参考資料　1

分科会　審議品目（農薬関係）

・アメトクトラジン（新規＋新規インポートトレランス申請）・・ 1-1　～　1-90

・ジルパテロール（新規インポートトレランス申請）・・・・・ 2-1　～　2-52

・ペンフルフェン（新規＋魚介類）・・・・・・・・・・・・・・・・ 3-1　～　3-68

各剤について

・諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）

・評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）

と２文書がございます。

大

厚生労働省発食安０７１８第４号
平 成 ２ ５ 年 ７ 月 １ ８ 日

薬事・食品衛生審議会
会長　西 島　正 弘　殿

厚生労働大臣　　田 村　憲 久

諮問書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

アメトクトラジン

平成２５年８月１５日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長　岸　玲子　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２５年７月１８日付け厚生労働省発食安０７１８第４号をもって諮問された、食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号）第１１条第１項の規定に基づくアメトクトラジンに係る食品規格（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。

アメトクトラジン

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたこと及び関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1．概要

（1）品目名：アメトクトラジン[Ametoctradin(ISO)]

（2）用途：殺菌剤

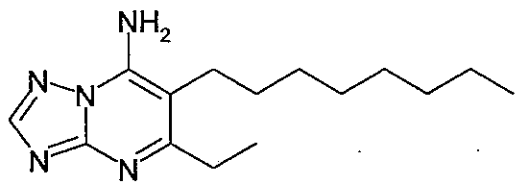
ピリミジラミン系の殺菌剤である。卵菌類に属する植物病原菌の細胞内にあるミトコンドリアにおける電子伝達系のタンパク質複合体Ⅲに作用し、呼吸阻害作用により抗菌活性を示すものと考えられている。

（3）化学名：

5-ethyl-6-octyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine (IUPAC)

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine, 5-ethyl-6-octyl (CAS)

（4）構造式及び物性



分子式	$C_{15}H_{25}N_5$
分子量	275.39
水溶解度	0.14mg/L (20℃)
分配係数	$\log_{10}$Pow =4.40 (20℃)

２．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

また、ホップ、たまねぎ等に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がなされている。

（１）国内での使用方法

① 18.9%アメトクトラジンフロアブル

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用病害虫名</th><th>希釈倍数</th><th>使用液量</th><th>使用時期</th><th>本剤の
使用回数</th><th>使用
方法</th><th>ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ
を含む農薬の
総使用回数</th></tr>
<tr><td>ばれいしょ</td><td rowspan="2">疫病</td><td rowspan="2">500 倍</td><td rowspan="4">100～300
L/10a</td><td rowspan="4">収穫前日
まで</td><td rowspan="5">3 回以内</td><td rowspan="5">散布</td><td rowspan="5">3 回以内</td></tr>
<tr><td>トマト
ミニトマト</td></tr>
<tr><td>きゅうり</td><td rowspan="3">べと病</td><td rowspan="3">1000 倍</td></tr>
<tr><td>たまねぎ</td></tr>
<tr><td>ぶどう</td><td>200～700
L/10a</td><td>収穫 7 日前
まで</td></tr>
</table>

② 27.0%アメトクトラジン・20.3%ジメトモルフフロアブル

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用病害虫名</th><th>希釈
倍数</th><th>使用液量</th><th>使用時期</th><th>本剤の
使用回数</th><th>使用
方法</th><th>ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ
を含む農薬の
総使用回数</th></tr>
<tr><td rowspan="2">ばれいしょ</td><td rowspan="3">疫病</td><td>1000～
1500 倍</td><td>100～300
L/10a</td><td rowspan="4">収穫前日
まで</td><td rowspan="5">3 回以内</td><td rowspan="7">散布</td><td rowspan="7">3 回以内</td></tr>
<tr><td>250 倍</td><td>25L/10a</td></tr>
<tr><td>トマト
ミニトマト</td><td>1500 倍</td><td rowspan="3">100～300
L/10a</td></tr>
<tr><td>きゅうり</td><td rowspan="4">べと病</td><td rowspan="2">1500～
2000 倍</td></tr>
<tr><td>たまねぎ</td><td>収穫 7 日前
まで</td></tr>
<tr><td>小粒種
ぶどう</td><td rowspan="2">2000～
3000 倍</td><td rowspan="2">200～700
L/10a</td><td>収穫 60 日前
まで</td><td rowspan="2">2 回以内</td></tr>
<tr><td>大粒種
ぶどう</td><td>収穫 30 日前
まで</td></tr>
</table>

