミンについては、検出限界未満でありシロマジンと比較して十分に低い残留であること、前回の基準設定の際にシロマジン本体のみとしたことから、メラミンを畜産物の規制対象として含めないこととした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてシロマジンを設定している。

### （2）基準値案

別紙 2 のとおりである。

別紙 2 中で「基準値現行」の欄において 0.02ppm の基準値を設定している農産物は、本来、食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づき、「人の健康を損なうおそれのない量として厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定める量」（一律基準）で

ある 0.01ppm で規制するところ、分析法の状況を考慮し、0.01ppm までの分析が困難と考えられたことから 0.02ppm の残留基準を設定したものである。今回、本剤については 0.01ppm までの分析が可能となったことから、0.02ppm の基準を削除し、一律基準 (0.01ppm) で規制することとした。

### (3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のシロマジンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(推定1日摂取量(EDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

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

	EDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
国民平均	24.1
幼小児 (1~6歳)	38.9
妊婦	16.5
高齢者 (65歳以上)	27.5

注) 作物残留試験成績等がある食品については EDI 試算、それ以外の食品については TMDI 試算を行った。

(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。

## シロマジン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
トマト (果実)	2	8.3%液剤	1000倍散布 200L/10a	2又は 3回	1, 7日	圃場A:0.181 圃場B:0.165 (3回、7日)
トマト (果実)	2	8.3%液剤	2000倍散布 200L/10a	2又は 3回	1日	圃場A:0.114 圃場B:0.084
なす (果実)	2	8.3%液剤	1000倍散布 200L/10a	2又は 3回	1, 7日	圃場A:0.538 (2回、1日) 圃場B:0.142 (2回、1日)
なす (果実)	2	8.3%液剤	1000倍散布 300L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:0.16 圃場B:0.16
なす (果実)	2	8.3%液剤	2000倍散布 200L/10a	2又は 3回	1日	圃場A:0.401 圃場B:0.083 (2回、1日)
なす (果実)	2	8.3%液剤	2000倍散布 300L/10a	3回	1日	圃場A:0.08 圃場B:0.09
しゅんぎく (茎葉)	1	8.3%液剤	1000倍散布 150L/10a	1又は 2回	7, 14日	圃場A:5.02 (1回、7日)
しゅんぎく (茎葉)	1	8.3%液剤	1000倍散布 150L/10a	1又は 2回	7, 14日	圃場A:4.38
しゅんぎく (茎葉)	1	8.3%液剤	2000倍散布 150L/10a	1又は 2回	7, 14日	圃場A:3.13
しゅんぎく (茎葉)	1	8.3%液剤	2000倍散布 150L/10a	1又は 2回	7, 14日	圃場A:1.82 (1回、7日)
セロリ (茎葉)	2	8.3%液剤	1000倍散布 200, 300L/10a	3回	7日	圃場A:2.68 圃場B:1.62
ミニトマト (果実)	2	8.3%液剤	1000倍散布 200, 300L/10a	2回	1, 3, 14日	圃場A:0.46 圃場B:0.33
メロン (果実)	2	8.3%液剤	1000倍散布 250, 200L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:0.142 圃場B:0.007
メロン (果実)	1	8.3%液剤	1000倍散布 200L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:0.04 (3回、7日)
チンゲンサイ (茎葉)	1	8.3%液剤	1000倍散布 200L/10a	1又は 2回	7, 14, 21日	圃場A:0.66 (1回、7日)
チンゲンサイ (茎葉)	1	8.3%液剤	1000倍散布 200L/10a	1又は 2回	7, 14, 21日	圃場A:1.20
かぼちゃ (果実)	2	8.3%液剤	1000倍散布 300L/10a	3回	1, 7, 14日	圃場A:0.3 (3回、7日) 圃場B:0.34 (3回、14日)
とうがん (果実)	2	8.3%液剤	1000倍散布 300L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:<0.05 圃場B:<0.05
食用ぎく (花部)	2	8.3%液剤	2000倍散布 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:3.4 圃場B:1.5

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。

なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書「シロマジン」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

シロマジン海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃 場数	試験条件				最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
乾燥豆 (種子)	5	75%顆粒水和剤	0.1251b ai/A 散布	6回	7日	圃場A:1.07 圃場B:1.8 圃場C:0.97 圃場D:<0.5 圃場E:0.84
えんどう (全体)	1	75%顆粒水和剤	0.6kg ai/ha 散布	1回	7日	圃場A:0.75
えんどう (種子)	1	75%顆粒水和剤	0.6kg ai/ha 散布	1回	14日	圃場A:0.18
えんどう (さや)	1	75%顆粒水和剤	0.6kg ai/ha 散布	1回	14日	圃場A:0.71
ばれいしょ (根茎)	11	75%顆粒水和剤	0.1251b ai/A 散布	6回	7日	圃場A:0.08 圃場B:0.15 圃場C:<0.05 圃場D:0.16 圃場E:0.18 圃場F:0.22 圃場G:0.2 圃場H:0.25 圃場I:0.44 圃場J:0.16 圃場K:0.18
ばれいしょ (根茎)	11	75%顆粒水和剤	0.251b ai/A 散布	3回	7日	圃場A:0.06 圃場B:<0.05 圃場C:0.16 圃場D:0.12 圃場E:0.4 圃場F:0.14 圃場G:0.14 圃場H:0.22 圃場I:0.28 圃場J:0.2 圃場K:<0.05
ばれいしょ (根茎)	1	75%顆粒水和剤	150g ai/ha 散布	5回	35日	圃場A:0.18
ばれいしょ (根茎)	1	75%顆粒水和剤	300g ai/ha 散布	5回	34日	圃場A:0.56
キャベツ (外葉あり) (葉)	6	75%顆粒水和剤	0.142kg ai/ha 散布	6回	7日	圃場A:6.1 圃場B:0.28 圃場C:0.10 圃場D:0.06 圃場E:0.24 圃場F:0.50
ブロッコリー (花穂)	6	75%顆粒水和剤	0.142kg ai/ha 散布	6回	7日	圃場A:0.21 圃場B:0.26 圃場C:<0.05 圃場D:0.09 圃場E:0.51 圃場F:0.05
アーティチョーク (花穂)	2	75%顆粒水和剤	300g ai/ha 散布	3回	7日	圃場A:1.27 圃場B:0.85
アーティチョーク (花穂)	1	75%顆粒水和剤	300g ai/ha 散布	3回	7日	圃場A:1.12



農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
たまねぎ (鱗茎)	8	75%顆粒水和剤	5g ai/100 g 種子処理	1回	98日	圃場A:<0.05 (1回、98日)
					104日	圃場B:<0.05 (1回、104日)
					165日	圃場C:<0.05 (1回、165日)
					207日	圃場D:<0.05 (1回、207日)
					157日	圃場E:0.06 (1回、157日)
					138日	圃場F:<0.05 (1回、138日)
					147日	圃場G:<0.05 (1回、147日)
					146日	圃場H:<0.05 (1回、146日)
たまねぎ (鱗茎)	6	75%顆粒水和剤	0.1251b ai/A 散布	6回	7日	圃場A:<0.05 圃場B:<0.05 圃場C:<0.05 圃場D:<0.05 圃場E:0.07 圃場F:0.07
ねぎ (茎葉)	2	75%顆粒水和剤	0.1251b ai/A 散布	6回	7日	圃場A:0.75 圃場B:0.78
サマースカッシュ (果実)	3	75%顆粒水和剤	0.1251b ai/A 散布	6回	0日	圃場A:0.22 圃場B:0.1 圃場C:0.06
ほうれんそう (茎葉)	8	75%顆粒水和剤	0.14kg ai/ha 散布	5回	7, 14, 21日	圃場A:1.1
					7, 14日	圃場B:1.8
					7, 14, 21日	圃場C:0.40
					7, 14, 22日	圃場D:2.3 圃場E:6.1 圃場F:4.2 圃場G:5.4 圃場H:1.2
マンゴー (果実)	6	75%顆粒水和剤	0.093-0.098kg ai/ha 散布	5回	0, 7, 14, 21, 28日	圃場A:0.10 (5回、14日)
					0, 7, 17, 21日	圃場B:0.25
					0, 7, 14, 21, 28日	圃場C:0.14 圃場D:0.11 (5回、14日) 圃場E:0.14 圃場F:0.06 (5回、7日)
たまねぎ (鱗茎)	3	75%顆粒水和剤	0.13-0.15kg ai/ha 散布	6回	6日	圃場A:<0.05 圃場B:<0.05 圃場C:<0.05
ねぎ (茎葉)	2	75%顆粒水和剤	0.14-17, 0.14 kg ai/ha 散布	6回	8日	圃場A:0.30 (6回、8日) (#) 圃場B:0.26 (6回、8日)
きゅうり (果実)	14	75%顆粒水和剤	0.30-0.34kg ai/ha 散布	3回	3, 7日	圃場A:0.50
					3, 7, 14日	圃場B:0.46
					3, 7日	圃場C:0.30
					3, 7, 14日	圃場D:0.52 圃場E:0.52 圃場F:0.32 (3回、7日)
					3日	圃場G:1.30 圃場H:0.88 圃場I:0.74 圃場J:0.33
					3, 7, 14日	圃場K:0.62 圃場L:0.79 圃場M:0.40 圃場N:0.43
きゅうり (果実)	3	75%顆粒水和剤	0.14kg ai/ha 散布	8回	0, 6, 14, 21日	圃場A:0.56 (8回、0日) (#) 圃場B:0.20 (8回、0日) (#)
					0, 7, 14, 21日	圃場C:0.16 (8回、0日) (#)
きゅうり (果実)	3	75%顆粒水和剤	0.14kg ai/ha 散布	6回	0, 7, 14日	圃場A:0.16 圃場B:0.22

農作物	試験圃 場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
サマースカッシュ (果実)	8	75%顆粒水和剤	0.3-0.35kg/ha 散布	3回	3, 7, 10日 3, 7, 9日 3, 7日	圃場A:0.27 圃場B:0.27 圃場C:0.18 圃場D:0.16 圃場E:0.11 圃場F:0.21 圃場G:0.15 圃場H:0.14
サマースカッシュ (果実)	7	75%顆粒水和剤	0.14kg ai/ha 散布	6-8回	0, 7, 14, 21日 0, 7, 14日 0, 7, 14, 21日 0, 7, 14日	圃場A:1.0 (8回、0日) (#) 圃場B:0.11 圃場C:0.07 圃場D:0.11 (8回、0日) (#) 圃場E:0.07 (8回、0日) (#) 圃場F:0.18 (8回、0日) (#) 圃場G:0.22
メロン (果実)	14	75%顆粒水和剤	0.28-0.33kg ai/ha 散布	3回	7日 7, 10, 14日 7, 9, 14日 7, 10, 13日 7日 7, 14日 7, 14, 21日 7, 13日	圃場A:0.08 圃場B:0.06 圃場C:0.25 (3回、10日) 圃場D:0.09 (3回、14日) 圃場E:0.18 (3回、14日) 圃場F:0.09 圃場G:0.12 (3回、14日) 圃場H:0.09 (3回、10日) 圃場I:0.13 圃場J:0.06 圃場K:0.16 (3回、14日) 圃場L:<0.05 圃場M:0.07 圃場N:0.11
メロン (果実)	7	75%顆粒水和剤	0.14kg/ha 散布	8回	0, 7, 14, 21日 0, 7, 14日	圃場A:0.09 (8回、0日) (#) 圃場B:0.08 (8回、0日) (#) 圃場C:0.45 (8回、0日) (#) 圃場D:0.11 (8回、0日) (#) 圃場E:0.11 (8回、0日) (#) 圃場F:0.13 (8回、0日) (#) 圃場G:<0.05 (8回、0日) (#)
すいか (果実)	1	75%顆粒水和剤	0.14 kg ai/ha 散布	8回	0日	圃場A:0.13 (8回、0日) (#)
トマト (果実)	18	75%顆粒水和剤	0.30-0.34kg ai/ha 散布	4回	3日 3, 7, 10, 14日 3, 7日 3, 7, 14日 3日 3, 7, 14日 3, 7, 10, 14日 3, 7, 14日 3日	圃場A:0.11 圃場B:0.21 圃場C:0.11 圃場D:0.05 圃場E:0.11 (4回、7日) 圃場F:0.34 (4回、7日) 圃場G:0.58 圃場H:0.13 圃場I:0.16 圃場J:0.42 圃場K:0.23 圃場L:0.09 圃場M:0.13 圃場N:0.29 (4回、10日) 圃場O:0.22 (4回、7日) 圃場P:0.15 圃場Q:0.14 圃場R:0.18

農作物	試験圃 場数	試験条件			最大残留量 (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		
トマト (果実)	13	75%顆粒水和剤	0.14kg ai/ha 散布	6回	0, 7, 14日	圃場A:0.11
					0, 6, 14日	圃場B:0.26
					0, 7, 14日	圃場C:0.12
					0, 7, 14日	圃場D:0.22
					0, 7, 14日	圃場E:0.21
					0, 7, 14日	圃場F:0.30
					0, 7, 14日	圃場G:0.10
					0, 7, 14日	圃場H:0.09
					0, 7, 15日	圃場I:0.28
					0, 7, 14日	圃場J:0.14
なす (果実)	4	75%顆粒水和剤	0.30-0.36kg ai/ha 散布	3回	3, 7, 10, 15日	圃場A:0.23
					3日	圃場B:0.26
					3, 7, 14日	圃場C:0.14
					3日	圃場D:0.05
マッシュルーム	7	75%顆粒水和剤	0.4g ai/m <sup>2</sup> 土壌散布	1回	23, 30, 37, 44, 50, 57日	圃場A:2.2 (1回、23日)
					21, 29日	圃場B:2.8 (1回、29日)
					20, 28日	圃場C:4.2 (1回、20日)
					25, 33, 43日	圃場D:0.71 (1回、25日)
					21, 28日	圃場E:0.37 (1回、28日)
結球レタス (葉球)	7	75%顆粒水和剤	0.3-0.32kg/ha 散布	3回	14, 22日	圃場A:1.7
					14, 21日	圃場B:0.34
					13, 20日	圃場C:<0.03
					14, 21日	圃場D:3.0
コスレタス (全体)	31	75%顆粒水和剤	0.28-0.38kg ai/ha 散布	3回	7日	圃場E:2.9
					10, 14日	圃場F:0.45
					7日	圃場G:1.5 (3回、10日)
					9, 14日	圃場H:2.8
					7日	圃場I:5.2
					7, 15, 22日	圃場J:6.2
					10, 14日	圃場K:2.4 (3回、14日)
					7日	圃場L:6.5 (3回、14日)
					10, 14日	圃場M:0.55 (3回、21日)
					7日	圃場N:5.8 (3回、14日)
					10, 14日	圃場O:4.7
					7, 14日	圃場P:14 (3回、14日)
					14, 21, 28日	圃場Q:0.13 (3回、14日)
					7, 14日	圃場R:18 (3回、10日)
					14, 21, 28日	圃場S:11
					7, 10, 14日	圃場T:1.5
					10, 14日	圃場U:0.22 (3回、10日)
					7日	圃場V:0.28
					10, 14日	圃場W:0.19 (3回、10日)
					7日	圃場X:7.9 (3回、10日)
7, 14日	圃場Y:15					
7日	圃場Z:3.3					
7, 10, 14日	圃場a:0.24					
	圃場b:0.27					
	圃場c:5.8					
	圃場d:1.8					
	圃場e:0.34					

農作物	試験圃 場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
リーフレタス (全体)	9	75%顆粒水和剤	0.14kg ai/ha 散布	5回	<u>7, 14, 22日</u>  <u>7, 14, 21日</u>	圃場A:2.0 圃場B:3.9 圃場C:1.6 圃場D:5.2 圃場E:2.8 圃場F:1.5 (3回、10日) 圃場G:0.58 圃場H:4.4 圃場I:2.8
マスタード (葉)	5	75%顆粒水和剤	0.142kg/ha 散布	6回	<u>7日</u>  <u>7, 9日</u>	圃場A:6.5 (6回、7日) (#) 圃場B:1.6 (6回、7日) (#) 圃場C:2.7 (6回、7日) (#) 圃場D:7.4 (6回、7日) (#) 圃場E:1.1 (6回、7日) (#)
未成熟ライマ豆	9	75%顆粒水和剤	0.14kg/ha 散布	8回  6回	<u>7日</u>  8日 <u>7日</u>	圃場A:0.38 (8回、7日) (#) 圃場B:0.56 (8回、7日) (#) 圃場C:0.23 (8回、7日) (#) 圃場D:0.19 圃場E:0.17 圃場F:0.32 圃場G:0.11 圃場H:0.05 圃場I:0.23
乾燥豆	9	75%顆粒水和剤	0.14kg/ha 散布	6回	<u>7日</u>  8日 <u>7日</u>  6日 8日	圃場A:1.1 圃場B:1.8 圃場C:0.68 (6回、8日) 圃場D:1.1 (6回、8日) 圃場E:0.97 圃場F:0.23 圃場G:0.84 圃場H:1.0 (6回、6日) 圃場I:1.2 (6回、8日)
ばれいしょ (根茎)	4	75%顆粒水和剤	<u>0.18kg ai/ha 散布</u> 0.28-0.37kg ai/ha 散布	5回	<u>21日</u>  <u>21, 28, 35日</u> <u>21, 35日</u>	圃場A:0.11 圃場B:0.06 圃場C:0.05 (3回、35日) 圃場D:0.12 (3回、35日)
アーティチョーク	4	75%顆粒水和剤	0.25-0.32kg ai/ha 散布	3回	8日 <u>7日</u> <u>7, 14日</u>	圃場A:0.95 (6回、8日) 圃場B:1.3 圃場C:0.85 圃場D:1.1
セロリ (茎)	5	75%顆粒水和剤	0.30-0.33kg ai/ha 散布	4回	<u>14, 21日</u> <u>14, 20日</u> <u>14, 21日</u> <u>14日</u>	圃場A:0.57 (4回、21日) 圃場B:1.6 圃場C:0.27 圃場D:1.8 圃場E:2.3
セロリ (全体)	6	75%顆粒水和剤	0.30-0.33kg ai/ha 散布	4回	<u>14日</u>	圃場A:0.60 圃場B:0.27 圃場C:0.68 圃場D:0.58 圃場E:0.36 圃場F:0.27

(#) これらの作物残留試験は、作物残留試験が実施された国の使用方法の範囲内で試験が行われていない。  
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。

## 対象動物におけるシロマジンの残留試験

## 1 ウシにおける試験

シロマジンとして牛舎1㎡あたり0.5gを2週間に1度、5回噴霧した。最終投与後1、7及び14日のウシの筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるシロマジン濃度を以下に示す。

シロマジンとして牛舎1㎡あたり0.5gを2週間に1度、5回噴霧した時の食用組織中のシロマジン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
1	<0.025	<0.025, 0.033	<0.025	<0.025, 0.037
7	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
14	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025

数値は、分析値を示す。  
検出限界：0.025 ppm

## 2 ブタにおける試験

シロマジンとして豚舎1㎡あたり0.5gを2週間に1度、7回噴霧した。最終投与後1、7及び14日のブタの筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるシロマジン濃度を以下に示す。

シロマジンとして豚舎1㎡あたり0.5gを2週間に1度、7回噴霧した時の食用組織中のシロマジン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
1	<0.025	<0.025	<0.025	0.29(2)
7	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025, 0.025
14	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025

数値は、分析値で示し、括弧内は検体数を示す。  
検出限界：0.025 ppm

## 3 ヒツジにおける試験

## (1) 100 mg/kg 体重を単回塗布

ヒツジ(メリノ種及びサフォーク種)にシロマジンとして100 mg/kg 体重を単回塗布した。最終投与後7日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓におけるシロマジン濃度を表1に示す。

ヒツジ(ロマーニ種)にシロマジンとして100 mg/kg 体重を単回塗布した。最終投与後14、28、42及び56日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるシロマジン濃度を表2に示す。

ヒツジ(サフォーク種)にシロマジンとして100 mg/kg 体重を単回塗布した。最終投与後3、7、14及び21日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるシロマジン濃度を表3に示す。

(表1) シロマジンとして100mg/kg 体重を単回塗布し、7日後の食用組織中のシロマジン濃度 (ppm)

羊種	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
メリノ種	0.07±0.02	0.11±0.04	0.06±0.04	0.15±0.09
サフォーク種	0.04±0.02	0.16±0.07	0.02±0.02	0.06±0.02

数値は、平均値±標準偏差で示す。

検出限界：0.01 ppm

(表2) シロマジンとして100 mg/kg 体重を単回塗布した時の食用組織中のシロマジン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
14	0.03±0.01	0.51±0.25	<0.01 (3), 0.02	<0.01, 0.04, 0.08, 0.15
28	0.01±0.01	0.12±0.05	<0.01	<0.01, 0.02 (2), 0.03
42	0.03±0.02	0.04±0.02	-	0.02±0.01
56	<0.01, 0.01, 0.02, 0.05,	0.04±0.02	-	<0.01

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

-は分析を実施せず

検出限界：0.01 ppm

(表3) シロマジンとして、100 mg/kg 体重を単回塗布した時の食用組織中のシロマジン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
3	0.03±0.02	0.26±0.06	0.04±0.02	0.06±0.01
7	0.04±0.02	0.16±0.07	<0.01, 0.01 (2), 0.04	0.06±0.02
14	<0.01 (2), 0.01, 0.02	0.25±0.23	<0.01, 0.01, 0.02, 0.04	0.05±0.02
21	0.03±0.01	0.10±0.11	0.03±0.02	0.06±0.04

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.01 ppm

(2) シロマジン 60 g/L 含有製剤を 56 mL/頭及び 112 mL/頭を単回噴霧

ヒツジにシロマジン 60 g/L 含有製剤を 56 mL/頭 (常用量) 及び 112 mL/頭 (2倍量) を単回噴霧した。最終投与後 7 日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるシロマジン及び代謝物のメラミン濃度を以下に示す

シロマジンとして、常用量及び2倍量を単回噴霧した時の7日後の食用組織中のシロマジン及びメラミン濃度 (ppm)

投与量	筋肉		脂肪		肝臓		腎臓	
	シロマジン	メラミン	シロマジン	メラミン	シロマジン	メラミン	シロマジン	メラミン
常用量	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
2倍量	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

数値は、分析値を示す。

検出限界：0.05 ppm

#### 4 鶏における試験

##### (1) シロマジンとして飼料中に5 ppm 添加

鶏にシロマジンとして5 ppm 添加した飼料を28日間連続して給餌した。最終投与後2時間、1及び3日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、卵黄及び卵白におけるシロマジン濃度を表1に示す。

鶏にシロマジンとして5 ppm 添加した飼料を28日間連続して給餌した。最終投与後2時間、1、2及び3日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、卵黄及び卵白におけるシロマジン濃度を表2に示す。

鶏にシロマジンとして5 ppm 添加した飼料を7日間連続して給餌した。最終投与後0、2、4、8、24及び48時間の筋肉及び肝臓におけるシロマジン濃度を表3に示す。

鶏にシロマジンとして5 ppm 添加した飼料を14日、28日、42日及び56日間連続して給餌した。各投与期間終了時及び最終投与後1、3及び7日後の筋肉、脂肪及び肝臓におけるシロマジン及びメラミン濃度を表4に示す。

(表1) シロマジンとして5 ppm 添加した飼料を28日間連続して給餌した時の食用組織中のシロマジン濃度 (ppm)

試験日 (投与後)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	卵黄	卵白
2時間	0.05±0.02	<0.02, 0.03	0.06±0.03	0.08±0.03	0.07±0.01	0.07±0.02
1日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.05±0.01	0.04±0.01
3日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02(2), 0.02	<0.02

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界；0.02 ppm

(表2) シロマジンとして5 ppm 添加した飼料を28日間連続して給餌した時の食用組織中のシロマジン濃度 (ppm)

試験日 (投与後)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	卵黄	卵白
2時間	0.05±0.01	<0.02(5), 0.03	0.07±0.01	0.09±0.01	0.07±0.02	0.04±0.01
1日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.05±0.01	<0.02
2日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.03(3)	<0.02
3日	—	—	—	—	<0.02(2), 0.03	—

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

—は分析を実施せず

検出限界；0.02 ppm

(表3) シロマジンとして5 ppm 添加した飼料を7日間連続して給餌した時の食用組織中のシロマジン濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	筋肉	肝臓
0	<0.02, 0.03	0.12±0.01
2	0.04±0.01	0.12±0.01
4	0.04±0.01	0.12±0.02
8	<0.02	0.09±0.03
24	<0.02	<0.05, 0.05
48	<0.02	<0.05

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示す。

検出限界：筋肉0.02 ppm、肝臓0.05 ppm

(表4) シロマジンとして、5 mg/kg を 14、28、42 及び 56 日間連続して飼料添加した時の食用組織中のシロマジン及びメラミン濃度 (ppm)

試験日	シロマジン			メラミン		
	筋肉	脂肪	肝臓	筋肉	脂肪	肝臓
投与 14 日目	<0.05, 0.05, 0.07	<0.05	0.09±0.01	<0.05	<0.05	<0.05
投与 28 日目	0.06±0.01	<0.05	0.08±0.02	<0.05	<0.05	<0.05
投与 42 日目	<0.05, 0.08	<0.05	0.10±0.03	<0.05	<0.05	<0.05
投与 56 日目	<0.05, 0.08	<0.05	0.09±0.02	<0.05	<0.05	<0.05
投与後 1 日	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
投与後 3 日	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
投与後 7 日	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示す。

検出限界：0.05 ppm



農薬及び動物用医薬品名

シロマジン

農産物名	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 ppm	
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
米		0.05			0.05 EU		
小麦		0.05			0.05 EU		
大麦		0.05			0.05 EU		
ライ麦		0.05			0.05 EU		
とうもろこし		0.3			0.05 EU		
そば		0.05			0.05 EU		
その他の穀類		0.05			0.05 EU		
大豆		0.05			0.05 EU	【0.23-1.8(n=9)】	
小豆類	3	1		3	アメリカ		
えんどう		1			0.05 EU		
そら豆	3	0.05		3	アメリカ		
らつかせい		0.05			0.05 EU		
その他の豆類	3	1		3	アメリカ		
ばれいしよ	0.8	0.5			0.8 アメリカ	【<0.05-0.44(n=22)】	
さといも類(やつがしらを含む)		0.05			0.05 EU		
かんしよ		0.05			0.05 EU		
やまいも(長いもをいう)		0.05			0.05 EU		
こんにゃくいも		0.05			0.05 EU		
その他のいも類		0.05			0.05 EU		
てんさい		0.05			0.05 EU		
さとうきび		0.02					
だいこん類の根		0.3			0.05 EU	【米国のレタスを参照】	
だいこん類の葉		0.3			0.05 EU		
かぶ類の根		0.05			0.05 EU		
かぶ類の葉		5			10.0 アメリカ		
西洋わさび		0.05			0.05 EU		
クレソン	7.0	10			7.0 アメリカ		
はくさい		3			10.0 アメリカ		
キャベツ	10	5			10.0 アメリカ		
芽キャベツ	10	5			10.0 アメリカ		
ケール	10	5			10.0 アメリカ		
こまつな	10	5			10.0 アメリカ		
きょうな	10	5			10.0 アメリカ		
チンゲンサイ	3	5	申		10.0 アメリカ		
カリフラワー	10	5			10.0 アメリカ		
ブロッコリー	1	0.5		1	1.0 アメリカ		
その他のあぶらな科野菜	10	10			10.0 アメリカ		
ごぼう		0.05			0.05 EU		【0.85-1.3(n=4)】
サルシフィー		0.05			0.05 EU		
アーティチョーク	3	0.5		3	2 EU		
チコリ	7.0	4			7.0 アメリカ		
エンダイブ	7	7			7.0 アメリカ		
しゅんぎく	10	10	○		7.0 アメリカ		
レタス	4	5		4	15.0 EU		
その他のきく科野菜	7	7	○		7.0 アメリカ		
たまねぎ	0.1	2		0.1	0.2 アメリカ		
ねぎ	3	2		3	3 アメリカ		
にんにく		0.1			0.2 アメリカ	【<0.05-0.07(n=17)】	
にら		0.02			0.05 EU		
アスパラガス		3			0.05 EU		
わけぎ		2			0.05 EU		
その他のゆり科野菜		2			0.2 アメリカ		
にんじん		1			1 EU		【米国のレタスを参照】 2.68, 1.62 【0.27-2.3(n=11)】
パースニップ		0.05			0.05 EU		
パセリ	7.0	5			7.0 アメリカ		
セロリ	5	5	○	4	15 EU		
みつば		0.05			15 EU		
その他のせり科野菜	7.0	4			7.0 アメリカ	【米国のレタスを参照】	
トマト	1	0.5	○・申	1	1 EU		
ピーマン	1	1		1	3.0 カナダ		

農産物名	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 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
なす その他のなす科野菜	1 1	2 1	○	1 1	1 3.0 EU カナダ	0.538, 0.142, 0.16, 0.16, 0.401(#), 0.083(#), 0.08(#), 0.09(#)
きゅうり	2	0.1		2	1.0 アメリカ	【0.16-1.3(n=20)】 0.3, 0.34
かぼちや	2	1	○	2	1.0 アメリカ	【0.07-1.0(#)(n=15)】 【米国のきゅうり、かぼ ちや、メロン類を参照】
しろり	1	1			1.0 アメリカ	【米国のきゅうり、かぼ ちや、メロン類を参照】
すいか	1	1			1.0 アメリカ	0.142, 0.007, 0.04
メロン類果実	0.5	0.2	申	0.5	1.0 アメリカ	【<0.05-0.45(#)(n=21)】
まくわうり	0.5	1		0.5	1.0 アメリカ	<0.05, <0.05(とうがん)
その他のうり科野菜	1	1	○		1.0 アメリカ	【米国のきゅうり、かぼ ちや、メロン類を参照】
ほうれんそう	7	7			7.0 アメリカ	【0.40-6.1(n=8)】
たけのこ		0.02				
オクラ	1	0.05		1	1 EU	
しょうが		0.05			0.05 EU	
未成熟えんどう		0.05			5 EU	
未成熟いんげん		0.05			5 EU	
えだまめ		0.05			5 EU	
マッシュルーム	7	5		7	8.0 カナダ	【0.37-4.2(n=7)】
しいたけ	1	5		1	5 EU	
その他のきのこ類	1	5		1	5 EU	
その他の野菜	1	4		1	7.0 アメリカ	【<0.05-0.58(#)(n=9) (未成熟ライマ豆)】
みかん		0.05			0.05 EU	
なつみかんの果実全体		0.05			0.05 EU	
レモン		0.05			0.05 EU	
オレンジ		0.05			0.05 EU	
グレープフルーツ		0.05			0.05 EU	
ライム		0.05			0.05 EU	
その他のかんきつ類果実		0.05			0.05 EU	
りんご		0.05			0.05 EU	
日本なし		0.05			0.05 EU	
西洋なし		0.05			0.05 EU	
マルメロ		0.05			0.05 EU	
びわ		0.05			0.05 EU	
もも		0.05			0.05 EU	
ネクタリン		0.05			0.05 EU	
あんず		0.05			0.05 EU	
すもも		0.05			0.05 EU	
うめ		0.05			0.05 EU	
おうとう		0.05			0.05 EU	
いちご		0.5			0.05 EU	
ラズベリー		0.05			0.05 EU	
ブラックベリー		0.05			0.05 EU	
ブルーベリー		0.05			0.05 EU	
クランベリー		0.05			0.05 EU	
ハuckleベリー		0.05			0.05 EU	
その他のベリー類果実		0.05			0.05 EU	
ぶどう		0.02			0.05 EU	
かき		0.05			0.05 EU	
バナナ		0.05			0.05 EU	
キウイ		0.05			0.05 EU	
パパイヤ		0.05			0.05 EU	
アボカド		0.05			0.05 EU	
パイナップル		0.05			0.05 EU	
グアバ		0.05			0.05 EU	
マンゴー	0.5	0.3		0.5	0.3 アメリカ	【0.06-0.25(n=6)】
パッションフルーツ		0.05			0.05 EU	
なつめやし		0.05			0.05 EU	
その他の果実	1	0.02		1	0.05 EU	
ひまわりの種子		0.05			0.05 EU	
ごまの種子		0.05			0.05 EU	
べにばなの種子		0.05			0.05 EU	
綿実		0.08			0.05 EU	
なたね		0.05			0.05 EU	

農産物名	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 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のオイルシード		0.05			0.05 EU	
ざんなん		0.05			0.05 EU	
くり		0.05			0.05 EU	
ペカン		0.05			0.05 EU	
アーモンド		0.05			0.05 EU	
くるみ		0.05			0.05 EU	
その他のナッツ類		0.05			0.05 EU	
茶		0.05			0.05 EU	
コーヒー豆		0.02				
カカオ豆		0.02				
ホップ		0.05			0.05 EU	
その他のスパイス	7.0	4		7.0	アメリカ	【米国のレタスを参照】
その他のハーブ	10	10	10	15	EU	【1.1(#)-7.4(#)(n=5)】
牛の筋肉	0.3	0.05		0.3	0.05 アメリカ	<0.025,0.033 (休薬期間1日) <0.025 (休薬期間1日) 0.26±0.06 (休薬期間3日)
豚の筋肉	0.3	0.05		0.3	0.05 アメリカ	
羊の筋肉	0.3	0.05		0.3	0.2 オーストラリア	
その他の陸棲哺乳類に属する動物(羊を除く)の筋肉	0.3	0.1		0.3	0.05 アメリカ	
牛の脂肪	0.05	0.05			0.05 アメリカ	
豚の脂肪	0.05	0.05			0.05 アメリカ	
羊の脂肪	0.4	0.2			0.05 アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物(羊を除く)の脂肪	0.4	0.05			0.05 アメリカ	
牛の肝臓	0.3	0.05		0.3	0.05 アメリカ	
豚の肝臓	0.3	0.05		0.3	0.05 アメリカ	
羊の肝臓	0.3	0.2		0.3	0.3 ニュージーランド	
その他の陸棲哺乳類に属する動物(羊を除く)の肝臓	0.3	0.1		0.3	0.05 アメリカ	
牛の腎臓	0.3	0.1		0.3	0.2 アメリカ	
豚の腎臓	0.3	0.1		0.3	0.2 アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.3	0.2		0.3	0.3 ニュージーランド	
牛の食用部分	0.3	0.05		0.3	0.05 アメリカ	
豚の食用部分	0.3	0.05		0.3	0.05 アメリカ	
羊の食用部分	0.3	0.2		0.3	0.3 ニュージーランド	
その他の陸棲哺乳類に属する動物(羊を除く)の食用部分	0.3	0.1		0.3	0.05 アメリカ	
乳	0.01	0.01		0.01		
鶏の筋肉	0.1	0.05		0.1	0.15 ニュージーランド	<0.02 (休薬期間1日)
その他の家きんの筋肉	0.1	0.05		0.1	0.15 ニュージーランド	
鶏の脂肪	0.05	0.05			0.05 EU	
その他の家きんの脂肪	0.05	0.05			0.05 EU	
鶏の肝臓	0.1	0.07		0.1	0.05 アメリカ	
その他の家きんの肝臓	0.1	0.08		0.1	0.1 オーストラリア	
鶏の腎臓	0.1	0.07		0.1	0.05 アメリカ	
その他の家きんの腎臓	0.1	0.08		0.1	0.1 オーストラリア	
鶏の食用部分	0.1	0.07		0.1	0.05 アメリカ	
その他の家きんの食用部分	0.1	0.08		0.1	0.1 オーストラリア	
鶏の卵	0.3	0.20		0.3	0.25 アメリカ	
その他の家きんの卵	0.3	0.08		0.3	0.25 アメリカ	

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。  
国際基準であるCodex基準については、本年のコーデックス残留農薬部会において、シロマジンに係る残留基準がStep5/8に進めることで合意されていたが、その後、本年のコーデックス総会において採択された。  
(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

シロマジン推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品群	基準値案 (ppm)	暴露評価 に用いた 数値	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼児 (1~6歳) TMDI	幼児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
小豆類	3	1	4.2	1.4	1.5	0.5	0.3	0.1	8.1	2.7
そら豆	3	● 3	0.6	0.6	0.3	0.3	0.3	0.3	1.2	1.2
その他の豆類	3	● 3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
ばれいしょ	0.8	0.18	29.3	6.5	17.0	3.8	31.8	7.0	21.6	4.8
クレソン	7.0	● 7.0	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
キャベツ	10	● 1.21	228.0	27.7	98.0	11.9	229.0	27.8	199.0	24.1
芽キャベツ	10	● 10	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ケール	10	● 10	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
こまつな	10	● 10	43.0	43.0	20.0	20.0	16.0	16.0	59.0	59.0
きょうな	10	● 10	3.0	3.0	1.0	1.0	1.0	1.0	3.0	3.0
チンゲンサイ	3	0.93	4.2	1.3	0.9	0.3	3.0	0.9	5.7	1.8
カリフラワー	10	● 10	4.0	4.0	1.0	1.0	1.0	1.0	4.0	4.0
ブロッコリー	1	0.15	4.5	0.7	2.8	0.4	4.7	0.7	4.1	0.6
その他のあぶらな科野菜	10	● 10	21.0	21.0	3.0	3.0	2.0	2.0	31.0	31.0
アーティチョーク	3	1.05	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1
デコリ	7.0	● 7.0	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
エンダイブ	7	● 7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
しゆんぎく	10	3.59	25.0	9.0	6.0	2.2	19.0	6.8	37.0	13.3
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む)	4	0.34	24.4	2.1	10.0	0.9	25.6	2.2	16.8	1.4
その他のきく科野菜	7	● 7	2.8	2.8	0.7	0.7	3.5	3.5	4.9	4.9
たまねぎ	0.1	0.05	3.0	1.5	1.9	0.9	3.3	1.7	2.3	1.1
ねぎ (リーキを含む)	3	0.52	33.9	5.9	13.5	2.4	24.6	4.3	40.5	7.1
パセリ	7.0	● 7.0	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
セロリ	5	2.15	2.0	0.9	0.5	0.2	1.5	0.6	2.0	0.9
その他のせり科野菜	7.0	● 7.0	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	2.1	2.1
トマト	1	0.16	24.3	3.9	16.9	2.7	24.5	3.9	18.9	3.0
ピーマン	1	● 1	4.4	4.4	2.0	2.0	1.9	1.9	3.7	3.7
なす	1	0.17	4.0	0.7	0.9	0.2	3.3	0.6	5.7	1.0
その他のなす科野菜	1	● 1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.3	0.3
きゅうり	2	0.05	32.6	0.8	16.4	0.4	20.2	0.5	33.2	0.8
かぼちや	2	0.16	18.8	1.5	11.6	0.9	13.8	1.1	23.0	1.8
しろりり	1	● 1	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.8	0.8
すいか	1	● 1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
メロン類果実	0.5	0.04	0.2	0.0	0.2	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0
まくわうり	0.5	● 0.5	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のうり科野菜	1	● 1	0.5	0.5	0.1	0.1	2.3	2.3	0.7	0.7
ほうれんそう	7	2.81	130.9	52.6	70.7	28.4	121.8	48.9	151.9	61.0

食品群	基準値案 (ppm)	暴露評価 に用いた 数値	国民平均 TMDI	国民平均 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
オクラ	1	● 1	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3
マッシュルーム	7	2.2	2.1	0.7	1.4	0.4	4.2	1.3	0.7	0.2
しいたけ	1	● 1	4.7	4.7	1.8	1.8	3.8	3.8	4.9	4.9
その他のきのこ類	1	● 1	9.8	9.8	4.0	4.0	7.7	7.7	9.9	9.9
その他の野菜	1	0.25	12.6	3.1	9.7	2.4	9.6	2.4	12.2	3.0
マンゴー	0.5	0.13	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
その他の果実	1	● 1	3.9	3.9	5.9	5.9	1.4	1.4	1.7	1.7
その他のスパイス	7.0	● 7.0	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
その他のハーブ	10	3.86	1.0	0.4	1.0	0.4	1.0	0.4	1.0	0.4
陸棲哺乳類の肉類	0.4	0.01	23.0	0.6	13.2	0.3	24.2	0.6	23.0	0.6
陸棲哺乳類の乳類	0.01	0.01	1.4	0.7	2.0	1.0	1.8	0.9	1.4	0.7
家禽の肉類	0.1	0.07	2.0	1.3	1.9	1.2	1.6	1.1	2.0	1.3
家禽の卵類	0.3	0.07	12.1	2.8	8.8	2.1	12.1	2.8	12.1	2.8
計			729.0	231.2	353.8	110.7	629.3	164.7	756.1	268.0
ADI比 (%)			76.0	24.1	124.4	38.9	62.9	16.5	77.5	27.5

●：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。

高齢者については畜産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

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

EDI：推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

平成 8年	5月13日	初回農薬登録（非食用）
平成11年	3月26日	初回農薬登録（食用）
平成17年	3月17日	農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡（チンゲンサイ、ミニトマト、メロン）
平成17年	3月31日	厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成17年	4月 7日	第89回食品安全委員会（要請事項説明）
平成17年	8月31日	第35回農薬専門調査会
平成17年	11月29日	残留基準の告示
平成17年	12月 2日	農林水産大臣より輸入承認に係る食品健康影響評価について要請及び厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成17年	12月15日	第124回食品安全委員会（要請事項説明）
平成17年	12月16日	第42回動物用医薬品専門調査会
平成18年	7月18日	厚生労働大臣より残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について追加要請
平成18年	7月20日	第153回食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年	8月21日	農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡（かぼちゃ、とうがん）
平成20年	1月15日	第7回農薬専門調査会総合評価第二部会
平成20年	7月27日	第13回農薬専門調査会総合評価第二部会
平成20年	9月 5日	第26回農薬専門調査会幹事会
平成20年	9月28日	第81回動物用医薬品専門調査会
平成20年	10月18日	食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成20年	11月29日	第190回食品安全委員会（報告）
平成20年	11月29日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成19年	12月 6日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年	5月23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]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
鱒淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

シロマジン

食品名	残留基準値	
	ppm	
小豆類		3
そら豆		3
その他の豆類(注1)		3
ばれいしよ		0.8
クレソン		7.0
キャベツ		10
芽キャベツ		10
ケール		10
こまつな		10
きょうな		10
チンゲンサイ		3
カリフラワー		10
ブロッコリー		1
その他のあぶらな科野菜(注2)		10
アーティチョーク		3
チコリ		7.0
レタス		4
たまねぎ		0.1
ねぎ		3
パセリ		7.0
その他のせり科野菜(注3)		7.0
トマト		1
なす		1
その他のなす科野菜(注4)		1
きゅうり		2
かぼちや		2
メロン類果実		0.5
まくわうり		0.5
オクラ		1
マッシュルーム		7
しいたけ		1
その他のきのこ類(注5)		1
その他の野菜(注6)		1
マンゴー		0.5
その他の果実(注7)		1
その他のスパイス(注8)		7.0
その他のハーブ(注9)		10
牛の筋肉		0.3
豚の筋肉		0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物(注10)の筋肉		0.3
牛の脂肪		0.05
豚の脂肪		0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.4
牛の肝臓		0.3
豚の肝臓		0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.3
牛の腎臓		0.3
豚の腎臓		0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.3
牛の食用部分		0.3
豚の食用部分		0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.3
鶏の筋肉		0.1
その他の家きん(注11)の筋肉		0.1
鶏の脂肪		0.05
その他の家きんの脂肪		0.05
鶏の肝臓		0.1
その他の家きんの肝臓		0.1
鶏の腎臓		0.1
その他の家きんの腎臓		0.1
鶏の食用部分		0.1
その他の家きんの食用部分		0.1
鶏の卵		0.3
その他の家きんの卵		0.3

(注1)「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、らつかせい及びスパイス以外のものをいう。

(注2)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。

(注3)「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。

(注5)「その他のきのこ類」とは、きのこ類のうち、マッシュルーム及びしいたけ以外のものをいう。

(注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、さく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

(注7)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、マンゴー、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

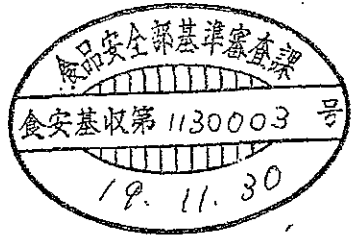
(注8)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

(注9)「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。

(注10)「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11)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

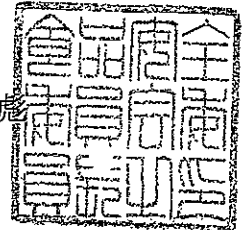




府 食 第 1174 号  
平成 19 年 11 月 29 日

厚生労働大臣  
舩添 要一 殿

食品安全委員会  
委員長 見上 殿



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 17 年 3 月 31 日付け厚生労働省発食安第 0331002 号、平成 17 年 12 月 2 日付け厚生労働省発食安第 1202002 号及び平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718010 号をもって貴省から当委員会に対して求められたシロマジ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

シロマジンの一日摂取許容量を 0.018 mg/kg 体重/日と設定する。



# 農薬・動物用医薬品評価書

## シロマジン

2007年11月

食品安全委員会

## 目次

・ 審議の経緯	3
・ 食品安全委員会委員名簿	4
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	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	5
・ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 試験結果概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラットにおける動物体内運命試験(吸収及び分布)	8
(2) ラットにおける動物体内運命試験(排泄及び分布)	8
(3) ラットにおける動物体内運命試験(代謝物の同定)	9
(4) ラットにおける動物体内運命試験(吸収、排泄及び分布)	10
(5) ラットにおける動物体内運命試験(排泄及び分布)	11
(6) ラットにおける動物体内運命試験(メラミン代謝)	11
(7) サルにおける動物体内運命試験	11
(8) ラットにおける動物体内運命試験(経皮吸収)	12
2. 家畜体内運命試験	12
(1) ヒツジにおける家畜体内運命試験	12
(2) ヤギにおける家畜体内運命試験	12
(3) ニワトリにおける家畜体内運命試験(カプセル)	13
(4) ニワトリにおける家畜体内運命試験(混餌)	13
3. 植物体内運命試験	13
(1) トマト	13
(2) セルリーおよびレタス	13
(3) 鉢で生育させたセルリー及びその後作物(だいこん、とうもろこし)	14
(4) 畑で生育させた後作物(レタス、てんさい、小麦、大豆及びにんじん)	15
4. 土壌中運命試験	15
(1) 好氣的、嫌氣的及び滅菌好氣的土壌中運命試験	15
(2) 好氣的土壌中運命試験①	16
(3) 好氣的土壌中運命試験②	16

(4) 嫌氣的土壤中運命試験	17
(5) 土壤吸着試験	17
(6) リーチング試験	17
(7) リーチング試験(エージング土壤)	17
5. 水中運命試験	18
(1) 加水分解試験	18
(2) 水中光分解試験(蒸留水、自然水及びフミン酸溶液)	18
(3) 水中光分解試験(池水)	18
6. 土壤残留試験	19
7. 後作物残留試験	19
8. 家畜残留試験	19
(1) ニワトリ及び鶏卵における残留試験①(56日間 混餌)	19
(2) ニワトリ及び鶏卵における残留試験②(28日間 混餌)	20
(3) ニワトリ及び鶏卵における残留試験③(28日間 混餌)	21
9. 作物残留試験	21
10. 一般薬理試験	22
11. 急性毒性試験	23
12. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	25
13. 亜急性毒性試験	25
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	25
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	26
(3) 6ヶ月間亜急性毒性試験(イヌ)	26
(4) 28日間亜急性吸入毒性試験(ラット)	27
14. 慢性毒性試験及び発がん性試験	27
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	27
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	28
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	29
15. 生殖発生毒性試験	30
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	30
(2) 発生毒性試験(ラット)	31
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	32
16. 遺伝毒性試験	32
Ⅲ. 総合評価	35
・ 別紙1:代謝物/分解物略称	39
・ 別紙2:検査値等略称	40
・ 別紙3:後作物残留試験成績	41
・ 別紙4:作物残留試験成績	42
・ 別紙5:推定摂取量	44
・ 参照	45

<審議の経緯>

- 1996年 5月13日 初回農薬登録（非食用）
- 1999年 3月26日 初回農薬登録（食用）
- 2005年 3月17日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：チンゲンサイ、ミニトマト、メロン）
- 2005年 3月31日 厚生労働大臣より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0331002号）（参照1～83）
- 2005年 4月 1日 同接受
- 2005年 4月 7日 第89回食品安全委員会（要請事項説明）（参照84）
- 2005年 8月31日 第35回農薬専門調査会（参照85）
- 2005年11月29日 残留農薬基準（暫定基準）告示（参照86）
- 2005年12月 2日 農林水産大臣より輸入承認に係る食品健康影響評価について要請（17消安第8527号）  
厚生労働大臣より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1202002号）
- 2005年12月 5日 同接受
- 2005年12月15日 食品安全委員会第124回会合（要望事項説明）
- 2005年12月16日 第42回動物用医薬品専門調査会
- 2006年 7月18日 厚生労働大臣より残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第0718010号）、同接受（参照87）
- 2006年 7月20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）（参照88）
- 2006年 8月21日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：かぼちゃ、トウガン）
- 2006年 9月 6日 追加資料受理（参照89）
- 2007年 1月15日 第7回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照90）
- 2007年 6月22日 追加資料受理（参照91）
- 2007年 7月27日 第13回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照92）
- 2007年 9月 5日 第26回農薬専門調査会幹事会（参照93）
- 2007年 9月28日 第81回動物用医薬品専門調査会
- 2007年10月18日 第211回食品安全委員会（報告）
- 2007年10月18日 より11月16日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年11月22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より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年11月29日 第217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>

(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

(2006年12月21日から)

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員>

(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

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)  
林 眞 (座長代理\*)  
赤池昭紀  
石井康雄

佐々木有  
代田眞理子\*\*\*\*  
高木篤也  
玉井郁巳

根岸友恵  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清

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

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

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

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員>

(2007年2月11日まで)

三森国敏 (座長)  
井上松久 (座長代理)  
青木 宙  
明石博臣  
江馬 眞  
大野泰雄

小川久美子  
渋谷 淳  
嶋田甚五郎  
鈴木勝士  
津田修治  
寺本昭二

長尾美奈子  
中村政幸  
林 眞  
藤田正一  
吉田 緑

(2007年9月30日まで)

三森国敏 (座長)  
井上松久 (座長代理)  
青木 宙  
明石博臣  
江馬 眞  
小川久美子

渋谷 淳  
嶋田甚五郎  
鈴木勝士  
津田修治  
寺本昭二  
長尾美奈子

中村政幸  
林 眞  
平塚 明  
藤田正一  
吉田 緑

(2007年10月1日から)

三森国敏 (座長)  
井上松久 (座長代理)  
青木 宙  
今井俊夫  
今田由美子  
江馬 眞

小川久美子  
下位香代子  
津田修治  
寺岡宏樹  
寺本昭二  
頭金正博

戸塚恭一  
中村政幸  
林 眞  
山崎浩史  
吉田 緑



## 要 約

トリアジン系殺虫剤である「シロマジン」(IUPAC: *N*-シクロプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリアミン) 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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット及びサル)、家畜体内運命(ヒツジ、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(トマト、セルリー、レタス、だいこん、とうもろこし、てんさい、小麦、大豆及びにんじん)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、後作物残留、家畜残留(ニワトリ)、作物残留、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験において、シロマジン投与による影響は、主に体重増加量及び心臓(イヌ)に認められた。

試験結果から、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。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 1.81 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)の根拠として、安全係数 100 で除した 0.018 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：シロマジン

英名：cyromazine (ISO 名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：N-シクロプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリアミン

英名：N-cyclopropyl-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine

CAS(No. 66215-27-8)

和名：N-シクロプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリアミン

英名：N-cyclopropyl-1,3,5-triazazine-2,4,6-triamine

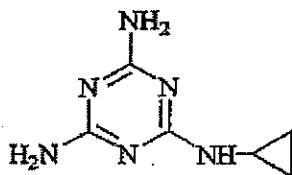
### 4. 分子式

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>

### 5. 分子量

166.19

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

シロマジンは、1976年にスイス国チバガイギー社（現シンジェンタ クロップ プロテクション社）により開発されたトリアジン系殺虫剤である。本剤の作用は主に昆虫の幼虫に対する脱皮阻害作用と前蛹および蛹に対する変態阻害作用である。

日本では1996年5月13日に非食用作物で、1999年3月26日に食用作物で初めて農薬登録された。2004年12月現在、アメリカ、フランス、イタリア等世界50ヶ国以上で登録されている。

また、2004年6月8日にシンジェンタ ジャパン株式会社（以下「申請者」という。）より農薬取締法に基づく適用拡大登録申請がなされ、参照1～82、89の資料が提出されている。

## II. 試験結果概要

各種運命試験(II.1~5)は、シロマジンのトリアジン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの( $^{14}\text{C}$ -シロマジン)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シロマジンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラットにおける動物体内運命試験(吸収及び分布)

SD ラット(血液分析:一群雌雄各3匹、組織分析:一群雄12匹)に  $^{14}\text{C}$ -シロマジンを低用量及び高用量(3及び300 mg/kg 体重)で単回経口投与し、吸収及び分布試験が実施された。

血中放射能濃度推移は表1に示されている。血中放射能濃度は低用量投与ではほとんど性差が認められなかったが、高用量投与では雌の方が高かった。

表1 血中放射能濃度推移

投与量	低用量 (3 mg/kg 体重)		高用量 (300 mg/kg 体重)	
	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (時間)	0.5	0.5	8	2
C <sub>max</sub> (µg/mL)	1.15	1.06	34.8	45.4
T <sub>1/2</sub> (時間)	3.5	3.5	21	21
AUC (µg/g/hr)	4.2	3.9	590	697

単回投与における組織分布は、表2に示されている。低用量及び高用量とも T<sub>max</sub> においては膀胱、腎臓、肝臓等で分布が多く見られた。また、肝臓での消失速度は他の組織・臓器に比べ遅かった。(参照2)

表2 主要組織の残留放射能濃度(単回投与) (µg/g)

投与条件	性別	T <sub>max</sub> 時間後	最終測定時*
単回経口 低用量	雄	膀胱(2.47),腎臓(1.96),肝臓(0.86), 脾臓(0.85),肺(0.80),赤血球(0.67), 心(0.66),血漿(0.64)	肝臓(0.06),その他(0.02未満)
単回経口 高用量	雄	膀胱(195.7),腎臓(83.5),肝臓(49.3), 脾臓(43.2),赤血球(42.1),骨格筋 (41.7),肺(41.5),血漿(41.4)	肝臓(2.23),その他(0.3未満)

\*低用量では24時間後、高用量では48時間後

#### (2) ラットにおける動物体内運命試験(排泄及び分布)

SD ラットに  $^{14}\text{C}$ -シロマジンを、①低用量(3 mg/kg 体重)単回静脈(一群雌雄各5匹)、②低用量単回経口(一群雌雄各5匹)、③低用量15日間反復経口(一群雌雄

各 5 匹)、④高用量 (300 mg/kg 体重) 単回経口 (一群雌雄各 5 匹) で投与し、排泄及び分布試験が実施された。

投与後 24 時間及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は、表 3 に示されている。雌雄ともに総投与放射能 (TAR) のほとんどが尿中排泄であった。

表 3 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回静脈内				単回経口			
	低用量				低用量			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
24 時間	79.9	2.6	81.2	4.8	73.6	3.2	71.7	2.0
168 時間	86.5	5.2	86.5	6.4	82.4	4.1	86.4	3.8
投与方法	15 日間反復経口				単回経口			
投与量	低用量				高用量			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
24 時間	87.2	1.4	83.5	1.3	67.0	4.0	70.2	2.7
168 時間	91.9	3.3	90.1	2.7	83.5	7.5	86.4	6.4

注) 尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

各投与における 7 日後の放射能組織分布では、赤血球中で <0.001~0.164 µg/g、肝中で 0.004~0.601 µg/g、脾中で <0.001 µg/g 認められた以外は検出されなかった。(参照 3)

### (3) ラットにおける動物体内運命試験 (代謝物同定及び定量)

ラットにおける動物体内運命試験 (排泄及び分布) [1.(2)] における尿及び糞を用いた代謝物同定及び定量試験が実施された。

試験結果は表 4、5 に示されている。

ラットにおいてシロマジンは、主に代謝物 B、C 及び D に代謝されると考えられた。

(参照 4)

表 4 尿における代謝物 (HPLC 分析) (%TAR)

投与条件	投与量	シロマジン	代謝物
単回静脈内	低	58.9~59.3	B(5.3~7.2)、C(5.7~6.8)、D(2.0~2.9)、その他(7.0未満)
単回経口	低	50.8~54.4	B(6.5~7.2)、C(8.5~14.0)、D(2.0~2.2)、その他(7.0未満)

	高	67.6~68.6	B(2.3~3.5)、C(4.9)、その他(3.0未満)
反復経口	低	61.6~63.8	B(7.1~10.7)、C(4.1~8.3)、D(1.6)、その他(7.0未満)

表5 尿及び糞における代謝物 (TLC分析) (%TAR)

投与条件	投与量	試料	シロマジン	代謝物
単回静脈内	低	尿	55.2~57.0	B(5.2~6.3)、C+D+その他(13.3~14.5)
		糞	3.8~4.8	B(0.4~0.5)、C+D+その他(0.4~0.5)
単回経口	低	尿	46.3~48.0	B(7.3~9.6)、C+D+その他(12.2~16.6)
		糞	2.6~2.8	B(0.2~0.5)、C+D+その他(0.2~0.9)
	高	尿	65.3~67.3	B(4.1~4.3)、C+D+その他(7.2~7.4)
		糞	5.0~5.8	B(0.3)、C+D+その他(0.2~0.4)
反復経口	低	尿	60.4~62.3	B(5.0~6.5)、C+D+その他(15.1~17.7)
		糞	1.8~2.3	B(0.2)、C+D+その他(0.1~0.2)

(4) ラットにおける動物体内運命試験 (吸収、排泄及び分布)

Hanlbm:WIST ラットに<sup>14</sup>C-シロマジンを 3 mg/kg 体重の用量で、①強制単回経口、②1日1回7日間連続強制経口、③1日1回14日間連続強制経口で投与し、吸収、排泄及び分布試験が実施された (一群雄4匹)。

③の条件で投与したラットを用い、<sup>14</sup>C-シロマジンの血中濃度及び排泄量を18日間測定した。血中濃度は14日後に 0.018 µg/g (C<sub>max</sub>) となった。T<sub>1/2</sub>は投与期間の終了後約 6.5 日と推定された。また、<sup>14</sup>C-シロマジンは投与後 24 時間以内に大部分が尿中 (約 90%) に排出され、一部が糞中 (約 4%) に排泄された。投与後 18 日間の放射能回収率は尿中約 92.9%、糞中約 4.2%であった。

各投与条件における主要組織中残留放射能濃度は表6に示されている。濃度が最も高い組織はいずれも肝臓であった。

表6 シロマジン投与における主要組織中残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	組織採取時点	組織分布
強制単回経口	1日後	肝臓(0.039)、その他(0.02未満)
1日1回7日間連続強制経口	7日後	肝臓(0.075)、その他(0.02未満)

1日1回14日間 連続強制経口	14日後	肝臓(0.080),腎臓(0.024),副腎(0.015),全血 (0.015),甲状腺(0.014),その他(0.01未満)
	18日後	肝臓(0.031),その他(0.01未満)

③の条件により採取した尿及び糞を用い、代謝物パターンを分析した。分析結果は表7に示されている。いずれの試料採取期間においても、約85%TARがシロマジンとして尿中(約83%)及び糞中(約2%)に認められた。反復経口投与した場合のシロマジンの体内動態は、単回経口投与のそれと同様であり、蓄積性は認められなかった。(参照5)

表7 尿及び糞における代謝物パターン(%TAR)

投与方法	試料	シロマジン		
		試料採取期間(投与後)		
		0~1日	6~7日	13~14日
1日1回14日間 連続強制経口	尿	82.1	85.1	83.2
	糞	1.3	3.4	2.4

(5) ラットにおける動物体内運命試験(排泄及び分布)

白色ラット(一群雄2匹、雌1匹)に<sup>14</sup>C-シロマジンを0.5 mg/kg体重の用量で単回経口投与し、排泄及び分布試験が実施された。

投与放射能の回収率は、投与後24時間では尿中で94.7%、糞中で2.7%であった。また、各主要組織において、投与72時間後の残留放射能濃度は0.01 µg/g未満であった。投与後24時間までに採取した尿及び糞中では、シロマジンがそれぞれ79.2~82.5%TAR、0.1%TAR未満検出された。(参照6)

(6) ラットにおける動物体内運命試験(メラミン代謝)

SDラット(一群雌雄各1匹)の飼料にシロマジンを3000 µg/gの用量で添加し、10日間自由摂取させ、動物体内運命試験が実施された。

シロマジン及び代謝物B(メラミン)の組織中残留濃度は、肝臓でそれぞれ13.2~31.3、0.51~0.96 µg/g、腎臓でそれぞれ22.2~62.4、0.68~1.3 µg/gであり、雌雄ともに肝臓よりも腎臓で高かった。また、シロマジンと代謝物Bの残留濃度の比率は肝で約30:1、腎で約40:1であった。一方、シロマジンと代謝物Bの飼料中の濃度の比率が約120:1であったことから、シロマジンの脱N-シクロプロピル化により代謝物Bに代謝されたと考えられた。(参照7)

(7) サルにおける動物体内運命試験

サル(*Macaca fascicularis*)に<sup>14</sup>C-シロマジンを低用量及び高用量(0.05及び0.5 mg/kg体重)で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。試験は2回実施さ

れており、一回目では一群雌雄各 2 匹 (①) を、二回目では一群雌雄各 1 匹 (②) を用いた。

①では、放射能は投与後 24 時間の低用量の尿で 62.9~96.1%TAR、高用量の尿で 47.0~82.2%TAR とその多くが検出された。糞中への排泄は少なかった (2%TAR 未満)。また、投与 24 時間後の尿中放射能では、シロマジンが総残留放射能 (TRR) の 93.7~96.1%と大部分を占めた。他に、代謝物 B が 2.9~6.4%TRR 検出された。(参照 8)

②では、①において放射能回収率がばらついたため、ケージ洗浄液の分析も行った。放射能は投与後 24 時間の低用量の尿 (ケージ洗浄液含む) で 41.7~62.8%TAR、高用量の尿 (ケージ洗浄液含む) で 58.5~76.3%TAR であった。また、投与後 24 時間の尿中放射能では、シロマジンが 95.0~100%TRR と大部分を占めた。他に、代謝物 B が 3.0~3.9%TRR 検出された。(参照 9)

#### (8) ラットにおける動物体内運命試験 (経皮吸収)

剃毛した SD ラット雄の背部皮膚に  $^{14}\text{C}$ -シロマジンを 0.1、1.0 及び 100 mg/匹 (0.01、0.1 及び 10 mg/cm<sup>2</sup> 相当) で最長 10 時間 (開放貼付) 及び 24 時間 (閉塞貼付) 投与し、経皮吸収試験が実施された。

開放貼付において、全ての用量で吸収率と貼付時間の間に相関が認められ、投与開始後 8 時間における計算上の  $^{14}\text{C}$ -シロマジンの吸収率は 5.8~9.8%TAR であった。これにより、1 日 8 時間の作業中に 0.01~10 mg/cm<sup>2</sup> 暴露しても、シロマジンの経皮吸収率は 10%TAR を超えないと判断された。

閉塞貼付における  $^{14}\text{C}$ -シロマジンの回収率は、用量に反比例し、用量が高いほど体内吸収率が低かった。投与量に対する排泄率は、いずれの用量でも 7%TAR 以下であり、主な排泄経路は尿であった。(参照 10~11)

## 2. 家畜体内運命試験

### (1) ヒツジにおける家畜体内運命試験

雌ヒツジ 1 匹に  $^{14}\text{C}$ -シロマジンをゼラチンカプセルを用いて 0.15 mg/kg 体重/日で 9 日間連続経口投与し、家畜体内運命試験が実施された。

シロマジンはヒツジ体内で速やかに吸収され、組織中に残存することなく速やかに主に尿中及び糞中に排泄された。

ヒツジにおけるシロマジンの主な代謝経路は、脱 *N*-シクロプロピル化による代謝物 B の生成と考えられたが、同時に僅かながら脱アミノ化による代謝物 C の生成も考えられた。(参照 12)

### (2) ヤギにおける家畜体内運命試験

雌ヤギ 2 匹に  $^{14}\text{C}$ -シロマジンをゼラチンカプセルを用いて 5 及び 50 mg/kg 体重/日で 10 日間連続経口投与し、家畜体内運命試験が実施された。

シロマジンは体内から速やかに排泄され、組織や血液中に蓄積する可能性は少ないと考えられた。乳汁中の主要成分はシロマジン (32.5~41.0%TRR) であり、代謝物

B (4.5~9.2%TRR) と未知の代謝物 (0.2~1.0%TRR) が僅かにみられた。(参照 13)

### (3) ニワトリにおける家畜体内運命試験 (カプセル)

ニワトリ 2羽に  $^{14}\text{C}$ -シロマジン をカプセルを用いて 0.5 mg/kg 体重/日で 7日間連続経口投与し、家畜体内運命試験が実施された。

投与した放射能の大部分 (投与開始後 1~7日 で 90.7~119.0%TAR) は排泄物中に排泄され、組織中濃度はごくわずかであった (最大 0.04 $\mu\text{g/g}$ )。卵の放射能濃度は低く、卵白及び卵黄ともに定常状態の濃度は 0.12~0.15 $\mu\text{g/g}$  であった。また、卵に含まれる放射能の約 60~70%がシロマジンであり、代謝物 B が約 5~27%であった。(参照 14)

### (4) ニワトリにおける家畜体内運命試験 (混餌)

ニワトリ (1用量 2羽) に  $^{14}\text{C}$ -シロマジン を 7.7、32.9 及び 84.3 ppm で 7日間混餌投与し、家畜体内運命試験が実施された。

最も残留濃度の高かった 6日目の試料を分析した結果、卵白及び卵黄中の主要成分はシロマジンで、他に代謝物 B が 1.0~38.3%TRR 検出された。肝臓では主にシロマジンが認められ、代謝物 B も少量検出された。(参照 15)

## 3. 植物体内運命試験

### (1) トマト

$^{14}\text{C}$ -シロマジン をトマト (品種不明) に 280 g ai/ha で 6回散布し、4及び6回目散布 0、7及び14日後に果実を、6回目散布 14日後 (収穫期) に茎を検体として採取し、植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能濃度は、4及び6回散布後に採取した果実で、それぞれ 0.08~0.19 mg/kg 及び 0.15~0.44 mg/kg であった。6回目散布の 14日後に採取した茎では、36.6 mg/kg であった。

果実では、4回散布後採取でシロマジンが 38.9~76.4%TRR (0.033~0.145 mg/kg)、代謝物 B が 10.9~25.8%TRR (0.017~0.031 mg/kg)、6回散布後採取でシロマジンが 37.1%TRR (0.137 mg/kg)、代謝物 B が 43.5%TRR (0.161 mg/kg) 検出された。茎では、36.6 mg/kg の総残留放射能が検出され、シロマジンが 29.3%TRR (10.7 mg/kg)、代謝物 B が 33.7%TRR (12.3 mg/kg) 検出された。

4回及び6回散布後の土壌表層 (0~7.6 cm) には 0.44 及び 1.47 mg/kg の残留放射能が検出されたが、それ以上に深い土壌層の放射能濃度は <0.05 mg/kg であり、シロマジンとその代謝物は移動性がなかった。

果実及び茎の放射能の大部分は水溶性であり、シロマジンと代謝物 B から成っていた。

トマトにおけるシロマジンの主要代謝経路は、脱-N-シクロプロピル化による代謝物 B の生成であった。(参照 16)

### (2) セルリー及びレタス



<sup>14</sup>C-シロマジンをセルリー（品種：Florida 683 celery）及びレタス（品種：Salinas head lettuce）に散布（2回及び複数回）し、植物体内運命試験が実施された。

i) 2回散布

セルリー及びレタスに<sup>14</sup>C-シロマジンを2回散布（1回目が280 g ai/ha、2回目が140 g ai/ha）し、2回目散布7日後にセルリーは茎葉部を、レタスは結球部を検体として採取した。

総残留放射能濃度は、セルリーの茎葉部で1.46 mg/kg、レタスの結球部では2.55 mg/kg 検出された。

セルリーの茎葉部では、シロマジンが56.0%TRR (0.818 mg/kg)、代謝物Bが32.9%TRR (0.480 mg/kg) 検出された。レタスの結球部では、シロマジンが56.0%TRR (1.43 mg/kg)、代謝物Bが16.4%TRR (0.418 mg/kg) 検出された。

放射能の大部分 (>90%TRR) は抽出可能で極性が高かった。

ii) 複数回散布

<sup>14</sup>C-シロマジンセルリーに6回、レタスに4回、1回当たり280 g ai/haで散布し、セルリーは3回及び6回散布7日後に茎葉部を、レタスは2回及び4回目散布7日後に結球部を検体として採取した。

総残留放射能濃度は、セルリーの茎葉部で1.55~5.84 mg/kg、レタスの結球部では3.69~4.05 mg/kg 検出された。

セルリーの茎葉部では、シロマジンが48.2~63.9%TRR (0.747~3.73 mg/kg)、代謝物Bが15.7~25.4%TRR (0.394~0.917 mg/kg) 検出された。レタスの結球部では、シロマジンが73.5~74.0%TRR (2.731~2.98 mg/kg)、代謝物Bが10.9~12.3%TRR (0.402~0.498 mg/kg) 検出された。

放射能の大部分 (>90%TRR) は抽出可能で極性が高かった。

3回及び6回散布後の土壌中の残留放射能は表層(0~7.6 cm)で3.3 mg/kg及び4.9 mg/kgであった。次の層(7.6~15.2 cm及び15.2~20.3 cm)での放射能分布は0.5~2.8 mg/kg、0.07~2.2 mg/kgであった。非抽出画分が50~60%TRRを占め、シロマジンが14.7~33.3%TRR、代謝物Bが2~5.9%TRR 検出された。

セルリー及びレタスにおける主要代謝経路は、脱N-シクロプロピル化による代謝物Bの生成であった。（参照17）

(3) 鉢で生育させたセルリー及びその後作物（だいこん、とうもろこし）

<sup>14</sup>C-シロマジン混合土壌（土壌中濃度23.6 mg/kg、シロマジン14g/回で12回散布した場合を想定した数値であり、シロマジン5.9 mg/鉢を処理）をセルリー（品種：Florida 683 celery）を植えた鉢の土の表面にのせ（処理量1010 g ai/ha）、処理42日後及び84日後に茎葉部を検体として採取し、植物体内運命試験が実施された。初期の土壌中シロマジン濃度は表層で1.9~3.8 mg/kgの幅があった。また、セルリー採取後に後作物としてだいこん及びとうもろこし（いずれも品種不明）を植え、だいこんはシロマジン処理130日後（定植46日後）に葉部及び根部を、とうもろこしはシ

シロマジン処理 159 日後（定植 75 日後）に茎葉部、穂軸及び穀粒を検体として採取し、後作物体内運命試験が実施された。

セルリーの茎葉部では、定植 42 日後及び 84 日後で、総残留放射能濃度はそれぞれ 0.75、0.34 mg/kg であり、シロマジンではそれぞれ 60.3%TRR (0.452 mg/kg)、42.9%TRR (0.146 mg/kg) 検出された。また、主要代謝物として B が、それぞれ 10.7%TRR (0.080 mg/kg)、29.6%TRR (0.100 mg/kg) 検出された。

後作物だいこんでは、総残留放射能濃度が葉部及び根部でそれぞれ、0.02、0.01 mg/kg であり、とうもろこしでは茎葉部、穂軸及び穀粒のいずれにおいても 0.02 mg/kg であった。各後作物における土壌からのシロマジン吸収は非常に少なかった。

なお、シロマジン処理 31 週目の土壌中の残留放射能濃度は表層 (0~7.6 cm) で 1.24 mg/kg、中層 (7.6~15.2 cm) で 0.07 mg/kg、下層 (15.2~20.3 cm) で 0.11 mg/kg であった。（参照 18）

#### (4) 畑で生育させた後作物（レタス、てんさい、小麦、大豆及びにんじん）

トマトにおける植物体内運命試験 [3.(1)] の終了後、後作物として秋に小麦、さらに翌年の春にレタス、てんさい、大豆及びにんじん（いずれも品種不明）を植え、畑（砂壤土）における後作物体内運命試験が実施された。各後作物において、最終散布から検体採取（未成熟時及び収穫期）までの日数は次の通りであった。

未成熟時：トマト 299 日、てんさい 306 日、小麦 130 日、大豆 370 日、にんじん 299 日

収穫期：トマト 332 日、てんさい 347 日、小麦 291 日、大豆 451 日及び 484 日、にんじん 332 日

総残留放射能濃度は、未成熟にんじんの葉部で 0.19 mg/kg 検出されたのを除き、すべての作物と各部位で 0.05 mg/kg 以下であった。レタス定植時の土壌の表層 (0~7.6 cm)、中層 (7.6~15.2 cm)、下層 (15.2~22.9 cm) の放射能濃度は 0.32、0.14、<0.05 mg/kg であった。最終作物である大豆の収穫が行われた時点の土壌中の残留放射能濃度は、表層 0.34、中層 0.15、下層 <0.05 mg/kg であった。残留放射能の 90% は水・メタノール系の混合溶媒では抽出されなかったが、酢酸/酢酸ナトリウム・メタノール系の混合溶媒では残留放射能の 70%以上が抽出された。これらのほとんどはシロマジンと代謝物 B が占め、その割合は 17~21%TRR 及び 45~82%TRR であった。（参照 19）

## 4. 土壌中運命試験

### (1) 好氣的、嫌氣的及び滅菌好氣的土壌中運命試験

<sup>14</sup>C-シロマジンをフロリダ土壌（砂土）及びカリフォルニア土壌（砂壤土）に乾土あたり 10.7mg/kg となるように添加し、好氣的、嫌氣的及び滅菌好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌では、17~25℃の暗所でインキュベートし、約 60 mL/分の流速で 367 日間空気を連続供給した。土壌の一部を 121℃、1 時間でオートクレーブして滅菌土壌とし、22±4℃の暗所で 92 日間、好氣的土壌と同様にインキュベートした。また、好氣条件での培養 31 日後に土壌の一部を蒸留水で 2 cm の深さに灌水して嫌氣的土壌とし、1 日 1 回約 60 mL/分の流速で窒素ガスを 15 分間通気させながら、22±4℃の

暗所で 61 日間インキュベートした。

好氣的土壤では、シロマジン処理直後に 59.1~77.8% TAR が抽出され、367 日後に 5.3~10.8% TAR に減少した。主要分解物として、分解物 B が最大で 4.1~31.1% TAR 検出されたが、367 日後に 2~10% TAR に減少した。また、分解物 D が 367 日後に 0.1~1.1% TAR 検出されたが、有意な量 (10%以上) ではなかった。フロリダ土壤では二酸化炭素の発生は 92 日で 3.4% TAR、カリフォルニア土壤では 367 日で 0.7% TAR であった。

好氣的条件でのシロマジンの推定半減期は、フロリダ土壤で 33 日、カリフォルニア土壤で 49 日であった。

滅菌好氣的土壤では、92 日後にシロマジンが 32.9~82.6% TAR 検出され、分解物 B が最大で 1.1~4.6% TAR 検出された。

嫌氣的土壤では、実験開始時に 27.6~35.3% TAR あったシロマジンが嫌氣条件後 61 日で 9.1~10.4% TAR に減少し、分解物 B は最大で 2.1~31.1% TAR 検出後 0.5~2.3% TAR まで低下した。

嫌氣的条件でのシロマジンの推定半減期は、フロリダ土壤で 43 日、カリフォルニア土壤で 31 日であった。(参照 20)

## (2) 好氣的土壤中運命試験①

$^{14}\text{C}$ -シロマジンフランス国土壤 (La Paluzette/Marsillargues、微砂質・埴壤土) 及び英国土壤 (バーク州、Winkfield; 18 Acres) に乾土あたり約 0.44 mg/kg となるように添加し、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$  の暗条件下で 120 日間インキュベートし、シロマジンの好氣的土壤中運命試験が実施された。

シロマジン処理 56 日後で 36.5~42.2% TAR、処理 120 日後 (試験終了時) で 13.9~23.0% TAR 検出された。また、分解物 B が処理 56 日後で 39.8~58.8% TAR、処理 120 日後 (試験終了時) で 46.6~74.5% TAR 検出された。微量ではあるが、未知の物質が試験終了時にフランス国土壤で 1.4% TAR 認められた。

シロマジンの半減期は、フランス国土壤で 38.2 日、英国土壤で 49.6 日であった。

(参照 21)

## (3) 好氣的土壤中運命試験②

$^{14}\text{C}$ -シロマジン Mosimann 土壤 (砂壤土) 及び Pappelacker 土壤 (微砂質・壤土) に乾土あたり 2.07 mg/kg となるように添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$  で 203 日間インキュベートし、シロマジンの好氣的土壤中運命試験が実施された。

シロマジン処理 19 日後から、Pappelacker 土壤では処理 28 日後から確認されなくなった。これに対し、分解物 B が処理 19 日後で約 70% TAR と最大となり、その後減少すると共に土壤吸着物質及び  $^{14}\text{CO}_2$  が増加し、処理 203 日後では  $^{14}\text{CO}_2$  が 35.3~36.3% TAR 検出された。

シロマジンの推定半減期は、Mosimann 土壤で 2.7 日、Pappelacker 土壤で 3.4 日であった。(参照 22)

#### (4) 嫌氣的土壤中運命試験

$^{14}\text{C}$ -シロマジンカリフォルニア土壤（カリフォルニア州フレズノ郡、砂壤土）に乾土あたり約 9.5 mg/kg となるように添加し、 $20 \pm 0.5^\circ\text{C}$  の暗条件下で 90 日間インキュベートし、シロマジンの嫌氣的土壤中運命試験が実施された。30 日間の好氣的条件の後に窒素を封入し、嫌氣的条件とした。

シロマジン、処理 61 日後で 60.8% TAR、処理 90 日後（試験終了時）で 49.5% TAR 検出された。また、分解物 B が処理 61 日後で 29.0% TAR、処理 90 日後で 35.8% TAR 検出された。処理 90 日後では、 $^{14}\text{CO}_2$  が 1.6% TAR、その他に極性物質が 2.2% TAR 認められたが同定できなかった。

シロマジンの推定半減期は、97.6 日であった。（参照 23）

#### (5) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [ 埴壤土（福島）、微砂質・埴土（牛久）、砂質・埴壤土（愛知）及び軽埴土（和歌山） ] を用いてシロマジンの土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{\text{ads}}=5.06 \sim 13.5$ 、有機物含量当たりの吸着定数  $K_{\text{oc}}=374 \sim 666$  であった。

シロマジンの土壤における移動性は低度～中程度であると考えられた。（参照 24）

#### (6) リーチング試験

4 種類の海外土壤 [ 砂土（スイス国ヴェリス州 Collombey）、砂土（米国フロリダ州 Lakeland）、微砂質・壤土（スイス国ヴェリス州 Les Evouettes）及び砂質・埴壤土（スイス国ヴェリス州 Vetroz） ] を用いてシロマジンのリーチング試験が実施された。

シロマジンの、Collombey、Lakeland、Les Evouettes 及び Vetroz 土壤での浸出距離は、>30、16、14 及び 18 cm であり、浸出距離と有機物含量との間には相関性が認められなかった。

シロマジンの弱塩基性の性質により、弱酸性土壤（Lakeland 及び Les Evouettes）中での移動性は低かった。（参照 25）

#### (7) リーチング試験（エージング土壤）

$^{14}\text{C}$ -シロマジン 2 種類の海外土壤 [ 砂壤土（スイス国ヴェリス州 Collombey）、壤土（スイス国ヴェリス州 Les Evouettes） ] にそれぞれ 4.59 mg/kg、5.50 mg/kg となるように添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$  の暗条件下で 28 日間インキュベートし、シロマジンのリーチング試験が実施された。インキュベート中は毎分 60 mL の連続空気流で換気を行った。

エージング後のシロマジン、1.1～1.4% TAR が検出されただけであり、多くは分解物 B、非抽出物及び  $^{14}\text{CO}_2$  に分解した。分解物 B が 55.2～65.6% TAR、 $^{14}\text{CO}_2$  が 6.0～7.2% TAR 検出された。

リーチング終了後、壤土の表層に微量のシロマジンが検出された以外は、測定した土層からは分解物 B のみが検出された。表層 2 cm に 19.1～23.3% TAR の放射能が検

出され、砂壤土及び壤土ではそれぞれ 18~20 cm 及び 2~4 cm の画分に 10.9%TAR 及び 25.5%TAR の放射能濃度の極大値が観察された。28~30 cm の位置の残留放射能はそれぞれ 0.08%TAR 及び 0.03%TAR であった。浸出液中には、砂壤土及び壤土では 0.4%TAR 及び 0.06%TAR の微量の放射能が検出された。浸出液中未知画分はシロマジンよりも極性が高まった。

シロマジンの分解物の土壤中移動性は僅かであると考えられた。(参照 26)

## 5. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

<sup>14</sup>C-シロマジンを pH 5 (フタル酸緩衝液)、7 (リン酸緩衝液) 及び 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液、さらに 0.1M HCl (酸性溶液) 及び 0.1M NaOH (アルカリ溶液) に 100 mg/L となるように加えた後、30、50 及び 70°C で 7~28 日間インキュベートし、シロマジンの加水分解試験が実施された。

シロマジン pH 5、7 及び 9 の各処理区において 28 日後に 97~103%TAR 検出された。シロマジン試験に用いた pH の範囲内で加水分解に対し安定であった。

0.1M HCl では、50 及び 70°C で 28 日後にそれぞれ 81%TAR、8%TAR となり、加水分解が認められた。推定半減期は 50°C で 106 日、70°C で 7.7 日であった。

また、0.1M NaOH では 70°C で加水分解が認められ、28 日後には 79%TAR が検出された。推定半減期は 80 日であった。

加水分解が認められた試験区では、分解物 C 及び分解物 E が検出された。

(参照 27)

### (2) 水中光分解試験 (蒸留水、河川水及びフミン酸溶液)

<sup>14</sup>C-シロマジンを滅菌蒸留水、滅菌河川水 (茨城、pH 7.1) 及び滅菌フミン酸溶液 (フミン酸 2.5 ppm、pH 6) に 30 mg/L となるように加えた後、20±1°C でキセノン光 (光強度: 40.2 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 300-400 nm) を蒸留水、河川水では 14 日間、フミン酸溶液では 48 時間連続照射し、シロマジンの水中光分解試験が実施された。

シロマジンの残存率は、滅菌蒸留水中では照射 14 日後でも 98.4% (経過日数 0 の値を 100 とする。以下同じ) であった。分解物 B は検出限界未満であり、光分解が認められなかった。滅菌河川水中では照射 14 日後で 65.2% となり、代謝物 B が 6.0% (シロマジン換算で 7.9%) 検出され、分解が認められた。推定半減期は 24.2 日であった (東京春自然光換算で 125 日)。滅菌フミン酸溶液では光分解がさらに促進され、照射 2 日後には 9.0% 検出され、代謝物 B が 18.7% (シロマジン換算で 24.7%) 生成した。推定半減期は 13.6 時間 (東京春自然光換算で 2.9 日) であった。滅菌河川水及び滅菌フミン酸溶液での主要分解物は B と考えられた。(参照 28)

### (3) 水中光分解試験 (池水)

<sup>14</sup>C-シロマジンを最大線量 60 kGy のガンマ線照射で滅菌した池水 (スイス国、Mohlin AG、Froschweiher) に 1.76 mg/L となるように加えた後、26±0.6°C でキセノンアーク灯 (光強度: 44.6 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 300-400 nm) を 15 日間連続照射し、

シロマジンの水中光分解試験が実施された。

シロマジンは、滅菌池水中では 15 日間照射後でも 95.0%TAR であり、光分解はほとんど認められなかった。分解物 B が照射 15 日後で 2.4%TAR 検出された。また、ごく微量ではあるが、未知物質及び  $^{14}\text{CO}_2$  が検出された。

シロマジンは、滅菌池水中ではほとんど分解されなかった。(参照 29)

## 6. 土壌残留試験

火山灰・埴壤土及び沖積・砂壤土を用いて、シロマジンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

推定半減期は表 8 に示されている。容器内で 30～103 日、圃場では 13～86 日であった。(参照 30)

表 8 土壌残留試験成績

試験	濃度※	土壌	推定半減期
容器内試験	0.25 mg/kg	火山灰・埴壤土	103 日
		沖積・砂壤土	30 日
圃場試験	210 g ai/ha ×4 回	火山灰・埴壤土	86 日
		沖積・砂壤土	13 日

※容器内試験で純品、圃場試験で 14%水和剤を使用

## 7. 後作物残留試験

シロマジンを 249 g ai/ha で 3 回散布して栽培したトマトの後作物となるチンゲンサイ、きゅうり及びかぶ（葉、根部）を用いて、シロマジンを分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。分析法はメタノールで抽出した試料を精製後、HPLC/UV で定量するものであった。

その結果は別紙 3 に示されている。いずれの作物においても定量限界未満 (<0.005 mg/kg) であった。(参照 31)

## 8. 家畜残留試験

### (1) ニワトリ及び鶏卵における残留試験①（56 日間 混餌）

ニワトリ 120 羽にシロマジンを 5 mg/kg の用量で飼料に混入し、56 日間自由摂取させた後に基礎飼料のみを 14 日間与え、家畜残留試験が実施された。

その結果は表 9 に示されている。投与期間中の食用部位における最大残留濃度は、シロマジンが筋肉、肝臓及び卵でそれぞれ、0.08、0.13 及び 0.11 mg/kg であった。代謝物 B は各測定部位で 0.05 mg/kg 未満であった。投与終了後、食肉部位では 1 日

目、卵では2日目以降、シロマジンが検出されなくなった。(参照 32)

表 9 ニワトリ及び鶏卵残留試験成績 (mg/kg)

試料	投与期間中の 最大残留濃度		投与終了後の残留濃度			
			1 日目		2 日目	
	シロマジン	代謝物 B	シロマジン	代謝物 B	シロマジン	代謝物 B
筋肉	0.08	<0.05	<0.05	<0.05	-	-
肝臓	0.13	<0.05	<0.05	<0.05	-	-
脂肪	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	-	-
皮膚	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	-	-
卵	0.11	<0.05	0.11	<0.05	<0.05	<0.05

(2) ニワトリ及び鶏卵における残留試験② (28 日間 混餌)

ニワトリ 39 羽にシロマジンとして 5ppm を 28 日間混餌投与し、家畜体内 (9 羽/群) 及び鶏卵 (3 個/時点/群) 残留試験が実施された。

ニワトリ組織及び鶏卵におけるシロマジン残留は表 10 及び表 11 に示されている。

組織においては、投与開始後 14 日及び投与終了後 2 時間に採取臓器のうち脂肪を除く臓器からシロマジンが検出された。投与終了後 1 日には全試料が検出限界 (0.02µg/g) 未満となった。

鶏卵においては、投与開始後 14 日には卵黄及び卵白の全試料から残留が確認されたが、投与終了後 3 日には、卵白の全試料及び卵黄の 3 例中 2 例が検出限界 (0.02µg/g) 未満であった。(参照 97)

表 10 ニワトリ各組織におけるシロマジン残留の平均値 (µg/g)

試料	対象 (1 例/ 3 羽)	投与開始 14 日後	投与終了 2 時間後	投与終了 1 日後	投与終了 3 日後
筋肉	<0.02	<0.02	0.05	<0.02	<0.02
肝臓	<0.02	0.04	0.06	<0.02	<0.02
腎臓	<0.02	0.05	0.08	<0.02	<0.02
脂肪	<0.02	<0.02	<0.02	-	-
小腸	<0.02	0.02、0.02 ※	0.03、0.05 ※	<0.02	<0.02
皮膚	<0.02	0.03、0.04 ※	0.03 ※※	<0.02	<0.02
血漿	<0.02	0.03	0.03、0.05 ※	<0.02	<0.02

- : 分析せず

※ : 3 例中 1 例が検出限界未満 (1 例/3 羽として測定)

※※ : 3 例中 2 例が検出限界未満 (1 例/3 羽として測定)

表 11 鶏卵の卵黄、卵白におけるシロマジン残留の平均値 (µg/g)

採材時点	卵黄	卵白
投与前	<0.02	<0.02
投与開始 14 日後	0.08	0.07
投与終了 0 日後	0.07	0.07
投与終了 1 日後	0.05	0.04
投与終了 3 日後	0.01※	<0.02

※：3 例中 2 例が検出限界未満 (1 例/1 個として測定)

(3) ニワトリ及び鶏卵における残留試験③ (28 日間 混餌)

ニワトリ 39 羽にシロマジンとして 5ppm を 28 日間混餌投与し、家畜体内 (9 羽/群) 及び鶏卵 (3 羽/群) 残留試験が実施された。

ニワトリ組織及び鶏卵におけるシロマジン残留は表 12 に示されている。

組織は、投与終了後 2 時間において採取臓器では脂肪を除く臓器からシロマジンが検出された。しかし、投与終了後 1 日には、全ての組織試料全例で検出限界 (0.02µg/g) 未満となった。

鶏卵は、投与終了後 2 時間において卵黄及び卵白の全試料から検出されたが、卵白では投与終了後 1 日に全例が検出限界 (0.02µg/g) 未満となった。卵黄では投与終了後 1~2 日において全例から検出され、3 日には 3 例中 2 例で検出限界 (0.02µg/g) 未満となっている。(参照 98)

表 12 ニワトリ各組織および鶏卵におけるシロマジン残留の平均値 (µg/g)

試料	対照 (組織 1 例/3 羽、 採卵 1 例/1 個)	投与終了 2 時間後	投与終了 1 日後	投与終了 2 日後	投与終了 3 日後
筋肉	<0.02	0.05	<0.02	<0.02	—
肝臓	<0.02	0.07	<0.02	<0.02	—
腎臓	<0.02	0.09	<0.02	<0.02	—
脂肪	<0.02	<0.02	<0.02	—	—
小腸	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	—
血漿	<0.02	0.05	<0.02	<0.02	—
皮膚	<0.02	0.03 ※	<0.02	<0.02	—
卵黄	<0.02	0.07	0.05	0.03	0.03 ※
卵白	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	—

—：分析せず

※：3 例中 2 例が検出限界未満 (組織は 1 例/3 羽、卵は 1 例/個として測定)

9. 作物残留試験



トマト及びナス等の野菜類を用いて、シロマジンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法はメタノールで抽出した試料を精製後、HPLC/UV で定量するものであった。

その結果は別紙4に示されている。シロマジンの最高値はしゅんぎく（1回散布）の最終散布7日後における5.02 mg/kgであった。

また、チンゲンサイを用いて、代謝物Bを分析対象化合物として作物残留試験を行った結果、全ての分析値が0.1 mg/kg未満となった。（参照33）

別紙4の作物残留試験の分析値を用いて、シロマジン暴露評価対象化合物として食品中から摂取される推定摂取量が表13に示されている（別紙5参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からシロマジンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された作物（チンゲンサイ、ミニトマト、メロン、かぼちゃ、トウガン）を含む全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表13 食品中より摂取されるシロマジンの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重: 55.6 kg)	高齢者(65歳以上) (体重:54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	33.0	13.9	26.3	38.6

#### 10. 一般薬理試験

マウス、ラット、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表14に示されている。（参照81）

表14 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)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態	マウス 雄 3	0, 1000, 2000 <sup>1)</sup>	—	1000	1000 mg/kg 体重以上投与群で、受動性、呼吸困難、鎮静、眼瞼下垂、2000 mg/kg 体重投与群で耳介反射消失。
		ラット 雄 3	0, 2500, 3500 <sup>1)</sup>	—	2500	2500 mg/kg 体重以上投与群で、受動性、呼吸困難、鎮静、流涎、紅涙、立毛、3500 mg/kg 体重で下痢、死亡(1/3)。
	ヘキソバルビタル睡眠	マウス 雄 6	0, 1000, 2000 <sup>1)</sup>	—	1000	1000 mg/kg 体重以上投与群で睡眠時間延長。
	ペンテトゾール痙攣	マウス 雄 6	0, 1000, 2000 <sup>1)</sup>	—	1000	1000 mg/kg 体重以上投与群で中程度の抗痙攣作用、痙攣開