（2）海外での使用方法

① 19.16%アメトクトラジンフロアブル

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用病害虫名</th><th>1回当たりの使用量</th><th>本剤の使用回数</th><th>総使用量</th><th>使用時期</th><th>使用方法</th></tr>
<tr><td>アブラナ科葉菜類
(ﾌﾞﾛｯｺﾘ,ｷｬﾍﾞﾂ,ｶﾘﾌﾗﾜｰ,ﾊｸｻｲ,ｹｰﾙ,ﾐｽﾞﾅ,ｶﾗｼﾅ等)</td><td rowspan="2">べと病</td><td rowspan="4">328g ai/ha</td><td rowspan="4">3回以内</td><td rowspan="4">984g ai/ha</td><td rowspan="3">収穫当日まで</td><td rowspan="4">散布</td></tr>
<tr><td>鱗茎類
(ﾆﾝﾆｸ,ﾈｷﾞ,ﾀﾏﾈｷﾞ,ｼｬﾛｯﾄ等)</td></tr>
<tr><td>うり科果菜類
(ｶﾝﾀﾛｰﾌﾟ,ｷｭｳﾘ,ｶﾞｰｷﾝ,ﾏｽｸﾒﾛﾝ,ｶﾎﾞﾁｬ,ｽｲｶ,ｽﾞｯｷｰﾆ等)</td><td>べと病
疫病</td></tr>
<tr><td>塊茎類及び球茎類
(ｷｬｯｻﾊﾞ,ｼｮｳｶﾞ,ﾊﾞﾚｲｼｮ,ｶﾝｼｮ,ﾔﾑ,ﾀｰﾒﾘｯｸ等)</td><td>疫病</td><td>収穫4日前まで</td></tr>
</table>

ai:active ingredient（有効成分）

② 26.9%アメトクトラジン・20.2%ジメトモルフフロアブル

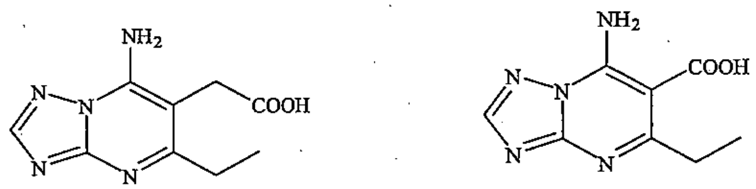
作物名	適用病害虫名	1回当たりの使用量	本剤の使用回数	総使用量	使用時期	使用方法
葉菜類(アブラナ科以外) (ｱﾏﾗﾝｽ,ｾﾛﾘ,ﾁｬｰﾋﾞﾙ,ﾚﾀｽ,ﾊﾟｾﾘ,ﾎｳﾚﾝｿｳ等)	べと病	219g ai/ha	3回以内	656g ai/ha	収穫当日まで	散布

３．作物残留試験

（１）分析の概要

① 分析対象の化合物

・ アメトクトラジン
・ (7-アミノ-5-エチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)酢酸
(以下、代謝物Ｄという)
・ 7-アミノ-5-エチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸
(以下、代謝物Ｅという)



代謝物Ｄ　　　代謝物Ｅ

② 分析法の概要

試料からメタノール又はメタノール・水(1:1)混液で抽出する。スチレンジビニルベンゼン共重合体（Strata SDB-L）カラム又は C_{18} カラムの下にスチレンジビニルベンゼン-*N*-メチルエチレンジアミン共重合体（Strata X-AW）カラムを連結して抽出液を負荷した後、両カラムを分離し、それぞれ洗浄する。SDB-L カラム又は C_{18} カラムからアメトクトラジン、X-AW カラムから代謝物Ｄ及びＥを溶出し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)で定量する。

定量限界　アメトクトラジン、代謝物Ｄ及び代謝物Ｅ：0.005～0.01 ppm

（２）作物残留試験結果

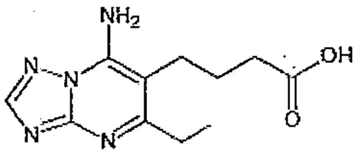
国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-2 を参照。

４．畜産物への推定残留量

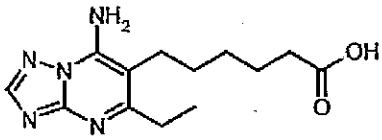
（１）分析の概要

① 分析対象の化合物

・ アメトクトラジン
・ 4-(7-アミノ-5-エチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)ブタン酸
(以下、代謝物Ｂという)
・ 6-(7-アミノ-5-エチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)ヘキサン酸　(以下、代謝物Ｇという)



代謝物B



代謝物G

② 分析法の概要

試料からメタノール・水(1:1)混液で抽出し、スチレンジビニルベンゼンスルホン酸共重合体 (Strata X-C) カラムを用いて精製した後、LC-MS/MSにより定量する。