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
						始時間延長。	
	ストリキニーネ痙攣	マウス	雄 6	0, 1000, 2000 <sup>1)</sup>	2000	—	影響なし。
	自発運動量	マウス	雄 4	0, 1000, 2000 <sup>1)</sup>	—	1000	1000 mg/kg 体重以上投与群で自発運動量抑制。
	体温	ラット	雄 6	0, 2000, 3500 <sup>1)</sup>	—	2000	2000 mg/kg 体重以上投与群で体温低下。
		ウサギ	雄 5	1500 <sup>1)</sup>	—	1500	1500 mg/kg 体重投与群で体温低下。
呼吸循環器系	血圧	ウサギ	雄 3	500 <sup>2)</sup>	—	500	10 分以内に 10%、50 分以内に 20% 低下。
	心拍数				—	500	投与直後僅かに増加、その後徐々に減少。
	呼吸数				—	500	投与後から徐々に増加。
自律神経系	摘出回腸	モルモット	雄 2	10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> , 10 <sup>-3</sup> g/mL <sup>3)</sup>	10 <sup>-3</sup> g/mL	—	直接作用なし。
	摘出輸精管		雄 4	10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> , 10 <sup>-3</sup> g/mL <sup>3)</sup>	10 <sup>-3</sup> g/mL	—	直接作用なし。
	摘出気管		雄 8	10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> , 10 <sup>-3</sup> g/mL <sup>3)</sup>	—	10 <sup>-5</sup> g/mL	強い弛緩作用あり。
消化器系	腸管運動 (活性炭移動能)	マウス	雄 10	0, 1000 <sup>4)</sup>	—	1000	1000 mg/kg 体重投与群で腸管輸送能抑制。
	胃液分泌	ラット	雄 5	0, 2000, 3500 <sup>1)</sup>	—	2000	2000 mg/kg 体重以上投与群で胃液分泌抑制、pH 上昇。
骨格筋	骨格筋	ラット	雄 4	1000 <sup>2)</sup>	1000	—	影響なし。
血液	血液凝固	ウサギ	雄 7	0, 2000, 3500 <sup>1)</sup>	3500	—	影響なし。
	溶血作用	ウサギ	雄 2	0.1, 1, 10 % (W/V) <sup>5)</sup> ( <i>in vitro</i> )	0.1%	1%	1% 以上投与群で 2 時間後に中程度～完全溶血。

<sup>1)</sup>検体は 4% CMC で調製し、強制経口投与した。

<sup>2)</sup>検体は Tween80 を 0.2% 含む 0.9% 生理食塩水中で希釈調製後、腹腔内投与した。

<sup>3)</sup>摘出物を Tyrode 液を満たした 37.5°C のマグナス管に懸垂し、検体を添加した。

<sup>4)</sup>検体は Tween80 を 0.2% 含む 0.9% 生理食塩水中で希釈調製後、皮下投与した。

<sup>5)</sup>検体を 0.4% の Tween20 を含む生理食塩水中に加え、希釈した。

## 11. 急性毒性試験

シロマジン原体のラット、マウス及びウサギを用いた各種急性毒性試験が実施された。

結果は表 15 に示されている。(参照 34~47)

表 15 シロマジンの急性毒性試験結果

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> * (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット	1750	1830	動作緩慢、うずくまり、流涎、腹臥、流涙、硬直性痙攣、表皮体温低下、低体重、肺うっ血、腺胃粘膜出血、胃内検体様物質貯留、回腸、盲腸粘膜出血、死亡(雄:1400 mg/kg 体重以上、雌:1820 mg/kg 体重以上)
	SD ラット	3390	3390	沈静化、呼吸困難、眼球突出、湾曲姿勢、粗毛、死亡(雄:3590 mg/kg 体重以上、雌:1670 mg/kg 体重以上)
	SD ラット	4050	3530	活動低下、失調性歩行、瞳孔収縮、下痢、流涎、立毛、多尿、眼瞼下垂、流涎、接触過敏、死亡(雄:3800 mg/kg 体重以上、雌:2500 mg/kg 体重以上)
	ICR マウス	1730	1570	動作緩慢、腹臥、うずくまり、間代性痙攣、低体重、肺うっ血、腺胃粘膜点状出血、胸腺うっ血、胃内検体様物質貯留、死亡(雌雄とも 1390 mg/kg 体重以上)
	ICR マウス	2030	2030	沈静化、呼吸困難、湾曲姿勢、粗毛、腹臥、側臥、死亡(雌雄とも 1000 mg/kg 体重以上)
	Himalayan ウサギ	1470	1470	沈静化、湾曲姿勢、粗毛、振戦、歩行失調、流涎、腹臥、死亡(雌雄とも 2150 mg/kg 体重以上)
経皮	SD ラット	>2000	>2000	症状及び死亡例なし
	SD ラット	>3100	>3100	鎮静化、呼吸困難、湾曲姿勢、粗毛
皮下	SD ラット	854	869	動作緩慢、うずくまり、流涎、流涙、腹臥、間代性痙攣、呼吸抑制、低体重、肺うっ血、胸腺点状出血、皮下出血、皮下淡赤褐色化、検体物貯留、死亡(雄:723 mg/kg 体重以上、雌:868 mg/kg 体重以上)
	ICR マウス	884	830	動作緩慢、腹臥、被毛の汚れ、間代性痙攣、硬直性痙攣、呼吸抑制、低体重、肺うっ血、皮下出血、皮下淡赤褐色化、検体物貯留、盲腸粘膜出血、死亡(雌雄とも 781 mg/kg 体重以上)
腹腔内	SD ラット	709	742	動作緩慢、うずくまり、腹臥、流涎、流涙、間代性痙攣、呼吸抑制、低体重、肺うっ血、胸腺点状出血、皮下出血、皮下淡赤褐色化、検体物貯留、死亡(雄:610 mg/kg 体重以上、

				雌:823 mg/kg 体重以上)
	ICR マウス	875	845	動作緩慢、腹臥、被毛の汚れ、間代性痙攣、硬直性痙攣、呼吸抑制、低体重、肺うっ血、腺胃粘膜点状出血、死亡(雄:368 mg/kg 体重以上、雌:723 mg/kg 体重以上)
吸入	SD ラット	>3.6 mg/L	>3.6 mg/L	立毛、活動性低下、鼻汁、低体重
	SD ラット	>2.72 mg/L		口周囲湿潤、流涎、呼吸困難、乾燥赤色物質口鼻周囲付着、泌尿器周辺の赤色汚れ

※吸入に関しては LC<sub>50</sub>

## 1.2. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ヒマラヤ種ウサギ(雌雄)を用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されており、シロマジン原体には眼刺激性は認められなかったが、軽度の皮膚刺激性が認められた。(参照 48~49)

Pirbright White 系モルモット(雌雄)を用いた皮膚感作性試験(Optimization 法)、Dunkin-Hartley 系モルモット(雌雄)を用いた皮膚感作性試験(Maximization 法)及びHimalayan 系モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization 法)が実施されており、シロマジン原体に皮膚感作性は認められなかった。(参照 50~52)

## 1.3. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 20 匹)を用いた混餌(原体:0、30、300、1000 及び 3000 ppm:平均検体摂取量は表 16 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.4	23	79	232
	雌	2.6	27	88	264

3000 ppm 投与群の雌 1 匹、対照群の雌 2 匹が試験期間中に死亡した。投与群と対照群との間に死亡率の差はみられず、投与群の死亡は偶発的なものと考えられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

投与後の検査で、結膜炎、角膜炎、脈絡膜、網膜変性等が認められたが、発現頻度に用量反応性は認められず、検体投与の影響ではないと考えられた。

雄において、3000 ppm 投与群で脳比重量<sup>1</sup>増加が、1000 ppm 以上投与群で精巣比重量の増加がみられたが、これらの変化は絶対重量に変動がみられないことから体重増加抑制による二次的変化であり、投与に関連した変化とは考えられなかった。

<sup>1</sup>: 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

本試験において、3000 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 1000 ppm (雄：79 mg/kg 体重/日、雌：88 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 53)

表 17 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・体重増加抑制 ・摂餌量低下
1000 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 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体：0、30、300、1000 及び 3000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 イヌ 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.17	11.4	36.0	99.7
	雌	1.08	12.0	32.5	95.5

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、3000 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 1000 ppm (雄：36.0 mg/kg 体重/日、雌：32.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 54)

表 19 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・肝絶対及び比重量増加	・体重増加抑制 ・摂餌量低下
1000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 6 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体：0、30、300 及び 3000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 6 ヶ月間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 イヌ 6 ヶ月間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群	30 ppm	300 ppm	3000 ppm

検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.87	9.26	86.6
	雌	0.92	8.81	87.5

試験期間中に、30 ppm 投与群の雄 1 匹が死亡、3000 ppm 投与群の雄 1 匹が切迫と殺されたが、それぞれ胸腔の感染症あるいは敗血症によるもので、投与に関連したものとは考えられなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

3000 ppm 投与群雌でみられた心比重量増加は、関連性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから、体重増加抑制に伴う二次的变化であり、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で Hb 及び Ht 減少が、3000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm (0.87 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (8.81 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 55)

表 21 イヌ 6 ヶ月間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3000 ppm	・体重減少 ・摂餌量低下 ・T.Chol の減少 ・AST の増加 ・肝比重量増加	・体重増加抑制 ・T.Chol の減少
300 ppm 以上	・Hb 及び Ht 減少	300 ppm 以下毒性所見
30 ppm	毒性所見なし	なし

#### (4) 28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた反復暴露吸入 (エアロゾル: 0、55、210 及び 710 mg/m<sup>3</sup>) による 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

検体の投与群において脱毛、呼吸困難、円背位及び自発運動の低下等が認められたが、それらは軽度の徴候であった。その他に、検体吸入による影響は認められなかった。

本試験において、投与群の一般状態に所見が認められたが、その程度から無作用量は 55 mg/m<sup>3</sup> であると考えられた。(参照 56)

### 1.4. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、200、800 及び 3500 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

表 22 イヌ 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	3500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.37	5.74	22.8	97.3
	雌	1.47	6.03	24.6	110

試験期間中に、3500 ppm 投与群で雌 1 匹が肝出血、壊死及び腎壊死により死亡し、200 ppm 投与群で雄 1 匹が脳軟化によりと殺されたが、投与に関連したものではないと考えられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

200 ppm 投与群の雄で Glob 上昇及び A/G 比の減少を伴う血漿タンパクの上昇がみられたが、これらは投与開始前からみられたものであり、毒性学的意義はなく、投与の影響とは考えられなかった。

雌雄とも 3500 ppm 投与群で心臓毒性が認められたが、発現機序は不明であった。しかし、右心房/右心耳でみられた炎症が心全体に拡大する可能性は極めて低く、心不全に至ることはないと考えられた。また、本試験の最高用量群でのみ認められた所見であり、これまでにシロマジン中毒の発生事例は報告されていないことから、ヒトに対して影響を及ぼす可能性はないものと考えられた。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雄で Hb 及び Ht 減少等が、3500 ppm 投与群の雌で Hb 減少、腎尿細管局限性慢性病変及び心筋炎の増加等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (5.74 mg/kg 体重/日)、雌で 800 ppm (24.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 57)

表 23 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCV 及び MCH 減少</li> <li>・TG 及び CK 減少</li> <li>・心絶対及び比重量増加</li> <li>・慢性心筋炎(3 例)</li> <li>・腎尿細管限局性慢性病変(2 例)</li> <li>・骨髄細胞増生(4 例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少</li> <li>・Cl 及び AST 増加</li> <li>・心及び肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎比重量増加</li> <li>・慢性心筋炎(2 例)</li> <li>・腎尿細管限局性慢性病変(2 例)</li> <li>・骨髄細胞増生(2 例)</li> </ul>
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 及び Ht 減少</li> <li>・TP 及び Glob 増加</li> </ul>	800ppm 以下毒性所見なし
200 ppm 以下	毒性所見なし	

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、300 及び 3000 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 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	3000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.45	14.7	156
	雌	1.81	18.8	210

死亡率に投与群と対照群では差は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

3000 ppm 投与群雌雄で、体重増加抑制に伴う各臓器の比重量増加がみられ、雄では肝、腎及び心、雌で肝及び心絶対重量低減少が認められたが、これらの臓器の比重量増加と考え合わせ、これらの臓器重量減少は体重増加抑制による二次的影響と考えられた。

3000 ppm 投与群雌雄で気管支拡張が高頻度で認められたが、化膿性気管支炎の二次的影響と考えられ、投与に関連したものではないと考えられた。

3000 ppm 投与群の雌で下垂体腺腫及び乳腺腺癌が対照群に対して増加したが、腺腫と腺癌を合計した腫瘍数は対照群と同程度であり、これらの発現頻度は背景データの範囲内であった。3000 ppm 投与群の雄では精巣間細胞腫が対照群に対して増加したが、用量相関性がみられず、発現頻度は背景データの範囲内であった。以上より、下垂体腺腫、乳腺腺癌及び精巣間細胞腫の発現頻度の増加は、検体投与に起因したものではないと考えられた。

本試験において、3000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、300 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm (雄: 14.7 mg/kg 体重/日)、雌で 30 ppm (1.81 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 58)

表 25 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・摂餌量低下
300 ppm 以上	300 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制
30 ppm		毒性所見なし

### (3) 2 年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 68 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、1000 及び 3000 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 26 マウス 2 年間発がん性試験の平均検体摂取量



投与群		50 ppm	1000 ppm	3000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.50	126	384
	雌	8.24	164	476

3000 ppm 投与群雌で生存率がやや低かったが、正常範囲内であり、検体投与の影響は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

3000 ppm 投与群雄で肝比重量増加がみられたが、体重増加抑制による二次的な影響と考えられた。

1000 ppm 投与群以上の雄で、肺胞大食細胞出現に有意な増加がみられたが、所見の程度には対照群との間で差がなく、投与に関連した変化ではないと考えられた。

本試験において、1000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雄で 50 ppm (6.50 mg/kg 体重/日)、雌で 3000 ppm (476 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 59)

表 27 マウス 2 年間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3000 ppm		3000 ppm 以下毒性所見なし
1000 ppm 以上	・体重増加抑制	
50 ppm	毒性所見なし	

## 15. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雄 15 匹、雌 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、1000 及び 3000 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 28 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量

投与群			30 ppm	1000 ppm	3000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.97	64.1	228
		雌	2.34	73.0	259
	F <sub>1</sub> 世代	雄	1.55	51.5	169
		雌	1.94	66.3	202

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

親動物では、P 世代の 3000 ppm 投与群雄で 5/16 例に妊孕性が認められなかったが、F<sub>1</sub> 世代の雄ラットの繁殖能力に影響がみられていないため、検体投与の影響とは考え

られなかった。雌の繁殖能力にはP世代及びF<sub>1</sub>世代ともに影響はみられなかった。

児動物では、P世代の3000 ppm投与群雌で肝、腎及び脳絶対重量減少、心及び脳比重量増加、F<sub>1</sub>世代の3000 ppm投与群で肝(雄)、腎、心(雌)及び脳絶対重量減少、脳比重量増加がみられたが、これらの変化は体重増加抑制によるものであり、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、親動物では1000 ppm以上投与群のP世代雌雄及びF<sub>1</sub>世代雌、3000 ppm投与群のF<sub>1</sub>世代雄でそれぞれ体重増加抑制等が認められたので、無毒性量はP世代雌雄及びF<sub>1</sub>世代雌で30 ppm(P雄:1.97 mg/kg体重/日、P雌:2.34 mg/kg体重/日、F<sub>1</sub>雌:1.94 mg/kg体重/日)、F<sub>1</sub>世代雄で1000 ppm(F<sub>1</sub>雄:51.5 mg/kg体重/日)であると考えられた。また、児動物では3000 ppmの雌雄で生後21日までの体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は1000 ppm(F<sub>1</sub>雄:64.1 mg/kg体重/日、F<sub>1</sub>雌:73.0 mg/kg体重/日、F<sub>2</sub>雄:51.5 mg/kg体重/日、F<sub>2</sub>雌:66.3 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60)

表29 ラット2世代繁殖試験で認められた毒性所見

	投与群	P世代		F <sub>1</sub> 世代	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3000 ppm			・体重増加抑制 ・摂餌量低下	
	1000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	1000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 ・摂餌量低下
	30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	3000 ppm	・生後4日までの生存率減少		・出産時生存率減少 ・同腹児数減少	
		・出産時体重低下 ・生後21日までの 体重増加抑制	・出産時体重低下 ・生後21日までの 体重増加抑制	・出産時体重低下 ・生後21日までの 体重増加抑制	・出産時体重低下 ・生後21日までの 体重増加抑制
	1000 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) 発生毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌25匹)の妊娠6~19日に強制経口(原体:0、100、300及び600 mg/kg体重/日)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg体重/日投与群で投与初期に赤色の鼻汁が、投与後期に流涎が観察された。また、600 mg/kg体重/日投与群では、投与初期に赤色の鼻汁及び自発運動亢進が、投与半ばに流涎及び行動性低下が観察された。さらに、300 mg/kg体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。いずれの投与群にも胎児死亡率の有意な増加はみられなかった。

胎児では、600 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められ、胸骨未骨化の発現頻度が増加した。

本試験において、母動物の 300 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が、胎児の 600 mg/kg 体重/日投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 61)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギを用いた複数の発生毒性試験が実施された。試験概要及び結果は表 30 に示されている。

表 30 ウサギにおける発生毒性試験概要及び結果

試験 No.	系統	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)		催奇形性
			親動物	胎児	
①	NZW	0、5、10、30、60	10	60	なし
②	(Buckshire 系)	—	—	—	—
③	NZW (Dutchland 系)	0、5、10、30	10	30	なし

試験①では、10 及び 30 mg/kg 体重/日の各 1 例の胎児に発現した単眼症は偶発的なものと考えられたが、この親動物の妊娠に同一の雄が関与していたことから遺伝的影響 (単眼症とそれに関連する頭部への影響) を確認するために試験②を実施した。しかし、遺伝的影響を確認することが出来なかった。試験②の結果及び過去の対照データから、試験①の各投与群における奇形の発現頻度は自然発生的な発現の範囲内と判断された。

さらに、自然分娩群を含む試験③を実施した結果、帝王切開群並びに自然分娩群 (授乳期間含む) とも、30 mg/kg 体重/日で胎児及び新生児への影響は認められなかった。

母動物の 30 mg/kg 体重/日以上投与群でみられた検体投与の主な影響は、体重減少であった。胎児に対する影響は認められなかった。

本試験において、母動物の 30 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少が認められたことから、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 60 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 62~67)

## 1.6. 遺伝毒性試験

シロマジンの遺伝毒性に関して、細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、酵母を用いた遺伝子突然変異試験、マウス肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、ラット肝初代培養細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスを用いたスポットテスト、チャイニーズハムスターを用いた核異常試験、小核試験及び優性致死試験が実施

された。チャイニーズハムスターを用いた突然変異試験及びマウスを用いたスポットテストの試験結果は判定不能であったが、他の試験結果は全て陰性であった。

従って、シロマジンに遺伝毒性はないものと考えられた (表 31)。(参照 68~81)

表 31 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 (参照 68)	<i>B.subtilis</i> H17 Rec+,M45 Rec-株	1~5000 µg/ディスク 陰性
	復帰突然変異試験① (参照 69)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	313~5000 µg/7° V-ト (+/-S9) 陰性
	復帰突然変異試験② (参照 70)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株	20~5000 µg/0.1mL (+/-S9) 陰性
	復帰突然変異試験③ (参照 71)	<i>S. typhimurium</i> TA1538 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	20~5000 µg/7° V-ト (+/-S9) 陰性
	遺伝子突然変異試験 (参照 72)	<i>S. cerevisiae</i> 二倍体 D7 株	375~3000 µg/mL (+/-S9) 陰性
	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (参照 73)	マウス肝初代培養細胞	0.1~1000 µg/mL 陰性
	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (参照 74)	ラット肝初代培養細胞	0.1~1000 µg/mL 陰性
	復帰突然変異試験 (参照 75)	チャイニーズハムスタ ーV79 細胞	25~1000 µg/mL (-S9) 100~4000 µg/mL (+S9) 判定 不能
	復帰突然変異試験 (参照 76)	マウス L5178Y TK <sup>+</sup> リンフォーマ細胞	62.5~1660 µg/mL (+/-S9) 陰性
	染色体異常試験 (参照 77)	ヒトリンパ球培養細胞	62.5~1000 µg/mL (+/-S9) 陰性
<i>in vivo</i>	スポットテスト (参照 78)	ICR 系マウス (一群雄 48 匹雌 96 匹)	0, 150, 300, 600 mg/kg 体重 (腹腔内投与) 判定 不能
	核異常試験 (参照 79)	チャイニーズハムスタ ー(一群雌雄各 6 匹)	0, 2000, 4000, 8000 mg/kg 体重 (強制経口投与) 陰性
	小核試験	Tif:MAGF マウス(一	0, 360, 1080 mg/kg 体重 陰性

	(参照 80)	群雌雄各 8 匹	(強制経口投与)	
+	優性致死 (参照 81)	Tif:MAGF マウス(一 群雄 20 匹雌 40 匹)	0、226、678 mg/kg 体重 (強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

### Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて「シロマジン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、単回投与後の血中放射能濃度は、低用量群で投与 0.5 時間後に、高用量群で投与 2~8 時間後に  $C_{max}$  に達した。組織内では、 $T_{max}$  において膀胱、腎臓、肝臓等で比較的高い濃度の残留放射能が認められた。また、肝臓での消失速度は他の組織・臓器に比べ遅かった。主要排泄経路は尿であった。尿における代謝物の大部を占めるのはシロマジンであり、代謝物としては、B、C 及び D が認められた。主要代謝経路は、脱 *N*-シクロプロピル化による代謝物 B の生成であると推定された。

サルを用いた動物体内運命試験において、主要排泄経路は尿であった。尿における代謝物のほとんどがシロマジンであった。

ラットを用いた経皮吸収試験（閉塞貼付）では、投与量が高いほど体内吸収率は低くなった。投与量に対する排泄率は、いずれの用量でも 7% 以下であり、主な排泄経路は尿であった。

ヒツジ、ヤギ及びニワトリを用いた家畜体内運命試験において、シロマジンは体内で速やかに吸収され、主に尿及び糞中に排泄された。主要な代謝経路は、脱 *N*-シクロプロピル化による代謝物 B の生成と考えられたが、僅かながら脱アミノ化による代謝物 C の生成も考えられた。

トマト、セルリー及びレタスを用いた植物体内運命試験が、また、だいこん、とうもろこし、レタス、てんさい、小麦、大豆及びにんじんを用いた後作物体内運命試験が実施された。残留放射能はほとんどが散布部位で認められ、その主要成分としてはシロマジンと代謝物 B が大部分を占めた。また、後作物における土壌からのシロマジン吸収は非常に少なかった。

土壌中運命試験が実施されており、好氣的条件下でシロマジンの推定半減期は 2.7~49.6 日であった。また、嫌氣的条件下でのシロマジンの推定半減期は、31~97.6 日であった。主要分解物として B が認められた。土壌中のシロマジン消失の主要経路は、分解物 B 及び/あるいは土壌抽出残渣への分解で、時間経過とともにさらに分解を受け、一部は二酸化炭素まで分解されることが確認された。

加水分解及び光分解試験が実施されており、シロマジンは滅菌蒸留水中では光分解に対して安定であった。滅菌河川水及び滅菌フミン酸溶液中では分解が認められ、推定半減期はそれぞれ、24.2 日、13.6 時間（東京春自然光換算で 125、2.93 日）であった。分解物として B が認められた。滅菌池水中での光分解試験では殆ど分解は認められなかったことから、シロマジンは、何らかの光増感物質の存在により分解が促進される事が示された。

火山灰・埴土及び沖積・砂壤土を用いて、シロマジンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。容器内における推定半減期は 30~103 日、圃場における推定半減期は 13~86 日であった。

チンゲンサイ、きゅうり及びかぶ（葉、根部）を用いて、シロマジンを分析対象化合物とした後作物残留試験が実施され、いずれの作物においても定量限界未満であった。

産卵鶏を用いて、シロマジン及び代謝物 B を分析対象化合物とした家畜残留試験が実施

され、最大残留濃度はシロマジンが筋肉、肝臓、卵でそれぞれ、0.08、0.13、0.11 mg/kg であり、代謝物 B は全測定部位で 0.05 mg/kg 未満であった。また、シロマジン分析対象化合物とした残留試験では組織中の残留は投与終了 1 日後には検出限界未満となり、鶏卵については、卵白では投与終了 1～2 日後に検出限界 (0.02µg/g)、卵黄では投与終了 1 日後で 0.05µg/g、投与終了 3 日後には 3 例中 2 例が検出限界 (0.02µg/g) 未満となった。

トマト及びナス等の野菜類を用いて、シロマジン及び代謝物 B (チンゲンサイのみ) を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。シロマジンの最高値は、しゅんぎく (1 回散布) の最終散布 7 日後における 5.02 mg/kg であった。チンゲンサイにおける代謝物 B は 0.1 mg/kg 未満であった。

シロマジンの急性経口 LD<sub>50</sub> はラットで 1750～4050 mg/kg 体重、マウスで 1570～2030 mg/kg 体重、ウサギで 1470 mg/kg 体重、経皮 LD<sub>50</sub> はラットで 3100 mg/kg 体重超、皮下 LD<sub>50</sub> はラットで 854～869 mg/kg 体重、マウスで 830～884 mg/kg 体重、腹腔内 LD<sub>50</sub> はラットで 709～742 mg/kg 体重、マウスで 845～875 mg/kg 体重、吸入 LC<sub>50</sub> はラットで 3.6 mg/L 超であった。

ウサギを用いて、シロマジンの眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼刺激性は認められなかったが、軽度の皮膚刺激性が認められた。また、モルモットを用いたシロマジンの皮膚感作性試験が実施され、皮膚感作性は認められなかった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 79 mg/kg 体重/日、イヌで 0.87 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性試験で得られた無毒性量は、イヌで 5.74 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性/発がん性併合性試験で得られた無毒性量は、ラットで 1.81 mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められなかった。

発がん性試験で得られた無毒性量は、マウスで 6.50 mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められなかった。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物で 1.94 mg/kg 体重/日、児動物で 51.5 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 60 mg/kg 体重/日であった。いずれも催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験として、標準的な試験を含む各種の試験が実施された。細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、酵母を用いた遺伝子突然変異試験、マウス肝初代培養細胞を用いた UDS 試験、ラット肝初代培養細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスを用いたスポットテスト、チャイニーズハムスターを用いた核異常試験、小核試験及び優性致死試験が実施され、チャイニーズハムスターを用いた突然変異試験及びマウスを用いたスポットテストの試験結果は判定不能であったが、他の試験結果は全て陰性であった。シロマジン は生体にとって問題となる遺伝毒性を持たないものと考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をシロマジン (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 32 に示されている。イヌの 6 カ月間亜急性毒性試験における無毒性量 0.87 mg/kg 体重/日が最小値であるものの、当該試験の最小毒性量が 9.26 mg/kg 体重/日であること、より長期のイヌの 1 年間慢性毒性試験で無毒性量が 5.74 mg/kg 体重/日であることから、イヌの無毒性量は 5.74 mg/kg 体重/日であると判断した。従って、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 1.81 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) の根拠とした。

表 32 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>2</sup>
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：79 雌：88	雄：232 雌：264	雌雄：体重増加抑制等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：14.7 雌：1.81	雄：156 雌：18.8	雄：体重増加抑制等 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	親動物： P 雄：1.97 P 雌：2.34 F <sub>1</sub> 雄：51.5 F <sub>1</sub> 雌：1.94 児動物： F <sub>1</sub> 雄：64.1 F <sub>1</sub> 雌：73.0 F <sub>2</sub> 雄：51.5 F <sub>2</sub> 雌：66.3	親動物 P 雄：64.1 P 雌：73.0 F <sub>1</sub> 雄：169 F <sub>1</sub> 雌：66.3 児動物 F <sub>1</sub> 雄：228 F <sub>1</sub> 雌：259 F <sub>2</sub> 雄：169 F <sub>2</sub> 雌：202	親動物雌雄：体重増加抑制等 児動物雌雄：生後 21 日までの体重 増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められ ない)
	発生毒性 試験	母動物：100 胎児：300	母動物：300 胎児：600	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)
マウス	2 年間 発がん性 試験	雄：6.50 雌：476	雄：126 雌：-	雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：10 胎児：60	母動物：30 胎児：-	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)
イヌ	90 日間 亜急性毒 性試験	雄：36.0 雌：32.5	雄：99.7 雌：95.5	雌雄：体重増加抑制等
	6 ヶ月間	雄：0.87	雄：9.26	雄：Hb 及び Ht 減少

<sup>2</sup> 最小毒性量で認められた毒性所見の概要等



亜急性毒性試験	雌：8.81	雌：87.5	雌：体重増加抑制等
1年間慢性毒性試験	雄：5.74 雌：24.6	雄：22.8 雌：110	雄：Hb 及び Ht 減少等 雌：Hb 減少、腎尿細管限局性慢性病変及び心筋炎増加等

ー：最小毒性量は設定できなかった

食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 1.81 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) の根拠として、安全係数 100 で除した 0.018 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.018 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	1.81 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	一般名	化学名
代謝物 B	メラミン	1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリアミン
代謝物 C	ヒドロキシシロマジン	4-アミノ-6-シクロプロピルアミノ-1,3,5-トリアジン-2-オール
代謝物 D	メチルシロマジン	2,4-ジアミノ-6-シクロプロピルアミノ-1-メチル-1,3,5-トリアジン-1-イウムソルト
代謝物 E	ジヒドロキシシロマジン	6-シクロプロピルアミノ-1,3,5-トリアジン-2,4-ジオール

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
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) )
CK	クレアチンキナーゼ
Cl	塩素
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
Glob	グロブリン
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフィー
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙3：後作物残留試験成績>

前作			作物名 実施年	試験圃 場数	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
作物名 実施年	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)				シロマジン	
						最高値	平均値
トマト 1998年度	249	3	チンゲンサイ (葉部) 1998年度	1	54	<0.005	<0.005
			きゅうり (茎葉) 1998年度	1	66	<0.005	<0.005
			かぶ (葉部) 1998年度	1	74	<0.005	<0.005
			かぶ (根部) 1998年度	1	74	<0.005	<0.005

散布には液剤を使用した。

<別紙4：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					シロマジン				
					最高値	平均値			
チンゲンサイ (茎葉) 2000年 2002年	3	166	1	7	0.67	0.31*			
				14	0.10	0.08*			
				21	0.29	0.11			
			2	7	1.21	0.46*			
				14	0.60	0.20*			
				21	<0.1	0.05*			
しゅんぎく (茎葉) 1998年	2	62-125	1	7	5.02	2.16			
				14	4.74	1.71			
			2	7	4.92	2.99			
				14	3.41	1.48			
			セルリー (茎葉) 2004年	2	166-249	3	7	2.73	1.93
							トマト (果実) 1998年	2	83-166
3	1	0.191	0.11						
	7	0.166	0.12						
ナス (果実) 1998年	2	83-249	2	1	0.542	0.22			
				3	1	0.420	0.17		
			3	3	0.15	0.14			
				7	0.329	0.13			
ミニトマト (果実) 2004年	2	166-249	2	1	0.36	0.33			
				3	0.47	0.35			
				14	0.41	0.30			
かぼちゃ (果実) 2005年	2	249	3	1	0.24	0.21			
				7	0.32	0.295			
				14	0.35	0.243			
メロン (果実) 2002年 2004年	3	166-208	3	1	0.149	0.04			
				3	0.105	0.04*			
				7	0.106	0.04*			
トウガン (果実) 2005年	2	249	3	1	<0.05	<0.05			
				7	<0.05	<0.05			
				14	<0.05	<0.05			

散布には液剤を使用した。

- 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。

< 参考 >

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					代謝物B	
					最高値	平均値
チンゲンサイ (茎葉) 2000年	1	166	1	7	<0.1	<0.1
				14	<0.1	<0.1
				21	<0.1	<0.1
			2	7	<0.1	<0.1
				14	<0.1	<0.1
				21	<0.1	<0.1

<別紙5：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (平均体重:53.3kg)		小児(1~6歳) (平均体重:15.8kg)		妊婦 (平均体重:55.6kg)		高齢者(65歳以上) (平均体重:54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
チンゲンサイ	1.21	3.5	4.24	0.6	0.73	1.2	1.45	3.6	4.36
しゅんぎく	5.02	2.5	12.55	0.6	3.01	1.9	9.54	3.7	18.57
セルリー	2.73	0.1	0.27	0.1	0.27	0.1	0.27	0.3	0.82
トマト	0.47	24.3	11.42	16.9	7.94	24.5	11.52	18.9	8.88
ナス	0.542	4.0	2.17	0.9	0.49	3.3	1.79	5.7	3.09
かぼちゃ	0.243	9.4	2.28	5.8	1.41	6.9	1.68	11.5	2.79
メロン	0.149	0.4	0.06	0.3	0.04	0.1	0.01	0.3	0.04
合計			32.99		13.89		26.26		38.55

- 注) ・残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた(参照 別紙4)。  
 ・トマトの残留値には、トマトとミニトマトのうちより高いミニトマトの残留値を用いた。  
 ・トウガンについては、全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。  
 ・ff:平成10年~12年の国民栄養調査(参照94~96)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)  
 ・摂取量:残留値及び農産物摂取量から求めたシロマジンの推定摂取量(μg/人/日)

<参照>

- 1 農薬抄録シロマジン（殺虫剤）（平成 17 年 2 月 14 日改訂）：シンジェンタ ジャパン株式会社、2005 年、一部公表予定(HP：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02>)
- 2 ラットにおける代謝試験（吸収及び分布）（GLP 対応）：IRI（英国）、1994 年、未公表
- 3 ラットにおける代謝試験（排泄及び分布）（GLP 対応）：ヘーゼルトン社（米国）、1989 年、未公表
- 4 ラットにおける代謝試験（代謝物の同定）（GLP 対応）：チバガイギー社（米国）、1990 年、未公表
- 5 ラットにおける代謝試験（反復投与による吸収、排泄及び分布）（GLP 対応）：シンジェンタ クロップ プロテクション社（スイス国）、2003 年、未公表
- 6 ラットにおける代謝試験（排泄及び分布）：チバガイギー社（米国）、1978 年、未公表
- 7 ラットにおける代謝試験：チバガイギー社（米国）、1983 年、未公表
- 8 サルにおける代謝試験：チバガイギー社（米国）、1986 年、未公表
- 9 サルにおける代謝試験：チバガイギー社（米国）、1986 年、未公表
- 10 ラットにおける代謝試験（経皮吸収）：チバガイギー社（米国）、1985 年、未公表
- 11 ラットにおける代謝試験（経皮吸収）：チバガイギー社（米国）、1987 年、未公表
- 12 ヒツジにおける代謝試験：チバガイギー社（米国）、1981 年、未公表
- 13 ヤギにおける代謝試験：チバガイギー社（米国）、1984 年、未公表
- 14 ニワトリにおける代謝試験：チバガイギー社（米国）、1979 年、未公表
- 15 ニワトリにおける代謝試験：チバガイギー社（米国）、1981 年、未公表
- 16 トマトにおける代謝（分布及び分解）：チバガイギー社（米国）、1984 年、未公表
- 17 セルリー及びレタスにおける代謝（分布及び分解）：チバガイギー社（米国）、1983 年、未公表
- 18 セルリー及びその後作物における代謝：チバガイギー社（米国）、1983 年、未公表
- 19 畑で生育させた後作物及び土壌におけるシロマジンの代謝：チバガイギー社（米国）、1985 年、未公表
- 20 好氣的、嫌氣的及び殺菌土壌における代謝試験：バイオスフェリクス（米国）、1986 年、未公表
- 21 好氣的土壌における代謝試験（GLP 対応）：シンジェンタ クロップ プロテクション社（スイス国）、2003 年、未公表
- 22 好氣的土壌代謝試験：スイス連邦農業環境衛生研究所（スイス国）、1986 年、未公表
- 23 嫌氣的土壌における代謝試験（GLP 対応）：PTRL-Wset 社（米国）、1994 年、未公表
- 24 土壌吸着：（財）残留農薬研究所、1993 年、未公表
- 25 リーチング試験：チバガイギー社（スイス国）、1980 年、未公表
- 26 リーチング試験（エージング土壌）：（スイス国）、1986 年、未公表
- 27 加水分解運命試験：チバガイギー社（スイス国）、1979 年、未公表
- 28 滅菌蒸留水、滅菌河川水、フミン酸溶液（滅菌）中での光分解試験：（財）残留農薬研究所、1994 年、未公表
- 29 滅菌自然水中での光分解試験（GLP 対応）：RCC 社（スイス国）、2003 年、未公表
- 30 シロマジンの土壌残留試験成績：シンジェンタ ジャパン株式会社、1996 年、未公表



- 31 シロマジンの後作残留試験成績：シンジェンタ ジャパン株式会社、1998年、未公表
- 32 ニワトリの食用部位における残留：チバガイギー社（米国）、1985年、未公表
- 33 シロマジンの作物残留試験成績：シンジェンタ ジャパン株式会社、2005年、未公表
- 34 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：(株)日本バイオリサーチセンター羽鳥研究所、1987年、未公表
- 35 ラットにおける急性経口毒性試験：チバガイギー社（スイス国）、1978年、未公表
- 36 ラットにおける急性経口毒性試験：スティルメドウ社（米国）、1987年、未公表
- 37 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：(株)日本バイオリサーチセンター羽鳥研究所、1987年、未公表
- 38 マウスにおける急性経口毒性試験：チバガイギー社（スイス国）、1978年、未公表
- 39 ウサギにおける急性経口毒性試験：チバガイギー社（スイス国）、1978年、未公表
- 40 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：セーフファームラボラトリー社（英国）、1993年、未公表
- 41 ラットにおける急性経皮毒性試験：チバガイギー社（スイス国）、1978年、未公表
- 42 ラットにおける急性皮下毒性試験（GLP 対応）：(株)日本バイオリサーチセンター羽鳥研究所、1987年、未公表
- 43 マウスにおける急性皮下毒性試験（GLP 対応）：(株)日本バイオリサーチセンター羽鳥研究所、1987年、未公表
- 44 ラットにおける急性腹腔内毒性試験（GLP 対応）：(株)日本バイオリサーチセンター羽鳥研究所、1987年、未公表
- 45 マウスにおける急性腹腔内毒性試験（GLP 対応）：(株)日本バイオリサーチセンター羽鳥研究所、1987年、未公表
- 46 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：スティルメドウ社（米国）、1994年、未公表
- 47 ラットにおける急性吸入毒性試験：IRDC 社（米国）、1979年、未公表
- 48 ウサギにおける眼刺激性試験：チバガイギー社（スイス国）、1978年、未公表
- 49 ウサギにおける皮膚刺激性試験：チバガイギー社（スイス国）、1978年、未公表
- 50 モルモットを用いた皮膚感作性試験：チバガイギー社（スイス国）、1978年、未公表
- 51 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Centre International de Toxicologie（フランス国）、1989年、未公表
- 52 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：RCC 社（スイス国）、2000年、未公表
- 53 ラットにおける飼料混入投与による 90 日間反復経口毒性試験：IRDC 社（米国）、1979年、未公表
- 54 イヌにおける飼料混入投与による 90 日間反復経口毒性試験：IRDC 社（米国）、1979年、未公表
- 55 イヌにおける飼料混入投与による 6 ヶ月間反復経口毒性試験（FDA GLP 対応）：ヘーゼルトン社（米国）、1980年、未公表
- 56 ラットにおける 28 日間反復暴露吸入毒性試験：チバガイギー社（スイス国）、1988年、未公表
- 57 イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験（GLP 対応）：ノバルティス クロップ プ

- ロテクション社（スイス国）、1997年、未公表
- 58 ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験（FDA GLP 対応）：IRDC（米国）、1982年、未公表
- 59 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性（GLP 対応）：IRDC（米国）、1982年、未公表
- 60 ラットを用いた2世代繁殖試験（GLP 対応）：IRDC（米国）、1981年、未公表
- 61 ラットにおける催奇形成試験：IRDC（米国）、1979年、未公表
- 62 ウサギにおける催奇形成試験（試験Ⅰ）（GLP 対応）：IRDC（米国）、1981年、未公表
- 63 ウサギにおける催奇形成試験（試験Ⅱ）（GLP 対応）：IRDC（米国）、1981年、未公表
- 64 ウサギにおける催奇形成試験（GLP 対応）：IRDC（米国）、1985年、未公表
- 65 ウサギにおける催奇形成試験（GLP 対応）：WIL Research Lab.Inc.（米国）、1985年、未公表
- 66 ウサギにおける催奇形成試験（GLP 対応）：WIL Research Lab.Inc.（米国）、1986年、未公表
- 67 ウサギにおける催奇形成試験（GLP 対応）：WIL Research Lab.Inc.（米国）、1986年、未公表
- 68 枯草菌を用いたDNA修復試験（GLP 対応）：（株）日本バイオリサーチセンター羽鳥研究所、1987年、未公表
- 69 細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：（株）日本バイオリサーチセンター羽鳥研究所、1987年、未公表
- 70 細菌を用いた復帰変異試験（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス国）、1988年、未公表
- 71 細菌を用いた復帰変異試験（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス国）、1990年、未公表
- 72 酵母を用いた遺伝子突然変異試験（FIFRA GLP 対応）：チバガイギー社（スイス国）、1984年、未公表
- 73 マウス肝初代培養細胞を用いたUDS試験/DNA不定期合成試験：チバガイギー社、1983年、未公表
- 74 ラット肝初代培養細胞を用いたUDS試験/DNA不定期合成試験：チバガイギー社、1982年、未公表
- 75 チャイニーズハムスターのV79細胞を用いた*in vitro*突然変異試験（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス国）、1986年、未公表
- 76 マウスリンホーマ細胞を用いた*in vitro*突然変異試験（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス国）、1985年、未公表
- 77 ヒトリンパ球培養細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス国）、1985年、未公表
- 78 マウス スポットテスト（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス国）、1986年、未公表
- 79 チャイニーズハムスターを用いた核異常試験：チバガイギー社（スイス国）、1980年、未公表
- 80 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス国）、1987年、未公表
- 81 マウスを用いた優性致死試験：チバガイギー社（スイス国）、1981年、未公表
- 82 一般薬理：RCC社（スイス国）、1987年、未公表
- 83 食品健康影響評価について：食品安全委員会第89回会合資料1-1（HP：<http://www.fsc.go.jp/imkai/i-dai89/dai89kai-siryou1-1.pdf>）

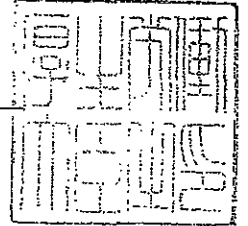
- 84 「シロマジン」の食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について：食品安全委員会第 89 回会合資料 1-2（HP：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai89/dai89kai-siryou1-2.pdf>）
- 85 食品安全委員会農薬専門調査会第 35 回会合（HP：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai35/index.html>）
- 86 食品・添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 87 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 153 回会合資料 1-1-b（HP：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryou1-1-b.pdf>）
- 88 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第 24 条第 2 項の規定に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第 153 回会合資料 1-4（HP：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryou1-4.pdf>）
- 89 シロマジンの追加提出要求事項に対する回答書：シンジェンタ ジャパン株式会社、2006 年、未公表
- 90 食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会第 7 回会合（HP：[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai7/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai7/index.html)）
- 91 シロマジンの追加資料要求事項に対する回答書：シンジェンタ ジャパン株式会社、2007 年、未公表
- 92 食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会第 13 回会合（HP：[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai13/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai13/index.html)）
- 93 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 26 回会合（HP：[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai26/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai26/index.html)）
- 94 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 95 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 96 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 97 「ラーバデックス」(NVS-99-3)の産卵鶏における残留試験：ノバルティスアニマルヘルス株式会社、2004 年、未公表
- 98 NVS-99-3 の産卵鶏による残留性試験：ノバルティスアニマルヘルス株式会社、2000 年、未公表



厚生労働省発食安第0311023号  
平成 2 0 年 3 月 1 1 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

エチプロール



平成 20 年 7 月 16 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 20 年 3 月 11 日厚生労働省発食安第 0311023 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくエチプロールに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。





## エチプロール

1. 品目名：エチプロール (Ethiprole)

2. 用途：殺虫剤

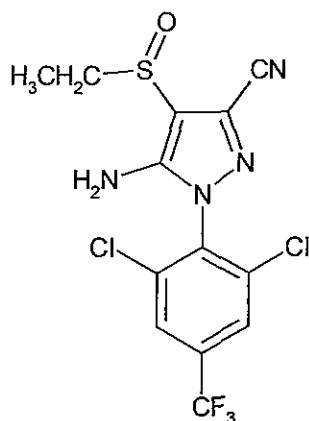
フェニルピラゾール系殺虫剤である。クロライドイオンチャンネルに結合し不活性化させることで、クロライドイオンの流れを止めることにより作用するものと考えられている。

3. 化学名：

5-amino-1-(2,6-dichloro- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-*p*-tolyl)-4-ethylsulfinylpyrazole-3-carbonitrile (IUPAC)

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(ethylsulfinyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式  $C_{13}H_9Cl_2F_3N_4OS$

分子量 397.2

水溶解度 9.2 mg/L (20°C)

分配係数  $\log_{10}Pow=2.9$  (20°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方法は以下のとおり。

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

(1) 0.5%エチプロール粉剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エチプロールを含む農薬の総使用回数
稲	ウンカ類 カメムシ類 イネドロオイムシ	3~4kg/10a	収穫14日前まで	2回以内	散布	2回以内

(2) 10.0%エチプロールフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍率	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エチプロールを含む農薬の総使用回数
稲	ウンカ類 カメムシ類	1000~ 2000倍	60~ 200L/10a	収穫14日前まで	2回以内	散布	2回以内
		500倍	25L/10a			無人ヘリコプターによる散布	
		8~16倍	0.8L/10a			空中散布	
<u>だいず</u> <u>えだまめ</u>	カメムシ類	2000倍	100~ 300L/10a	収穫7日前まで	2回以内	散布	2回以内
りんご	アブラムシ類 モモシンクイガ キンモンホソガ ギンモンハモグリガ	1000~ 2000倍	200~ 700L/10a	<u>収穫14日前まで</u>			
	カメムシ類	2000倍					
茶	チャノキイロアザミウマ ツマグロアオカミカメ		2000倍	200~ 400L/10a	摘採7日前まで	1回	1回

(3) 1.5%エチプロール粒剤

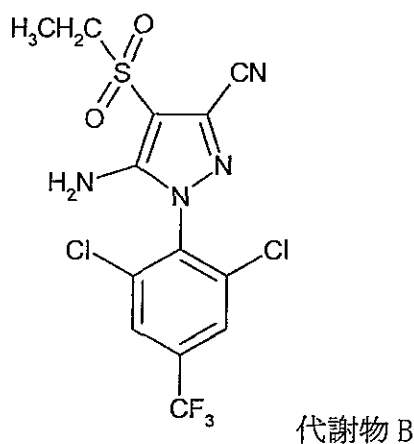
作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エチプロールを含む農薬の総使用回数
稲	ウンカ類	3kg/10a	収穫 14 日前まで	2 回以内	湛水散布	2 回以内
	カメムシ類	3~4kg/10a				

6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ エチプロール
- ・ 5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (代謝物 B)



② 分析法の概要

アセトニトリルで抽出し、C<sub>18</sub> ミニカラム及び SCX ミニカラム、グラファイトカーボンミニカラム、NH<sub>2</sub> ミニカラム及びアルミナ(酸性)ミニカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量する。代謝物 B の分析値については、エチプロールに換算した値で示した。

定量限界 エチプロール : 0.005~0.1 ppm

代謝物 B : 0.005~0.1 ppm

(2) 作物残留試験結果

代謝物について特に記載がないものについては、分析が実施されていないことから、エチプロールの分析値のみを記載している。

① 水稻

水稻 (玄米) を用いた作物残留試験 (2 例) において、0.5% 粉剤を 2 回散布 (4kg/10a) したところ、散布後 14~28 日の最大残留量<sup>注)</sup> は以下のとおりであっ

た。

エチプロール：0.014、0.008 ppm

代謝物 B：0.010、0.005 ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、0.5%粉剤を2回散布（4kg/10a）したところ、散布後14～28日の最大残留量は以下のとおりであった。

エチプロール：0.12、0.22 ppm

代謝物 B：0.18、0.18 ppm

水稻（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの1,000倍希釈液を計2回散布（200L/10a）したところ、散布後14～56日の最大残留量は以下のとおりであった。

エチプロール：0.04、0.043 ppm

代謝物 B：0.02、0.029 ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの1,000倍希釈液を計2回散布（200L/10a）したところ、散布後14～56日の最大残留量は以下のとおりであった。

エチプロール：0.8、0.5 ppm

代謝物 B：1.04、0.52 ppm

水稻（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの500倍希釈液を計2回散布（25L/10a）したところ、散布後14～42日の最大残留量は0.02、0.03 ppmであった。

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの500倍希釈を2回散布（25L/10a）したところ、散布後14, 21, 28, 42日の最大残留量は0.14、0.11 ppmであった。

水稻（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、1.5%粒剤を計2回湛水散布（4kg/10a）したところ、散布後14～55日の最大残留量は0.01、0.03 ppmであった。

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、1.5%粒剤を計2回湛水散布（4kg/10a）したところ、散布後14～55日の最大残留量は1.19、0.53 ppmであった。

水稻（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの8倍希釈液を計2回無人ヘリコプター散布（0.729～0.886, 0.8L/10a）したところ、散布後14～47日の最大残留量は0.042、0.044 ppmであった。ただし、0.729～0.886 L/10a 散布した試験は適用範囲内で行われていない。

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの8倍希釈液を計2回無人ヘリコプター散布（0.729～0.886, 0.8L/10a）したところ、散布後14～47日の最大残留量は1.23、1.77 ppmであった。ただし、0.729～0.886 L/10a 散布した試験は適用範囲内で行われていない。

## ②りんご

りんご（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの1,000倍希釈液を計2回散布（400L/10a）したところ、散布後14～56日の最大残留量は以下のとおりであった。

エチプロール：0.076、0.394 ppm

代謝物 B：0.014、0.030 ppm

## ③茶

茶（荒茶）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの2,000倍希釈液を1回散布（400L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量は以下のとおりであった。

エチプロール：3.16、1.41 ppm

代謝物 B：1.16、0.38 ppm

茶（浸出液）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの2,000倍希釈液を1回散布（400L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量は以下のとおりであった。

エチプロール：2.28、0.93 ppm

代謝物 B：0.72、0.24 ppm

## ④だいず

だいず（乾燥子実）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの2,000倍希釈液を計2回散布（150, 250L/10a）したところ、散布後7～35日の最大残留量は<0.01、0.05 ppmであった。

## ⑤えだまめ

えだまめ（さや）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの2,000倍希釈を計2回散布（200, 300L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量は0.09、0.17 ppmであった。

これらの試験結果の概要については、別紙1を参照。

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

注2) 適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

## 7. 魚介類への推定残留量

本農薬については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本農薬の水産動植物被害予測濃度<sup>註1)</sup>及び生物濃縮係数（BCF：Bioconcentration Factor）から、以下のとおり魚介類中の推定残留量を算出した。

### (1) 水産動植物被害予測濃度

本農薬が水田及び水田以外のいずれの場面においても使用されることから、水田PECtier2<sup>註2)</sup>及び非水田PECtier1<sup>註3)</sup>について算出したところ、水田PECtier2は1.7ppb、非水田PECtier1は0.011ppbとなったことから、水田PECtier2の1.7ppbを採用した。

### (2) 生物濃縮係数

ベンゼン環の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したエチプロール（第一濃度区：0.1 ppm、第二濃度区：0.01 ppm）を用いた6日間の取込期間及び4日間の排泄期間を設定したゼブラダニオの魚類濃縮性試験が実施された。<sup>14</sup>C-放射能濃度分析の結果から、総残留放射能（TRR）としてのBCFは、第一濃度区においてBCF<sub>ss</sub><sup>註4)</sup>=9.34、BCF<sub>k</sub><sup>註5)</sup>=10.2、第二濃度区においてBCF<sub>ss</sub>=9.71、BCF<sub>k</sub>=8.92と算出された。

これらのBCFはTRRに基づき算出していることから、代謝物を含めた値となっているが、エチプロールの $\log_{10}Pow$ から相関式（ $\log_{10}BCF=0.80\log_{10}Pow-0.52$ ）により求められるBCF=63より低い値であることから、BCFとして実測値である第一濃度区のBCF<sub>k</sub>=10.2を採用することとした。

### (3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、水産動植物被害予測濃度：1.7ppb、BCF：10.2とした。  
推定残留量=1.7ppb × (10.2×5) = 86.7 ppb = 0.0867 ppm

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

注3) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。

(参考：平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書)

注4) BCF<sub>ss</sub>：定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められたBCF

注5) BCF<sub>k</sub>：被験物質の取込速度定数と排泄速度定数から求められたBCF

## 8. 乳牛における残留試験

乳牛に対して異なる量を含む（投与方法は下表のとおり）エチプロール及び代謝物 B を含有するゼラチンカプセルを 7 日間にわたり摂食させ、投与開始 1、3、5 及び 7 日後並びに投与終了後 1、3 及び 5 日後の乳に含まれるエチプロール及び代謝物 B 含量を測定した（定量限界：エチプロール及び代謝物 B：0.01ppm（代謝物 B についてはエチプロールに換算した値））。その結果、いずれの群においても定量限界未満であった。

群	エチプロール	代謝物 B
1	4 mg/頭・日	2.8 mg/頭・日
2	4 mg/頭・日	4 mg/頭・日
3	20 mg/頭・日	—

## 9. 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、平成 19 年 12 月 4 日付け厚生労働省発食安第 1204001 号により食品安全委員会あて意見を求めたエチプロールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.5 mg/kg 体重/day

（動物種）                      ウサギ  
（投与方法）                    強制経口投与  
（試験の種類）                 発生毒性試験  
（期間）                         23 日間

安全係数：100

ADI：0.005 mg/kg 体重/day

## 10. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

### 11. 基準値案

#### (1) 残留の規制対象

エチプロール本体のみ

作物残留試験において、エチプロール及び代謝物 B の分析が行われており、代謝物 B についてはエチプロールと比較して一定量以上認められているが、前回の当部会における審議及び食品安全委員会が設定した暴露評価対象物質を考慮し、代謝物 B を農産物の規制対象として含めないこととした。

また、水産物については魚介類への推定残留量を算出する際に得られた実測 BCF が

代謝物も含めた値となっているが、水産 PEC がエチプロールのみを対象としていることから、水産物の規制対象をエチプロールのみとすることとした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてエチプロールを設定している。

## (2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

別紙 2 中で「基準値現行」の欄において 0.02 ppm の基準値を設定している農産物は、本来、食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づき、「人の健康を損なうおそれのない量として厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定める量」（一律基準）である 0.01ppm で規制するところ、分析法の状況を考慮し、0.01ppm までの分析が困難と考えられたことから 0.02ppm の残留基準を設定したものである。今回、本剤については 0.01ppm までの分析が可能となったことから、0.02 ppm の基準を削除し、一律基準（0.01ppm）で規制することとした。

## (3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のエチプロールが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1 日当たり摂取する農薬の量（推定一日摂取量（EDI））の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

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

	EDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
国民平均	11.5
幼小児（1～6 歳）	24.5
妊婦	10.4
高齢者（65 歳以上）	12.5

注) 作物残留試験成績等がある食品については EDI 試算、それ以外の食品については TMDI 試算を行った。



## エチプロール作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【エチプロール/代謝物B】
水稻 (玄米)	2	0.5%粉剤	4kg/10a 散布	2回	14, 21, 28日	圃場A:0.014/0.010 (2回、28日) 圃場B:0.008/0.005
水稻 (稲わら)	2	0.5%粉剤	4kg/10a 散布	2回	14, 21, 28日	圃場A:0.12/0.18 圃場B:0.22/0.18
水稻 (玄米)	2	10%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	2回	<del>14, 28, 42, 56日</del> 14, 19, 28, 42, 56日	圃場A:0.04/0.02 (2回、28日) 圃場B:0.043/0.029 (2回、28日)
水稻 (稲わら)	2	10%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	2回	<del>14, 28, 42, 56日</del> 14, 19, 28, 42, 56日	圃場A:0.8/1.04* (*2回、28日) 圃場B:0.5/0.52 (2回、19日)
水稻 (玄米)	2	10%フロアブル	500倍散布 25L/10a	2回	14, 21, 28, 42日	圃場A:0.02/- 圃場B:0.03/-
水稻 (稲わら)	2	10%フロアブル	500倍散布 25L/10a	2回	14, 21, 28, 42日	圃場A:0.14/- 圃場B:0.11/-
水稻 (玄米)	2	1.5%粒剤	湛水散布 4kg/10a	2回	<del>14, 21, 34, 48, 55日</del> 14, 21, 37, 44, 51日	圃場A:0.01/- (2回、21日) 圃場B:0.03/- (2回、44日)
水稻 (稲わら)	2	1.5%粒剤	湛水散布 4kg/10a	2回	<del>14, 21, 34, 48, 55日</del> 14, 21, 37, 44, 51日	圃場A:1.19/- (2回、21日) 圃場B:0.53/-
水稻 (玄米)	2	10%フロアブル	8倍無人ヘリコプター散布 0.729-0.886, 0.8L/10a	2回	14, 21, 28, 47日 <del>14, 21, 28, 42日</del>	圃場A:0.042/- (2回、28日) (#) 圃場B:0.044/- (2回、28日)
水稻 (稲わら)	2	10%フロアブル	8倍無人ヘリコプター散布 0.729-0.886, 0.8L/10a	2回	14, 21, 28, 47日 <del>14, 21, 28, 42日</del>	圃場A:1.23/- (2回、21日) (#) 圃場B:1.77/-
りんご (果実)	2	10%フロアブル	1000倍散布 400L/10a	2回	14, 21, 28, 42, 56日	圃場A:0.076/0.014 圃場B:0.394/0.030
茶 (荒茶)	2	10%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A:3.16/1.16* (*1回、14日) 圃場B:1.41/0.38
茶 (浸出液)	2	10%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A:2.28/0.72* (*1回、14日) 圃場B:0.93/0.24
だいた (乾燥子実)	2	10%フロアブル	2000倍散布 250, 150L/10a	2回	<del>7, 14, 21, 35日</del> 7, 14, 21, 34日	圃場A:<0.01/- 圃場B:0.05/-
えだまめ (さや)	2	10%フロアブル	2000倍散布 200, 300L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:0.09/- 圃場B:0.17/-

(#) 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。

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。

なお、食品安全委員会農業専門調査会の農薬評価書「エチプロール」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

農産物名	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 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米	0.2	0.2	○			0.014, 0.008, 0.04, 0.043(\$), 0.02, 0.03, 0.01, 0.03, 0.042(#), 0.044(#),
小麦 大麦 ライ麦 とうもろこし そば その他の穀類		0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02				
大豆 小豆類(いんげん、ささげを含む) えんどう そらまめ らっかせい その他の豆類	0.2	0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02	申			<0.01, 0.05
ばれいしょ さといも類(やつがしらを含む) かんしょ やまいも(長いもをいう) こんにやくいも その他のいも類		0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02				
てんさい さとうきび		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		0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02				
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(サラダ菜及びちしゃを含む) その他のきく科野菜		0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02				
たまねぎ ねぎ(リーキを含む) にんにく にら アスパラガス わけぎ その他のゆり科野菜		0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02				
にんじん パースニップ パセリ		0.02 0.02 0.02				

農産物名	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 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
セロリ		0.02				
みつば		0.02				
その他のせり科野菜		0.02				
トマト		0.02				
ピーマン		0.02				
なす		0.02				
その他のなす科野菜		0.02				
きゅうり(ガーキンを含む)		0.02				
かぼちゃ(スカッシュを含む)		0.02				
しろうり		0.02				
すいか		0.02				
メロン類果実		0.02				
まくわうり		0.02				
その他のうり科野菜		0.02				
ほうれん草		0.02				
たけのこ		0.02				
オクラ		0.02				
しょうが		0.02				
未成熟えんどう		0.02				
未成熟いんげん		0.02				
えだまめ	0.5	0.02	申			0.09, 0.17
マッシュルーム		0.02				
しいたけ		0.02				
その他のきのこ類		0.02				
その他の野菜		0.02				
みかん		0.02				
なつみかん		0.02				
なつみかんの外果皮		0.02				
なつみかんの果実全体		0.02				
レモン		0.02				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)		0.02				
グレープフルーツ		0.02				
ライム		0.02				
その他のかんきつ類果実		0.02				
りんご	1	0.5	○・申			0.076, 0.394(\$)
日本なし		0.02				
西洋なし		0.02				
マルメロ		0.02				
びわ		0.02				
もも		0.02				
ネクタリン		0.02				
あんず(アブリコットを含む)		0.02				
すもも(ブルーンを含む)		0.02				
うめ		0.02				
おうとう(チェリーを含む)		0.02				
いちご		0.02				
ラズベリー		0.02				
ブラックベリー		0.02				
ブルーベリー		0.02				
クランベリー		0.02				
ハックルベリー		0.02				
その他のベリー類果実		0.02				
ぶどう		0.02				
かき		0.02				
バナナ		0.02				
キウイ		0.02				
パパイヤ		0.02				

農産物名	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 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
アボカド		0.02				
パイナップル		0.02				
グアバ		0.02				
マンゴー		0.02				
パッションフルーツ		0.02				
なつめやし		0.02				
その他の果実		0.02				
ひまわりの種子		0.02				
ごまの種子		0.02				
べにばなの種子		0.02				
綿実		0.02				
なたね		0.02				
その他のオイルシード		0.02				
ぎんなん		0.02				
くり		0.02				
ペカン		0.02				
アーモンド		0.02				
くるみ		0.02				
その他のナッツ類		0.02				
茶	10	10	○			3.16(\$), 1.41
コーヒー豆		0.02				
カカオ豆		0.02				
ホップ		0.02				
その他のスパイス		0.02				
その他のハーブ		0.02				
魚介類	0.09					

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

(別紙3)

エチプロール推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品群	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 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
米	0.2	0.03	37.0	5.2	19.5	2.7	27.9	3.9	37.8	5.3
大豆	0.2	0.03	11.2	1.7	6.7	1.0	9.1	1.4	11.8	1.8
えだまめ	0.5	0.13	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
りんご	1	0.24	35.3	8.3	36.2	8.5	30.0	7.1	35.6	8.4
茶	10	2.29	30.0	6.9	14.0	3.2	35.0	8.0	43.0	9.8
魚介類	0.09	● 0.09	8.5	8.5	3.9	3.9	8.5	8.5	8.5	8.5
計			122.1	30.5	80.4	19.3	110.6	28.8	136.6	33.7
ADI比 (%)			45.8	11.5	101.7	24.5	39.8	10.4	50.4	12.5

●: 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。

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

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

EDI: 推定摂取量 (Estimated Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

平成15年 1月15日 農薬登録申請

平成15年10月23日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡（稲）

平成15年10月29日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請

平成15年11月 6日 食品安全委員会（要請事項説明）

平成15年12月 3日 第3回農薬専門調査会

平成16年 6月 9日 第12回農薬専門調査会

平成16年 6月17日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表

平成16年 6月23日 薬事・食品衛生審議会へ諮問

平成16年 6月23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16年 7月22日 食品安全委員会（報告）

平成16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16年10月15日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

平成16年11月 9日 薬事・食品衛生審議会から答申

平成16年12月16日 残留基準の告示

平成17年 1月17日 初回農薬登録

平成17年11月29日 残留基準の告示

平成19年11月22日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請（りんご、えだまめ、だいず）に係る連絡及び魚介類に係る基準設定依頼

平成19年12月 4日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請

平成19年12月 6日 食品安全委員会（要請事項説明）

平成19年12月14日 第12回農薬専門調査会確認評価第一部会

平成20年 2月15日 第35回農薬専門調査会幹事会

平成20年 2月28日 食品安全委員会（報告）

平成20年 2月28日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知

平成20年 3月11日 薬事・食品衛生審議会へ諮問

平成20年 4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

●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]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
鱒淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

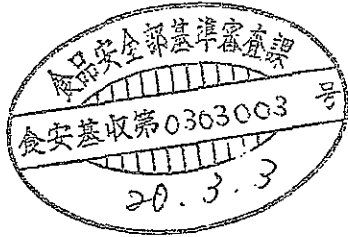
(○：部会長)

答申 (案)

エチプロール

食品名	残留基準値
	ppm
大豆	0.2
えだまめ	0.5
りんご	1
魚介類	0.09

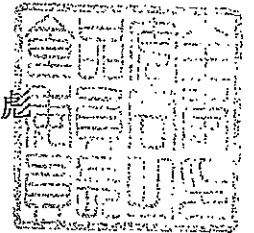




府食第 217 号  
平成 20 年 2 月 28 日

厚生労働大臣  
舛添 要一 殿

食品安全委員会  
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 12 月 4 日付け厚生労働省発食安第 1204001 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたエチプロールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

エチプロールの一日摂取許容量を 0.005 mg/kg 体重/日と設定する。



農薬評価書

エチプロール

(第2版)

2008年2月

食品安全委員会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 血中濃度推移.....	8
(2) 排泄.....	8
(3) 体内分布.....	9
(4) 代謝物同定・定量.....	10
2. 植物体内運命試験.....	10
(1) 稲(茎葉散布処理).....	10
(2) 稲(湛水処理).....	11
(3) 綿.....	11
(4) ピーマン.....	11
3. 土壌中運命試験.....	12
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	12
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	12
(3) 嫌氣的土壌中運命試験.....	13
(4) 嫌氣的土壌中運命試験(分解物 B).....	13
(5) 土壌吸着試験.....	13
4. 水中運命試験.....	13
(1) 加水分解試験.....	13
(2) 水中光分解試験(滅菌緩衝液).....	14
(3) 水中光分解試験(滅菌自然水).....	14
5. 土壌残留試験.....	14

6. 作物等残留試験	15
(1) 作物残留試験	15
(2) 魚介類における最大推定残留値	15
7. 乳汁移行試験	16
8. 一般薬理試験	16
9. 急性毒性試験	16
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	17
11. 亜急性毒性試験	18
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	18
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	18
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	19
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	19
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	19
(2) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)	20
(3) 18ヵ月間発がん性試験(マウス)	21
13. 生殖発生毒性試験	22
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	22
(2) 発生毒性試験(ラット)	22
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	22
14. 遺伝毒性試験	23
15. その他の試験	24
(1) ラットを用いた甲状腺腫瘍発生メカニズム試験	24
① 過塩素酸塩放出試験による甲状腺影響評価	24
② T <sub>4</sub> の血中動態に対する影響試験	25
③ T <sub>4</sub> の胆汁排泄に対する影響試験	25
(2) マウスを用いた肝毒性試験	25
Ⅲ. 食品健康影響評価	27
・別紙1: 代謝物/分解物略称	31
・別紙2: 検査値等略称	32
・別紙3: 作物残留試験成績	33
・別紙4: 推定摂取量	35
・参照	36

## <審議の経緯>

### 第1版関係

- 2003年 10月 23日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：稲）
- 2003年 10月 29日 厚生労働大臣より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1029001号）、関係書類の接受（参照1~64）
- 2003年 11月 6日 第18回食品安全委員会（要請事項説明）（参照65）
- 2003年 12月 3日 第3回農薬専門調査会（参照66）
- 2004年 6月 2日 追加資料受理
- 2004年 6月 9日 第12回農薬専門調査会（参照67）
- 2004年 6月 17日 第49回食品安全委員会（報告）（参照68）
- 2004年 6月 17日 より2004年7月14日 国民からの御意見・情報の募集
- 2004年 7月 21日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2004年 7月 22日 第55回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照69）
- 2004年 12月 16日 残留農薬基準告示（参照70）
- 2005年 1月 17日 初回農薬登録

### 第2版関係

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照71）
- 2007年 11月 22日 農林水産省より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（りんご、えだまめ、だいず）、魚介類に係る基準設定依頼
- 2007年 12月 4日 厚生労働大臣より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1204001号）、関係書類の接受（参照72~79）
- 2007年 12月 6日 第218回食品安全委員会（要請事項説明）（参照80）
- 2007年 12月 14日 第12回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照81）
- 2008年 2月 15日 第35回農薬専門調査会幹事会（参照82）
- 2008年 2月 26日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 2月 28日 第228回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）

## <食品安全委員会委員>

- |                |                 |                 |
|----------------|-----------------|-----------------|
| (2006年6月30日まで) | (2006年12月20日まで) | (2006年12月21日から) |
| 寺田雅昭（委員長）      | 寺田雅昭（委員長）       | 見上 彪（委員長）       |
| 寺尾允男（委員長代理）    | 見上 彪（委員長代理）     | 小泉直子（委員長代理*）    |

小泉直子  
坂本元子  
中村靖彦  
本間清一  
見上 彪

小泉直子  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
本間清一

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員>

(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

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)  
林 眞 (座長代理\*)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介

佐々木有  
代田眞理子\*\*\*\*  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人

根岸友恵  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司

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

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

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



## 要 約

フェニルピラゾール系の殺虫剤である「エチプロール」(CAS No.181587-01-9)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(稲、綿及びピーマン)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、エチプロール投与による影響は、主に肝臓に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、ラットで甲状腺腫瘍、マウスで肝腫瘍の増加が認められたが、いずれも発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の0.5 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：エチプロール

英名：ethiprole (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ- $\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-*p*-トリル)-4-エチルスルフィニルピラゾール-3-カルボニトリル

英名：5-amino-1-(2,6-dichloro- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-*p*-tolyl)-4-ethylsulfinylpyrazole-3-carbonitrile

#### CAS(No.181587-01-9)

和名：5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルフィニル)-1*H*ピラゾール-3-カルボニトリル

英名：5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(ethylsulfinyl)-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile

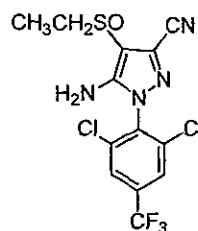
### 4. 分子式

$C_{13}H_9Cl_2F_3N_4OS$

### 5. 分子量

397.2

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

エチプロールは、1994年ローヌ・プーランアグロ社（現：バイエルクロップサイエンス社）により開発されたフェニルピラゾール系の殺虫剤である。その作用機作は昆虫の  $\gamma$ -アミノ酪酸作動性の神経伝達部位に作用することである。

我が国では、2005年1月17日に初回農薬登録され、海外ではインドネシアにおいて登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。また、農薬取締法に基づく適用拡大申請（りんご、えだまめ、だいず）及び魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II. 1~4）は、エチプロールのフェニル環の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（ $^{14}\text{C}$ -エチプロール）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エチプロールに換算した。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。

### 1. 動物体内運命試験

単回投与群では、 $^{14}\text{C}$ -エチプロール 5 mg/kg 体重（低用量）または 1,000 mg/kg 体重（高用量）を強制経口投与し、反復投与群では、非標識体を 14 日間連続投与した後、 $^{14}\text{C}$ -エチプロール 5 mg/kg 体重を単回投与し、エチプロールの SD ラット（雌雄）を用いた動物体内運命試験が実施された。

#### (1) 血中濃度推移

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

消失半減期は個体間に大きな変動が認められ、低用量群の雌（114 時間）を除いて 44.3~49.2 時間であり、投与量による一貫した影響は認められなかった。低用量群の雌で認められた血中濃度半減期の遅延は、血中濃度がもともと低い  $\beta$  相において濃度曲線の勾配が他に比べてわずかに小さくなったためと考えられ、 $C_{\text{max}}$  に対する  $T_{1/2}$  で濃度推移を見た場合、試験群間で差が認められなかったことから、実際の血中濃度推移は、全ての試験群でほぼ同じであると考えられた。（参照 2、3）

表 1 血中放射能濃度推移

投与量	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
$T_{\text{max}}$ (時間)	8.0	8.0	33.6	48.0
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	2.1	1.6	41.7	29.8
$T_{1/2}$ (時間)	48.5	114	49.2	44.3

#### (2) 排泄

投与後 168 時間の尿中排泄は総投与放射能 (TAR) の 23.5~36.4% (低用量)、3.0~5.1% TAR (高用量)、糞中排泄は 54.9~67.3% TAR (低用量)、87.5~88.4% TAR (高用量) であった。主要代謝経路は、低、高用量ともに糞中であり、呼気からはほとんど排泄されないと考えられた。

反復経口投与試験の結果、カーカスに残存した放射能レベルは全動物において 0.9% TAR 未満と僅かであり、単回投与群と同等であったことから、被験物質の蓄積は起こらないと考えられた。

低用量群（雌雄）の投与後 96 時間の糞中放射能（54.5～66.7%TAR）が、胆汁中排泄試験における低用量群の胆汁中放射能（51.6～67.2%TAR）とほぼ等しいことから、この糞中の放射能の多くは、一度体内に吸収され肝臓で代謝を受けた後、胆汁を介して糞中に排泄されたものと考えられた。さらに尿中排泄の低下（雄で 23.3%TAR から 11.0%TAR に減少、雌で 36.2%TAR から 30.4%TAR に減少）は、腸肝循環による再吸収が起こり、再吸収された代謝物は主に尿を介して排泄されていると考えられた。（参照 2、3）

### （3）体内分布

低用量及び高用量単回投与群の主な組織の残留放射能は表 2 に示されている。高用量投与群の雌における組織中放射能の消失が同群の雄と比較して緩慢であったが、投与初期の吸収速度に雌で若干遅れがあったこと、投与 168 時間後においては雌雄の組織中濃度に顕著な差異が認められず、いずれの組織においても雄と同程度の濃度まで減衰していることから、投与 96 時間後までに認められた組織内の緩慢な減衰は、エチプロールの毒性発現に影響を及ぼすものではないと考えられた。（参照 2、3）

表 2 主な組織の残留放射能（ $\mu\text{g}$  相当/g）

投与群	性	8 時間後*	48 時間後	
低用量 単回	雄	肝臓(14.5)、腎脂肪(11.7)、 副腎(7.92)、脾臓(6.42)、腎 臓(5.36)、甲状腺(5.32)、肺 (4.25)、血漿(4.10)	肝臓(1.61)、血漿(0.81)、腎臓(0.50)	
	雌	肝臓(13.3)、腎脂肪(11.4)、 副腎(9.81)、脾臓(7.56)、腎 臓(5.87)、甲状腺(5.85)、肺 (4.45)、卵巣(5.23)、血漿 (2.45)	肝臓(0.77)、腎脂肪(0.37)、腎臓(0.33)、 副腎(0.31)、血漿(0.30)	
投与群	性	48 時間後*	96 時間後	168 時間後
高用量 単回	雄	腎脂肪(208)、甲状腺 (192)、肝臓(161)、副腎 (120)、脾臓(92.9)、腎臓 (65.6)、血漿(63.3)	肝臓(14.5)、皮膚・被毛 (11.8)、血漿(7.9)	皮膚・被毛(9.9)、肝臓 (1.8)、甲状腺(1.8)、腎 臓(1.6)
	雌	腎脂肪(138)、肝臓(138)、 副腎(123)、脾臓(86.1)、脳 (68.4)、甲状腺(64.6)、血漿 (39.9)	肝臓(56.3)、腎脂肪(30.7)、 副腎(27.6)、卵巣(27.5)、 脾臓(23.7)、甲状腺(20.0)、腎 臓(19.7)、肺(16.2)、血漿	甲状腺(3.4)、皮膚・被 毛(2.3)、肝臓(1.7)、副 腎(1.7)、腎臓(1.3)

		(14.1)	
--	--	--------	--

※血中最高濃度到達時付近

#### (4) 代謝物同定・定量

尿中主要代謝物としてI、J、Q、Rが、その他、代謝物としてF、I、J、Q、R、S、U及びVなどが検出された。代謝物Q、Sは、それぞれJのグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体、UはIの環状アミドと推定され、VはHの硫酸抱合体と推定された。反復投与と単回投与の代謝物に大きな差は認められず、反復投与による代謝経路の変化は起こらないと考えられた。雌雄の尿中代謝物は類似していたが、Iは雄に比べ雌に多く生成され、Vは雌にのみ認められた。

糞中の代謝物は尿に比べて種類は少なく、低用量群での主要代謝物は雌雄ともIであり、尿とは対照的に雌(10%TAR)より雄(22%TAR)で多く、その他の代謝物として、B、D、H(雌のみ)、E及びJが少量認められた。またエチプロールは0.2~0.3%TARとわずかであった。高用量群では、未吸収のエチプロールが雄で72.2%TAR、雌で77.0%TARと多く、雄では低用量群と全く同じ代謝物が認められたことから代謝経路に変化が無いと考えられた。また、雌ではエチプロール以外では少量の代謝物E、Jのみが認められ、代謝物の構成が単純化していた。尿と同様、反復投与による代謝経路の変化は起こらないと考えられた。胆汁中排泄試験においては、低用量群の胆管カニューレ挿入ラットの糞中に、非挿入ラットで高い割合で見られたIが全く認められておらず、この代謝物が胆汁経路で糞中に排泄されたと考えられた。

エチプロールの推定代謝経路は、①ニトリル基の加水分解によるアミド基へ変換(C)、②スルホキシド基の還元(E)に続く、アルキル基の酸化(G)、③スルホキシド基のスルホンへの酸化(B)に続く、a)アルキル基の水酸化(H)、水酸基の酸化(I)、硫酸抱合(V)または脱水による環状アミド生成(U)に続くスルホンの還元(T)、b)酸化的脱アルキル化(F)、還元によるスルフィン酸体の生成(R)またはスルホン基の水酸基置換中間体を経る、水酸基の還元(J)、硫酸抱合(S)、グルクロン酸抱合(Q)、c)ニトリル基の加水分解(D)であると考えられた。(参照2、3)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 稲(茎葉散布処理)

<sup>14</sup>C-エチプロールを収穫26日前及び14日前の2回、合計670g ai/ha(1倍処理区)または3,350g ai/ha(5倍処理区)で稲(品種: Gulfmont)に散布し、1回目散布後、2回目散布前後及び収穫日に検体として茎葉及び稲穂を採取し、稲における植物体内運命試験が実施された。

放射能分布率については、稲わら、もみ、もみ殻及び玄米でそれぞれ89.3~93.4%、6.6~10.7%、5.6~9.4%、1.0~1.3%であり、稲わらに多く分布し、玄米

中の放射能はもみ全体の 10%程度であった。1 倍処理区では、玄米中からエチプロールが総残留放射能 (TRR) の 66.7% (0.10 mg/kg)、主要代謝物として B が 20.0%TRR (0.03 mg/kg)、稲わらからはエチプロールが 75.0%TRR (4.70 mg/kg)、主要代謝物として B が 34.6%TRR (0.03 mg/kg) 検出された。

エチプロールの稲における主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化によるスルホン体 (B) の生成であると考えられた。(参照 4)

## (2) 稲 (湛水処理)

$^{14}\text{C}$ -エチプロールを 600 g ai/ha の用量で、稲 (品種: 日本晴) の収穫 38 日前及び 30 日前の 2 回、田面水に湛水処理し、2 回目処理 30 日後 (移植 116 日後) に収穫した試料を用いて植物体内運命試験が実施された。

田面水に処理されたエチプロールは、根より浸透移行して各部に分布した。放射能分布率(及び残留放射能濃度)は、稲わら、もみ殻及び玄米でそれぞれ 80.1% (24.0 mg/kg)、19.0% (5.69 mg/kg) 及び 0.9% (0.28 mg/kg) であり、玄米における分布率は低かった。

いずれの試料においても、残留放射能の主要成分は親化合物 (42.2~62.3%TRR) であり、主要代謝物は B (18.1~23.4%TRR) であった。この他に代謝物 C、D、K 及び Z が少量検出された。

主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化によるスルホン体 (B) の生成であると考えられた。さらにニトリル基の加水による D の生成、もしくは脱塩素による K の生成、またはニトリル基の酸化的加水分解による C の生成、カルバモイル基の酸化による Z の生成、もしくはスルホキシドの酸化による D の生成が推定された。(参照 73)

## (3) 綿

$^{14}\text{C}$ -エチプロールを収穫 61 日前及び 48 日前の 2 回、合計 670 g ai/ha または 6,700 g ai/ha で綿 (品種: DP 5414) に散布し、1 回目散布後、2 回目散布前後及び収穫日に検体として茎葉及び綿莢 (収穫時のみ) を採取し、エチプロールの綿における植物体内運命試験が実施された。

収穫時の放射能分布については、大部分が茎葉と綿実・綿毛を除いた莢に存在し、綿実は全体の 0.2%であった。綿実中からエチプロールが 1.4~7.0%TRR、代謝物としては B が 2.1~2.9%TRR のほか、F、K 及び L がわずかに検出された。

エチプロールの綿における主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化によるスルホン体 (B) の生成、さらに B の酸化的脱アルキル化体 (F) の生成、または、スルホン体の脱塩素 (K) 等であると考えられた。(参照 5)

## (4) ピーマン

$^{14}\text{C}$ -エチプロールを収穫 26 日前及び 14 日前の 2 回、合計 670 g ai/ha 又は

3,350 g ai/ha でピーマン（品種：North Star）に散布し、1回目散布後（茎葉のみ）、2回目散布前後及び収穫日に検体として茎葉及び果実を採取し、ピーマンにおける植物体内運命試験が実施された。

放射能分布については、ほぼ全ての放射能が茎葉から検出され、果実中からはいずれの時点においても植物体全体の1%以下であった。収穫時の果実中からは、エチプロールが60%TRR、代謝物としてはBが16.4%TRR、Cが5.3%TRR、Fが2.6%TRR 検出された。

エチプロールのピーマンにおける主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化によるスルホン体（B）の生成及びニトリル基の加水分解によるアミド体（C）の生成であると考えられた。（参照6）

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

砂壤土（米国）の乾燥重量1に対して4の割合（重量比）で水を加えた好氣的湛水土壌に、<sup>14</sup>C-エチプロールを0.42 mg/kg 乾土（520 g ai/ha の用量）で添加後、20±1℃の暗条件下で12カ月間インキュベーションし、エチプロールの好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

放射能分布については、試験期間を通じて揮発性放射能は検出されず、総処理放射能（TAR）のほとんどが湛水土壌中に分布した。試験終了時では、エチプロールが11.3%TAR、主な分解物としてBが11.5%TAR、Eが52.3%TAR 検出された。湛水土壌中の推定半減期は、5日であった。

主要分解経路は、スルホキシド基の還元（土壌中）（Eの生成）及び酸化（水中及び土壌表層）（Bの生成）であると考えられた。（参照7）

#### (2) 好氣的土壌中運命試験

シルト質壤土及び砂壤土に、<sup>14</sup>C-エチプロールを0.6 mg/kg 乾土（680 g ai/ha の用量）で添加後、25±1℃の暗条件下で12カ月間インキュベーションし、エチプロールの好氣的土壌中運命試験が実施された。

放射能分布については、揮発性放射能はシルト質壤土で試験期間を通じて検出されず、砂壤土では365日後にごく少量（0.02%TAR）検出された。試験終了時では、エチプロールが定量限界以下~1.7%TAR、分解物としてはBが34.6~42.4%TAR、Cが定量限界以下~19.0%TAR、Dが27.3~33.4%TAR及びFが3.7~7.1%TAR 検出された。シルト質壤土及び砂壤土中の推定半減期は、それぞれ71日及び30日であった。

主要分解経路は、①スルホキシド基の酸化によるスルホン体（B）の生成、②ニトリル基の加水分解によるアミド体（C）の生成、③Bのニトリル基の加水分解またはCのスルホキシドの酸化によるDの生成であると考えられた。（参照8）

### (3) 嫌氣的土壤中運命試験

脱イオン水を水深 2 cm 以上になるように加えた壤土 (英国) に、 $^{14}\text{C}$ -エチプロールを (0.59 mg/kg 乾土) 590 g ai/ha の用量で添加後、 $20\pm 1^\circ\text{C}$  の嫌気状態で 118 日間インキュベーションし、エチプロールの嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

放射能分布については、処理 6 時間後から 57 日後まで揮発性放射能がごく少量 (0.04% TAR 以下) 検出された。試験終了時では、エチプロールが 2.2% TAR、分解物としては C が 5.8% TAR、E が 67.0% TAR 及び M が 9.1% TAR 検出された。湛水土壤中の推定半減期は、11.2 日であった。

主要分解経路は、スルホキシド基の還元 (E の生成) 及びニトリル基の加水分解 (C の生成) であると考えられた。(参照 9)

### (4) 嫌氣的土壤中運命試験 (分解物 B)

脱イオン水を加えた砂壤土 (英国) に、フェニル環を  $^{14}\text{C}$  で標識した分解物 B を 530 g ai/ha の用量で添加後、 $20\pm 1^\circ\text{C}$  の嫌気状態で 365 日間インキュベーションし、分解物 B の嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

放射能分布については、試験期間を通じて揮発性放射能は検出されなかった。試験終了時では、分解物 B が 58.1% TAR 及び D が 27.7% TAR 検出された。湛水土壤中の分解物 B の推定半減期は 535 日であった。

主要分解経路は、B のニトリル基の加水分解によるアミド体 (D) の生成であると考えられた。(参照 10)

### (5) 土壤吸着試験

埴壤土 (Hatzenbeler)、シルト質壤土 (Oregon)、火山灰土壤 (栃木) 及び砂土 (宮崎) を用いて、土壤吸着試験が実施された。

吸着係数 (K) は 1.56~5.56 (有機炭素含有率補正後 ( $K_{oc}$ ) 50.5~163)、Freundlich の吸着等温式による吸着係数 ( $K_F$ ) は 1.48~5.93 (有機炭素含有率補正後 ( $K_{Foc}$ ) 53.9~158) であった。(参照 11)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

$^{14}\text{C}$ -エチプロールを pH 4.0 (クエン酸緩衝液)、pH 5.0 (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) の各滅菌緩衝液に約 3 mg/L となるように加え、 $25\pm 1^\circ\text{C}$  の暗条件下において 31 日間インキュベーションし、エチプロールの水中加水分解試験が実施された。

エチプロールは pH 4.0、pH 5.0 及び pH 7.0 においては顕著な分解は認められず、加水分解に対して安定であり、pH 9.0 においては、徐々に分解 (31 日後に 83% 残存) した。pH 9.0 の緩衝液中の推定半減期は 121 日であった。



主要分解経路は、ニトリル基の加水分解によるアミド体 (C) の生成であると考えられた。(参照 12)

## (2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

<sup>14</sup>C-エチプロールを pH 5.0 の滅菌クエン酸緩衝液に約 3 mg/L となるように加え、25±1°C で 730 W/m<sup>2</sup> (290~800 nm) のキセノンランプ照射下において 16 時間インキュベーションし、エチプロールの光分解試験が実施された。

試験終了時では、エチプロールが 18.6% TAR、主要分解物として N が 18.5% TAR、P が 37.2% TAR (推定分解物 X を含む) 及び O が 7.5% TAR 検出された。本試験での半減期は 6.46 時間と算出され、北緯 35 度、春における自然太陽光下の推定半減期は、2.0 日と考えられた。

主要分解経路は、ピラゾール環とフェニル環との間の環形成 (N の生成)、それに続くベンゼン環の水酸化 (P、O の生成) であると考えられた。(参照 13)

## (3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

<sup>14</sup>C-エチプロールを滅菌自然水 (池水) に約 4.4 mg/L となるように加え、25 ± 0.2°C で 765 W/m<sup>2</sup> (300~800 nm) のキセノンランプ照射下において 96 時間インキュベーションし、エチプロールの光分解試験が実施された。

試験終了時では、エチプロールが 2.0% TAR、主要分解物としては N が 1.0% TAR、P が 4.9% TAR 及び <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が 14.7% TAR 検出された。本試験での半減期は 0.2 日と算出され、北緯 35 度、春における自然太陽光下の推定半減期は、1.3 日と考えられた。

主要分解経路は、ピラゾール環とフェニル環との間の環形成 (N の生成)、それに続くベンゼン環の水酸化 (P の生成) であると考えられた。(参照 14)

## 5. 土壌残留試験

火山灰土 (茨城) 及び鉍質土 (高知) を用いて、エチプロール及び分解物 B、C、D、E を対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。

結果は表 3 に示されている。(参照 21)

表 3 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	条件	濃度*	土壌	エチプロール	エチプロール+ 分解物 B、E	エチプロール+ 分解物 B、E、C、D
容器内試験	湛水	0.2 mg/kg	火山灰土	3.9 日	231 日	—
			鉍質土	4.6 日	219 日	—
	畑地	0.8 mg/kg	火山灰土	25 日	109 日	254 日
			鉍質土	9.2 日	82 日	148 日
圃場試験	水田	200 g ai/ha	火山灰土	4.2 日	54 日	—

			鉍質土	3.9 日	5.4 日	—
	畑地	700 g ai/ha	火山灰土	18 日	32 日	39 日
			鉍質土	28 日	83 日	88 日

※容器内試験で純品、圃場試験の水田で水和剤、畑地で粒剤を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻、りんご、茶、大豆及びえだまめを用いて、エチプロール及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。エチプロールの最高値は 200 g ai/ha で 1 回散布し、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 3.18 mg/kg であったが、14 日後、21 日後には、それぞれ 2.45 mg/kg、0.35 mg/kg と減衰した。玄米からのエチプロール及び代謝物 B の残留値は全ての条件下で 0.05 mg/kg 以下であった。（参照 15、16、76、77）

### (2) 魚介類における最大推定残留値

エチプロールの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

エチプロールの PEC は 1.7 µg/L、BCF は 10.2（試験魚種：ゼブラダニオ）、魚介類における最大推定残留値は 0.087 mg/kg であった。（参照 78）

別紙 3 の作物残留試験成績及び魚介類における最大推定残留値を用いて、エチプロール（親化合物のみ）を暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 4 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からエチプロールが最大の残留を示す使用条件で全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないと仮定の下に行った。

表 4 食品中より摂取されるエチプロールの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3 kg)	小児（1~6 歳） (体重：15.8 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	高齢者（65 歳以上） (体重：54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	30.3	18.4	28.3	33.4

## 7. 乳汁移行試験

ホルスタイン種の泌乳牛（各2頭）を用い、エチプロールを4 mg/頭/日及び代謝物 B を2.8 mg/頭/日、両者を4 mg/頭/日、またはエチプロールを20 mg/頭/日の用量で7日間連続強制経口投与して乳汁移行試験が実施された。

いずれの試験においても、投与開始1日後から最終投与5日後まで、搾乳した試料からエチプロール及び代謝物 B は検出されなかった。（参照 20、74、75）

## 8. 一般薬理試験

ラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表5に示されている。（参照 63）

表5 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)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3	50、120、500、2,000 (経口)	50	120	120 mg/kg 体重以上で痙攣、500 mg/kg 体重以上で探索行動、自発運動抑制、2,000 mg/kg 体重以上で体姿勢、歩行異常、振戦、散瞳、1 例死亡、生存動物の症状は翌日に消失
	自発運動量	ICR マウス	雄 6	10、25、50、120、500、2,000 (経口)	25	50	50mg/kg 体重以上で投与後30分~1時間に抑制
	痙攣誘発	ICR マウス	雄 10	50、120、500、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
循環器系	呼吸 血圧 心拍数 心電図	日本白色種 ウサギ (麻酔下)	雄 4	500、1,000、2,000 (十二指腸内)	2,000	—	影響なし
腎機能	尿量 電解質排泄 浸透圧	Wistar ラット	雄 6	50、120、500、2,000 (経口)	50	120	120 mg/kg 体重以上で尿量有意に増加

注) 溶媒として 0.5%CMC 水溶液を使用した。

— : 作用量が設定できない。

## 9. 急性毒性試験

エチプロールのラットを用いた急性経口、急性経皮及び急性吸入毒性試験が実施された。

結果は表6に示されている。（参照 22~25）

表 6 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>7,080	>7,080	自発運動低下、眼瞼下垂、円背位 5,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar 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 <sub>50</sub> (mg/L)		被毛湿潤、円背、立毛、眼瞼下垂、 頭部、眼及び鼻周囲の赤/褐色変化、 呼吸数減少、運動失調、振戦、嗜眠 死亡例なし
		>5.21	>5.21	

エチプロールの代謝物 (B、C、D、E、F、K、N 及び P) のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 7 に示されている。(参照 26~33)

表 7 急性経口毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
B	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
C	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
D	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
E	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
F	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
K	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
N	SD ラット 雌雄各 5 匹	439	423	自発運動低下、腹臥、呼吸促拍、強直性痙攣、チアノーゼ 300 mg/kg 体重以上の雄、500 mg/kg 体重以上の雌に死亡例
P	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

#### 10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されており、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 34~35)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施されており、皮膚感作性は認められなかった。(参照 36)

## 1.1. 亜急性毒性試験

### (1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、5、20、500 及び 2,500 ppm）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 8 に示されている。

2,500 ppm 投与群で雄 8 例、500 ppm 投与群で雄 1 例及び雌 3 例、5 ppm 投与群で雌 1 例に死亡が認められた。2,500 ppm 投与群の雄では、死亡動物の剖検所見に不特定多数の臓器で出血及び重度の肝細胞壊死が認められたこと、生存動物では PT の延長が認められたことなどから、最大耐量を超える高用量による肝傷害の結果血液凝固系が障害をうけて出血傾向が生じ、全身状態が悪化することにより死亡したと考えられた。500 ppm 投与群の雄で認められた死亡例も、肝の病変を伴った出血性病変を呈し、投与に関連していると考えられた。500 ppm 投与群及び 5 ppm 投与群の雌にみられた死亡例では、雄に共通してみられた肝の病変は認められず、偶発的なものと考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：1.2 mg/kg 体重/日、雌：1.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、37）