定量限界　アメトクトラジン、代謝物B及び代謝物G：0.01 ppm

以下、代謝物B及び代謝物Gの残留量については、次の換算係数を用いてアメトクトラジンに換算した値を示す。

代謝物B：1.1
代謝物G：0.993

（2）動物飼養試験（家畜残留試験）

① 乳牛における残留試験

乳牛に対して、アメトクトラジンを2.5、7.5及び25ppm含有するカプセルを28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるアメトクトラジン含量を測定した。また、乳については、投与初日から28日後まで毎日搾乳したものを測定した。結果については表1を参照。

表1. 乳牛の組織中の最大残留量(ppm)

		ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ 2.5ppm投与群	ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ 7.5ppm投与群	ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ 25ppm投与群
筋肉	ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ+代謝物B+代謝物G	<0.031	<0.031	<0.031
脂肪	ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ+代謝物B+代謝物G	<0.031	<0.031	<0.031
肝臓	ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ+代謝物B+代謝物G	<0.031	0.036	0.096
腎臓	ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ+代謝物B+代謝物G	<0.031	<0.031	0.048
乳(平均)	ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ+代謝物B+代謝物G	<0.031	<0.031	<0.031

上記の結果に関連して、JMPRでは肉牛及び乳牛におけるMTDB[注)]はそれぞれ116.7ppm、96.15ppmと評価している。

これを受けてJMPRは、飼料添加濃度と比較して反芻動物におけるMTDBがより高いため推定残留量を求めることができないとし、本結果は残留基準を設定するには不十分であるとしている。

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）

② 産卵鶏における残留試験

産卵鶏における移行性試験は実施されていないが、別途代謝試験が実施されている。

異なる2種類の部位を^{14}Cで標識したアメトクトラジンを12ppm含有する飼料を10日間にわたり強制経口投与し、投与終了後23時間後の筋肉、脂肪、肝臓及び鶏卵に含まれる総放射性残留物を測定した。その結果、筋肉から0.026ppm、脂肪から0.008ppm、肝臓から0.11ppm、鶏卵から0.040ppmの残留放射性物質が検出された。このうち、筋肉において代謝物B及び代謝物Gがそれぞれ1.9%、1.1%、脂肪においてアメトクトラジン及び代謝物Bがそれぞれ11%、28%、肝臓において代謝物B及び代謝物Gがそれぞれ8.7%、1.3%、鶏卵においてアメトクトラジンが22%が同定された。以上の結果から、アメトクトラジン、代謝物B及び代謝物Gの残留量の和が下記のように算出された。

筋肉：（1.9%+1.1%）× 0.026 ppm ＝ 0.00078ppm
脂肪：（11%+28%）× 0.008ppm ＝ 0.0031ppm
肝臓：（8.7%+1.3%）× 0.11ppm ＝ 0.011ppm
卵　：22% × 0.040ppm ＝ 0.0088ppm

上記の結果に関連して、JMPR では産卵鶏における MTDB は 17.52ppm と評価している。

これを受けて JMPR は、家きんにおける MTDB が代謝試験での飼料添加濃度と同じ程度の大きさであるため、代謝試験から残留量を推定できるとしている。

（3）推定残留量

・産卵鶏について、MTDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量（最大値）を算出した。結果についてはアメトクトラジン、代謝物 B 及び代謝物 G の合計値で表した。表 2 を参照。

表 2. 畜産物の推定残留量；産卵鶏(ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	鶏卵
産卵鶏	0.0011	0.0045	0.016	0.013

5．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、食品安全委員会あて意見を求めたアメトクトラ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：273 mg/kg 体重/day
(動物種)　イヌ
(投与方法)　混餌
(試験の種類)　慢性毒性試験
(期間)　1年間
安全係数：100
ADI：2.7 mg/kg 体重/day

6．諸外国における状況

2013 年に JMPR における毒性評価が行われ ADI は設定の必要なしとされている。国際基準についてはきゅうり、ぶどう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、米国においてぶどう、ほうれんそう等に、カナダにおいてほうれんそう、すいか等に、EU においてぶどう、たまねぎ等に、オーストラリアにおいてぶどう、畜産物等に基準値が設定されている。

7．基準値案

（1）残留の規制対象

農産物にあってはアメトクトラジンのみとし、畜産物にあってはアメトクトラジン、代謝物 B 及び代謝物 G とする。

畜産物に係る国際基準は、アメトクトラジン、代謝物 B 及び代謝物 G を規制対象としている。畜産物に係る基準は国際基準を準用することから代謝物 B 及び代謝物 G も規制対象に含めることとした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質としてアメトクトラジン（親化合物のみ）を設定している。

（2）基準値案

別紙 2 のとおりである。

（3）暴露評価

個別の作物残留試験成績等がある食品については推定される平均的な量まで、それ以外の食品については基準値案の上限の量までアメトクトラジンが残留していると仮定し、国民栄養調査結果における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1 日当たり摂取する農薬の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