表 8 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・立毛、運動活性変動</li> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・PLT、TG、カリウム及び T<sub>3</sub> 増加</li> <li>・MCHC 減少</li> <li>・Ht、Hb 及び T.Chol 減少</li> <li>・ALT 増加</li> <li>・肝細胞壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・立毛、運動活性変動</li> <li>・PLT、TG、カリウム及び T<sub>3</sub> 増加</li> <li>・MCHC 減少</li> <li>・腎黄褐色色素沈着</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡</li> <li>・MCV、MCH 及び T<sub>4</sub> 減少</li> <li>・TP、カルシウム及び TSH 増加</li> <li>・肝及び甲状腺絶対・比重量増加</li> <li>・肝及び甲状腺肥大</li> <li>・肝及び腎暗色化</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肝細胞肥大（全体）</li> <li>・甲状腺濾胞上皮細胞肥大/過形成</li> <li>・PT 延長</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCV、MCH 及び T<sub>4</sub> 減少</li> <li>・TP、カルシウム及び TSH 増加</li> <li>・肝及び甲状腺絶対・比重量増加</li> <li>・肝及び甲状腺肥大</li> <li>・肝及び腎暗色化</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肝細胞肥大（全体）</li> <li>・甲状腺濾胞上皮細胞肥大/過形成</li> <li>・Ht、Hb、ALP 及びクロール減少</li> <li>・T.Chol 増加</li> </ul>
20 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（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、30、90 及び 200 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

200 ppm 投与群の雌雄で肝グリコーゲン枯渇が、雌で死亡（1例）、体重増加抑制（有意差なし）、ALP 増加が、90 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制（90 ppm で有意差なし）、精巣絶対重量の減少、肝小葉中心性肝細胞肥大、胸腺萎縮、前立腺未成熟が、30 ppm 以上投与群の雄で前立腺比重量の減少、精巣上体内の無精子が認められた。ただし、対照群を含む全投与群において精巣の未成熟及び精巣上体内の精子減少が認められた。

90 ppm 以上投与群で認められた前立腺及び精巣の重量減少、精巣上体の無精子は、本試験と同月齢（約6カ月齢）より開始された慢性毒性試験の解剖時では認められないこと（30、90 ppm 投与群）、前立腺及び精巣の重量減少は背景データの範囲内であること（200 ppm 投与群の1例の前立腺を除く）から、投与による体重増加抑制又はそれに起因する性成熟遅延によるものと考えられる。

30 ppm 投与群の雄で認められた前立腺比重量の減少（背景データの範囲内）及び精巣上体の無精子（1例）は病理組織学的変化が認められないこと、本試験における投与期間（開始時5~6カ月齢）が動物の生殖器官の成長及び成熟時期と一致することから、偶発的な軽度の性成熟遅延によるものであり毒性学的意義はないものと考えられる。

本試験において、90 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、200 ppm 投与群の雌でALP 増加等が認められたので、無毒性量は雄で30 ppm（1.0 mg/kg 体重/日）、雌で90 ppm（3.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照3、38）

### （3）90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、20、100及び400 ppm）投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

400 ppm 投与群の雌雄で肝重量増加が、雌で甲状腺重量増加が、100 ppm 以上投与群雄で甲状腺重量増加が認められた。最高投与群で末梢神経の軽微な軸索変性が認められたが、背景データの範囲内にあること、慢性毒性/発がん性併合試験ではこれらの病変が認められないことから、投与による影響ではないと考えられた。

本試験での無毒性量は雄で20 ppm（1.4 mg/kg 体重/日）、雌で100 ppm（8.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照3、39）

## 1.2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### （1）1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各5匹）を用いた混餌（原体：0、9、30及び90 ppm）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、90 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無

毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄: 0.70 mg/kg 体重/日、雌: 0.76 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 40)

## (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (発がん性試験群: 一群雌雄各 60 匹、衛星群: 一群雌雄各 10 匹、回復群: 一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、20、75 及び 250 ppm) 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。

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 9 に、甲状腺腫瘍の発生頻度は表 10 に示されている。

250 ppm 投与群の雌雄において、有意差はないものの甲状腺限局性濾胞細胞過形成及び濾胞細胞腺腫が認められた。これは、その他の毒性試験[15. (1)]の結果から、エチプロール投与によりフェノバルビタールと同様に、β-グルクロニルトランスフェラーゼなどの肝臓薬物代謝酵素の誘導により、T<sub>4</sub>の胆汁中排泄が促進されることで血中濃度が減少し、その結果、視床下部一下垂体-甲状腺軸系に変化が生じ血中 TSH 濃度が増加し、甲状腺を持続的かつ過剰に刺激することで生じる間接的な原因によるものと考えられた。

発がん性試験群の 20 ppm 以上投与群の雌の死亡・途中切迫と殺動物において、坐骨神経のミエリン変性が増加したが、最終と殺動物及び全動物では有意差は認められなかった。この増加は、対照群の動物がやや若齢で死亡したため、同病変の発生が少なく、その結果、投与群で有意に増加したものであり、投与による影響ではないと考えられた。

本試験において 75 ppm 以上投与群の雄で MCV 増加等が、雌で肝絶対・比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄: 0.85 mg/kg 体重/日、雌: 1.17 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 41、59~61)

表 9 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCHC 減少</li> <li>・ TP 増加</li> <li>・ Hb 及び T<sub>4</sub> 減少</li> <li>・ Alb 及び TSH 増加</li> <li>・ 肝絶対・比重量増加</li> <li>・ 甲状腺絶対・比重量増加</li> <li>・ 甲状腺濾胞細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺コロイド鉍質沈着</li> <li>・ 肝好塩基性変異細胞巢増加</li> <li>・ 限局性好酸性細胞変化</li> <li>・ 進行性慢性腎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCHC 減少</li> <li>・ TP 増加</li> <li>・ MCV 及び MCH 減少</li> <li>・ RBC、PLT、T.Chol 及びカルシウム増加</li> <li>・ 甲状腺絶対・比重量増加</li> <li>・ 甲状腺濾胞細胞肥大</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 胆管線維化</li> <li>・ 甲状腺びまん性濾胞細胞肥大</li> <li>・ 肝限局性類洞拡張</li> <li>・ 腎動脈炎/動脈周囲炎</li> <li>・ 肺胞大食細胞浸潤巣</li> </ul>

75 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCV 増加</li> <li>・ PT 延長</li> <li>・ 胆管線維化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PT 短縮</li> <li>・ T<sub>4</sub> 減少</li> <li>・ TSH 増加、</li> <li>・ 肝絶対・比重量増加</li> <li>・ 甲状腺コロイド鉍質沈着</li> <li>・ 胆管過形成</li> </ul>
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 10 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた甲状腺腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
投与群(ppm)	0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
検査動物数	60	60	59	60	59	59	59	60	60	60
限局性濾胞細胞過形成	2	1	0	1	5	0	1	0	1	2
濾胞細胞腺腫	0	0	0	0	4	0	0	0	0	2
濾胞細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
限局性増殖性病変合計	2	1	0	1	9	0	1	1	2	4

Fisher の直接確率検定で有意差無し

### (3) 18カ月間発がん性試験(マウス)

C57BL/6 マウス(一群雌雄各 50 匹)を用いた混餌(原体:0、10、50、150 及び 300 ppm)投与による 18カ月間発がん性試験が実施された。

300 ppm 投与群の雄で ALT 増加、肝絶対・比重量増加、肝淡明性変異細胞巣、肝脂肪変性、雌で肝細胞腺腫が(表 11 参照)、150 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加が認められた。

300 ppm 投与群の雌で認められた肝細胞腺腫は、その他の毒性試験[15.(2)]の結果から、エチプロールがフェノバルビタールと同様な作用機序によって発がんプロモーターとして作用したことが原因と考えられた。

本試験において、300 ppm 投与群の雄で ALT 増加等が、150 ppm 投与群の雌で肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 150 ppm (25.6 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (12.5 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 42、62)

表 11 18カ月間発がん性試験(マウス)で認められた肝腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	10	50	150	300	0	10	50	150	300
投与群(ppm)	0	10	50	150	300	0	10	50	150	300
検査動物数	49	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	5	5	4	1	1	0	2	1	2	6*
肝細胞癌	0	3	1	0	1	0	0	0	0	0

※: Fisher の直接確率検定、 $p < 0.05$



### 13. 生殖発生毒性試験

#### (1) 2世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、75 及び 500 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、500 ppm 投与群の P 雌雄で肝及び甲状腺絶対・比重量の増加が、P 雌で体重増加抑制、副腎比重量の増加、肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞肥大、肝及び腎臓の暗褐色化が、F<sub>1</sub> 雌雄で肝、甲状腺及び下垂体比重量の減少、甲状腺濾胞細胞肥大が、F<sub>1</sub> 雄で肝細胞肥大が、F<sub>1</sub> 雌で体重増加抑制、脾絶対重量の増加、肝細胞肥大、肝及び腎臓の暗褐色化が認められた。また、500 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雄で包皮分離、F<sub>1</sub> 雌で膈開口の遅延が認められた。

児動物では、500 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 雌雄で低体重、胸腺、脾絶対重量、腎比重量の低下、肝及び脳比重量の増加が認められた。

本試験の親動物及び児動物に対する無毒性量は雌雄で 75 ppm (P 雄: 4.77 mg/kg 体重/日、P 雌: 5.82 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 6.03 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 6.76 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 3、43)

#### (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~21 日に強制経口 (原体: 0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、30 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量減少、肝の小葉像明瞭化が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で肝重量の増加が認められた。胎児では、30 mg/kg 体重/日投与群でダンベル状胸椎体、第 1 中足骨未骨化の発現頻度の上昇が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で 10 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 44)

#### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 30 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体: 0、0.25、0.5、2.0 及び 4.0 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、2.0 mg/kg 体重/日以上投与群で、流産、体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。胎児では、2.0 mg/kg 体重/日以上投与群で第 1 中手骨不完全骨化/未骨化、前肢第 4、5 中節骨未骨化の発現頻度の上昇が認められた。

本試験における無毒性量は母動物及び胎児で 0.5 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 45)

#### 14. 遺伝毒性試験

エチプロールの細菌を用いた復帰突然変異性試験、ヒト末梢血リンパ球培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 12 に示されている。試験結果は全て陰性であったことから、エチプロールに遺伝毒性はないものと考えられた。

マウスを用いた小核試験では、操作手順的な疑問はあるものの、全体的には十分な匹数の雌雄のマウスを用いて試験されており、試験結果を陰性と評価することに問題はないと考えられた。(参照 46~50)

表 12 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	8~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA/pKM101</i> 株)	39~2,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 ヒト末梢血リンパ球 培養細胞	253~800 µg/mL (-S9) 450~800 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo/in vitro</i>	不定期 DNA 合成試験 Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	800, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	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 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

エチプロールの代謝物 B、C、D、E、F、K、N 及び P の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果は全て陰性であった (表 13)。

代謝物 B の試験では、S9 mix 存在下での陽性対照が全菌株について実施されていない問題点が見られたが、原体に変異原性が認められていないことを考慮すると特に問題ないものと考えられた。(参照 51~58)

表 13 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

代謝物	試験	対象	処理濃度 (µg/プレート)	結果
B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	4.10~5,000 (+/-S9)	陰性

C	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2/pKM101、WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	1.6~5,000 (+/-S9)	陰性
D	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2/pKM101、WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	1.6~5,000 (+/-S9)	陰性
E	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.16~5,000 (-S9) 1~5,000 (+S9)	陰性
F	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、 TA1538 株)	250~5,000 (+/-S9)	陰性
K	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2/pKM101、WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	1.6~5,000 (+/-S9)	陰性
N	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2/pKM101、WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	0.32~1,000 (+/-S9)	陰性
P	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	5~5,000 (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

## 15. その他の試験

### (1) ラットを用いた甲状腺腫瘍発生メカニズム試験

#### ① 過塩素酸塩放出試験による甲状腺影響評価

Wistar ラット(一群雄 24 匹)を用い 14 日間強制経口(原体:0 及び 20 mg/kg 体重/日)投与した後、24 時間後に <sup>125</sup>I ヨウ化ナトリウムを尾静脈内に投与し、さらに過塩素酸カリウム (KClO<sub>4</sub>) を腹腔内投与することにより、甲状腺におけるヨウ素 (<sup>125</sup>I) の取り込みを測定する過塩素酸塩放出試験が実施された。(陽性対照薬物; PTU: 200 mg/kg 体重/日 強制経口投与)

エチプロール投与群では対照群に比べ甲状腺放射能濃度の増加が認められたが、甲状腺重量に差は認められなかった。過塩素酸投与後エチプロール投与群では甲状腺重量及び全血中放射能濃度に変化は認められなかったが、PTU 投与群では甲状腺放射能濃度が減少し、全血中放射能濃度が増加した。エチプロールは陽性対照の PTU と異なり、甲状腺に対して直接影響を及ぼすことはないと考えられた。(参照 59)

## ② T<sub>4</sub>の血中動態に対する影響試験

Wistar ラット（一群雄 8 匹）を用い 14 日間強制経口（原体：0 及び 20 mg/kg 体重/日）投与後、<sup>125</sup>I-T<sub>4</sub> を尾静脈内に投与し、T<sub>4</sub> の血中動態に対する影響試験が実施された。（対照薬物；フェノバルビタール：80 mg/kg 体重/日 腹腔内投与）

エチプロール投与群は、フェノバルビタール投与群と血中動態に類似性が認められ、対照群に比べクリアランス及び定常状態分布容積の上昇が認められたが、その影響はフェノバルビタール投与より少なかった。

エチプロールはフェノバルビタールと同様β-グルクロニルトランスフェラーゼの誘導物質であるが、作用はフェノバルビタールよりも弱いと考えられた。（参照 60）

## ③ T<sub>4</sub>の胆汁排泄に対する影響試験

Wistar ラット（一群雄 7 匹）を用い 14 日間強制経口（原体：0 及び 20 mg/kg 体重/日）投与後、<sup>125</sup>I-T<sub>4</sub> を尾静脈内に投与し、T<sub>4</sub> の胆汁排泄に対する影響試験が実施された。（対照薬物；フェノバルビタール：80mg/kg 体重/日 腹腔内投与）

エチプロール投与群及びフェノバルビタール投与群では、対照群と比較して肝臓重量の増加傾向、放射能の胆汁中排泄量及び速度定数の増加が、フェノバルビタール投与群では、対照群と比較して肝臓中の放射能濃度及び総量の増加が認められた。各群とも放射能の 50~60%が <sup>125</sup>I-T<sub>4</sub> の抱合体で、約 20%が遊離 <sup>125</sup>I 又は同定できない <sup>125</sup>I-T<sub>4</sub> 代謝物であった。

エチプロール投与により、<sup>125</sup>I-T<sub>4</sub> の胆汁排泄が促進され、胆汁放射能の約 60% が抱合化した <sup>125</sup>I-T<sub>4</sub> であった。したがって、エチプロールはβ-D-グルクロニルトランスフェラーゼなどの肝臓薬物代謝酵素の誘導物質であると考えられた。（参照 61）

## (2) マウスを用いた肝毒性試験

C57BL/6 マウス（一群雌 15 匹、中間と殺群：一群雌 15 匹）を用い 28 日間混餌（原体：0、100、300 及び 1,000ppm）投与し、肝毒性試験が実施された。（対照薬物；フェノバルビタール：80 mg/kg 体重/日 強制経口投与）

1,000ppm 投与群の中間と殺（8 日）及び最終と殺（29 日）群で肝臓比重量の増加、びまん性全小葉性肝細胞肥大、肝肥大及び暗色化が、中間と殺群で飲水量の減少が、CYP 分子種の酵素活性を測定した肝臓毒性試験で EROD 活性が認められた。BrdU 免疫組織染色による肝細胞標識指数は中間と殺群では有意に増加したが、最終と殺群では対照群と比べ差は認められなかった。

300 ppm 以上投与群で総チトクローム P450 含有量の増加、BROD 及び PROD 活性の増加が認められた。

フェノバルビタール投与群では総チトクローム P450 含有量の増加、BROD、EROD 及び PROD 活性の増加が認められ、BROD 及び PROD は顕著に誘導が認められた。

エチプロールは、フェノバルビタールと同様な薬物代謝酵素活性の誘導や投与初期に一過性の肝細胞増殖促進を示したことから、マウス発がん性試験の 300 ppm 投与群雌で認められた肝細胞腺腫の増加は、エチプロールがフェノバルビタールと同様な作用機序によって発がんプロモーターとして作用した結果と考えられた。(参照 62)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「エチプロール」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物代謝試験において、単回投与後の血中濃度は8時間後（低用量群）及び24～48時間後（高用量群）に最高に達した。主な排泄経路は糞中であつた。組織内では肝、腎臓、腎脂肪、甲状腺、副腎及び皮膚・被毛から比較的高濃度で検出された。尿中からは代謝物 F、I、J、Q、R 及び S が、糞中からはエチプロール及び代謝物 B、E、H、I、J が検出された。主要代謝経路はスルホニル基の酸化または還元、アルキル基の酸化である。

稲、綿及びピーマンを用いた植物体内運命試験が実施されており、玄米、綿実及びピーマン果実における放射能分布は0.2～1.3%TRRと低かつた。また、エチプロール、代謝物 B などが検出され、主要代謝経路はスルホキシドの酸化によるスルホン体 (B) の生成であつた。

土壌中運命試験が実施されており、土壌中半減期は5～71日であつた。代謝物 B の湛水土壌中半減期は535日であつた。

水中光分解試験が実施されており、北緯35度、春における自然太陽光下の半減期は、1.3～2.0日であつた。

火山灰土及び鉍質土を用いて土壌残留試験が実施されており、エチプロールの半減期は3.9～28日、エチプロールと代謝物 B、C、D、E との合量では最長254日であつた。

水稻、りんご及び茶を用いて、エチプロール及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、最高値は200 g ai/ha で1回散布し、最終散布7日後に収穫した茶の3.18 mg/kg であつたが、14日後、21日後にはそれぞれ2.45 mg/kg、0.35 mg/kg と減衰した。玄米からのエチプロール及び代謝物 B の検出値は全ての条件下で0.05 mg/kg 以下であつた。また、魚介類における最大推定残留値は0.087 mg/kg であつた。

ホルスタイン種の泌乳牛を用いて、7日間連続強制経口投与による乳汁移行試験が実施されており、乳汁からエチプロール及び代謝物 B は検出されなかつた。

エチプロールの急性経口 LD<sub>50</sub> はラットで7,080 mg/kg 体重超、経皮 LD<sub>50</sub> はラットで2,000 mg/kg 体重超、吸入 LC<sub>50</sub> はラットで5.2 mg/L 超であつた。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで1.2 mg/kg 体重/日、イヌで1.0 mg/kg 体重/日であつた。神経毒性は認められなかつた。

ラットの慢性毒性/発がん性併合毒性試験で甲状腺腫瘍が、マウスの発がん性試験で肝腫瘍が認められたことから、甲状腺腫瘍及び肝腫瘍についてのメカニズム試験が実施された。

甲状腺腫瘍は、エチプロールの投与により肝薬物代謝酵素が誘導され、T<sub>4</sub> の胆汁排泄が促進された結果、視床下部—下垂体—甲状腺軸系に変化が生じ、TSH が増加し甲状腺を持続的かつ過剰に刺激することで生じる間接的な原因によるものと考えられる。肝腫瘍は、エチプロールがフェノバルビタールと同様な作用機序に

よって発がんプロモーターとして作用したことが原因で生じたと考えられる。

甲状腺腫瘍及び肝腫瘍のメカニズムは上記のように考えられ、遺伝毒性試験においても生体において問題となる遺伝毒性はないことから、これらの腫瘍は非遺伝毒性メカニズムであり、閾値が存在すると考えられる。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで0.85 mg/kg 体重/日、マウスで12.5 mg/kg 体重/日、イヌで0.70 mg/kg 体重/日であった。

2世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで4.77 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で3 mg/kg 体重/日、胎児で10 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児で0.5 mg/kg 体重/日であった。いずれも催奇形性は認められない。

遺伝毒性試験は細菌を用いた復帰突然変異性試験、培養ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝培養細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期DNA合成試験、マウスを用いた小核試験が実施されており、結果は全て陰性であった。

各種毒性試験結果から、エチプロール投与による影響は主に肝臓に認められた。各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質はエチプロール（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14に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がウサギを用いた発生毒性試験の0.5 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.005 mg/kg 体重/日を一日許容摂取量（ADI）と設定した。

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	23日間
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 14 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 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重/日)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、5、20、500、2,500 ppm	雄：1.2 雌：1.5
		雄：0、0.3、1.2、30.5、155 雌：0、0.4、1.5、37.6、189	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、20、100、400 ppm	雄：1.4 雌：8.4
		雄：0、1.4、7.2、28.7 雌：0、1.7、8.4、33.0	雄：甲状腺重量増加 雌：肝及び甲状腺重量増加 (神経毒性は認められない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、5、20、75、250 ppm	雄：0.85 雌：1.17
雄：0、0.11、0.85、3.21、10.8 雌：0、0.29、1.17、4.40、14.7		雄：MCV 増加等 雌：肝絶対・比重量増加等  (雌雄：甲状腺濾胞細胞腺腫)	
2 世代 繁殖試験	0、10、75、500 ppm	親動物及び児動物： P 雄：4.77 P 雌：5.82 F <sub>1</sub> 雄：6.03 F <sub>1</sub> 雌：6.76	
	P 雄：0、0.66、4.77、32.3 P 雌：0、0.78、5.82、37.4 F <sub>1</sub> 雄：0、0.80、6.03、39.6 F <sub>1</sub> 雌：0、0.91、6.76、45.2	親動物：肝及び甲状腺絶対・比重量増加等 児動物：低体重等 (繁殖能に対する影響は認められない)	
	発生毒性 試験	0、3、10、30	母動物：3 胎児：10  母動物：肝重量増加 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)
マウス	18 カ月間 発がん性 試験	0、10、50、150、300 ppm	雄：25.6 雌：12.5
		雄：0、1.7、8.6、25.6、50.8 雌：0、1.7、12.5、36.3、73.5	雄：ALT 増加等 雌：肝比重量増加  (雌：肝細胞腺腫)
ウサギ	発生毒性 試験	0、0.25、0.5、2、4	母動物及び胎児：0.5  母動物：体重増加抑制等 胎児：不完全骨化の増加 (催奇形性は認められない)



イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、30、90、200 ppm ----- 雄：1.0、3.2、7.6 雌：1.1、3.6、8.5	雄：1.0 雌：3.6  雄：小葉中心性肝細胞肥大等 雌：ALP 増加等
	1年間 慢性毒性 試験	0、9、30、90 ppm ----- 雄：0、0.27、0.70、2.73 雌：0、0.22、0.76、2.51	雄：0.70 雌：0.76  雌雄：体重増加抑制
ADI			NOAEL：0.5 SF：100 ADI：0.005
ADI 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

D：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。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルフィニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル
C	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルフィニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド
D	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド
E	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルチオ)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル
F	5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾール-4-スルホン酸
H	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル
I	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(カルボキシメチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル
J	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル
K	5-アミノ-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル
L	5-ホルミルアミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル
M	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルチオ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド
N	8-クロロ-3-エチルスルフィニル-6-トリフルオロメチル-4H-ピラゾロ[1,5- $\alpha$ ]ベンズイミダゾール-2-カルボニトリル
O	2-シアノ-8-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチル-4H-ピラゾロ[1,5- $\alpha$ ]ベンズイミダゾール-3-スルホン酸
P	3-エチルスルフィニル-8-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチル-4H-ピラゾロ[1,5- $\alpha$ ]ベンズイミダゾール-2-カルボニトリル
Q	Jのグルクロン酸抱合体
R	5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール-4-スルフィン酸
S	Jの硫酸抱合体
U	3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ- $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- <i>p</i> -トリル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3- <i>b</i> ][1,4]チアジーン-6-オン-4,4-ジメチル
V	Hの硫酸抱合体
W	5-アミノ-3-シアノ-1-(2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール-4-スルホン酸
X	7-クロロ-5-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-カルボキシアミド

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	アルカリホスファターゼ
BrdU	5-プロモ-2-デオキシウリジン
BROD	ベンゾキシレゾルフィン-O-脱ベンジル化酵素
C <sub>max</sub>	最高濃度
CYP	チトクローム P450
EROD	エトキシレゾルフィン-O-脱エチル化酵素
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン-O-脱ペンチル化酵素
PT	プロトロンビン時間
PTU	プロピルチオウラシル
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TP	総蛋白質
TSH	甲状腺刺激ホルモン
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					エチプロール		代謝物 B	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 2000 年度	2	200 P	1	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				21	0.010	0.006*	0.006	0.005*
28	0.009		0.006*	0.007	0.006*			
2	14		0.008	0.006*	0.005	0.005*		
	21	0.012	0.008*	0.008	0.006*			
28	0.014	0.009*	0.010	0.007*				
	水稲 (稲わら) 2000 年度	2	1	14	0.13	0.08	0.10	0.07
21				0.10	0.07	0.17	0.11	
28	0.10	0.06*	0.18	0.11				
	2	14	2	14	0.22	0.14	0.19	0.15
21				0.10	0.07	0.17	0.12	
28	0.07	0.05	0.14	0.10				
	水稲 (玄米) 2002 年度	2	2	14	0.026	0.020	0.016	0.012
19				0.03	0.028	0.016	0.013	
28				0.05	0.039	0.030	0.023	
42				0.015	0.011*	0.017	0.011*	
56	<0.01	<0.008	<0.01	<0.008				
水稲 (稲わら) 2002 年度	2	2	2	14	0.8	0.48	0.8	0.53
				19	0.5	0.48	0.52	0.46
				28	0.80	0.55	1.10	0.74
				42	0.28	0.21	0.55	0.38
56	0.22	0.16*	0.41	0.28				
水稲 (玄米) 2004 年度	2	50 SC	2	7	0.02	0.02*		
				14	0.03	0.02		
				21	0.03	0.02		
				28	0.02	0.02*		
42	<0.01	<0.01						
水稲 (稲わら) 2004 年度	2	2	2	7	0.17	0.12		
				14	0.15	0.12		
				21	0.13	0.08*		
				28	0.06	0.05*		
42	<0.05	<0.05						
水稲 (玄米) 2004 年度	2	600 G	2	14	<0.01	<0.01		
				21	0.02	0.01		
				34~37	0.01	0.01*		
				44~48	0.03	0.02*		
51~55	0.02	0.01*						
水稲 (稲わら) 2004 年度	2	2	2	14	0.88	0.62		
				21	1.22	0.59		
				34~37	0.49	0.29		
				44~48	0.94	0.39		
51~55	0.45	0.27						

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					エチプロール		代謝物 B	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 2005年度	2	91~111 SC	2	14	0.034	0.022		
				21	0.039	0.026		
水稲 (稲わら) 2005年度	2	91~111 SC	2	28	0.044	0.036		
				42~47	0.007	0.005*		
大豆 (乾燥子実) 2006年度	2	75~125 SC	2	14	1.79	1.22		
				21	1.25	0.83		
えだまめ (さや) 2006年度	2	100~150 SC	2	28	1.06	0.70		
				42~47	0.32	0.26		
りんご (果実) 2000年度	2	400 SC	2	7	0.05	0.03*		
				14	0.01	0.01*		
茶 (荒茶) 2000年度	2	200 SC	1	21	<0.01	<0.01		
				34~35	<0.01	<0.01		
茶 (浸出液) 2000年度	2	200 SC	1	7	0.17	0.12		
				14	0.12	0.09		
りんご (果実) 2000年度	2	400 SC	2	21	0.04	0.03		
				42	0.035	0.025		
茶 (荒茶) 2000年度	2	200 SC	1	56	0.012	0.009		
				7	3.18	2.21		
茶 (浸出液) 2000年度	2	200 SC	1	14	2.45	1.36		
				21	0.35	0.19		
茶 (浸出液) 2000年度	2	200 SC	1	7	2.28	1.60		
				14	1.59	0.98		
茶 (浸出液) 2000年度	2	200 SC	1	21	0.13	0.10		
				7	2.28	1.60		
茶 (浸出液) 2000年度	2	200 SC	1	14	1.59	0.98		
				21	0.13	0.10		

注) G: 粒剤、P: 粉剤、SC: フロアブル

- ・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の平均に<を付して記載した。

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児 (1~6歳) (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
米	0.039	185.1	7.22	97.7	3.81	139.7	5.45	188.8	7.36
大豆	0.03	56.1	1.68	33.7	1.01	45.5	1.37	58.8	1.76
えだまめ	0.12	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
りんご	0.186	35.3	6.57	36.2	6.73	30.0	5.58	35.6	6.62
茶	2.21	3.0	6.63	1.4	3.09	3.5	7.74	4.3	9.50
魚介類	0.087	94.1	8.19	42.8	3.72	94.1	8.19	94.1	8.19
合計			30.3		18.4		28.3		33.4

- 注) ・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうちエチプロールの最大値 (参照 別紙3) 及び魚介類の最大推定残留値を用いた。  
 ・「ff」：平成10年~12年の国民栄養調査 (参照 17~19) の結果に基づく農産物摂取量 (g/人/日)  
 ・妊婦及び高齢者の魚介類のffは国民平均のffを用いた。  
 ・「摂取量」：残留値から求めたエチプロールの推定摂取量 (μg/人/日)

<参照>

- 1 農薬抄録エチプロール(殺虫剤) : バイエルクロップサイエンス(株)、2004年、未公表
- 2 <sup>14</sup>C 標識エチプロールを用いたラット体内における代謝試験 (GLP 対応) : Inveresk Research (英)、1999年、未公表
- 3 エチプロール安全性評価資料(2回目)・回答資料 : バイエルクロップサイエンス(株)、2004年、未公表
- 4 稲における代謝試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Ag Company (仏)、2000年、未公表
- 5 綿における代謝試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Ag Company (仏)、2000年、未公表
- 6 ピーマンにおける代謝試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Ag Company (仏)、2000年、未公表
- 7 好氣的湛水土壤中運命試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Ag Company (仏)、1999年、未公表
- 8 好気性土壌代謝試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Ag Company (仏)、1999年、未公表
- 9 嫌氣的土壌中運命試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Ag Company (仏)、1999年、未公表
- 10 代謝物 RPA097973[B]の嫌氣的土壌中運命試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2001年、未公表
- 11 土壌吸着試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002年、未公表
- 12 加水分解運命試験 (GLP 対応) : PTRL West, inc. (米)、1998年、未公表
- 13 水中光分解試験(滅菌緩衝液) (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2000年、未公表
- 14 水中光分解試験(滅菌自然水) (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2002年、未公表
- 15 エチプロールの作物残留試験成績 : (財) 残留農薬研究所、2003年、未公表
- 16 エチプロールの作物残留試験成績 : バイエルクロップサイエンス(株)、2003年、未公表
- 17 国民栄養の現状—平成10年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2000年
- 18 国民栄養の現状—平成11年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2001年
- 19 国民栄養の現状—平成12年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2002年
- 20 エチプロールの乳汁への移行試験成績 : (財) 畜産生物科学安全研究所、2002年、未公表
- 21 エチプロールの土壌残留試験成績 : アベンティスクロップサイエンスシオノギ(株)成東研究所、2001年、未公表
- 22 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏)、1997年、未公表
- 23 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏)、1997年、未公表
- 24 ラットを用いた急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Safepharm Laboratories Limited (英)、1998年、未公表
- 25 原体のラットを用いた急性経口毒性試験 : バイエルクロップサイエンス(株)、2004年、未公表
- 26 動物、植物、土壌中代謝物 RPA097973 (代謝物 B) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP

- 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏)、1999年、未公表
- 27 動物、植物、土壌中代謝物 RPA107566 (代謝物 E) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏)、1999年、未公表
- 28 動物、植物、土壌中代謝物 RPA112916 (代謝物 C) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2001年、未公表
- 29 動物、植物、土壌中代謝物 RPA112917 (代謝物 D) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2001年、未公表
- 30 植物中代謝物 RPA115369 (代謝物 K) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2001年、未公表
- 31 水中光分解代謝物 RPA157925 (代謝物 N) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2002年、未公表
- 32 水中光分解代謝物 AE0764815 (代謝物 P) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2002年、未公表
- 33 動物、植物、土壌中代謝物 RPA104615 (代謝物 F) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏)、1993年、未公表
- 34 ウサギを用いた眼一次刺激性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏)、1997年、未公表
- 35 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏)、1997年、未公表
- 36 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : CIT (仏)、1998年、未公表
- 37 ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2000年、未公表
- 38 イヌを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2001年、未公表
- 39 ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science (英)、2001年、未公表
- 40 イヌを用いた混餌投与による 1 年間経口投与毒性試験 (GLP 対応) : CIT (仏)、2001年、未公表
- 41 ラットを用いた混餌投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2001年、未公表
- 42 マウスを用いた 78 週間混餌投与発がん性試験 (GLP 対応) : CIT (仏)、2001年、未公表
- 43 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Research Triangle Institute (米)、2001年、未公表
- 44 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2000年、未公表
- 45 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2000年、未公表
- 46 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1998年、未公表
- 47 培養ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1998年、未公表



- 48 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1998年、未公表
- 49 ラット肝培養細胞を用いた不定期DNA合成試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2001年、未公表
- 50 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : バイエルクロップサイエンス (株)、2004年、未公表
- 51 動物、植物及び土壌中代謝物 RPA097973 (代謝物 B) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1999年、未公表
- 52 動物、植物及び土壌中代謝物 RPA107566 (代謝物 E) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1999年、未公表
- 53 動物、植物及び土壌中代謝物 RPA112916 (代謝物 C) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2001年、未公表
- 54 動物、植物及び土壌中代謝物 RPA112917 (代謝物 D) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2001年、未公表
- 55 植物中代謝物 RPA115369 (代謝物 K) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2001年、未公表
- 56 水中光分解代謝物 RPA157925 (代謝物 N) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2001年、未公表
- 57 水中光分解代謝物 AE0764815 (代謝物 P) の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2002年、未公表
- 58 動物、植物及び土壌中代謝物 RPA104615 (代謝物 F) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc (仏)、1993年、未公表
- 59 ラットを用いた過塩素酸塩放出試験による甲状腺影響評価 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2001年、未公表
- 60 ラットを用いたサイロキシンの血中動態に対する影響試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2001年、未公表
- 61 ラットを用いたサイロキシンの胆汁排泄に対する影響試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2001年、未公表
- 62 マウスを用いた肝毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Crop Science (仏)、2002年、未公表
- 63 生体機能への影響に関する試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2002年、未公表
- 64 食品健康影響評価について (URL:<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsho-33.pdf>)
- 65 第18回食品安全委員会 (URL:<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai18/index.html>)
- 66 第3回農薬専門調査会 (URL:<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai3/index.html>)
- 67 第12回農薬専門調査会 (URL:<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai12/index.html>)
- 68 第49回食品安全委員会 (URL:<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai49/index.html>)
- 69 第55回食品安全委員会 (URL:<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai55/index.html>)
- 70 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件 (平成16年厚生労働省告示第426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

17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号)

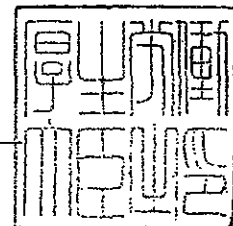
- 72 農薬抄録 エチプロール(殺虫剤) : バイエルクロップサイエンス(株)、2007年、未公表
- 73 稲における代謝試験(湛水処理)(GLP対応) : Bayer CropScience AG(独)、2004年、未公表
- 74 エチプロール及びその代謝物の搾乳牛における乳汁中残留試験 : (有) 関東家畜臨床センター、2004年、未公表
- 75 エチプロールの搾乳牛における乳汁中残留試験 : (財) 畜産生物科学安全研究所、2003年、未公表
- 76 エチプロール 作物残留性試験成績 : バイエルクロップサイエンス(株)、2006年、未公表
- 77 エチプロール 作物残留性試験成績 : (財) 残留農薬研究所、2006年、未公表
- 78 エチプロールの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 79 食品健康影響評価について : 第218回食品安全委員会資料1-1  
(URL:<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai218/dai218kai-siryou1-1.pdf>)
- 80 「エチプロール」及び「バクロプロトゾール」の食品安全基本法第24条第1項及び第2項に基づく食品健康影響評価について : 第218回食品安全委員会資料1-2  
(URL:<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai218/dai218kai-siryou1-2.pdf>)
- 81 第12回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価一部会  
(URL:[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1\\_dai12/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai12/index.html)[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin\\_dai2/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin_dai2/index.html))
- 82 第35回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会  
(URL:[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai35/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai35/index.html)[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin\\_dai2/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin_dai2/index.html))



厚生労働省発食安第0410001号  
平成 20 年 4 月 10 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

オリサストロビン



平成 20 年 7 月 16 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 20 年 4 月 10 日厚生労働省発食安第 0410001 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 項の規定に基づくオリザストロビンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



## オリサストロビン

1. 品目名：オリサストロビン (Orysastrobin)

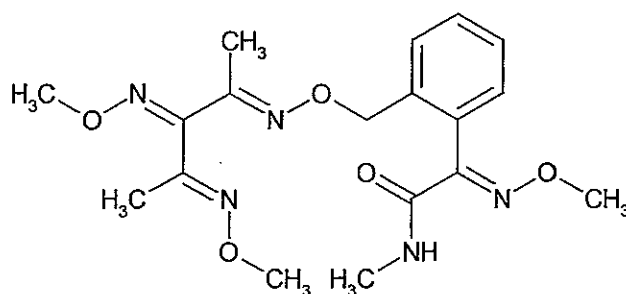
2. 用途：殺菌剤

ストロビルリン系殺菌剤である。植物病原菌内のミトコンドリアで行われている呼吸を阻害することによるものと考えられる。

3. 化学名：

(2*E*)-2-(methoxyimino)-2-{2-[(3*E*, 5*E*, 6*E*)-5-(methoxyimino)-4,6-dimethyl-2,8-dioxa-3,7-diazanon-3,6-dien-1-yl]phenyl}-*N*-methylacetamide (IUPAC)  
 ( $\alpha$  *E*)- $\alpha$ -(methoxyimino)-2-[(3*E*, 5*E*, 6*E*)-5-(methoxyimino)-4,6-dimethyl-2,8-dioxa-3,7-diaza-3,6-nonadienyl]-*N*-methylbenzenacetamide (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式	$C_{18}H_{25}N_5O_5$
分子量	391.4
水溶解度	80.6 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 2.36$ (20°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

(1) 3.3%オリサストロビン粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	オリサストロビンを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	3kg/10a	葉いもち初発 10 日前～初発時	1 回	湛水 散布	2 回以内 (移植前は 1 回以内、本田では 1 回以内)
		2～3 kg/10a	穂いもちに対して出穂 25～5 日前まで 但し、収穫 21 日前まで			
	紋枯病	出穂前日まで 但し、収穫 21 日前まで				
	穂枯れ (ごま葉枯病菌)	3kg/10a	出穂 25～5 日前まで 但し、収穫 21 日前まで			

(2) 7.0%オリサストロビン粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	オリサストロビンを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	いもち病 紋枯病	育苗箱 (30×60×3cm、 使用土壌約 5L) 1 箱当たり 50g	は種前	1 回	育苗箱の床土に 均一に混和する	2 回以内 (移植前は 1 回以内、本田では 1 回以内)
			は種前 (覆土前) ～移植前日		育苗箱の上から 均一に散布する	
	は種前		育苗箱の床土に 均一に混和する			
	は種時 (覆土前)		育苗箱の上から 均一に散布する			



(3) 7.0%オリサストロビン・0.60%フィプロニル粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	オリサストロビンを含む農薬の総使用回数	フィプロニルを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	いもち病 紋枯病 ウンカ類 イナゴ類 ニカメイチュウ イネツトムシ イネミズゾウムシ イネドロオイムシ	育苗箱 (30×60×3cm、 使用土壌約 5L) 1箱当たり 50g	は種前	1回	育苗箱の 床土に均一に 混和する	2回以内 (移植前は 1回以内、 本田では 1回以内)	1回
	は種時(覆土前) ～移植当日		育苗箱の上 から均一に 散布する				
	は種前		育苗箱の 床土に均一に 混和する				
	は種時 (覆土前)		育苗箱の上 から均一に 散布する				
	ごま葉枯病						

(4) 7.0%オリサストロビン・1.0%フィプロニル粒剤

作物名	適用病害名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	オリサストロビンを含む農薬の総使用回数	フィプロニルを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	いもち病 紋枯病 ウンカ類 イナゴ類 ニカメイチュウ コブノメイガ イネミズゾウムシ イネドロオイムシ イネツトムシ	育苗箱 (30×60×3cm、 使用土壌約 5L) 1箱当たり 50g	は種前	1回	育苗箱の 床土に均一 に混和する	2回以内 (移植前は 1回以内、 本田では1回 以内)	1回
	は種時(覆土前) ～移植当日		育苗箱の上 から均一に 散布する				
	は種前		育苗箱の 床土に均一 に混和する				
	は種時 (覆土前)		育苗箱の 上から均一 に散布する				
	ごま葉枯病						

(5) 7.0%オリサストロビン・1.5%クロチアニジン粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	オリサストロビンを含む農薬の総使用回数	クロチアニジンを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	いもち病 紋枯病 ウンカ類 ツマグロヨコバイ ニカメイチュウ イネミズゾウムシ イネドロオイムシ	育苗箱 (30×60×3cm、 使用土壌約 5L) 1箱当たり 50g	移植 3 日前 ～移植当日	1 回	育苗箱の上 から均一に 散布する	2 回以内 (移植前は 1 回以内、本田 では 1 回以内)	4 回以内 (育苗箱散 布は 1 回以 内、本田では 3 回以内)

(6) 7.0%オリサストロビン・3.0%カルボスルフアン粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	オリサストロビンを含む農薬の総使用回数	カルボスルフアンを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	いもち病 イネミズゾウムシ イネドロオイムシ	育苗箱 (30×60×3cm、 使用土壌約 5L) 1箱当たり 50g	移植 3 日前 ～当日	1 回	育苗箱の上 から均一に 散布する	2 回以内 (移植前は 1 回以内、 本田では 1 回以内)	1 回

(7) 2.2%オリサストロビン・1.67%ジノテフラン粒剤

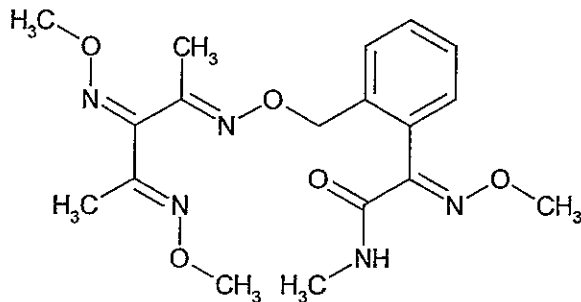
作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	オリサストロビンを含む農薬の総使用回数	ジノテフランを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病 ツマグロヨコバイ ウンカ類 カメムシ類	3kg/10a	出穂 5 日前まで	1 回	散布	2 回以内 (移植前は 1 回 以内、本田では 1 回以内)	4 回以内 (育苗箱への処理及び 側条施用は合計 1 回以内、 本田での散布、空中散布、 無人ヘリ散布は合計 3 回以内)

## 6. 作物残留試験

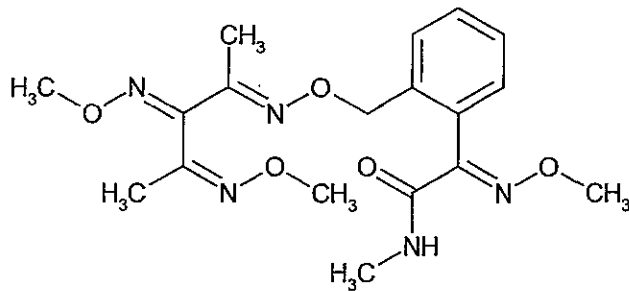
### (1) 分析の概要

#### ① 分析対象の化合物

- ・ オリサストロビン
- ・ (2*E*)-2-(methoxyimino)-2-{2-[(3*E*, 5*Z*, 6*E*)-5-(methoxyimino)-4, 6-dimethyl-2, 8-dioxa-3, 7-diazanona-3, 6-dien-1-yl]phenyl}-*N*-methylacetamide (代謝物 F001)
- ・ (2*E*)-2-(methoxyimino)-2-{2-[(3*E*, 5*E*, 6*Z*)-5-(methoxyimino)-4, 6-dimethyl-2, 8-dioxa-3, 7-diazanona-3, 6-dien-1-yl]phenyl}-*N*-methylacetamide (代謝物 F033)



代謝物 F001



代謝物 F033

#### ② 分析法の概要

試料を水で膨潤後、メタノールにより抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、シリカゲルミニカラム及びNH<sub>2</sub>ミニカラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ (NPD<sup>註</sup>) を用いて定量する。代謝物の分析値については、オリサストロビンに換算した値で示した。

注) NPD: Nitrogen Phosphorus Detector(窒素リン検出器)

定量限界：各成分とも 0.005~0.02 ppm

## (2) 作物残留試験結果

### 稲

稲（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、7%粒剤を1回育苗箱処理（50g/箱）及び3.3%粉剤を1回散布（3kg/10a）したところ、散布後21～53日の最大残留量<sup>注</sup>は以下のとおりであった。

オリサストロビン：0.019、0.029 ppm

代謝物 F001：<0.005、0.006 ppm

代謝物 F033：<0.005、0.005 ppm

稲（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、7%粒剤を1回育苗箱処理（50g/箱）及び3.3%粉剤を1回散布（3kg/10a）したところ、散布後21～53日の最大残留量は以下のとおりであった。

オリサストロビン：0.88、0.60 ppm

代謝物 F001：0.06、0.12 ppm

代謝物 F033：0.04、0.03 ppm

稲（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、7%粒剤を1回育苗箱処理（50g/箱）及び3.3%粉剤を1回散布（3kg/10a）したところ、散布後21～129日の最大残留量は以下のとおりであった。

オリサストロビン：0.048、0.035 ppm

代謝物 F001：0.006、0.007 ppm

代謝物 F033：<0.005、0.005 ppm

稲（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、7%粒剤を1回育苗箱処理（50g/箱）及び3.3%粉剤を1回散布（3kg/10a）したところ、散布後21～129日の最大残留量は以下のとおりであった。

オリサストロビン：1.60、0.46 ppm

代謝物 F001：0.24、0.08 ppm

代謝物 F033：0.12、0.02 ppm

注）最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

## 7. 魚介類への推定残留量

本農薬については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本農薬の水産動植物被害予測濃度<sup>注1)</sup>及び生物濃縮係数（BCF：Bioconcentration Factor）から、以下の通り魚介類中の推定残留量を算出した。

### (1) 水産動植物被害予測濃度

水産動植物被害予測濃度については、本農薬が水田においてのみ使用されることから、水田 PECtier2<sup>注2)</sup> を算出したところ、1.1ppb となった。

### (2) 生物濃縮係数

本農薬はオクタノール水/分配係数 ( $\log_{10}Pow$ ) が 2.36 であり、魚類濃縮性試験が実施されていないことから、BCF については実測値が得られていない。このため、 $\log_{10}Pow$  から、相関式 ( $\log_{10}BCF=0.801\log_{10}Pow-0.52$ ) を用いて 23.3 と算出された。

### (3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、水産動植物被害予測濃度 : 1.1ppb、BCF : 23 とした。

推定残留量 =  $1.1\text{ppb} \times (23 \times 5) = 126.5\text{ppb} = 0.1265\text{ppm}$

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したものの。

注3) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。

(参考 : 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書)

## 8. 乳牛における残留試験

乳牛に対し、オリサストロビン 3.56 mg/頭/日、代謝物 F001 を 0.52 mg/頭/日、代謝物 F033 を 0.16mg/頭/日を、朝の搾乳直後に 7 日間連続して経口投与した。

投与開始前日、投与開始後 1、3 及び 7 日目並びに最終投与後 1、3 及び 5 日目に、搾乳機を用いて 1 日に 2 回搾乳し、同一日の試料を十分に混合し、分析試料として投与物質含量を測定したところ、いずれの試料においても、オリサストロビン及び代謝物 F001 及び F033 の残留は検出されなかった。(定量限界はいずれも 0.02ppm)

注) 「農薬の登録申請に係る試験成績について」(12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知) の運用について(13 生産第 3986 号農林水産省生産局生産資材課長通知) で、乳牛は、1 日 1 頭当たり稲わら 2 kg または飼料作物 20 kg を摂取するものとして投与量を算出することとされており、オリサストロビン 3.56 mg/頭/日、代謝物 F001 を 0.52 mg/頭/日、代謝物 F033 を 0.16mg/頭/日は、飼料である稲わら中の濃度としてそれぞれ 1.78、0.26、0.08 ppm に相当する。

## 9. ADI の評価

食品安全基本法(平成 15 年法律第 48 号)第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 20 年 1 月 11 日付厚生労働省発食安第 0111002 号により食品安全委員会あて意見を求めたオリサストロビンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：5.2 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌投与

(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：0.052 mg/kg 体重/day

## 10. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

## 11. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

オリサストロビン及び代謝物 F001 の総和。ただし、オリサストロビン及び代謝物 F001 をオリサストロビン含量に換算した和とする。

作物残留試験は、オリサストロビン及び代謝物 F001 のほか、環境中における主要代謝物 F033 についても行われているが、植物体内運命試験においては主要な代謝物として検出されてはおらず、また作物残留試験においても可食部である玄米中において検出が認められないことから、規制対象物質とはしないこととする。

また、水産物については魚介類への推定残留量を算出する際に得られた計算 BCF がオリサストロビンのみを対象としているものの水産 PEC がオリサストロビン及び代謝物 F001 を対象としていることから、代謝物 F001 を水産物の規制対象を含めることとした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてオリサストロビン及び代謝物 F001 を設定している。

### (2) 基準値案

別紙のとおりである。

### (3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のオリサストロビンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(理論最大1日摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

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

	TMD I / AD I (%) <sup>注)</sup>
国民平均	2.0
幼小児 (1~6 歳)	3.4
妊婦	1.6
高齢者 (65 歳以上)	2.0

注) TMD I 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

## オリサストロビン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃 場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【オリサストロビン/代謝物F001/代謝物F033】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	7%粒剤+3.3%粒剤	50g/箱+3kg/10a	2回	<u>21</u> , 33, 53日 ----- <u>21</u> , 28, 40日	圃場A:0.019 <sup>*</sup> / <u>&lt;</u> 0.005/ <u>&lt;</u> 0.005 (※2回、53日) 圃場B:0.029 <sup>*</sup> /0.006/0.005 (※2回、40日)
水稻 (稲わら)	2	7%粒剤+3.3%粒剤	50g/箱+3kg/10a	2回	21, 33, 53日 ----- 21, 28, 40日	圃場A:0.88/0.06/0.04 (2回、33日) 圃場B:0.60/0.12/0.03 <sup>*</sup> (※2回、28日)
水稻 (玄米)	2	7%粒剤+3.3%粒剤	50g/箱+3kg/10a	2回	<u>21</u> , 31, 48, 119日 ----- <u>21</u> , 32, 58, 129日	圃場A:0.048/0.006/ <u>&lt;</u> 0.005 圃場B:0.035 <sup>*</sup> /0.007 <sup>**</sup> / <u>&lt;</u> 0.005 (※2回、32日、 <sup>**</sup> 2回、58日)
水稻 (稲わら)	2	7%粒剤+3.3%粒剤	50g/箱+3kg/10a	2回	<u>21</u> , 31, 48, 119日 ----- <u>21</u> , 32, 58, 129日	圃場A:1.60/0.24/0.12 圃場B:0.46/0.08 <sup>*</sup> /0.02 <sup>*</sup> (※2回、32日)

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。

なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書「オリサストロビン」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。



農産物名	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 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米	0.2	0.2	○			0.024, 0.034, 0.054, 0.041
魚介類	0.2					

オリサストロビン推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米	0.2	37.0	19.5	27.9	37.8
魚介類	0.2	18.8	8.6	18.8	18.8
計		55.8	28.1	46.8	56.6
ADI比 (%)		2.0	3.4	1.6	2.0

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。  
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

平成14年11月28日	農薬登録申請
平成16年1月16日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請（稲）に係る連絡
平成16年2月3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16年2月12日	第32回食品安全委員会（要請事項説明）
平成16年4月7日	第9回農薬専門調査会
平成17年7月6日	第32回農薬専門調査会
平成17年10月12日	第37回農薬専門調査会
平成17年11月2日	食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成17年12月8日	第123回食品安全委員会（報告）
平成17年12月8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17年12月15日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成17年12月20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4月17日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
平成18年6月29日	薬事・食品衛生審議会から答申
平成18年7月11日	残留基準の告示
平成18年8月16日	初回農薬登録
平成19年12月26日	農林水産省より厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）
平成20年1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20年3月5日	第37回農薬専門調査会幹事会
平成20年3月27日	第231回食品安全委員会（報告）
平成20年3月27日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成20年4月10日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年4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

●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]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
鱈渕 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申（案）

オリサストロビン

食品名	残留基準値 ppm
魚介類	※ 0.2

※オリサストロビン及び(2E)-2-(メキシイミノ)-2-(2-[(3E,5Z,6E)-5-(メキシイミノ)-4,6-ジメチル-2,8-ジオキサ-3,7-ジアザノナ-3,6-ジエン-1-イル]フェニル)-N-メチルアセトアミドの和として。

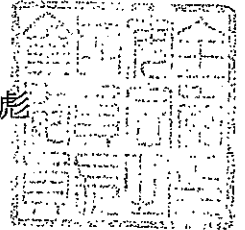




府 食 第 330 号  
平成 20 年 3 月 27 日

厚生労働大臣  
舛添 要一 殿

食品安全委員会  
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 20 年 1 月 11 日付け厚生労働省発食安第 0111002 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたオリサストロビ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

オリサストロビンの一日摂取許容量を 0.052 mg/kg 体重/日と設定する。

8



農薬評価書

# オリサストロビン

(第2版)

2008年3月

食品安全委員会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯 .....	3
○ 食品安全委員会委員名簿 .....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 .....	4
○ 要約 .....	6
I. 評価対象農薬の概要 .....	7
1. 用途 .....	7
2. 有効成分の一般名 .....	7
3. 化学名 .....	7
4. 分子式 .....	7
5. 分子量 .....	7
6. 構造式 .....	7
7. 開発の経緯 .....	7
II. 安全性に係る試験の概要 .....	8
1. 動物体内運命試験 .....	8
2. 植物体内運命試験 .....	9
3. 土壌中運命試験 .....	10
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験① .....	10
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験② .....	10
(3) 土壌吸着試験 .....	11
4. 水中運命試験 .....	11
(1) 加水分解試験 .....	11
(2) 水中光分解試験 .....	12
5. 土壌残留試験 .....	12
6. 作物等残留試験 .....	12
(1) 作物残留試験 .....	12
(2) 魚介類における最大推定残留値 .....	13
7. 乳汁移行試験 .....	14
8. 一般薬理試験 .....	14
9. 急性毒性試験 .....	15
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	16
11. 亜急性毒性試験 .....	16
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) .....	16
(2) 90日間亜急性毒性試験(追加試験:ラット) .....	17
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) .....	17

(4) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット) .....	18
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	18
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ) .....	18
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) .....	19
(3) 18ヵ月間発がん性試験(マウス) .....	20
13. 生殖発生毒性試験 .....	21
(1) 2世代繁殖試験(ラット) .....	21
(2) 発生毒性試験(ラット) .....	22
(3) 発生毒性試験(ウサギ) .....	23
14. 遺伝毒性試験 .....	23
15. その他の毒性試験 .....	24
(1) 十二指腸粘膜肥厚のメカニズムについて .....	24
(2) 甲状腺ろ胞細胞腺腫のメカニズムについて .....	27
Ⅲ. 食品健康影響評価 .....	29
・ 別紙1:代謝物/分解物略称 .....	33
・ 別紙2:検査値等略称 .....	35
・ 参照 .....	36

## <審議の経緯>

### 第1版関係

- 2004年 1月 16日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：稲）
- 2004年 2月 3日 厚生労働大臣より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0203002号）、関係書類の接受（参照1～51）
- 2004年 2月 12日 第32回食品安全委員会（要請事項説明）（参照52）
- 2004年 4月 7日 第9回農薬専門調査会（参照53）
- 2005年 3月 29日 追加資料受理（参照54、55）
- 2005年 7月 6日 第32回農薬専門調査会（参照56）
- 2005年 8月 17日 追加資料受理（参照57、58）
- 2005年 10月 12日 第37回農薬専門調査会（参照59）
- 2005年 11月 2日 第118回食品安全委員会（報告）
- 2005年 11月 2日 より 2005年 11月 27日 国民からの御意見・情報の募集
- 2005年 12月 7日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2005年 12月 8日 第123回食品安全委員会（報告）  
（同日付厚生労働大臣に通知）（参照60）
- 2006年 7月 11日 残留農薬基準告示（参照61）
- 2006年 8月 16日 初回農薬登録

### 第2版関係

- 2007年 12月 26日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
- 2008年 1月 11日 厚生労働大臣より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0111002号）、関係書類の接受（参照62～64）
- 2008年 1月 17日 第222回食品安全委員会（要請事項説明）（参照65）
- 2008年 3月 5日 第37回農薬専門調査会幹事会（参照66）
- 2008年 3月 日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 3月 27日 第231回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

## <食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子

本間清一  
見上 彪

畑江敬子  
本間清一

廣瀬雅雄\*\*  
本間清一

\* : 2007年2月1日から  
\*\* : 2007年4月1日から

<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)	小澤正吾
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也
石井康雄	武田明治
江馬 眞	津田修治*
太田敏博	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)	三枝順三
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有
赤池昭紀	高木篤也
石井康雄	玉井郁巳
泉 啓介	田村廣人
上路雅子	津田修治
白井健二	津田洋幸
江馬 眞	出川雅邦
大澤貫寿	長尾哲二
太田敏博	中澤憲一
大谷 浩	納屋聖人
小澤正吾	成瀬一郎
小林裕子	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

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三
林 眞 (座長代理*)	佐々木有
赤池昭紀	代田眞理子****
石井康雄	高木篤也
泉 啓介	玉井郁巳
上路雅子	田村廣人
白井健二	津田修治
江馬 眞	津田洋幸
大澤貫寿	出川雅邦

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

太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*

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

## 要 約

ストロビルリン系の殺菌剤である「オリサストロビン」(CAS No.248583-16-1)について、各種試験成績等を用いて、食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、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。発がん性試験では、十二指腸(ラット、マウス)及び甲状腺(ラット)で腫瘍が認められたが、いずれも発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられる。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の5.2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.052 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

# I. 評価対象農薬の概要

## 1. 用途

殺菌剤

## 2. 有効成分の一般名

和名：オリサストロビン

英名：orysastrobin (ISO名)

## 3. 化学名

IUPAC

和名：(2*E*)-2-(メトキシイミノ)-2-{2-[(3*E*, 5*E*, 6*E*)-5-(メトキシイミノ)-4,6-ジメチル-2,8-ジオキサ-3,7-ジアザノナ-3,6-ジエン-1-イル]フェニル}-*N*-メチルアセトアミド

英名：(2*E*)-2-(methoxyimino)-2-{2-[(3*E*, 5*E*, 6*E*)-5-(methoxyimino)-4,6-dimethyl-2,8-dioxa-3,7-diazanona-3,6-dien-1-yl]phenyl}-*N*-methylacetamide

CAS (No. 248583-16-1)

和名：(α*E*)-α-(メトキシイミノ)-2-[(3*E*, 5*E*, 6*E*)-5-(メトキシイミノ)-4,6-ジメチル-2,8-ジオキサ-3,7-ジアザ-3,6-ノナジエニル]-*N*-メチルベンゼンアセトアミド

英名：(α*E*)-α-(methoxyimino)-2-[(3*E*, 5*E*, 6*E*)-5-(methoxyimino)-4,6-dimethyl-2,8-dioxa-3,7-diaza-3,6-nonadienyl]-*N*-methylbenzeneacetamide

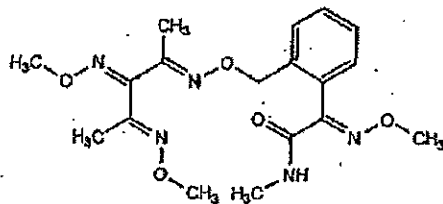
## 4. 分子式

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

## 5. 分子量

391.4

## 6. 構造式



## 7. 開発の経緯

オリサストロビンは1995年12月BASF・アクチエンゲゼルシャフト社(独)により開発されたストロビルリン系殺菌剤であり、ミトコンドリア内のチトクローム電子伝達系阻害による呼吸阻害により殺菌活性を示す。日本が最初の登録申請国であり、他国では登録されていない。

オリサストロビンは2006年8月16日に初めて登録され、今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。



## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II.1～4）は、オリサストロビンのフェニル環及び1-methyl基並びにbutylidene基（側鎖）の両部分を<sup>14</sup>Cで標識したもの（[pmb-<sup>14</sup>C]オリサストロビン）、1-methyl基及びbutylidene基（側鎖）の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（[meb-<sup>14</sup>C]オリサストロビン）及びフェニル環の炭素を均一に<sup>14</sup>Cで標識したもの（[phe-<sup>14</sup>C]オリサストロビン）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度はとくに断りがない場合、オリサストロビンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

[pmb-<sup>14</sup>C]オリサストロビンを低用量（25 mg/kg 体重）、中用量（80 mg/kg 体重）または高用量（250 mg/kg 体重）で単回経口投与し、ラットを用いた動物体内運命試験が行われた。

血漿中放射能の最高濃度（C<sub>max</sub>）は、低用量群で1時間後（T<sub>max</sub>）に4.61～7.04 µg/g、中用量投与群で8時間後に11.5～16.0 µg/g、高用量群で24時間後に21.6～25.9 µg/gであった。消失半減期（T<sub>1/2</sub>）は二相性を示し、低用量群で7.9～10.5及び33.8～35.2時間、中用量群で7.3～9.5及び37.8～41.7時間、高用量群で12.1～15.3及び31.9～35.4時間であった。

投与後168時間で、尿中に総投与放射能量（TAR）の58.0～60.4%、糞中に28.6～37.9%TAR、呼気中に3.8～5.6%TAR排泄された。48時間後までの胆汁中排泄は、低用量投与群の雌雄及び高用量投与群の雄で71.1～74.3%TAR、高用量投与群の雌で45.8%TARであった。オリサストロビンは84.9～94.3%TARが投与後48時間で排泄された。胆汁中及び尿中に排泄された放射能量が100%TAR以上であることから、オリサストロビンの消化管吸収率は極めて高く、ほぼ全量が吸収されているものと考えられた。また、胆汁中に排泄された放射能の約50%が消化管から再吸収され、腸肝循環されていることが示唆された。

オリサストロビンの低用量及び高用量群の主な組織の残留放射能は表1に示されている。（参照2）

表1 主な組織の残留放射能（µg/g）

		血漿中最高濃度到達時*	投与168時間後
低 用 量	雄	胃(224)、腸管(80.4)、肝臓(43.6)、脾臓(17.1)、腎(14.4)、副腎(9.28)	全ての組織で 1.5以下
	雌	胃(287)、腸管(139)、脾臓(27.3)、肝臓(18.8)、甲状腺(16.9)、副腎(15.7)、卵巣(13.0)、子宮(10.4)	
高 用 量	雄	腸管(153)、甲状腺(29.4)、胃(26.3)、肝臓(27.6)、脾臓(24.5)、腎(23.1)、副腎(17.8)	全ての組織で 13.2以下
	雌	腸管(144)、卵巣(54.1)、子宮(48.3)、肝臓(32.7)、甲状腺(29.5)、胃(24.4)、腎臓(22.3)、副腎(21.6)	

※ 低用量：投与1時間後、高用量：投与24時間後

尿中排泄物からはオリサストロピンは検出されず、主要代謝物として F010、F014、F007 及び F002 が、投与 48 時間後までにそれぞれ 5.1~7.7、0.8~2.1、1.1~6.4 及び 0.5~7.2% TAR 検出された。糞中代謝物(低用量 0~24 時間後、高用量 0~48 時間後)からは、オリサストロピンが 0~2.0% TAR 検出され、主要代謝物として F008、F015、F014 及び F044 が 0.8~1.7、0.4~1.1、0.5~1.3 及び 0.5~1.0% TAR 検出された。胆汁中からはオリサストロピンは検出されず、主要代謝物として F019 及び F022 (いずれもグルクロン酸抱合体) が 6.3~10.3 及び 5.5~7.8% TAR 検出された。肝臓中及び腎臓中からの代謝物としては、尿及び胆汁中代謝物の多くが含まれ、いずれも 0.3% TAR 以下であった。

オリサストロピンの主要代謝経路は、①オリサストロピンの側鎖とビオフォア部位 (メトキシイミノ-Nメチル-アセトアミド-置換フェニル環) の脱メチル化、残存メチル基の水酸化、これらの代謝物のグルクロン酸抱合体化、②オリサストロピンの側鎖におけるメトキシイミノ基のケトン化、第二のメトキシイミノ基も酸化された後のジオール体への還元、続いて側鎖の開裂後、生成したアルデヒドの酸化によるカルボン酸代謝物の生成、③オリサストロピンのオキシムエーテル結合が開裂し、ビオフォアであるベンジル環を含む代謝物の生成であると考えられた。(参照 3)

## 2. 植物体内運命試験

[pmb-<sup>14</sup>C]オリサストロピンを用いて水稻(品種:コシヒカリ)における植物体内運命試験が実施された。試験稲は育苗箱で育て、ワグネルポットに移植したものを扱い、育苗箱処理 1 回、田面水処理を 2 回及び茎葉散布 1 回を含む体系処理区 (処理区-1) と育苗箱処理のみの区 (処理区-2) を設けた。育苗箱処理では 1,000 g ai/ha、田面水処理では 750 g ai/ha、茎葉散布では 300 g ai/ha を処理した。育苗箱処理では、粒剤からの有効成分の溶出を想定して処理液を 8 回に分けて処理したため育苗箱での処理は 1 回目のみであり、残り 7 回は移植後に行った。

処理区-1 では、移植 1 日後、2 回の田面水散布 25 日後 (茎葉散布前) 及び茎葉散布 16 日後 (収穫期) に、処理区-2 では模擬育苗箱処理の最終処理 33 及び 70 日後 (収穫期) に稲体を採取した。

移植後 27、59 及び 83 日後 (最終散布前) に採取した稲体のオートラジオグラフィの結果から、オリサストロピンは根から吸収され、地上部に容易に移行するが、穂への移行性は茎葉よりも少なかった。処理区-1 では、籾中で 5.23 mg/kg、玄米中で 1.22 mg/kg、わら中で 31.4 mg/kg の残留放射能が検出された。籾中ではオリサストロピンが総残留放射能 (TRR) の 51.7%、F001 (オリサストロピンの *EZE* 異性体) が 17.0% TRR、抽出残渣が 21.0% TRR、玄米中ではオリサストロピンが 35.1% TRR、F001 が 6.3% TRR、抽出残渣が 18.3% TRR、わら中ではオリサストロピンが 42.6% TRR、F001 が 17.2% TRR、抽出残渣が 8.4% TRR、籾及びわら中には、その他の代謝物として F026、F025 及び F027、F028、F029 の *E-Z* 異性体、

F030 及びその異性体が検出された。処理区-2 では、稲中に 0.163 mg/kg、わら中に 1.21 mg/kg の残留放射能が検出された。稲中では抽出残渣が 56.9%TRR で、オリサストロビンが 5.6%TRR、F001 が 2.6%TRR、わら中では抽出残渣が 16.0%TRR で、オリサストロビンが 21.4%TRR、F001 が 11.3%TRR、その他の代謝物として稲中及びわら中に F025、F026 及び F027、F028、F029 の *E-Z* 異性体、F030 及びその異性体が検出された。

オリサストロビンの主要代謝経路は、①ブチリデン部位のメトキシイミノ基の脱メチル化により、F027 を生成し抱合体を形成するほか、アセトアミド部位の *N*メチル基の脱メチル化による F029 の生成及び、続く抱合体の形成②オリサストロビンのアセトアミド部位の *N*メチル基の水酸化による F028 の生成、③オリサストロビンの 6-メトキシイミノ基の脱メチル化及び 6-メチル基の水酸化による F026 の生成、④オリサストロビン及びその代謝物の *E-Z* 異性体の生成と考えられた。

これらの代謝物はさらに代謝され、最終的には蛋白質、炭水化物、セルロース、リグニンなどの天然物に取り込まれると考えられる。(参照 4)

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験①

[phe-<sup>14</sup>C]オリサストロビンまたは[meb-<sup>14</sup>C]オリサストロビンを用いて、シルト質砂土(ドイツ)に乾土あたり 1.5 mg/kg の濃度で水面に添加後、好氣的湛水条件下、25±1°Cの暗所で 182 日間インキュベーションしてオリサストロビンの土壌中運命試験が実施された。

両標識体の水相の放射能は減少し、182 日後には 12.3~14.6% TAR であった。182 日後の土壌における抽出可能放射能は 62.2~70.3% TAR、抽出不能放射能は 10.5~11.5% TAR であった。累積の <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は 3.4~7.8% TAR であった。

水相中放射能の大部分がオリサストロビンであり、試験開始時は 79.3~85.4% TAR、182 日後には 10.1~10.9% TAR であった。放射能は経時的に水相から土壌に移行し、土壌中放射能も大部分がオリサストロビンで、試験開始時に 6.3~8.9% TAR、30 日後に最高値で 58.2~58.8% TAR、182 日後には 47.4~53.7% TAR が検出された。試験時にはオリサストロビンのほか、多くの分解物が検出されたが、いずれも 2.5% TAR 未満であり、多くは 0.1~1.0% TAR であった。

オリサストロビンの水中での推定半減期は 6 日、土壌中では 318 日、試験系全体で 313 日と算出された。(参照 5)

#### (2) 好氣的湛水土壌中運命試験②

[phe-<sup>14</sup>C]オリサストロビンまたは[meb-<sup>14</sup>C]オリサストロビンを用いて、軽埴土(埼玉)に乾土あたり 1.5 mg/kg の濃度で田面水に添加後、好氣的湛水条件下及び好気条件下、25±2°Cの暗所で 84 日間インキュベーションして、オリサストロビンの土壌中運命試験が実施された。

[phe-<sup>14</sup>C]オリサストロビンでは、好氣的湛水土壌試験系において、土壌中のア

セトン抽出放射能が経時的に減少し、試験終了時には 72.3% TAR、田面水放射能は 16.9%TAR であった。田面水及び土壌中から抽出された放射能の主成分はオリサストロビンであった。[phe-<sup>14</sup>C]オリサストロビンに特有の分解物として、オリサストロビンの側鎖部位が開裂した F011、F011 が酸化されて生成したアルデヒドが閉環した F032 も同定され、試験終了時には両者合わせて 0.92%TAR であった。好氣的土壌試験系ではアセトン抽出放射能は試験終了時に 97.6%TAR、抽出残渣放射能は 6.5%TAR であった。土壌中から抽出された放射能の主成分はオリサストロビンであり、95.5%TAR であった。

[meh-<sup>14</sup>C]オリサストロビンでは、好氣的湛水土壌試験系において、試験開始にアセトン抽出放射能は 73.0%TAR、田面水放射能は 16.1%TAR、抽出残渣放射能は 8.4%TAR であった。好氣的土壌試験系ではアセトン抽出放射能は試験終了時に 6.5%TAR、抽出残渣放射能は 6.6%TAR であった。田面水及び土壌中の放射能パターンは[phe-<sup>14</sup>C]オリサストロビンと類似しており、抽出された放射能の主要成分はオリサストロビン (1.2~91.3%TAR) であった。

オリサストロビンの、好氣的湛水土壌試験系における推定半減期は、294 日と算出された。

オリサストロビンの土壌中での分解経路は、オリサストロビンが側鎖部位で開裂して F011 が生成し、F011 がアルデヒド酸化され、アルデヒドが環状になることで F032 が生成する経路と考えられた。(参照 6)

### (3) 土壌吸着試験

オリサストロビンの土壌吸着試験が、2 種類の国内土壌 [埴壤土 (栃木)、シルト質埴土 (宮崎)] 及び 2 種類の米国土壌 (埴壤土、シルト質埴土) を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 1.40~3.79、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 17.9~146 であった。(参照 7)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]オリサストロビンを pH4.0 (クエン酸緩衝液)、pH5.0 (酢酸緩衝液)、pH7.0 (リン酸緩衝液)、pH9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に濃度 5 mg/L になるように加え、25±1°C で 30 日間インキュベーションし、オリサストロビンの加水分解試験が行われた。

本試験条件下では分解は認められなかった。30 日後に抽出された放射能の主要成分はオリサストロビンであり、95.7~98.0%TAR であった。推定半減期は 1 年以上であり、オリサストロビンは加水分解に対し安定であると考えられた。(参照 8)

## (2) 水中光分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]オリサストロピンをを pH7 の滅菌リン酸緩衝液及び田面水（埼玉、pH7.02、滅菌）に、濃度 5 mg/L になるように加え、25±1℃で 14 日間キセノン光照射（光強度：152 W/m<sup>2</sup>、測定波長：290～800 nm）し、オリサストロピンの水中光分解試験が行われた。

緩衝液及び田面水において抽出された放射性物質のうち、オリサストロピンは 1 日後に 47.4～52.0% TAR、14 日後に 18.2～21.1% TAR に減少した。分解物は、F001、F033、F049、F011 及び F032 が、緩衝液でそれぞれ最大 26.1% TAR(3 日後)、12.7% TAR(7 日後)、12.4% TAR(7 日後)、5.8% TAR(14 日後) 及び 5.77% TAR(14 日後)、田面水でそれぞれ最大 28.3% TAR(3 日後)、10.4% TAR(7 日後)、10.7% TAR(7 日後)、5.6% TAR(14 日後) 及び 3.34% TAR(14 日後) 検出された。分解物 F001、F033 及び F049 はオリサストロピンの幾何異性体であった。

オリサストロピンは二相性を示して減衰し、第 2 相の、緩衝液及び田面水における推定半減期は 1.1 及び 0.8 日であり、太陽光に換算した推定半減期は 2.2 及び 1.7 日と算出された。なお、暗所対照区では緩衝液区及び田面水区ともに 14 日間の試験期間中での分解は認められなかった。

オリサストロピンの水中光分解経路としては、第一段階としてオリサストロピンの幾何異性化が起り、次に第二段階として、側鎖部位の脱離が徐々に起き、F011 や F032 等多くの光分解物が生成されると考えられた。（参照 9）

## 5. 土壌残留試験

火山灰・壤土（茨城）、洪積・軽埴土（福島）、沖積・埴壤土（三重）を用いて、オリサストロピン及び分解物 F001 及び F033 を分析対象化合物とした、土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。その結果は表 2 に示されており、推定半減期は、オリサストロピンが 51.2～249 日、オリサストロピンと分解物の合量で 53.1～258 日であった。（参照 10）

表 2 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	土壌	オリサストロピン	オリサストロピン ＋分解物
容器内試験	火山灰・壤土	198 日	207 日
	洪積・軽埴土	249 日	258 日
圃場試験	火山灰・壤土	51.2 日	53.1 日
	沖積・埴壤土	58.2 日	61.7 日

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻（玄米及び稲わら）を用いて、オリサストロピン、代謝物 F001 及び F033

を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果は表 3 に示されている。オリサストロピンの玄米中の最高値は育苗箱に 50 g ai/箱及び本田に 990 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布 21 日後に収穫したときの 0.052 mg/kg であったが、31、48 及び 129 日後にはそれぞれ 0.041、0.033 及び 0.024 mg/kg と減衰した。稲わら中の最高値は 1.68 mg/kg であった。代謝物 F001 及び F033 は玄米中では定量限界 (0.005 mg/kg) 未満か、検出されても少量であった。(参照 12、13)

表 3 作物残留試験成績

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					オリサストロピン		F001		F033	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
玄米 2001, 2003年	4	3.5g ai/箱 +990(本田)	2	21	0.052	0.025	0.007	0.005	<0.005	<0.005
			2	28~33	0.041	0.026	0.006	0.005	<0.005	<0.005
			2	40~58	0.033	0.026	0.007	0.005	<0.005	<0.005
	2	3.5g ai/箱 +990(本田)	2	119~129	0.024	0.014	0.006	0.005	<0.005	<0.005
稲わら 2001, 2003年	4	3.5g ai/箱 +990(本田)	2	21	1.68	0.71	0.24	0.09	0.12	0.04
			2	28~33	0.89	0.49	0.15	0.08	0.05	0.03
			2	40~58	0.53	0.36	0.12	0.07	0.03	0.02
	2	3.5g ai/箱 +990(本田)	2	119~129	0.25	0.15	0.07	0.04	<0.02	<0.02

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用—収穫間隔日数

- ・一部に定量限界未満 (<0.005 及び <0.02) を含むデータの平均値は 0.005 及び 0.02 として計算した。
- ・全試験に粒剤を用いた。
- ・代謝物の残留値は親化合物に換算した値を記載した。

## (2) 魚介類における最大推定残留値

オリサストロピン及び代謝物 F001 の、公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度 (水産 PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

オリサストロピン及び代謝物 F001 の水産 PEC は 1.1 µg/L、BCF は 20 (計算値)、魚介類における最大推定残留値は 0.11 mg/kg であった。(参照 73)

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、オリサストロピン及び代謝物 F001 を暴露評価対象化合物とした際に、食品中より摂取される推定摂取量が表 4 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法からオリサストロピンが最大の残留を示す使用条件で国内に登録のある全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 4 食品中より摂取されるオリサストロビンの推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均		小児 (1~6歳)		妊婦		高齢者 (65歳以上)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
米	0.031	185.1	5.7	97.7	3.0	139.7	4.3	188.8	5.9
魚介類	0.11	94.1	10.4	42.8	4.71	94.1	10.4	94.1	10.4
合計			16.1		7.71		14.7		16.3

注)・米の残留値は、予想される使用時期・使用回数のうちオリサストロビン及び代謝物 F001 の合計が最大を示す試験区の平均値を用いた(参照 表 3)。

・「ff」:平成 10 年~12 年の国民栄養調査(参照 67~69)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)

・「摂取量」:残留値及び農産物摂取量から求めたオリサストロビンの推定摂取量(μg/人/日)

### 7. 乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛(2頭)を用いて、オリサストロビン(3.56 mg/頭/日)、代謝物 F001(0.52 mg/頭/日)及び F033(0.16 mg/頭/日)の7日間連続経口投与による乳汁移行試験が実施された。なお、オリサストロビンの乳牛への投与量は、稲わらにオリサストロビン、2種類の代謝物 F001 及び F033 の最大残留濃度 0.89、0.04 及び 0.14 mg/kg の2倍量が残留し、乳牛に稲わら 2kg/日が与えられるとして計算された。

投与開始 1 日後から最終投与 5 日後まで、乳汁中のオリサストロビン、代謝物 F001 及び F033 は定量限界未満であった。(参照 11)

### 8. 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。各試験の結果は表 5 に示されている。(参照 14)

表 5 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)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系 一般状態	ICR マウス	雌雄 3	0, 128, 320, 800, 2,000 (経口)	800	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄に呼吸数の減少、雄に自発運動の低下、よろめき歩調がみられ、雄マウス 1 例が死亡。
	SD ラット	雄 5	0, 320, 800, 2,000 (経口)	320	800	800 mg/kg 体重以上投与群で下痢がみられた。2,000 mg/kg 体重投与群では体重増加抑制がみられ、2 例が死亡。

	ヘキソバルビ タール睡眠	ICR マウス	雄 8	0、51.2、 128、320、 800、2,000 (経口)	51.2	128	睡眠時間延長がみられ た。2000mg/kg 体重投与 群で1例死亡。
	体温	SD ラット	雄 5	0、320、 800、2,000 (経口)	800	2,000	投与6時間後に体温低下 がみられた。
循環器系	血圧、 心拍数	SD ラット	雄 5	0、320、 800、2,000 (経口)	800	2,000	影響なし。 2,000 mg/kg 体重投与 群で1例死亡。
自律神経系	瞳孔径	SD ラット	雄 5	0、320、800、 2,000 (経口)	2,000	-	影響なし。
消化器	炭末輸送 能	ICR マウス	雄 8	0、20.5、 51.2、128、 320、800、 2,000 (経口)	800	2,000	影響なし。 2,000 mg/kg 体重投与 群で炭末投与前に3例死 亡。
骨格筋	握力	SD ラット	雄 5	0、320、800、 2,000 (経口)	2,000	-	影響なし。
腎機能	腎機能	SD ラット	雄 5	0、128、 320、800、 2,000 (経口)	128	320	320 mg/kg 体重以上投 与群で尿量減少、それに 起因すると考えられる尿 中Na、Cl排泄量の減少。 2,000 mg/kg 体重投与 群で採尿中に4例死亡。

・検体は、1%Tween80水溶液に懸濁して用いた

## 9. 急性毒性試験

オリサストロビン原体、代謝物 F001、F033 及び F049 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 6 に示されている。(参照 15~20)

表 6 急性毒性試験概要 (原体、代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
オリサ ストロ ビン (原体)	経口	SD ラット 雌 5 匹	/		腹臥位、横臥位、円背位、うずくまり、昏迷、昏睡、鎮静、自発運動低下、よろめき歩行、痙攣、呼吸緩徐、体温低下、軟便、口周囲部等被毛の汚れ、外陰部等被毛湿潤、死亡例で肺赤色化、肺水腫、腺胃部及び小腸の赤色化等



	経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	塗布部位に紅斑、軽度の浮腫 死亡例なし
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L) 4.12      1.04		呼吸数の増加または減少、眼瞼閉鎖、逃窜行動、うずくまり、立毛 死亡例で肺の慢性暗赤色化
代謝物 F001	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>800	>800	円背位、鎮静、自発運動低下、軟便等 死亡例なし
代謝物 F033	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>800	>800	円背位、鎮静、自発運動低下、軟便等 死亡例なし
代謝物 F049	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>800	>800	軟便 死亡例なし

#### 10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 21~22)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照 23)

#### 11. 亜急性毒性試験

##### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300、1000、3000 及び 5000 (雌のみ) ppm: 平均検体摂取量は表 7 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 7 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	22	73	215	385
	雌	25	81	234	

5,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制、小赤血球数の増加、血清中マグネシウム量の増加、副腎の比重量<sup>1</sup>減少、十二指腸壁肥厚、肝臓の変色 (暗褐色)、腎臓の褐色色素沈着が、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で Alb 増加が、同群雄で Glu 減少、脾比重量減少、腎、精巣及び心比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、腎臓の褐色色素沈着及び好酸性小滴が、同群雌で摂餌量減少、Hb、MCHC 減少、PT 短縮、血清中塩素減少、GGT 及びカルシウム増加が、1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制傾向、摂餌量減少が、同群雌で MCV、MCH 減少、TP、T.Chol

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)

増加、肝比重量増加、びまん性肝細胞肥大が、300 ppm 以上投与群の雌雄で十二指腸の粘膜肥厚（300ppm では有意差はないが、用量相関性がうかがえる所見）が、同群雌で Glob の増加が認められた。

本試験において、300 ppm 以上投与群雌雄で十二指腸の粘膜肥厚等が認められたので、無毒性量は 300 ppm 未満であると考えられた。（参照 24）

## （2）90 日間亜急性毒性試験（追加試験：ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、30 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 8 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験（追加試験）が実施された。

表 8 90 日間亜急性毒性試験（追加試験：ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.0	6.8
	雌	2.4	8.3

オリサストロビン投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 100 ppm（雄：6.8 mg/kg 体重/日、雌：8.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 25）

## （3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 9 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 9 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	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.6	27.5	82.8
	雌	6.8	35.6	107

1,500 ppm 投与群の雌雄で血清中クロールの増加が、雄で血清中の ALP 増加、カルシウム、TP、Alb、Glob、T.Chol 減少が、雌で体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の低下、APTT 短縮、Glu 及び Cre 減少、腎及び甲状腺比重量の増加が認められた。病理組織学的検査では投与の影響と考えられる所見は認められなかった。

本試験において 1,500 ppm 投与群の雄で血清中の ALP 増加等、雌で腎及び甲状腺比重量の増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：27.5 mg/kg 体重/日、雌：35.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 26）

#### (4) 28日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 10 28 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		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	27.2	89.1	252.7
	雌	30.2	98.0	264.0

3,000 ppm 投与群の雌雄で摂餌量減少、体重増加抑制が認められた。300 ppm 及び 1,000 ppm 投与群の雌で立ち上がり回数の減少が認められたが、用量相関性に欠けることからこれらの所見は偶発的なものであり、投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で摂餌量減少、体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：89.1 mg/kg 体重/日、雌：98.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 27）

### 1.2. 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 5 匹）を用いた混餌〔原体：0、100、400 及び 1,500（雌のみ）、1,600（雄のみ） ppm：平均検体摂取量は表 11 参照〕投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 11 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	1,500 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.6	10.8		44.3
	雌	2.8	11.1	40.9	

高用量群（1,500 ppm/1,600 ppm）の雌雄で嘔吐、体重増加抑制（有意差なし）、摂餌量減少、血清中カリウムの増加、肝比重量の増加傾向が、雄で TP、カルシウム及び Alb 減少、甲状腺比重量の増加が認められた。雌あるいは雄で RBC、Hb、MCHC の増加が認められた投与群もあったが、対照群の変動の範囲内であること、一過性の変化であること、用量相関性を欠いていることなどから、投与による影響とは考えられなかった。

病理学的検査では、投与の影響と考えられる所見は認められなかった。

本試験において、1,500 ppm/1,600 ppm の雌雄で肝比重量の増加傾向、甲状腺比重量の増加等が認められたので、無毒性量は、雌雄とも 400 ppm（雄：10.8 mg/kg 体重/日、雌：11.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 28）

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、500 及び 2,500ppm<sup>2</sup> : 平均検体摂取量は表 12 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 12 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.2	26.3	133
	雌	6.8	34.3	163

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 13 に、十二指腸及び甲状腺の非腫瘍/腫瘍性病変の発生頻度は表 14 に示されている。

腫瘍性病変以外では、体重増加抑制、十二指腸粘膜上皮肥厚等の所見が認められた。腫瘍性病変としては、2,500 ppm 投与群の雄で十二指腸腺癌 (有意差なし)、甲状腺ろ胞細胞腺腫が、2,500 ppm 投与群の雌で十二指腸腺腫 (有意差なし) が認められた。

本試験において 500 ppm 投与群の雌雄で十二指腸粘膜上皮肥厚、雄で肝変異細胞巣、甲状腺腫大が、雌で GGT の増加等が認められたので、無毒性量は、雌雄とも 100 ppm (雄 : 5.2 mg/kg 体重/日、雌 6.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 29、57、58、60、61)

表 13 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	所 見	
	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ RBC、MCH、TG 減少</li> <li>・ 血清中カルシウム、Alb、GGT 増加</li> <li>・ PT の短縮</li> <li>・ 尿沈渣中移行上皮細胞数及び赤血球増加</li> <li>・ 脳及び精巣比重量増加</li> <li>・ 十二指腸粘膜上皮肥厚、肝変異細胞巣、胸腺髄質のう胞</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ RBC、MCH、Hb、Ht 及び MCHC 減少</li> <li>・ 血中カルシウム、Alb、TP、T.Chol 及びマグネシウム増加、</li> <li>・ PT 短縮</li> <li>・ 尿タンパク増加</li> <li>・ 脳、肝及び腎比重量増加</li> <li>・ 十二指腸粘膜上皮肥厚、リンパ球過形成、下垂体前葉過形成、慢性腎症、腎盂腎炎、</li> </ul>

<sup>2</sup> : 5,000 ppm (雌雄) 及び 7,500 ppm (雌のみ) の投与量でも試験が実施されたが、最大耐量を超えたため 7,500 ppm 投与群は 16 日目、5,000 ppm 投与群雄は 94 日目、雌は 384 日目に全てと殺処分された。

500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Hb、Ht、MCHC の減少</li> <li>・肝及び腎比重量の増加</li> <li>・肝変異細胞巣、甲状腺腫大、甲状腺限局性ろ胞細胞過形成*、十二指腸粘膜上皮肥厚**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・GGT 増加</li> <li>・甲状腺限局性ろ胞細胞過形成*、十二指腸粘膜上皮肥厚**</li> </ul>
100 ppm	・毒性所見なし	・毒性所見なし

\* : 有意差なし

\*\* : 500 ppm では有意差なし

表 14 十二指腸及び甲状腺の非腫瘍性／腫瘍性病変の発現頻度（ラット）

		投与群							
		0 ppm		100 ppm		500 ppm		2,500 ppm	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
十二指腸	粘膜上皮肥厚	1	1	0	0	3	2	22*	26*
	腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺癌	0	0	0	0	0	0	2	0
甲状腺	限局性ろ胞細胞過形成	4	2	3	3	7	4	9	6
	ろ胞細胞腺腫	3	0	3	1	3	1	11**	2
	限局性ろ胞細胞過形成/ ろ胞細胞腺腫	7	2	6	4	10	5	20	8

Fisher の直接確率法 ; \* : p<0.01、\*\* : p<0.05

### (3) 18 ヶ月間発がん性試験（マウス）

C57BL/6 J Rj マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,000 ppm：表 15 参照）投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

表 15 18 ヶ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	26.0	133	574
	雌	34.2	179	739

2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、十二指腸粘膜上皮肥厚、十二指腸腺癌（雄で有意差なし）が（十二指腸腺癌発生率については表 16 参照）、雄で腎比重量減少、十二指腸粘膜上皮肥厚、小葉中心性肝細胞肥大、雌で胆管増殖、小葉周辺性肝細胞肥大、胆嚢の好酸性結晶封入体増加及び脾臓の造血亢進が、500 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加が、雌で腎絶対重量減少、十二指腸粘膜上皮

肥厚、十二指腸幽門部近傍過形成、100 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加が認められた。100 ppm 投与群の雌で認められた肝比重量増加は、対照群との差が僅かであること、また、病理組織学的検査で異常が認め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。

2,000 ppm 投与群の雌雄で認められた十二指腸腺癌は、その他毒性試験（15.（1）参照）の結果から、オリサストロビンの投与により、十二指腸による鉄吸収及び輸送が抑制されるために、血清鉄濃度が低下し、鉄欠乏性貧血が生じることで鉄吸収要求が高まり、この要求に対応するため十二指腸粘膜上皮細胞の増殖活性亢進がもたらされたことによる二次的な発生と考えられた。

なお、申請者が提出した資料では、十二指腸におけるいくつかの腫瘍性病変の診断名に疑問が残るが、本専門調査会はこれが無毒性量の設定に影響を与えないと考えた。

本試験において 500 ppm 以上投与群の雄で肝比重量の増加が、雌で十二指腸粘膜上皮肥厚等が認められたことから、無毒性量は、雌雄とも 100 ppm（雄：26.0 mg/kg 体重/日、雌：34.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 30、57、58、60、61）

表 16 十二指腸の非腫瘍性／腫瘍性病変の発現頻度（マウス）

		投与群							
		0 ppm		100 ppm		500 ppm		2,000 ppm	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
十二指腸	粘膜上皮肥厚	0	0	0	0	0	0	14*	4
	幽門部近傍過形成	1	0	0	0	1	8**	1	4
	限局性過形成	0	0	0	0	0	0	0	2
	腺癌	0	0	0	0	1	0	4	5**

Fisher の直接確率検定（\*：p<0.01、\*\*：p<0.05）

### 13. 生殖発生毒性試験

#### （1）2世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 17 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	9.7	48.3	142
		雌	10.8	52.4	152

	F <sub>1</sub> 世代	雄	11.2	56.9	176
		雌	12.0	59.9	183

親動物では 1,500 ppm 投与群の雌雄で体重減少 (P 雄、F<sub>1</sub>)、Hb (P) 及び Ht の減少 (P、F<sub>1</sub> 雌)、膈開口及び包皮分離の遅延 (F<sub>1</sub>) が、雄で RBC の減少 (P)、雌で MCV、MCH 及び MCHC の減少 (P、F<sub>1</sub>) が、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量増加 (P、F<sub>1</sub>)、雌で小葉中心性肝細胞肥大 (P、F<sub>1</sub>) が認められた。

児動物では 1,500 ppm 投与群の雌雄で低体重 (F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>)、脳比重量増加 (F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>)、脾比重量減少 (F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>)、肝臓・腎臓の淡黄色化及び腹水・胸水白濁 (F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>) が、500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制 (F<sub>2</sub>)、胸腺比重量の減少 (F<sub>1</sub> : 1,500 ppm、F<sub>2</sub>) が認められた。

1,500 ppm 投与群の親動物 F<sub>1</sub> に認められた膈開口及び包皮分離の遅延は、この用量における動物の全般的な発育遅延によるものであり、投与による直接的な影響とは考えられなかった。

500 ppm 以上投与群の親動物の雄で認められた肝比重量増加は、病理組織学的所見に異常が認められないこと、また、90 日間亜急性毒性試験 (11.(1)参照) において 1,000 ppm の用量でも肝重量の増加及び病理組織学的所見に異常が認められていないことから、投与による影響とは考えられなかった。

500 ppm 以上投与群の児動物の雌雄で認められた胸腺比重量の減少は、背景データの範囲内であること、F<sub>1</sub> 児動物が成長した後では胸腺重量に異常を認めないこと、90 日間亜急性毒性試験 (11.(1)参照) において 3,000 ppm 投与群でも胸腺重量に異常が認められなかったこと、さらに慢性毒性/発がん性併合試験 (12.(2)参照) では 2,500 ppm 投与群のリンパ系臓器に特異的变化がなかったこと及び免疫毒性試験で免疫系に影響がみられないことから毒性影響ではなく、哺育期間中における児動物の体重増加抑制を反映した二次的变化であると考えられた。

本試験において、親動物では 1,500 ppm 投与群の雄で体重減少 (P 雄、F<sub>1</sub>) 等が、500 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大 (P、F<sub>1</sub>) 等が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm (P : 48.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> : 56.9 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (P : 10.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> : 12.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

児動物では、500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、雌雄とも 100 ppm (P 雄 : 9.7 mg/kg 体重/日、P 雌 : 10.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 11.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 12.0 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 31、57、60)

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、60、120 及び 240 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実

施された。

母動物では 240 mg/kg 体重/日投与群で死亡 1 例、流涎、摂餌量減少、体重増加抑制が認められた。

胎児では投与による影響は認められなかった。

本試験において、母動物の 240 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は母動物で 120 mg/kg 体重/日、胎児で 240 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 32)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

Himalayan ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 7~28 日に強制経口 (原体: 0、5、15 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5% CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 50 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた。

胎児では投与による影響は認められなかった。

本試験において、母動物の 50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は母動物で 15 mg/kg 体重/日、胎児で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 33)

## 1 4. 遺伝毒性試験

オリサストロピンの、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた染色体異常試験、ラット肝初代細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 18 に示されており、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた染色体異常試験で陽性反応が認められたが、その他の試験はすべて陰性であった。

*in vitro* の染色体異常試験で陽性反応が認められたが、用量相関性及び再現性が不十分であること、及び十分高用量まで検討された *in vivo* 小核試験で陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 34~38)

表 18 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20~5000 µg/7 <sup>+</sup> v-t (+/-S9)	陰性



	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣細胞 (CHO)	12.5~400 µg/mL (+S9) 6.25~200 µg/mL (-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	2.0~75 µg/mL (+/-S9)	陽性 (+/-S9)
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞	0.391~50 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス雄各 5 匹	37.5、75、150 (1 日間隔で 2 回、 経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

オリサストロビンの代謝物 (幾何異性体) F001、F033、F049 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 19 に示されており、すべて陰性であった。(参照 39~41)

表 19 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	投与量	結果
代謝物 F001	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100, TA98, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	4~5,000 µg/7 <sup>°</sup> レット (+/-S9)	陰性
代謝物 F033			4~5,000 µg/7 <sup>°</sup> レット (+/-S9)	陰性
代謝物 F049			4~5,000 µg/7 <sup>°</sup> レット (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

## 15. その他の試験

### (1) 十二指腸粘膜肥厚のメカニズムについて

#### ① 十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性 (S-期反応) 試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雄 8 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100 及び 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 4 週間の十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性試験が実施された。

表 20 十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性試験 (ラット) の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与期間	投与群		
	10 ppm	100 ppm	2,500 ppm
4 週間	0.6	6.1	148

1 週間	0.5	5.5	106
4 週間後、2 週間休薬	0.6	6.1	142

2,500 ppm 投与群では 1 及び 4 週間投与後に細胞増殖活性が増加し、この活性は投与を中止すると回復することが認められた。(参照 42)

### ② 十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性 (S-期反応) 試験 (マウス)

C57BL/6J Rj マウス (一群雄 8 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 4 週間の十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性試験が実施された。

表 21 十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性試験 (マウス) の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与期間	投与群		
	10 ppm	100 ppm	2,000 ppm
4 週間	1.9	20.9	437
1 週間	2.2	21.3	460
4 週間後、2 週間休薬	2.3	22.0	479

2,000 ppm 投与群では 1 及び 4 週間投与後に細胞増殖活性が増加し、この活性は投与を中止すると回復することが認められた。(参照 43)

### ③ 血清及び尿中鉄分析試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雄 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100 及び 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 14 日間の血清及び尿中の鉄分析試験が実施された。

表 22 十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	100 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.7	7.4	143

2,500 ppm 投与群において血清中鉄濃度の減少、不飽和鉄結合能及びトランスフェリン濃度の増加、十二指腸比重量の増加が認められた。尿中鉄濃度に有意な変化は認められなかった。(参照 44)

④ BAS505F<sup>3</sup>及び鉄の同時消化管外投与試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌[BAS505F 原体:0、500（雌）、4,500 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照] 投与及び鉄錯体（Fe<sup>3+</sup>）の筋注（雄：0、7、11 及び 13 日目に 100 mg/kg 体重を 1 日 1 回、雌：2～6 日目に 50 mg/kg 体重を 1 日 2 回）処置併用による 14 日間（雄）及び 7 日間（雌）の BAS505F 及び鉄の同時消化管外投与試験が実施された。

表 23 同時消化管外投与試験（ラット）の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

投与群	雄	雌
500 ppm		37.7
500 ppm+鉄		17.7
4,500 ppm	207	191
4,500 ppm+鉄	171	84.9

BAS505F のみの投与群ではいずれも血清中铁濃度の低下が、鉄錯体の併用投与群では投与 7 日目で血清中铁濃度の上昇が認められた。十二指腸の実重量増加と細胞増殖の増加には高い相関性が認められ、4,500 ppm 群では鉄錯体の同時投与により細胞増殖の増加率及び慢性過形成の程度が低くなる傾向が認められた。細胞増殖の増加は PCNA 染色で確認した。（参照 45、57）

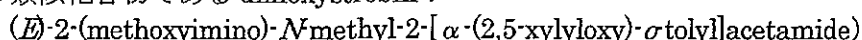
⑤ BAS505F 投与による十二指腸粘膜鉄吸収及び輸送への影響試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 5 匹）を用いた混餌（BAS505F 原体：0、4,500 ppm）投与による 24、96 及び 168 時間後、十二指腸を摘出し、粘膜の一部を反転し、<sup>59</sup>Fe を入れた培養液中につるして十二指腸粘膜鉄吸収及び輸送への影響試験が実施された。

BAS505F を 96 及び 168 時間投与した十二指腸では <sup>59</sup>Fe 吸収の低下が認められ、オートラジオグラフィーの観察により対照群で <sup>59</sup>Fe が絨毛全域に分布していたのに対し、投与群では絨毛上部にのみ分布することが認められたことから、ストロビルリン系薬物投与により、十二指腸における吸収は量的にも吸収面積においても低下すると考えられる。また、BAS505F を 96 時間投与後、<sup>59</sup>Fe を十二指腸へ注入したところ 20 分後には、粘膜内保持量、粘膜輸送量、全粘膜吸収量が減少したことから、ストロビルリン系薬物投与により、十二指腸粘膜から体内への <sup>59</sup>Fe 輸送が抑制されたと考えられた。

このことから、ストロビルリン系化合物は十二指腸における鉄吸収/体内輸送の両面を抑制することで鉄血清の減少をもたらし、この吸収抑制が十二指腸粘膜上皮に対する鉄吸収要求亢進のネガティブフィードバックとなり、吸収面積の拡張

<sup>3</sup> オリサストロビンの類似化合物である dimoxystrobin :



を図るため粘膜上皮細胞が増生し、結果的に粘膜肥厚/過形成が生じたと考えられた。(参照 46)

## (2) 甲状腺ろ胞細胞腺腫のメカニズムについて

### ① 甲状腺ホルモンへの影響試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、500 及び 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 4 週間の甲状腺ホルモンへの影響試験が実施された。

表 24 甲状腺ホルモンへの影響試験 (ラット) の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与期間	投与群					
	100 ppm		500 ppm		2,500 ppm	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
4 週間	5.3	6.4	26.6	32.0	126	145
4 週間投与 +4 週間回復	5.2	6.4	26.9	31.9	133	148
4 週間投与 +13 週間回復	5.4	6.6	26.1	33.3	123	153

2,500 ppm 投与群の雄で血清中 T4 濃度の減少、肝比重量の増加が、500 ppm 以上投与群の雄で甲状腺比重量の増加が、雌で肝比重量の増加が認められた。これらの所見は 4 週間の休薬期間ですべて回復した。

2,500 ppm 投与群の雄で血清 T4 濃度が減少し、同時に肝及び甲状腺比重量が増加していることから、肝臓において甲状腺ホルモンの代謝が亢進し、下垂体-甲状腺ネガティブフィードバック機構の活性化が生じたと考えられた。(参照 47)

### ② 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0 及び 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 4 週間の肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

表 25 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット) の平均検体摂取量

平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	投与群	
	雄	雌
	198	208

2,500 ppm 投与群の雌雄において肝比重量の増加、雌で pNP-GT 活性の増加が認められたが、他のグルクロン酸転移酵素活性に有意な影響は認められなかった。(参照 48)

③ 4 ヶ月間混餌投与による甲状腺機能試験（ホルモン及びS-期反応）（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 4 ヶ月間の甲状腺機能試験が実施された。

表 26 甲状腺機能試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.8	23.5	118
	雌	6.1	30.9	146

2,500 ppm 投与群の雌雄で血清中 TSH の増加、肝比重量増加、甲状腺ろ胞細胞増殖が、雄で血清中 T4 濃度減少、雌で摂餌量減少、甲状腺比重量増加、甲状腺ろ胞細胞肥大、ろ胞細胞過形成、500 ppm 以上投与群の雄で摂餌量減少が認められた。血清中 T3 濃度には投与による影響は認められなかった。

オリサストロピンにより肝臓ミクロソーム酵素系が誘起され、血清中 T4 濃度が減少したと考えられた。（参照 49）

④ 過塩素酸塩負荷による甲状腺機能試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄 6 匹）を用いて 7 日間混餌 [原体：0 及び 2,500 ppm (0 及び 246 mg/kg 体重/日に相当)] 投与した後、過塩素酸カリウム (KClO<sub>4</sub>) を負荷して甲状腺におけるヨウ素 (<sup>125</sup>I) の取り込みを測定する過塩素酸負荷試験が実施された [対照薬物：フェノバルビタールナトリウム塩 (PB) 1,000ppm (160 mg/kg 体重/日に相当)、プロピルチオウラシル (PTU) 2,000 ppm (112 mg/kg 体重/日に相当)]。

オリサストロピン投与群では PB 投与群と同様に <sup>125</sup>I の甲状腺への取り込みが増加し、甲状腺/血液比は対照群との差が認められなかったが、PTU 投与群においては <sup>125</sup>I の甲状腺への取り込みが減少し、甲状腺/血液比が対照群の数%まで減少した。したがって、オリサストロピンの甲状腺への影響は PTU のような直接的な作用ではなく、PB のような間接的作用であると考えられた。（参照 50）

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて「オリサストロビン」の食品健康影響評価が実施された。

ラットを用いた動物体内運命試験を 25mg/kg 体重（低用量）及び 250mg/kg 体重（高用量）を投与して実施したところ、血漿中濃度は 1.0 時間（低用量）、24 時間（高用量）で最高に達した。主な排泄経路は尿中であつた。組織内分布は胃、腸管、肝臓及び甲状腺で高かつたが、組織内の放射性濃度は速やかに減少し、48 時間で投与量の 84.9～94.3%が排泄された。尿中からはオリサストロビンは検出されず、主要代謝物は F010、F014、F007 及び F002 であつた。糞中からは、オリサストロビンのほか、主要代謝物は F008、F015、F014 及び F044 であつた。胆汁からはオリサストロビンは検出されず、主要代謝物は F019 及び F022 であつた。主要代謝経路はメチル基の脱メチル化及び水酸化、側鎖の酸化及び開裂、オキシムエーテル結合の開裂及びグルクロン酸抱合であると考えられた。

水稻（粳、玄米及び稲わら）を用いた植物体内運命試験が実施されたところ、抽出可能放射能の主要成分はオリサストロビン及び代謝物 F001 であり、そのほか数種類の代謝物及びそれらの異性体が微量に検出された。主要代謝経路は、脱メチル化、水酸化、脱メチル化後のグルコシド化であつた。

土壌中運命試験が実施されたところ、水中での推定半減期は 6 日、土壌中では 294～318 日と算出された。

水中運命試験が実施されたところ、加水分解試験ではほとんど分解することはなかつた。光分解試験では速やかに分解され、太陽光に換算した推定半減期は緩衝液で 2.2 日、田水面で 1.7 日と算出された。主要分解物は、F001、F033 及び F049 であつた。

火山灰・壤土、洪積・軽埴土及び沖積・埴壤土を用いて、オリサストロビン及び分解物（混在物 F033、F001）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施されたところ、推定半減期は、オリサストロビンが 51.2～249 日、オリサストロビンと分解物の含量で 53.1～258 日であつた。

ホルスタイン種の泌乳牛を用いて、7 日間連続経口投与による乳汁移行性試験が実施されたところ、オリサストロビン、代謝物 F001 及び F003 の乳汁への移行性はないものと考えられた。

水稻を用いて、オリサストロビン、代謝物 F001 及び F033 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されたところ、オリサストロビンの玄米中の最高値は育苗箱に 50g/箱及び本田に 990g ai/ha で 2 回散布し、最終散布 21 日後に収穫した 0.052 ppm であつたが 31、48 及び 129 日目にはそれぞれ 0.41、0.033 及び 0.024 mg/kg と減衰した。稲わら中の最高値は 1.68 mg/kg であつた。代謝物 F001 及び F033 では定量限界未満か、検出されても少量であつた。また、魚介類におけるオリサストロビン及び代謝物 F001 の最大推定残留値は 0.11 mg/kg であつた。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をオリサストロビン及びその *EZE* 異性体（代謝物 F001）と設定した。

オリサストロビンの急性経口 LD<sub>50</sub> はラットの雄で 356 mg/kg 体重/日超、雌で 356 mg/kg 体重、急性経皮 LD<sub>50</sub> はラットの雌雄で 2,000 mg/kg 体重超、急性吸入 LC<sub>50</sub> はラットの雄で 4.12 mg/L、雌で 1.04 mg/L であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 6.8 mg/kg 体重/日、イヌで 27.5 mg/kg 体重/日であった。

ラットの亜急性毒性試験で十二指腸粘膜上皮肥厚が、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験で十二指腸粘膜上皮肥厚、十二指腸腺癌及び腺腫、甲状腺ろ胞細胞腺腫が、マウスの発がん性試験で十二指腸粘膜上皮肥厚、十二指腸腺癌が認められたことから、十二指腸粘膜肥厚/腫瘍及び甲状腺ろ胞細胞腺腫についてのメカニズム試験が実施された。

ストロビルリン系化合物の十二指腸への影響の共通のメカニズムの1つとして、これらの化合物は食餌中の Fe<sup>3+</sup>イオンとキレート結合し、十二指腸粘膜の鉄捕捉タンパクによる捕捉を妨げ、同時に上皮細胞での吸収メタルトランスポータと体内への輸送機構を阻害し、血清鉄濃度を低下させるとともに、幹細胞における Fe<sup>2+</sup>イオンのエンドソームからの汲み出しを抑制し、強い鉄吸収要求を持続させ、粘膜面積の拡大をもたらすことが考えられるが、本専門調査会では一過性のアポトーシスの増加は粘膜障害性を示しており、ストロビルリン系化合物の直接的な関与も示唆されると考えた。ただし、ストロビルリン系化合物には変異原性がなく、投与を中止すれば完全に回復することが確認されていることから、十二指腸に対する本毒性には閾値があると考えられた。

甲状腺腺腫は、オリサストロビンの投与により、肝臓において甲状腺ホルモンの代謝が変化した結果、下垂体-甲状腺ネガティブフィードバック機構の活性化でもたらされた TSH 増加によるろ胞細胞への増殖刺激亢進が原因で生じるものと考えられた。

十二指腸及び甲状腺腫瘍のメカニズムは上記のように考えられ、遺伝毒性試験においても生体にとって問題となる遺伝毒性はないことから、これらの腫瘍は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、閾値が存在すると考えられた。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、イヌで 27.5 mg/kg 体重/日、マウスで 26.0 mg/kg 体重/日、ラットで 5.2 mg/kg 体重/日であった。

2世代繁殖試験における無毒性量は、ラットで 10.8 mg/kg 体重/日であった。

発生毒性試験における親動物及び胎児に対する無毒性量はラットで 120 及び 240 mg/kg 体重/日、ウサギで 15 及び 50 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験は、*in vitro* 及び *in vivo* で各種試験が実施されており、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験で陽性反応が認められた他は全て陰性であった。染色体異常試験で陽性反応が認められたが、再現性に問題があること、陽性となる用量範囲が非常に狭いこと、及び十分高用量まで検討された *in vivo* 小核試験で陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性は発

現しないものと考えられた。

代謝物 F001、F033、F049 では細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、全て陰性であった。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 26 に示されている。

表 26 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>4</sup>	
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄：- 雌：-	雄：22 雌：25	雌雄：十二指腸粘膜上皮肥厚等	
	90 日間亜急性毒性試験 (追加試験)	雄：6.8 雌：8.3	雄：- 雌：-	雌雄：毒性所見なし	
	28 日間亜急性神経毒性試験	雄：89.1 雌：98.0	雄：253 雌：264	雌雄：摂餌量減少、体重増加抑制 (神経毒性は認められない。)	
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：5.2 雌：6.8	雄：26.3 雌：34.3	雌雄：十二指腸粘膜上皮肥厚等	
	2 世代繁殖試験	親動物	P 雄：48.3 P 雌：10.8 F <sub>1</sub> 雄：56.9 F <sub>1</sub> 雌：12.0	親動物 P 雄：142 P 雌：52.4 F <sub>1</sub> 雄：176 F <sub>1</sub> 雌：59.9	親動物 雄：体重減少等 雌：小葉中心性肝細胞肥大等 児動物 雌雄：体重増加抑制等
		児動物	P 雄：9.7 P 雌：10.8 F <sub>1</sub> 雄：11.2 F <sub>1</sub> 雌：12.0	児動物 P 雄：48.3 P 雌：52.4 F <sub>1</sub> 雄：56.9 F <sub>1</sub> 雌：59.9	
		発生毒性試験	母動物：120 胎児：240	母動物：240 胎児：-	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない。)
マウス	18 ヶ月間発がん性試験	雄：26.0 雌：34.2	雄：133 雌：179	雄：肝比重量増加 雌：十二指腸粘膜上皮肥厚等	
ウサギ	発生毒性試験	母動物：15 胎児：50	母動物：50 胎児：-	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない。)	

<sup>4</sup> : 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。



イヌ	90日間亜急性毒性試験	雄：27.5 雌：35.6	雄：82.8 雌：107	雄：血清中のALP増加等 雌：腎及び甲状腺比重量の増加等
	1年間慢性毒性試験	雄：10.8 雌：11.1	雄：44.3 雌：40.9	雌雄：肝比重量の増加傾向、甲状腺比重量の増加等

∴ 無毒性量及び最小毒性量が設定できなかった

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の5.2 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.052 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.052 mg/kg 体重/日
(ADI設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
F001	(2 <i>E</i> )-2-(メトキシイミノ)-2-[2-[(3 <i>E</i> ,5 <i>Z</i> ,6 <i>E</i> )-5-(メトキシイミノ)-4,6-ジメチル-2,8-ジオキサ-3,7-ジアザノナ-3,6-ジエン-1-イル]フェニル]- <i>N</i> -メチルアセトアミド
F002	(2 <i>E</i> )-2-(2-[(3 <i>E</i> ,5 <i>E</i> )-5-[(1 <i>E</i> )- <i>N</i> -ヒドロキシエタンイミドイル]-4-メチル-2,7-ジオキサ-3,6-ジアザオクタ-3,5-ジエン-1-イル]フェニル)-2-(メトキシイミノ)- <i>N</i> -メチルアセトアミド
F007	(2 <i>E</i> )-2-[2-[(3 <i>Z</i> ,5 <i>E</i> )-5-[(1 <i>E</i> )- <i>N</i> -ヒドロキシエタンイミドイル]-4-(ヒドロキシメチル)-2,7-ジオキサ-3,6-ジアザオクタ-3,5-ジエン-1-イル]フェニル]-2-(ヒドロキシイミノ)- <i>N</i> -メチルアセトアミド
F008	( <i>E</i> )- <i>N</i> -ヒドロキシメチル-2-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-2-メトキシイミノ-アセトアミド
F010	( <i>E</i> )-2-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-2-メトキシイミノ-アセトアミド
F011	( <i>E</i> )-2-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-2-メトキシイミノ- <i>N</i> -メチルアセトアミド
F014	(2 <i>E</i> )-2-[[2-[(1 <i>E</i> )-2-アミノ- <i>N</i> -メトキシ-2-オキソエタンイミドイル]ベンジル]オキシイミノ]プロパン酸
F015	( <i>E</i> )- <i>N</i> -(ヒドロキシメチル)-2-[2-[[[( <i>E</i> )-2,3-ジヒドロキシ-1-メチルブチリデン]アミノ]オキシ]メチル]フェニル]-2-メトキシイミノアセトアミド
F019	6-[[[( <i>E</i> ,2 <i>E</i> )-1-[(1 <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-[(1 <i>E</i> )-2-アミノ- <i>N</i> -メトキシ-2-オキソエタンイミドイル]ベンジル]オキシ)エタンイミドイル]-2-(ヒドロキシイミノ)プロピリデン]アミノ]オキシ]-グルコピラノシドロニックアシッド
F022	6-[[[( <i>E</i> ,2 <i>E</i> )-1-[(1 <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-[(1 <i>E</i> )- <i>N</i> -メトキシ-2-(メチルアミノ)-2-オキソエタンイミドイル]-ベンジル]オキシ)エタンイミドイル]-2-(ヒドロキシイミノ)プロピリデン]アミノ]オキシ]-グルコピラノシドロニックアシッド
F025	(2 <i>E</i> )-2-[2-[(3 <i>E</i> ,5 <i>E</i> ,6 <i>E</i> )-5-(ヒドロキシイミノ)-4,6-ジメチル-2,8-ジオキサ-3,7-ジアザノナ-3,6-ジエン-1-イル]フェニル]- <i>N</i> -(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシイミノ)-アセトアミド
F026	(2 <i>E</i> )-2-[2-[[[( <i>E</i> ,3 <i>E</i> )-4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシイミノ)-1-メチル-2-オキソブチリデン]アミノ]オキシ]メチル]フェニル]-2-(メトキシイミノ)- <i>N</i> -メチルアセトアミド
F027	(2 <i>E</i> )-2-[2-[(3 <i>E</i> ,5 <i>E</i> ,6 <i>E</i> )-5-(ヒドロキシイミノ)-4,6-ジメチル-2,8-ジオキサ-3,7-ジアザノナ-3,6-ジエン-1-イル]フェニル]-2-(メトキシイミノ)- <i>N</i> -メチルアセトアミド
F028	(2 <i>E</i> )- <i>N</i> -(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシイミノ)-2-[2-[(3 <i>E</i> ,5 <i>E</i> ,6 <i>E</i> )-5-(メトキシイミノ)-4,6-ジメチル-2,8-ジオキサ-3,7-ジアザノナ-3,6-ジエン-1-イル]フェニル]

	アセタミド
F029	(2 <i>E</i> )-2-(メトキシイミノ)-2-[2-[(3 <i>E</i> ,5 <i>E</i> ,6 <i>E</i> )-5-(メトキシイミノ)-4,6-ジメチル-2,8-ジオキサ-3,7-ジアザノナ-3,6-ジエン-1-イル]フェニル]アセタミド
F030	(2 <i>E</i> )-2-(メトキシイミノ)-2-(2-[(3 <i>E</i> ,5 <i>E</i> ,6 <i>E</i> )-5-(メトキシイミノ)-4,6-ジメチル-9-[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-3,4,5,6-テトラヒドロキシテトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-2-イル]-2,8-ジオキサ-3,7-ジアザノナ-3,6-ジエン-1-イル]フェニル)- <i>N</i> メチルアセタミド
F032	(4 <i>E</i> )-1-ヒドロキシ-2-メチル-1,2-ジヒドロ-3,4-イソキノリンジオン-4-( <i>O</i> -メチルオキシム)
F033	(2 <i>E</i> )-2-(メトキシイミノ)-2-[2-[(3 <i>E</i> ,5 <i>Z</i> ,6 <i>E</i> )-5-(メトキシイミノ)-4,6-ジメチル-2,8-ジオキサ-3,7-ジアザノナ-3,6-ジエン-1-イル]フェニル]- <i>N</i> メチルアセトアミド
F044	(2 <i>E</i> )-2-[[2-[(1 <i>E</i> )- <i>N</i> メトキシ-2-(メチルアミノ)-2-オキソエタンイミドイル]ベンジル]オキシイミノ]プロパノイックアシッド
F049	(2 <i>E</i> )-2-(メトキシイミノ)-2-[2-[2-(3 <i>E</i> ,5 <i>Z</i> ,6 <i>Z</i> )-5-(メトキシイミノ)-4,6-ジメチル-2,8-ジオキサ-3,7-ジアザノナ-3,6-ジエン-1-イル]フェニル]- <i>N</i> メチルアセトアミド

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BCF	生物濃縮係数
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP))
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PB	フェノバルビタール
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
pNP-GT	p-ニトロフェノール-グルクロン酸転移酵素
PTU	プロピルチオウラシル
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T3	トリヨードチロニン
T4	チロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	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

<参照>

1. 農薬抄録オリサストロビン（殺菌剤）：BASF アグロ株式会社、2003年、一部公表予定（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02>）
2. <sup>14</sup>C 標識オリサストロビンを用いたラット体内における動態試験（吸収・分布・排泄）（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（独）、2002年、未公表
3. <sup>14</sup>C 標識オリサストロビンを用いたラット体内における動態試験（定量・同定）（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（独）、2002年、未公表
4. オリサストロビンの水稻における代謝試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、2002年、未公表
5. オリサストロビンの好氣的湛水土壤中運命試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、2002年、未公表
6. オリサストロビンの好氣的湛水及び好気土壤中運命試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
7. オリサストロビンの土壌吸着性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
8. オリサストロビンの加水分解運命試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
9. オリサストロビンの水中光分解運命試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
10. オリサストロビンの土壌残留試験：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
11. オリサストロビン及びその2代謝物の搾乳牛における乳汁中残留試験：（財）畜産生物科学安全研究所、2002年、未公表
12. オリサストロビンの作物残留試験：（財）残留農薬研究所、2001年、2003年、未公表
13. オリサストロビンの作物残留試験：（株）日曹分析センター、2001年、2003年、未公表
14. オリサストロビンにおける薬理試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2001年、未公表
15. ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
16. ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（独）、1999年、未公表
17. ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（独）、2000年、未公表
18. 代謝物 F001（P1C）のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
19. 代謝物 F033（P1A）のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
20. 代謝物 F049（P1B）のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（財）残留

農薬研究所、2002年、未公表

21. ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1999年、未公表
22. ウサギにおける眼刺激性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1999年、未公表
23. モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1999年、未公表
24. 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) : BASF 毒性研究所 (独)、2001年、未公表
25. 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 追加試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2001年、未公表
26. ビーグル犬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) : BASF 毒性研究所 (独)、2002年、未公表
27. ラットを用いた飼料混入投与による 28 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2002年、未公表
28. ビーグル犬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) : BASF 毒性研究所 (独)、2002年、未公表
29. ラットを用いた飼料混入投与による 24 ヶ月間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2002年、未公表
30. マウスを用いた飼料混入投与による 18 ヶ月間発がん性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2002年、未公表
31. ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2002年、未公表
32. ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2002年、未公表
33. ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2002年、未公表
34. BAS520F の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2000年、未公表
35. ラット初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1999年、未公表
36. オリサストロビンのチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (HPRT 遺伝子突然変異試験) : BASF 毒性研究所 (独)、1999年、未公表
37. チャイニーズハムスター由来 V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1999年、未公表
38. マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1999年、未公表
39. 代謝物 F001 (P1C) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2002年、未公表

40. 代謝物 F033 (P1A) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2002 年、未公表
41. 代謝物 F049 (P1B) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2002 年、未公表
42. ラットにおける十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性 (S-期反応) 試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2002 年、未公表
43. マウスにおける十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性 (S-期反応) 試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2002 年、未公表
44. ラットにおけるメカニズム試験 (血清及び尿中鉄分析) (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2002 年、未公表
45. Wistar 系ラットに対する BAS505F の混餌投与及び鉄の同時消化管外投与試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2002 年、未公表
46. BAS505F : 混餌投与による Wistar 系雌ラットにおける粘膜鉄輸送への影響試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2003 年、未公表
47. ラットにおける甲状腺ホルモンへの影響試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2002 年、未公表
48. ラットにおける 4 週間混餌経口投与による肝臓薬物代謝酵素誘導 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2002 年、未公表
49. ラットにおける 4 ヶ月間混餌投与による甲状腺機能試験 (ホルモン及び S-期反応) (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2003 年、未公表
50. ラットに対する BAS520F の混餌投与における甲状腺機能試験 (過塩素酸塩負荷試験) (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2003 年、未公表
51. 食品健康影響評価について :  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunshyo-60.pdf>)
52. 第 32 回食品安全委員会 :  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai32/index.html>)
53. 第 9 回食品安全委員会農薬専門調査会 (URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai9/index.html>)
54. オリサストロビン安全性評価資料 追加資料要求事項に対する回答資料 : BASF アグロ株式会社、2005 年、未公表
55. ストロビルリン系化合物 (ピラクロストロビン、オリサストロビン) の十二指腸肥厚/過形成の総合考察 : BASF アグロ株式会社、2005 年、未公表
56. 第 32 回食品安全委員会農薬専門調査会 (URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai32/index.html>)
57. オリサストロビン安全性評価資料 第 32 回農薬専門調査会の追加資料要求事項に対する回答資料 : BASF アグロ株式会社、2005 年、未公表
58. オリサストロビン十二指腸の病理組織写真 : BASF アグロ株式会社、2005 年、未公表
59. 第 37 回食品安全委員会農薬専門調査会 (URL : <http://www.fsc.go.jp/>)

- senmon/nouyaku/n-dai37/index.html)
60. 食品健康影響評価の結果の通知について [平成 17 年 12 月 8 日付け府食第 1196 号  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-orysastrobin171208.pdf>)]
  61. 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件  
(平成 18 年 7 月 11 日付け厚生労働省告示第 440 号)
  62. 食品健康影響評価について :  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-orysastrobin\\_200111.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-orysastrobin_200111.pdf))
  63. 農薬抄録オリサストロビン (殺菌剤) (平成 19 年 7 月 31 日改訂) : BSF アグロ株式会社、2007 年、一部公表予定
  64. オリサストロビンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
  65. 第 222 回食品安全委員会 : (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai222/index.html>)
  66. 第 37 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai37/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai37/index.html))
  67. 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
  68. 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
  69. 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2002 年

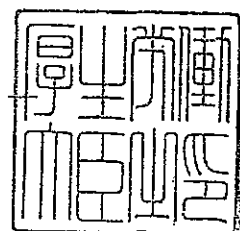




厚生労働省発食安第0410004号  
平成 2 0 年 4 月 1 0 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ベンフレセート



平成 20 年 7 月 16 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 20 年 4 月 10 日厚生労働省発食安第 0410004 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 項の規定に基づくベンフレセートに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



## ベンフレセート

1. 品目名：ベンフレセート (Benfuresate)

2. 用途：除草剤

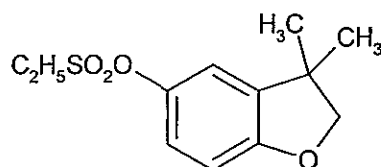
ベンゾフラニルアルキルスルホン酸系除草剤である。作用機構としては、詳細には解明されていないが、炭素数が 18 以上の長鎖の脂肪酸の合成を阻害すると考えられている。

3. 化学名

2,3-dihydro-3,3-dimethylbenzofuran-5-yl ethanesulfonate (IUPAC)

2,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-benzofuranyl ethanesulfonate (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式  $C_{12}H_{16}O_4S$

分子量 256.3

水溶解度 261 mg/L (25°C)

分配係数  $\log_{10}Pow=2.41$  (20°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方は以下のとおり。

(1) 1.8%ベンフレセート粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ベンフレセートを含む農薬の総使用回数
移植 水稻	クログワイ	発生始期 (移植後50日まで)	砂壤土～埴土 (減水深1cm/日以下)	3kg/10a	2回以内	湛水 散布	東北、関東以西の 普通期栽培地帯	2回以内
							九州の 早期栽培地帯	

(2) 3.0%ベンフレセート・0.6%ジメタメトリン・18.0%ピラゾレート・3.0%プレチラクロールフロアブル

作物名	適用雑草・病変名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ エゾノサヤヌカグサ アオミドロ・藻類に よる表層はく離	移植直後～移植後15日 (ノビエ2葉期まで)	埴土 ～埴土	1L/10a	1回	原液湛水 散布又は 水口施用	北海道
		移植後15～25日 (ノビエ2葉期まで) (移植前後の初期除草剤 による土壌処理との体系 で使用)					

ベンフレセートを含む農薬の総使用回数：2回以内

ジメタメトリンを含む農薬の総使用回数：2回以内

ピラゾレートを含む農薬の総使用回数：2回以内

プレチラクロールを含む農薬の総使用回数：2回以内

(3) 6.0%ベンフレセート・4.5%シメトリン・2.4%MCPB 粒剤

作物名	適用雑草名・病変名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ	移植後 20～25 日 (ノビエ 2.5 葉期まで) (移植前後の初期除草剤による土壌処理との体系で使用)	砂壤土～埴土 (減水深 2 cm/日以下、 但し砂壤土は減水深 1.5 cm/日以下)	1kg/10a	1 回	湛水 散布	北海道
	ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北、関東・東山・東海の普通期栽培地帯)	移植後 20～25 日 (ノビエ 3 葉期まで) (移植前後の初期除草剤による土壌処理との体系で使用)	砂壤土～埴土 (減水深 1.5 cm/日以下)				東北
	ヒルムシロ (北海道、東北、関東・東山・東海、近畿・中国・四国の普通期栽培地帯)	移植後 20～25 日 (ノビエ 2.5 葉期まで) (移植前後の初期除草剤による土壌処理との体系で使用)	壤土～埴土 (減水深 2 cm/日以下)				北陸
	オモダカ (北海道、東北、関東・東山・東海、近畿・中国・四国の普通期栽培地帯)	移植後 20～25 日 (ノビエ 2.5 葉期まで) (移植前後の初期除草剤による土壌処理との体系で使用)	砂壤土～埴土 (減水深 2 cm/日以下)				関東・東山・東海の普通期栽培地帯
	クログワイ (東北、関東・東山・東海、近畿・中国・四国)	移植後 20～25 日 (ノビエ 2 葉期まで) (移植前後の初期除草剤による土壌処理との体系で使用)	埴壤土～埴土 (減水深 1 cm/日以下)				関東・東山・東海の早期栽培地帯
	シズイ (東北)	移植後 20～25 日 (ノビエ 3 葉期まで) (移植前後の初期除草剤による土壌処理との体系で使用)	砂壤土～埴土 (減水深 1 cm/日以下)				近畿・中国・四国の普通期栽培地帯
	エゾノサヤヌカグサ (北海道) アオミドロ・藻類による表層はく離 (北海道、関東・東山・東海、近畿・中国・四国)		壤土～埴土 (減水深 1 cm/日以下)				近畿・中国・四国の早期栽培地帯

ベンフレセートを含む農薬の総使用回数：2回以内

シメトリンを含む農薬の総使用回数：2回以内

MCPB を含む農薬の総使用回数：2回以内

(4) 6.0%ベンフレセート・1.5%シハロホップブチル・4.5%シメトリン・2.4%MCPB 粒剤

作物名	適用雑草・病変名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水 稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ (北海道、東北、九州の早期) ミズガヤツリ (北海道を除く) ウリカワ (東北を除く) クログワイ (東北、関東・東山・東海、 近畿・中国・四国) オモダカ (九州の早期を除く) ヒルムシロ (東北、北陸を除く) エゾノサヤヌカグサ (北海道) シズイ (東北) アオミドロ・藻類による 表層はく離 (東北・北陸を除く)	移植後 20～30 日 (ノビエ 3.5 葉期まで) (移植前後の初期除 草剤による土壌処理 との体系で使用)	砂壤土 ～ 埴土	1kg/10a	1 回	湛水 散布	全域 (九州を除く) の普通期及び 関東以西の 早期栽培地帯
直 播 水 稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ ウリカワ ヒルムシロ アオミドロ・藻類による 表層はく離	稲 5 葉期～ ノビエ 3.5 葉期まで (但し、収穫 60 日前まで) (播種後の初期除草剤 による土壌処理と の体系で使用)					全域 (九州を除く)

ベンフレセートを含む農薬の総使用回数：2 回以内  
シハロホップブチルを含む農薬の総使用回数：3 回以内  
シメトリンを含む農薬の総使用回数：2 回以内  
MCPB を含む農薬の総使用回数：2 回以内

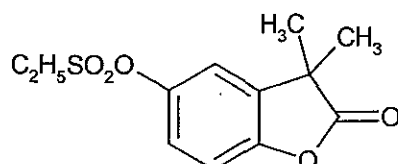


## 6. 作物残留試験

### (1) 分析の概要

#### ① 分析対象の化合物

- ・ ベンフレセート
- ・ 2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-2-オクソベンゾフラン-5-イル エタンスルホナート (代謝物 NC 20696)



代謝物 NC 20696

#### ② 分析法の概要

##### ベンフレセート

試料をアセトンでソックスレー抽出、n-ヘキサン転溶及び n-ヘキサン/アセトニトリル分配後、フロリジルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフ (FPD<sup>註</sup>) により定量する。

注) FPD (Flame Photometric Detector) -炎光光度検出器

##### 代謝物 NC 20696

試料をアセトン及び水・アセトニトリル混液で2回ソックスレー抽出後、塩酸性下で加熱還流を行いジクロロメタン抽出する。次いで、フロリジルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフ (FPD) により定量する。

定量限界 各成分 : 0.01~0.05 ppm

### (2) 作物残留試験結果

#### 水稻

水稻 (玄米) を用いた作物残留試験 (2例) において、2%粒剤を計1回又は2回散布 (3kg/10a) したところ、散布後65~109日の最大残留量<sup>註1)</sup> は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

ベンフレセート : <0.01、<0.01 ppm

代謝物 NC 20696 : <0.01、0.01 ppm

水稻 (稲わら) を用いた作物残留試験 (2例) において、2%粒剤を計1回又は2回散布 (3kg/10a) したところ、散布後65~109日の最大残留量<sup>註1)</sup> は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

ベンフレセート : <0.05、0.07 ppm

代謝物 NC 20696 : 0.38、1.81 ppm

これらの試験結果の概要については、別紙1を参照。

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

注2) 適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

## 7. 魚介類への推定残留量

本農薬については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本農薬の水産動植物被害予測濃度<sup>注1)</sup>及び生物濃縮係数（BCF：Bioconcentration Factor）から、以下の通り魚介類中の推定残留量を算出した。

### (1) 水産動植物被害予測濃度

本農薬が水田及び水田以外のいずれの場面においても使用されることから、水田 PECTier2<sup>注2)</sup>及び非水田 PECTier1<sup>注3)</sup>について算出したところ、水田 PECTier2 は0.52 ppb、非水田 PECTier1 は0.0036 ppb となったことから、水田 PECTier2 の0.52 ppb を採用した。

### (2) 生物濃縮係数

本農薬はオクタノール水／分配係数（ $\log_{10}Pow$ ）が2.41であり、魚類濃縮性試験が実施されていないことから、BCFについては実測値が得られていない。このため、 $\log_{10}Pow$  から、相関式（ $\log_{10}BCF=0.80\log_{10}Pow-0.52$ ）を用いてBCFは26と算出された。

### (3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、水産動植物被害予測濃度：0.52ppb、BCF：26 とした。  
推定残留量＝0.52ppb × (26×5) = 67.6 ppb = 0.0676 ppm

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

注3) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。

（参考：平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書）

## 8. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成19年10月12日付け厚生労働省発食安第1012004号により食品安全委員会あて意見を求めたベンフレセートに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：2.63 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった）

（動物種）	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：0.026 mg/kg 体重/day

## 9. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

## 10. 基準値案

### （1）残留の規制対象

ベンフレセート本体

作物残留試験において、ベンフレセート及び代謝物 NC 20696 の分析が行われているが、玄米中における代謝物 NC 20696 は定量限界未満または低い残留量であることから、代謝物 NC 20696 を農産物の規制対象として含めないこととした。

また、水産物については魚介類への推定残留量を算出する際に用いた BCF および水産 PEC がベンフレセートのみを対象としていることから、水産物の規制対象をベンフレセートのみとすることとした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてベンフレセートを設定している。

### （2）基準値案

別紙2のとおりである。

### （3）暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のベンフレセートが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が

全くないとの仮定の下におこなった。

	TMD I / AD I (%) <sup>注)</sup>
国民平均	1.1
幼小児 (1~6 歳)	1.9
妊婦	0.9
高齢者 (65 歳以上)	1.1

注) TMD I 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

## ベンフレセート作物残留試験一覧表

農作物	試験圃 場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【ベンフレセート/代謝物NC 20696】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稲 (玄米)	2	2%粒剤	湛水散布 3kg/10a	2回	65日	圃場A:<0.01/<0.01 (2回、65日) (#) 圃場B:<0.01/0.01 (2回、89日) (#)
					89日	
水稲 (稲わら)	2	2%粒剤	湛水散布 3kg/10a	2回	65日	圃場A:<0.05 /0.38 (1回、86日) (#) 圃場B:0.07/1.81 (#)
					89日	

(#) 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。

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。

なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書「ベンフレセート」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。



ベンフレセート推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米	0.05	9.3	4.9	7.0	9.4
魚介類	0.07	6.6	3.0	6.6	6.6
計		15.8	7.9	13.6	16.0
ADI比 (%)		1.1	1.9	0.9	1.1

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。  
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成 6年 4月 8日 初回農薬登録  
平成19年10月 1日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）  
平成19年10月12日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成19年10月18日 第211回食品安全委員会（要請事項説明）  
平成19年11月 9日 第17回農薬専門調査会総合評価第二部会  
平成20年 3月 5日 第37回農薬専門調査会幹事会  
平成20年 3月13日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表  
平成20年 4月10日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成20年 4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20年 4月24日 第235回食品安全委員会（報告）  
平成20年 4月24日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知

●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]

- |         |                                   |
|---------|-----------------------------------|
| 青木 宙    | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授              |
| 井上 松久   | 北里大学副学長                           |
| ○大野 泰雄  | 国立医薬品食品衛生研究所副所長                   |
| 尾崎 博    | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授                |
| 加藤 保博   | 財団法人残留農薬研究所理事                     |
| 斉藤 貢一   | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授                  |
| 佐々木 久美子 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長              |
| 志賀 正和   | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武   | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授            |
| 山内 明子   | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長             |
| 山添 康    | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授       |
| 吉池 信男   | 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授               |
| 鰐淵 英機   | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授           |

(○：部会長)

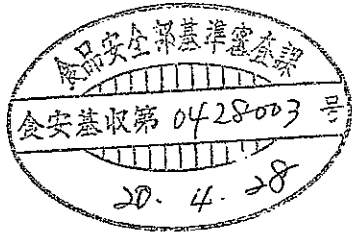


答申（案）

ベンフレセート

食品名	残留基準値 ppm
米	0.05
魚介類	0.07

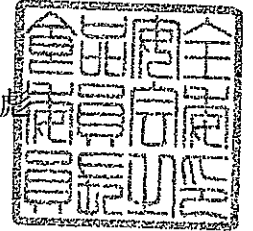




府 食 第 4 5 1 号  
平成 20 年 4 月 24 日

厚生労働大臣  
舩添 要一 殿

食品安全委員会  
委員長 見上 虎



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 10 月 12 日付け厚生労働省発食安第 1012004 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたベンフレセートに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。  
なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

### 記

ベンフレセートの一日摂取許容量を 0.026 mg/kg 体重/日と設定する。



農薬評価書

# ベンフレセート

2008年4月

食品安全委員会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 動物体内運命試験 (ラット)	7
① 血中濃度推移	7
② 排泄	7
③ 体内分布	8
④ 代謝物同定・定量	8
(2) 動物体内運命試験 (マウス)	10
① 排泄	10
② 代謝物同定・定量	10
2. 植物体内運命試験	10
3. 土壌中運命試験	12
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験①	12
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験②	12
(3) 好氣的土壌中運命試験①	13
(4) 好氣的土壌中運命試験②	13
(5) 土壌吸着試験	13
(6) 土壌吸脱着試験	13
4. 水中運命試験	14
(1) 加水分解試験	14
(2) 水中光分解試験	14
5. 土壌残留試験	14

6. 作物等残留試験	15
(1) 作物残留試験	15
(2) 魚介類における最大推定残留値	15
7. 一般薬理試験	16
8. 急性毒性試験	17
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	18
10. 亜急性毒性試験	18
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	18
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	19
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	19
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	20
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	20
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	21
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	21
12. 生殖発生毒性試験	22
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	22
(2) 発生毒性試験(ラット)	23
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	23
13. 遺伝毒性試験	24
Ⅲ. 食品健康影響評価	25
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	27
・別紙2: 検査値等略称	28
・参照	29

<審議の経緯>

- 1994年 4月 8日 初回農薬登録
- 2007年 10月 1日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
- 2007年 10月12日 厚生労働大臣より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 1012004 号）、関係書  
類の接受（参照 1~44、48）
- 2007年 10月18日 第 211 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 49）
- 2007年 11月 9日 第 17 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 50）
- 2008年 3月 5日 第 37 回農薬専門調査会幹事会（参照 51）
- 2008年 3月13日 第 230 回食品安全委員会（報告）
- 2008年 3月13日 より 4月 11日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 4月23日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 4月24日 第 235 回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2008年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑



小澤正吾  
小林裕子

納屋聖人  
西川秋佳

若栗 忍

(2008年4月1日から)

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

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

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

## 要 約

ベンゾフラニルアルキルスルホン酸系除草剤「ベンフレセート」(CAS No. 68505-69-1) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット及びマウス)、植物体内運命 (水稲)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性 (ラット及びマウス)、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ベンフレセート投与による影響は、主に腎臓に認められた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.63 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.026 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ベンフレセート

英名：benfuresate (ISO 名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチルベンゾフラン-5-イル=エタンスルホナート

英名：2,3-dihydro-3,3-dimethylbenzofuran-5-yl ethanesulfonate

CAS (No.68505-69-1)

和名：2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-5-ベンゾフラニル=エタンスルホナート

英名：2,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-benzofuranyl ethanesulfonate

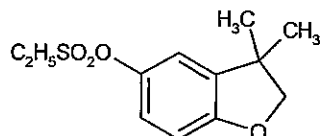
### 4. 分子式

$C_{12}H_{16}O_4S$

### 5. 分子量

256.3

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

ベンフレセートは、英国シェーリングアグロケミカル社（現：バイエルクロップサイエンス株式会社）により開発されたベンゾフラニルアルキルスルホン酸系除草剤である。作用機構の詳細は解明されていないが、炭素数 18 以上の長鎖の脂肪酸の合成阻害と考えられており、湛水処理及び土壌処理により殺草活性を示す。我が国では 1994 年に移植水稲の雑草防除を目的として初回農薬登録され、2007 年 10 月現在、米及び綿実について食品衛生法に基づく残留基準が設定されている。海外では韓国で農薬登録されている。今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験(II.1~4)は、ベンフレセートのエタンシルホニル基の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの([eth-<sup>14</sup>C]ベンフレセート)及びフェニル環の炭素を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの([phe-<sup>14</sup>C]ベンフレセート)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ベンフレセートに換算した。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。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) 動物体内運命試験(ラット)

##### ① 血中濃度推移

SDラット(一群雌雄各5匹)に[eth-<sup>14</sup>C]ベンフレセートを低用量(10 mg/kg体重)または高用量(1,000 mg/kg体重)で単回経口投与、あるいは低用量で反復経口投与または単回静脈内投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

低用量群では、投与方法、回数及び性別にかかわらず、血漿中放射能の最高濃度到達時間( $T_{max}$ )は0.25~0.5時間、最高濃度( $C_{max}$ )は2.8~6.9 µg/mL、消失半減期( $T_{1/2}$ )は3.0~4.1時間であり、速やかに減衰した。

高用量群においては、 $T_{max}$ は雄で1時間、雌で0.25時間、 $C_{max}$ は雄で180 µg/mL、雌で114 µg/mLであった。 $T_{1/2}$ は雄で6.4時間、雌で4.9時間であり、低用量群より若干延長されたものの速やかに減衰した。(参照2)

表1 血漿中放射能濃度推移

投与量	低用量						高用量	
	単回経口		反復経口*		単回静脈内		単回経口	
投与方法	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{max}$ (時間)	0.25	0.5	0.25	0.25	0.5	0.5	1	0.25
$C_{max}$ (µg/mL)	6.9	4.5	2.8	4.0	3.2	2.9	180	114
$T_{1/2}$ (時間)	3.0	3.2	4.1	3.4	3.0	3.1	6.4	4.9

\*: 非標識体を14日間反復経口投与後、[eth-<sup>14</sup>C]ベンフレセートを単回経口投与

##### ② 排泄

SDラット(一群雌雄各5匹)に[eth-<sup>14</sup>C]ベンフレセートを低用量または高用量で単回経口投与、あるいは低用量で反復経口投与または単回静脈内投与し、排泄試験が実施された。

投与後48時間の尿及び糞中排泄率は表2に示されている。

いずれの群でも排泄は速やかであり、投与後48時間の糞尿中に総投与放射能(TAR)の89.9~107%が排泄された。主要排泄経路は尿中(65.5~89.8%TAR)であった。低用量群において、経口投与群の尿中排泄は単回経口投与群(雄:83.5%TAR、雌:89.8%TAR)に比べて反復経口投与群(雄:65.5%TAR、雌:74.1%

TAR) で低下した。

糞中排泄は、低用量群では雄で 23.0~32.4%TAR、雌で 11.8~13.0%TAR であり、雌より雄で高かったが、高用量群では雌雄とも約 10%TAR と同様であった。なお、単回静脈内投与群で認められた糞中排泄は、胆汁中への排泄に由来するものと考えられた。(参照 3)

表 2 投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量		低用量						高用量	
投与方法		単回経口		反復経口*		単回静脈内		単回経口	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 48 時間	尿	83.5	89.8	65.5	74.1	68.6	88.7	80.5	82.1
	糞	23.0	12.0	32.4	13.0	27.8	11.8	9.4	9.7
	計	107	102	97.9	87.1	96.4	100	89.9	91.8

\* : 非標識体を 14 日間反復経口投与後、[eth-<sup>14</sup>C]ベンフレセートを単回経口投与

### ③ 体内分布

SD ラット (一群雌雄各 18 匹) に[phe-<sup>14</sup>C]ベンフレセートを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

いずれの投与群においても、残留放射能濃度は全ての組織で投与 6 時間後に最高濃度となり、消化管を除くと低用量群では腎臓及び肝臓、高用量群では腎臓、腎周囲脂肪、カーカス、肝臓、副腎及び卵巣で高かった。いずれの組織中放射能も以後速やかに減衰し、投与 144 時間後には、多くの組織で血漿中濃度未満あるいは検出限界未満となった。(参照 4)

表 3 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	投与 6 時間後	投与 144 時間後
低用量	雄	消化管(49.4)、腎臓(3.39)、肝臓(1.48)、肺(0.96)、血漿(0.95)	消化管(0.18)、カーカス(0.03)、他は検出限界未満
	雌	消化管(40.3)、腎臓(3.82)、肝臓(0.98)、血漿(0.68)	カーカス(0.03)、他は検出限界未満
高用量	雄	消化管(4,780)、腎臓(355)、腎周囲脂肪(152)、カーカス(129)、肝臓(120)、副腎(78.3)、血漿(75.1)	消化管(8.62)、カーカス(4.73)、肝臓(1.47)、腎周囲脂肪(0.87)、腎臓(0.73)、血液(0.47)、血漿(0.23)、他は検出限界未満
	雌	消化管(4,770)、腎周囲脂肪(513)、腎臓(208)、副腎(166)、卵巣(138)、肝臓(114)、カーカス(84.7)、肺(83.6)、血漿(47.9)	消化管(2.35)、カーカス(1.46)、腎周囲脂肪(1.02)、腎臓(0.88)、血液(0.38)、卵巣(0.18)、血漿(0.12)、他は検出限界未満

### ④ 代謝物同定・定量

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に[eth-<sup>14</sup>C]ベンフレセートを低用量または高用量で単回経口投与、あるいは低用量で反復経口投与または単回静脈内投与し、投

与後 8 時間の尿及び投与後 24 時間の糞を試料とした代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞における代謝物は表 4 に示されている。

尿中に親化合物は認められなかった。主要代謝物は D であり、次いで多かったのは極性代謝物であった。経口投与群及び雌の静脈内投与群では、D が尿中の総残留放射能 (TRR) の 84~98%、極性代謝物が 1~15%TRR 認められたが、雄の静脈内投与群では D が 69~83%TRR とやや低下し、極性代謝物が 12~31%TRR と高かった。微量代謝物として、高用量群及び静脈内投与群にのみ B 及び C が認められた。

尿試料の酸加水分解により、C が増加し、B がいずれの群でも認められた。これらの結果から、C は酸性条件において D の遊離酸がラクトン体へ変換されたものであり、B はベンゾフラン環 2 位の水酸基が抱合化されたものと考えられた。

糞中にも親化合物は認められず、主要代謝物は D であった。D は 34~95%TRR を占め、他に B 及び C が 0~39%TRR 及び 0~28%TRR 認められた。

ベンフレセートはラット体内において、ベンゾフラン環 2 位の水酸化により B を生成し、B の一部が抱合化を受ける一方、大部分は更に酸化を受け C を経て、主要代謝物かつ遊離酸である D に変換されると考えられた。(参照 5)

表 4 尿及び糞における代謝物 (尿及び糞中の総残留放射能に占める割合、%TRR)

投与量	投与方法	性別	試料	代謝物**
低用量	単回経口	雄	尿	D(90~96)、非極性代謝物(4~10)
			糞	D(75~90)、C(9~14)、B(3~6)、極性代謝物(0~9)
		雌	尿	D(85~97)、極性代謝物(3~15)
			糞	D(57~83)、B(5~21)、C(9~16)、非極性代謝物(0~6)、極性代謝物(0~4)
	反復経口*	雄	尿	D(91~95)、極性代謝物(4~8)、非極性代謝物(0~1)
			糞	D(70~78)、C(7~14)、B(6~12)、極性代謝物(4~9)
		雌	尿	D(85~93)、極性代謝物(7~15)、非極性代謝物(0~1)
			糞	D(80~95)、C(0~20)、B(<4)
	単回静脈内	雄	尿	D(69~83)、極性代謝物(12~31)、C(0~1)
			糞	D(60~76)、B(10~12)、C(5~28)、極性代謝物(0~6)
雌		尿	D(91~93)、極性代謝物(7~9)、非極性代謝物(0~1)	
		糞	D(69~81)、C(14~22)、B(0~9)、非極性代謝物(0~5)、極性代謝物(0~3)	
高用量	単回経口	雄	尿	D(94~98)、極性代謝物(1~6)、B(0~1)
			糞	D(34~76)、B(11~25)、C(5~16)、非極性代謝物(1~27)、極性代謝物(1~12)
		雌	尿	D(84~94)、極性代謝物(3~7)、C(1~4)、B(0~7)、非極性代謝物(0~1)
			糞	D(52~85)、B(7~39)、C(3~8)、極性代謝物(0~5)、非極性代謝物(0~1)

\* : 非標識体を 14 日間反復経口投与後、[eth-<sup>14</sup>C]ベンフレセートを単回経口投与

\*\* : 尿中代謝物は酸加水分解前の値

## (2) 動物体内運命試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 3 匹) に[eth-<sup>14</sup>C]ベンフレセートを低用量または高用量で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

### ① 排泄

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

ラットと同様、いずれの投与群でも排泄は速やかであり、投与後 48 時間の糞尿中に 90.3~101%TAR が排泄された。低用量群ではより速やかであった。主要排泄経路は尿中であり、投与後 48 時間に 85.4~98.6%TAR が排泄された。(参照 6)

表 5 投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量		低用量		高用量	
性別		雄	雌	雄	雌*
投与後 48 時間	尿	86.3	98.6	88.8	85.4
	糞	11.3	2.1	4.6	4.9
	計	97.6	101	93.4	90.3

\*1 匹は投与 2 日後にと殺された。

### ② 代謝物同定・定量

投与後 24 時間の尿における代謝物は表 6 に示されている。

ラットと同様、尿中に親化合物は認められなかった。主要代謝物は D であり、低用量群及び高用量群でそれぞれ 83~90%TRR 及び 63~82%TRR 認められ、次いで極性代謝物がそれぞれ 9~19%TRR 及び 16~35%TRR 認められた。他に微量の B 及び C が認められた。また、ラット同様、尿試料の酸加水分解により B 及び C が増加した。

糞中には痕跡量の親化合物が認められた。主要代謝物は D であり、また少量の B、C 及び極性代謝物が認められた。(参照 6)

表 6 尿における代謝物 (尿中の総残留放射能に占める割合、%TRR)

投与量	性別	代謝物*
低用量	雄	D(87~90)、極性代謝物(9~19)、C(1~2)、B(痕跡量)
	雌	D(83~89)、極性代謝物(9~16)、B(1~4)、C(1~2)
高用量	雄	D(73~78)、極性代謝物(19~24)、C(1~3)、B(痕跡量)
	雌	D(63~82)、極性代謝物(16~35)、C(2~3)、B(痕跡量)

\*: 尿中代謝物は酸加水分解前の値

## 2. 植物体内運命試験

水稻 (品種: ササニシキ及びコシヒカリ) に[phe-<sup>14</sup>C]ベンフレセートを 1,090 g ai/ha の用量 (通常使用量の 1.8 倍に相当) で移植 45 日後 (未成熟茎葉採取用) 及

び移植 15 日後（稲わら及び玄米採取用）に湛水处理（湛水深：4~5 cm）し、処理 14 日後（移植 59 日後の未成熟茎葉）及び処理 97 日後（移植 112 日後の稲わら及び玄米）に採取した試料を用いた植物体内運命試験が実施された。

採取した未成熟茎葉、稲わら及び玄米中の残留放射能濃度は、それぞれ 6.59~9.66 mg/kg、6.42~7.44 mg/kg 及び 0.26~0.31 mg/kg であった。茎葉部から玄米への放射能の移行は少なかった。

未成熟茎葉、稲わら及び玄米中の抽出性放射能は、それぞれ 68.7%TRR、61.1%TRR 及び 34.3%TRR を占め、植物繊維画分に残存した結合性放射能はそれぞれ 31.3%TRR、38.9%TRR 及び 65.7%TRR であった。

未成熟茎葉、稲わら及び玄米中の抽出性放射能の酸加水分解前と分解後の代謝物の検出量は表 7 に示されている。

未成熟茎葉、稲わら及び玄米中の抽出性放射能は、酸加水分解処理前では極性代謝物が 19.5~58.8%TRR を占めた。他に親化合物、微量の C 及び E が認められた。

酸加水分解により、未成熟茎葉及び稲わらでは C がそれぞれ 27.7%TRR 及び 40.3%TRR、親化合物がそれぞれ 9.0%TRR 及び 3.6%TRR 認められた。玄米では、酸加水分解の有無にかかわらず親化合物が 8.7%TRR (0.024 mg/kg) と最も多く認められ、次いで C が酸加水分解により 6.8%TRR (0.018 mg/kg) 認められた。このことから、主要代謝物 C は主として抱合体で存在すると考えられた。このほか酸加水分解により新たに B 及び F が微量認められた。繊維質に取り込まれた結合性放射能のアルカリによる可溶化により、F が未成熟茎葉、稲わら及び玄米に 8.6~15.4%TRR、E が未成熟茎葉及び玄米に 0.9~6.7%TRR 認められた。[phe-<sup>14</sup>C]ベンフレセートの処理区と無処理区を隣接して水稻を栽培した場合、無処理区の玄米から処理区での処理放射能の 9.3% (0.026 mg/kg) の残留放射能が検出された。このことから、玄米中の残留放射能 (0.28 mg/kg) の一部は、土壤中で[phe-<sup>14</sup>C]ベンフレセートが二酸化炭素に分解され、気化した二酸化炭素が水稻に吸収されて同化されると考えられた。

ベンフレセートの稲における主要代謝経路は、ベンゾフラン環 2 位の水酸化による B の生成、B の酸化による C の生成、C の加水分解による D の生成であると考えられた。なお、D はさらにエステル抱合を受け、その抱合体は酸加水分解及び環化により、再度ラクトン体である C になることが示唆された。(参照 7)

表 7 各試料の抽出性放射能における代謝物

試料	総残留放射能濃度	酸加水分解処理	抽出性放射能					極性代謝物	
			親化合物	B	C	E	F		
未成熟茎葉	9.66 mg/kg	前	%TRR	7.2	—	0.3	1.0	—	58.8
			mg/kg	0.696	—	0.029	0.097	—	5.68
		後	%TRR	9.0	3.7	27.7	7.5	0.0	6.6
			mg/kg	0.869	0.357	2.68	0.725	0.0	0.638



稲わら	6.42 mg/kg	前	%TRR	1.0	—	0.4	1.1	—	56.8
			mg/kg	0.064	—	0.026	0.071	—	3.65
		後	%TRR	3.6	1.5	40.3	1.3	0.0	4.9
			mg/kg	0.231	0.096	2.58	0.083	0.0	0.314
玄米	0.27 mg/kg	前	%TRR	8.7	—	1.6	0.9	—	19.5
			mg/kg	0.024	—	0.004	0.002	—	0.053
		後	%TRR	8.7	0.1	6.8	1.4	0.7	3.7
			mg/kg	0.024	0.0003	0.018	0.004	0.002	0.010

—：検出されず

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壤中運命試験①

[phe-<sup>14</sup>C]ベンフレセートを砂壤土（英国 Abington）に 1.0 kg ai/ha の用量で土壤処理し、蒸留水で湛水後、25±2℃の暗条件下で 364 日間インキュベートして、好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

湛水試料中の放射能及び土壤における抽出性放射能は、処理当日ではそれぞれ総処理放射能(TAR)の 32.6%及び 63.3%認められ、その後は経時的に減少して試験終了時（処理 364 日後）ではそれぞれ 10.6%TAR 及び 40.3%TAR となった。

土壤結合型残留放射能及び二酸化炭素として回収された放射能は、試験期間後半に大きく増加し、試験終了時にはそれぞれ 19.2%TAR 及び 12.4%TAR となった。

ベンフレセートの分解は緩慢であり、処理当日の 93.0%TAR から試験終了時の 45.3%TAR へと減少し、推定半減期は 300 日であった。主要分解物は二酸化炭素であった。他に各種の未知分解物が認められたが、その生成量はいずれも 5%TAR 未満であった。（参照 8）

#### (2) 好氣的湛水土壤中運命試験②

[phe-<sup>14</sup>C]ベンフレセートを砂壤土（英国 Abington）に 1.0 kg ai/ha の用量で土壤処理後、26 日間は非湛水条件で、その後は蒸留水で湛水して計 364 日間、25±2℃の暗条件下で好氣的にインキュベートして、好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

湛水開始直後（処理 26 日後）の試験系における放射能は、主として土壤抽出性放射能（55.6%TAR）として回収され、湛水試料から回収された放射能は 7.2%TAR であった。同時点における土壤結合型残留及び二酸化炭素としての放射能は、それぞれ 25.3%TAR 及び 14.8%TAR であった。これ以降、56~84 日後までの間は二酸化炭素の発生はほとんど増加せず、水溶性成分が約 17%まで増加したが、試験終了時点では、土壤抽出性放射能は経時的に減少して 11.0%TAR となり、これに対して土壤結合型放射能及び二酸化炭素が増加し、それぞれ 34.1%TAR 及び 36.3%TAR となった。

ベンフレセートの本試験条件下における推定半減期は 50 日であり、主要分解物は二酸化炭素であった。他に未知分解物が認められたが、その生成量はいずれも 5% TAR 未満であった。(参照 8)

### (3) 好氣的土壤中運命試験①

[phe-<sup>14</sup>C]ベンフレセートを砂壤土(英国 Abington)及びシルト質埴壤土(英国 Terling)にそれぞれ 1.0 kg ai/ha の用量で土壌処理し、364 日間、25±2°C の暗条件下で好氣的にインキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

ベンフレセートは、好氣的条件下では土壌中で速やかに分解し、推定半減期は 18~20 日であった。試験終了時点での二酸化炭素の発生率は 55~61% TAR に達した。結合性残渣は 34~36% であった。未同定分解物が複数検出されたが、いずれも生成率は低く、最大は未同定分解物 A が Abington 土壌で処理 26 日後に 3.1% TAR 検出されたが、試験終了時点では 0.1% TAR に減少した。(参照 8)

### (4) 好氣的土壤中運命試験②

[phe-<sup>14</sup>C]ベンフレセートを、滅菌及び非滅菌の砂壤土(英国 Abington)に 0.6 kg ai/ha の用量で土壌処理後、20±2°C の暗条件下で 119 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

滅菌土壌では、ベンフレセートはほとんど分解されなかった。二酸化炭素の発生は 0.1% TAR 以下、結合性残留放射能は 2.3% TAR 以下であった。分解物として C が 56 日後に最大 2.2% TAR が検出され、その他、B が 91 日後に 0.5% TAR が検出されたが、いずれも試験終了時点では検出限界以下であった。

非滅菌土壌中ではベンフレセートは速やかに分解され、処理 56 日後に 6.6% TAR、119 日後には 2.8% TAR に減少した。試験終了時点の二酸化炭素の累積発生量は 46% TAR であった。二酸化炭素以外の分解物は B 及び C が検出されたが、いずれも検出限界以下~0.1% TAR であった。土壌粒子への結合残留放射能は 56 日後で 49% TAR、119 日後で 43% TAR であった。

以上の結果から、ベンフレセートの好氣的土壌中分解には、微生物分解が大きく寄与していることが示唆された。(参照 9)

### (5) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌(砂質埴壤土：岡山、軽埴土：石川、砂壤土：宮崎、シルト質埴壤土：茨城)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 1.28~5.97 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 120~490 であった。(参照 10)

### (6) 土壌吸脱着試験

4 種類の土壌(砂壤土：茨城、埴壤土：米国イリノイ州、重埴土：米国ミネソ

タ州、砂土：米国ノースカロライナ州) 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 0.776~9.20、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 140~259 であり、脱着係数  $K_{des}$  は 0.03~11.2 であった。ベンフレセートの土壌への脱着は吸着と比較して生じにくいものと考えられた。ベンフレセートの土壌中での移動性は低~中程度と考えられた。(参照 11)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]ベンフレセートを pH 4 (クエン酸)、pH 7 (イミダゾール塩酸) 及び pH 9 (リン酸) の各滅菌緩衝液に 0.451~0.459  $\mu\text{g/mL}$  となるように添加した後、 $50.1 \pm 0.1^\circ\text{C}$  の暗所条件下で 5 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

ベンフレセートは pH 4~9 の各緩衝液中で加水分解に対して安定であった。(参照 12)

##### (2) 水中光分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]ベンフレセートを、pH 7 の滅菌リン酸緩衝液及び pH 7 のフミン酸を添加した滅菌合成自然水に 45  $\mu\text{g/mL}$  となるように添加した後、 $25^\circ\text{C}$  で 16.2 日間 (388 時間) キセノンランプ照射 (光強度:  $4.3 \text{ W/m}^2$ 、波長: 290~320 nm) して、水中光分解試験が実施された。

両試験水とも、水中から回収される放射能が経時的に減少する一方、揮発性物質として回収された放射能が経時的に増加した。試験終了時 (16.2 日後) には、緩衝液では水中に 78.0% TAR、揮発性物質に 10.2% TAR、合成自然水では水中に 70.8% TAR、揮発性物質に 10.5% TAR が存在した。

両試験水とも、水中の親化合物は経時的に減少し、処理当日で 94.6~94.9% TAR、試験終了時で 24.4~28.0% TAR であった。これに対して未同定分解物が経時的に増加し、試験終了時では 52.5~54.8% TAR となった。未同定分解物は高極性の複数成分で構成されおり、ギ酸及び酢酸が含まれていたことが確認されたが、10% TAR 以上生成した単一分解物はないと考えられた。また、揮発性物質の大部分は二酸化炭素であった。

推定半減期は、緩衝液及び自然水でそれぞれ 7.4 日及び 6.7 日 (北緯 35 度、春の太陽光換算ではそれぞれ 146 日及び 132 日) であった。(参照 13)

#### 5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土 (茨城)、洪積・埴壤土 (大阪)、洪積・壤質砂土 (福岡) 及び洪積花崗岩系・壤質砂土 (福岡) を用いて、ベンフレセートを分析対象化合物とした土壌残留試験 (圃場及び容器内) が実施された。結果は表 8 に示されている。(参照 14)

表 8 土壤残留試験成績 (推定半減期)

試験		濃度*	土壌	ベンフレセート
圃場試験	水田(湛水)状態	600 g ai/ha 2回湛水散布	火山灰・軽埴土	14日
			洪積・埴壤土	5日
	畑地状態	900 g ai/ha 2回散布	火山灰・軽埴土	約21日
			洪積・壤質砂土	約11日
容器内試験	水田(湛水)状態	0.6 mg/kg	火山灰・軽埴土	326日
			洪積・埴壤土	85日
	畑地状態	1 mg/kg	火山灰・軽埴土	約24日
			洪積花崗岩系・壤質砂土	約90日

\*：圃場試験では粒剤（水田）及び顆粒水和剤（畑地）、容器内試験では純品を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻を用いて、ベンフレセート及び代謝物 C を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は表 9 に示されている。

ベンフレセート及び代謝物 C の最大残留値は、いずれも散布 89 日後に収穫した稲わらで認められ、それぞれ 0.07 mg/kg 及び 1.83 mg/kg であった。玄米中のベンフレセート及び代謝物 C の残留値はいずれも定量限界以下であった。（参照 15、16）

表 9 作物残留試験成績

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ベンフレセート		C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 1991 年度	2	600	1~2	65~109	<0.01	<0.01	0.01	0.01*
水稻 (稲わら) 1991 年度	2	600	1	86~109	<0.05	<0.04	0.77	0.53
			2	65~89	0.07	0.06*	1.83	0.86

注)・使用方法は全て、粒剤を用いた湛水散布とした。

・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。

### (2) 魚介類における最大推定残留値

ベンフレセートの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算

出された。

ベンフレセートの PEC は 0.52 µg/L、BCF は 26 (計算値)、魚介類における最大推定残留値は 0.068 mg/kg であった。(参照 44)

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、ベンフレレート (親化合物のみ) を暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 10 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、ベンフレレートが最大の残留を示す使用条件で水稻に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 10 食品中より摂取されるベンフレセートの推定摂取量

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児 (1~6 歳) (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)
魚介類	0.068	94.1	6.4	42.8	2.9	94.1	6.4	94.1	6.4
合計			6.4		2.9		6.4		6.4

注)・残留値は最大推定残留値を用いた。

- ・玄米のデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・「ff」：平成 10 年~12 年の国民栄養調査 (参照 45~47) の結果に基づく摂取量 (g/人/日)
- ・妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたベンフレセートの推定摂取量 (µg/人/日)

## 7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、モルモット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 11 に示されている。(参照 17)

表 11 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 改変法)	ICR マウス	雄 5	0, 62.5, 125, 250, 1,000, 2,000 (経口) <sup>1)</sup>	—	62.5	高用量で中枢興奮性症状を示すが、速やかに回復
	呼吸・循環器系	日本白色種ウサギ	雄 5	0, 1, 10 (静注) <sup>2)</sup>	1	10	血圧及び呼吸数の軽度かつ一過性の低下または増加

自律神経系	摘出回腸収縮	Hartley モルモット	雄5	$3 \times 10^8, 3 \times 10^7, 3 \times 10^6, 3 \times 10^5$ g/mL ( <i>in vitro</i> ) <sup>3)</sup>	$3 \times 10^6$ g/mL	$3 \times 10^5$ g/mL	各収縮作用を有意に抑制
	腸管炭末輸送能	ICR マウス	雄8	0,250,500,1,000 (経口) <sup>1)</sup>	1,000	—	影響なし
骨格筋	横隔膜神経筋収縮	Wistar ラット	雄5	$3 \times 10^7, 3 \times 10^6, 3 \times 10^5$ g/mL ( <i>in vitro</i> ) <sup>3)</sup>	$3 \times 10^6$ g/mL	$3 \times 10^5$ g/mL	神経刺激による収縮増強
血液系	血液凝固	Wistar ラット	雄5	0,1,000,2,000 (経口) <sup>1)</sup>	2,000	—	影響なし
	溶血作用	日本 白色種 ウサギ	雄5	0,0.02,0.2 g/mL ( <i>in vitro</i> ) <sup>4)</sup>	0.2 g/mL	—	影響なし

注) 溶媒として、<sup>1)</sup>は0.5%CMC+0.04%Tween80溶液、<sup>2)</sup>はポリエチレングリコール+エタノール+生理食塩水、<sup>3)</sup>はエタノール、<sup>4)</sup>は1%エタノール生理食塩水を用いた。

—：作用量または無作用量が設定できない。

## 8. 急性毒性試験

ベンフレートのラット用いた急性経口、急性経皮及び急性吸入毒性試験、ICRマウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 12 に示されている。(参照 18~21)

表 12 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>4,000	4,290	泌尿生殖器及び口部汚れ、流涎、後彎姿勢、活動性低下、低体温、呼吸障害、尿失禁、振戦 4,000 mg/kg 体重で死亡例
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	6,480	5,220	活動性低下、痙攣、挙尾 4,000 mg/kg 体重以上で雌雄に切迫と殺例
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		立毛、流涎、鼻汁分泌、低体温 死亡例なし
		>5.34	>5.34	

ベンフレートの代謝物及び原体混在物のラットを用いた経口投与による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 38~40)

表 13 急性毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
D (代謝物)	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛 死亡例なし
E (代謝物)	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、嗜眠、呼吸数減少、 四肢蒼白、唾液分泌亢進、 運動失調 3,200 mg/kg 体重以上で 雌雄に死亡例
G (原体混在物)	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、異常姿勢、異常歩行、 嗜眠、呼吸数減少 死亡例なし

### 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験、ならびに Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施された。

眼及び皮膚刺激性ならびに皮膚感作性は陰性であった。（参照 22~24）

### 10. 亜急性毒性試験

#### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、500、1,250 及び 3,130 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	500	1,250	3,130
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.9	31.7	80.3	202
	雌	15.4	38.7	96.1	233

3,130 ppm 投与群の雄において、腎比重量<sup>1</sup>が有意に増加（110%）し、腎臓に硝子滴沈着及び好酸性封入体が多く認められた。両病変の発生頻度に統計学的有意差は認められなかったが、表 15 に示されているように、3,130 ppm 投与群では病変の程度の増加がみられたことから、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、3,130 ppm 投与群の雄に腎臓の病理学的変化（硝子滴沈着及び好酸性封入体）が認められたので、無毒性量は雄で 1,250 ppm（80.3 mg/kg 体重/日）、雌で 3,130 ppm（233 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 25）

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 15 硝子滴沈着及び好酸性封入体の発生頻度

投与群 (ppm)		0	200	500	1,250	3,130
硝子滴沈着	軽微	1	3	3	1	0
	軽度	4	4	5	4	4
	中等度	1	2	1	2	6
	計	8	9	9	7	10
好酸性封入体	軽微	0	0	1	0	0
	軽度	0	1	0	2	2
	中等度	2	1	0	0	1
	重度	0	0	0	0	2
	計	2	2	1	2	5

(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1,000、3,000、9,000 及び 18,000 ppm : 平均検体摂取量は表 16 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1,000	3,000	9,000	18,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	182	645	2,220	4,100
	雌	290	1,050	3,230	6,800

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

3,000 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で摂餌量の増加が、9,000 ppm 以上投与群の雌で飲水量の増加が認められた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄 : 182 mg/kg 体重/日、雌 : 290 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 26)

表 17 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
18,000 ppm	[・死亡(3例)] ・腎絶対重量・対脳重量比減少 ・肝比重量増加 [・腎乳頭壊死、腎尿細管拡張]	
9,000 ppm 以上	[・死亡(2例)] [・腎尿細管変性]	[・腎乳頭壊死、腎尿細管変性] [・腎尿細管拡張 (9,000 ppm 投与群のみ)]
3,000 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[ ]有意差が認められなかった所見

(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) を用いた強制経口 (原体 : 0、10、100 及び 1,000



mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

100 mg/kg 体重/日投与群の雌、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄各 1 例が投与ミスにより死亡した。1,000 mg/kg 体重/日投与群で、投与に関連すると考えられる死亡が雌雄各 1 例にみられた。病理組織学的検査では、2 例とも慢性間質性腎炎がみられ、雄では腎乳頭壊死及び遠位尿細管拡張、雌では腎乳頭充血が認められたが、いずれも死に至るほど重篤ではなかった。この 2 例の一般症状所見では、大量の流涎がみられ、雄では呼吸困難、硬直、四肢伸展、雌では四肢硬直が認められた。イヌの 1 年間慢性毒性試験[11.(1)]では、最高用量投与群で流涎、振戦、痙攣がみられたことから、本試験の 2 例の死亡は神経学的所見と関連している可能性が考えられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に死亡及び腎臓の病理学的変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 27)

表 18 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
1,000 mg/kg 体重/日	[・死亡 (1 例)] [・流涎] [・腎乳頭充血] [・腎乳頭壊死] [・慢性間質性腎炎] [・遠位尿細管拡張]	[・死亡 (1 例)] [・流涎] ・肝比重量、腎絶対・比重量増加 [・腎乳頭充血] [・腎腫大] [・腎乳頭癒痕化] [・慢性間質性腎炎] [・遠位尿細管拡張]
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[ ] 有意差が認められなかった所見

## 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 6 匹)を用いた強制経口(原体:0、4、40 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒:1%MC 水溶液)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

400 mg/kg 体重/日投与群では、投与 1 日目に表 19 に示すような重度の一般症状がみられたため、投与 2 日から 15 日までの期間、200 mg/kg 体重を 1 日 2 回投与した。16 日から 78 日までは再び 400 mg/kg 体重を 1 日 1 回投与し、79 日から 85 日までは 300 mg/kg 体重に減量して 1 日 1 回投与したところ、これらの全量 1 回投与では再び表 19 に示すような重度の一般症状を示した。200 mg/kg 体重を 2 回に分けて投与した場合には耐え得ることから、86 日から終了時までには 200 mg/kg 体重の 1 日 2 回投与とした。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

雄の瀕死と殺動物では重度の腎乳頭壊死が認められた。

本試験において、400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に、振戦等の毒性症状及び腎臓の病理学的変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 28)

表 19 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重/日	[・瀕死と殺(1例)] [・振戦、痙攣、速呼吸、唾液分泌亢進、活動性低下、腹臥] ・摂餌量減少 ・RBC、Hb、Ht 減少 [・腎乳頭壊死] [・好塩基性尿細管]	[・振戦、痙攣、速呼吸、唾液分泌亢進、活動性低下、腹臥] ・RBC、Hb、Ht 減少 [・慢性腎盂腎炎] ・好塩基性尿細管
40 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[ ]有意差が認められなかった所見

### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

SD ラット(主群:一群雌雄各 50 匹、中間と殺群:一群雌雄各 20 匹)を用いた混餌(原体:0、60、600 及び 6,000 ppm:平均検体摂取量は表 20 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 20 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群(ppm)		60	600	6,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.63	26.7	270
	雌	3.50	34.4	360

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm(雄:2.63 mg/kg 体重/日、雌:3.50 mg/kg 体重/日)であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 29)

表 21 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
6,000 ppm	・摂餌量減少	・摂餌量減少、食餌効率低下
600 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・腎比重量増加
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 18カ月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 50 匹)を用いた混餌(原体:0、300、3,000 及び 10,000

ppm：平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 22 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	3,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	45	466	1,780
	雌	64	655	2,190

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

10,000 ppm 投与群では、雌雄に摂餌量増加傾向 (雄で 11~16%、雌で 20~40% 増加) が認められたが、雌では飼料を散乱させることが多かったため、散乱させた飼料分を補正したところ、摂餌量の増加傾向を示したのは雄のみであった。また、10,000 ppm 投与群の雌雄では食餌効率が低下 (39~50%) した。10,000 ppm 投与群雄の死亡率上昇は重度の腎乳頭壊死増加によるものと考えられた。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄に死亡率上昇等が、3,000 ppm 以上投与群の雌に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 3,000 ppm (466 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (64 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 23 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率上昇</li> <li>・腎乳頭壊死</li> <li>[・腎盂腎炎]</li> </ul>	
3,000 ppm 以上	3,000 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>[・腎乳頭壊死、腎盂腎炎]</li> </ul>
300 ppm		毒性所見なし

[ ] 有意差が認められなかった所見

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、60、600 及び 6,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 24 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			60 ppm	600 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	4.2	43	422
		雌	5.1	51	501
	F <sub>1</sub> 世代	雄	4.8	49	492
		雌	5.5	55	558

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、親動物では 600 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 雄及び 6,000 ppm 投与群の P 雌雄及び F<sub>1</sub> 雌に体重増加抑制等が、児動物では 600 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 児動物で低体重、6,000 ppm 投与群の F<sub>2</sub> 児動物で低体重及び同腹児数減少が認められたので、無毒性量は、親動物では雄で 60 ppm (P 雄 : 4.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 4.8 mg/kg 体重/日)、雌で 600 ppm (P 雌 : 51 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 55 mg/kg 体重/日)、児動物では 60 ppm (P 雄 : 4.2 mg/kg 体重/日、P 雌 : 5.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 4.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 5.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 31)

表 25 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	6,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 腎比重量増加 ・ 腎尿細管上皮の硝子滴蓄積増加	・ 体重増加抑制		・ 体重増加抑制
	600 ppm 以上 60 ppm	600 ppm 以下 毒性所見なし	600 ppm 以下 毒性所見なし	・ 体重増加抑制 毒性所見なし	600 ppm 以下 毒性所見なし
児動物	6,000 ppm		・ 低体重 ・ 同腹児数減少		
	600 ppm 以上 60 ppm	・ 低体重 毒性所見なし		600 ppm 以下 毒性所見なし	

### (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、3、55 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で投与期間中摂水量の有意な増加がみられ、55 mg/kg 体重/日以上投与群で一過性の唾液分泌亢進が認められた。

本試験において、55 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に唾液分泌亢進が認められ、胎児にはいずれの投与群でも投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 32)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

チンチラウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、50、200 及び 800 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、800 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。

本試験において、800 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制等が認められ、胎児にはいずれの投与群でも投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 200 mg/kg 体重/日、胎児で 800 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 33)

### 13. 遺伝毒性試験

ベンプレセート（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は表 26 に示されているとおり、すべて陰性であったことから、ベンプレセートに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 34~37)

表 26 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	10~1,000 µg/ディスク(+/-S9) 50~5,000 µg/mL(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	15~150 µg/mL (-S9) 75~750 µg/mL (+S9)	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス（骨髄細胞） （一群雄 5 匹）	150、300、600 mg/kg 体重 (24 時間間隔、2 回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物及び原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果はすべて陰性であった（表 27）。(参照 41~43)

表 27 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
D (代謝物)	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2pKM101、WP2uvr4pKM101 株)	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
E (代謝物)	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2pKM101、WP2uvr4pKM101 株)	15~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
G (原体混在物)	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2pKM101、WP2uvr4pKM101 株)	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ベンフレセート」の食品健康影響評価を実施した。

ラット及びマウスを用いた動物体内運命試験において、ベンフレセートは速やかに吸収され、主に尿中に排泄された。主要組織中の残留放射能濃度は、全ての組織で投与 6 時間後に最高濃度となり、消化管、腎臓、肝臓及び腎周囲脂肪で高かったが、減衰は速やかで蓄積性は認められなかった。尿及び糞中の主要代謝物は D であり、主要代謝経路として、ベンゾフラン環 2 位の水酸化により B が生成し、B の一部が抱合化を受ける一方、大部分は更に酸化を受け C を経て、遊離酸である D に変換される経路が推定された。

水稻を用いた植物体内運命試験において、湛水処理されたベンフレセートは稲体内に吸収され、上方に移行して主として茎葉に分布し、一部は籾まで達すると推定された。主要残留成分は、玄米では親化合物であり、稲わらでは代謝物 C であった。主要代謝経路は、ベンゾフラン環 2 位の水酸化による B の生成、B の酸化による C の生成、C の加水分解による D の生成であると考えられた。

ベンフレセート及び代謝物 C を分析対象化合物とした水稻における作物残留試験の結果、玄米中のベンフレセート及び C の残留値はいずれも定量限界以下であった。また、魚介類におけるベンフレセートの最大推定残留値は 0.068 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ベンフレセート投与による影響は、主に腎臓に認められた。発がん性、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、食品中の暴露評価対象物質をベンフレセート（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 28 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.63 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 0.026 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.026 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.63 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 28 各試験における無毒性量等

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄：80.3 雌：233	雄：202 雌：-	雄：腎臓の病理学的変化 雌：毒性所見なし
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：2.63 雌：3.50	雄：26.7 雌：34.4	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	親動物 P雄：4.2 F <sub>1</sub> 雄：4.8 P雌：5.1 F <sub>1</sub> 雌：5.5  児動物 P雄：4.2 F <sub>1</sub> 雄：4.8 P雌：5.1 F <sub>1</sub> 雌：5.5	親動物 P雄：43 F <sub>1</sub> 雄：49 P雌：50.1 F <sub>1</sub> 雌：55.8  児動物 P雄：43 F <sub>1</sub> 雄：49 P雌：51 F <sub>1</sub> 雌：55	親動物：体重増加抑制等 児動物：低体重等  同腹児数減少
	発生毒性 試験	母動物：3 胎児：1,000	母動物：55 胎児：-	母動物：唾液分泌亢進 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	雄：182 雌：290	雄：645 雌：1,050	雌雄：体重増加抑制
	18カ月間 発がん性 試験	雄：466 雌：64	雄：1,780 雌：655	雄：死亡率上昇等 雌：体重増加抑制等  (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：200 胎児：800	母動物：800 胎児：-	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雌雄：100	雌雄：1,000	雌雄：死亡、腎臓の病理学的 変化等
	1年間 慢性毒性 試験	雌雄：40	雌雄：400	雌雄：振戦等の毒性症状、腎 臓の病理学的変化等

1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

-：最小毒性量は設定できなかった。

<別紙1：代謝物/分解物等略称>

記号	化学名
B	2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルベンゾフラン-5-イル=エタン スルホナート
C	2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-2-オクソベンゾフラン-5-イル=エタン スルホナート
D	2-(5-エチルスルホニルオキシ-2-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロ ピオン酸
E	2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチルベンゾフラン-5-オール
F	5-ヒドロキシ-3,3-ジメチルベンゾフラン-2(3 <i>H</i> )-オン
G	(原体混在物)



<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
BCF	生物濃縮係数
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MC	メチルセルロース
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<参照>

- 1 農薬抄録 ベンフレセート (除草剤) (平成 19 年 9 月 21 日改訂) : パイエルクロップサイエンス株式会社
- 2 動物体内運命試験 (吸収及び薬物動態パラメータの測定) : Schering Agrochemicals Ltd. Chesterford Park 研究所 (英国)、1988 年、未公表 (資料 No. 運命 6)
- 3 動物体内運命試験 (経口投与後の排泄及び分布) : Schering Agrochemicals Ltd. Chesterford Park 研究所 (英国)、1988 年、未公表 (資料 No. 運命 1~3)
- 4 動物体内運命試験 (低用量 (10 mg/kg 体重) 又は高用量 (100 mg/kg 体重) 単回経口投与後の分布) : Schering Agrochemicals Ltd. Chesterford Park 研究所 (英国)、1991 年、未公表 (資料 No. 運命 4)
- 5 動物体内運命試験 (代謝物の同定) : Schering Agrochemicals Ltd. Chesterford Park 研究所 (英国)、1988 年、未公表 (資料 No. 運命 5)
- 6 動物体内運命試験 (経口投与後の排泄及び代謝物同定) : Schering Agrochemicals Ltd. Chesterford Park 研究所 (英国)、1981 年、未公表 (資料 No. 運命 7)
- 7 植物体内運命 : Schering Agrochemicals Ltd. Chesterford Park 研究所 (英国)、1992 年、未公表 (資料 No. 運命 8)
- 8 土壌中運命 (好氣的湛水土壌中運命及び好氣的土壌中運命試験) : Schering Agrochemicals Ltd. Chesterford Park 研究所 (英国)、1991 年、未公表 (資料 No. 運命 9)
- 9 土壌中運命 (滅菌及び非滅菌土壌における好氣的土壌中運命試験) : Schering Agrochemicals Ltd. Chesterford Park 研究所 (英国)、1992 年、未公表 (資料 No. 運命 10)
- 10 土壌吸着性試験 : (財) 化学品検査協会、1991 年、未公表 (資料 No. 環 1)
- 11 土壌吸着/脱着性試験 : NOR-AM Chemicals 社、環境科学部 (米国)、1992 年、未公表 (資料 No. 環 2)
- 12 水中運命、加水分解運命試験 : RCC Ltd. (スイス)、2000 年、未公表 (GLP 対応) (資料 No. 運命 11)
- 13 水中光分解運命 : Schering AG 研究所 (一般物理化学部) (ドイツ)、1992 年、未公表 (資料 No. 運命 12)
- 14 土壌残留性試験 : (財) 日本食品分析センター、1992 年、未公表
- 15 作物残留性試験 : (財) 日本食品分析センター、1991 年、未公表
- 16 作物残留性試験 : (株) 化学分析コンサルタント、1991 年、未公表
- 17 ベンフレセートにおける一般薬理試験 : 日本シェーリング (株) 研究部、1992 年、未公表 (毒性資料 No. 原体-27)
- 18 ラットを用いた急性経口毒性試験 : Chesterford Park 研究所 (英国)、1991 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-1)
- 19 マウスを用いた急性経口毒性試験 : Chesterford Park 研究所 (英国)、1992 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-2)
- 20 ラットを用いた急性経皮毒性試験 : Chesterford Park 研究所 (英国)、1991 年、未公表

- (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-3)
- 21 ラットを用いた急性吸入毒性試験 : Hazleton (英国)、1990 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-4)
  - 22 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 : Chesterford Park 研究所 (英国)、1990 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-5)
  - 23 ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験 : Chesterford Park 研究所 (英国)、1990 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-6)
  - 24 モルモットを用いた皮膚感作性試験 : Chesterford Park 研究所 (英国)、1990 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-7)
  - 25 ラットを用いた混餌投与による亜急性毒性試験 : Chesterford Park 研究所 (英国)、1990 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-10)
  - 26 マウスを用いた混餌投与による亜急性毒性試験 : Chesterford Park 研究所 (英国)、1991 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-12)
  - 27 イヌを用いた経口投与による亜急性毒性試験 : Chesterford Park 研究所 (英国)、1988 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-11)
  - 28 イヌを用いた慢性毒性試験 : Chesterford Park 研究所 (英国)、1992 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-18)
  - 29 ラットを用いた混餌投与による慢性毒性/発癌性試験 : Chesterford Park 研究所 (英国)、1990 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-17)
  - 30 マウスを用いた混餌投与による発癌性試験 : Chesterford Park 研究所 (英国)、1992 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-19)
  - 31 ラットにおける繁殖試験 : Chesterford Park 研究所 (英国)、1992 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-20)
  - 32 ラットを用いた催奇形性試験 : Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)、1992 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-21)
  - 33 ウサギを用いた催奇形性試験 : Research & Consulting Company (スイス)、1988 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-22)
  - 34 枯草菌を用いた DNA 修復試験 : Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)、1991 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-26)
  - 35 細菌を用いた復帰変異試験 : Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)、1991 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-23)
  - 36 ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 : Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)、1984 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-24)
  - 37 ベンフレセートのマウスにおける小核試験 : Bayer HealthCare AG 毒性研究所 (ドイツ)、2005 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 原体-25)
  - 38 混在物及び植物代謝物 NC 27897 のラットを用いた急性経口毒性試験 : Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)、1992 年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No. 混代-1)
  - 39 代謝物 NC 20696 のラットを用いた急性経口毒性試験 : Huntingdon Research Centre

- Ltd. (英国)、1992年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No.混代-2)
- 40 混在物 NC 24001 のラットを用いた急性経口毒性試験 : Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)、1992年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No.混代-3)
- 41 代謝物 NC 20696 の細菌を用いた復帰変異性試験 : Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)、1992年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No.混代-5)
- 42 混在物及び植物代謝物 NC 27897 の細菌を用いた復帰変異性試験 : Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)、1992年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No.混代-4)
- 43 混在物 NC 24001 の細菌を用いた復帰変異性試験 : Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)、1992年、未公表 (GLP 対応) (毒性資料 No.混代-6)
- 44 ベンフレセートの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 45 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 46 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 47 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 48 食品健康影響評価について  
(URL:<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-benfuresate-191012.pdf>)
- 49 第 211 回食品安全委員会  
(URL:<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai211/index.html>)
- 50 第 17 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会  
(URL:[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai17/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai17/index.html))
- 51 第 37 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会  
(URL:[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai37/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai37/index.html))