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行った。

	TMDI／ADI 注)
国民平均	3.5
幼小児（1～6歳）	5.6
妊婦	2.7
高齢者（65歳以上）	3.8

注）TMDI基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(別紙1－1)

アメトクトラジン 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) 注)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【アメトクトラジン/代謝物D/代謝物E】
ばれいしょ (塊茎)	2	18.9%フロアブル	500倍散布 200L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:<0.005/<0.005/<0.005 圃場B:<0.005/<0.005/<0.005
ミニトマト (果実)	2	18.9%フロアブル	500倍散布 A:300L/10a B:250L/10a	3回	1, 7, 14日	圃場A:2.52/<0.005/<0.005 圃場B:1.50/<0.005/<0.005
きゅうり (果実)	2	18.9%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:0.124/<0.005/<0.005 圃場B:0.644/<0.005/<0.005
たまねぎ (鱗茎)	2	18.9%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	3回	1, 7, 14日	圃場A:<0.005/<0.005/<0.005 圃場B:<0.005/<0.005/<0.005
ぶどう(小粒種) (果実)	2	18.9%フロアブル	1000倍散布 300L/10a	3回	7, 14, 21, 28日	圃場A:3.76/<0.005/<0.005(3回, 14日) 圃場B:17.4/<0.005/<0.005(3回, 21日)
ぶどう(大粒種) (果実)	2	18.9%フロアブル	1000倍散布 300L/10a	3回	7, 14, 21, 28日	圃場A:0.516/<0.005/<0.005 圃場B:5.77/<0.005/<0.005
ばれいしょ (塊茎)	2	27.0%フロアブル	250倍散布 25L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:<0.005/<0.005/<0.005 圃場B:<0.005/<0.005/<0.005

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」）

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

(別紙1－2)

アメトクトラジン 海外作物残留試験一覧表（米国/カナダ）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量（ppm）注1)【アメトクトラジン/代謝物D/代謝物E】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
葉たまねぎ (Green onion) (根を除く全体)	3	19.16%フロアブル	308-310g ai/ha・散布	3回	0,1,3,7,10日	圃場A:3.85/<0.01/<0.01
			297-301g ai/ha・散布			圃場B:4.35*/<0.01/<0.01(*3回,1日)
			310-312g ai/ha・散布			圃場C:11.13/<0.01/<0.01
きゅうり (果実)	8	19.16%フロアブル	290-300g ai/ha・散布	3回	0,1,3,7,10日	圃場A:0.09*/<0.01/<0.01(*3回,1日)
			290-300g ai/ha・散布		0,1,3,7,9日	圃場B:0.15*/<0.01/<0.01(*3回,1日)
			300g ai/ha・散布		0,1,3,7,10日	圃場C:0.12/<0.01/<0.01
			300-310g ai/ha・散布		0,3,7,10日	圃場D:0.08/<0.01/<0.01
			300g ai/ha・散布		0,1,3,7,10日	圃場E:0.17/<0.01/<0.01
			300g ai/ha・散布			圃場F:0.32/0.15*/<0.01(*3回,10日)
			300-310g ai/ha・散布			圃場G:0.09/0.01*/<0.01(*3回,3日)
			300g ai/ha・散布			圃場H:0.17*/<0.01/<0.01(*3回,1日)
カンタロープ (果実)	8	19.16%フロアブル	300g ai/ha・散布	3回	0,1,3,7,10日	圃場A:0.61*/<0.01/<0.01(*3回,1日)
			300g ai/ha・散布			圃場B:1.73/<0.01/<0.01
			300-310g ai/ha・散布			圃場C:0.50/<0.01/<0.01
			290-300g ai/ha・散布			圃場D:0.78*/<0.01/<0.01(*3回,3日)
			300-310g ai/ha・散布			圃場E:1.44/<0.01/<0.01
			310g ai/ha・散布			圃場F:0.20*/<0.01/<0.01(*3回,7日)
			300g ai/ha・散布			圃場G:1.01*/<0.01/<0.01(*3回,3日)
			300-310g ai/ha・散布			圃場H:0.72/<0.01/<0.01
かぼちゃ (果実)	10	19.16%フロアブル	300g ai/ha・散布	3回	0,1,3,7,10日	圃場A:0.46/<0.01/<0.01
			300g ai/ha・散布			圃場B:0.35*/<0.01/<0.01*(3回,3日)
			300g ai/ha・散布			圃場C:0.19/<0.01/<0.01
			290-300g ai/ha・散布			圃場D:0.14*/<0.01/<0.01(*3回,7日)
			300g ai/ha・散布			圃場E:0.18*/<0.01/<0.01(*3回,1日)
			280-310g ai/ha・散布			圃場F:0.28*/<0.01/<0.01(*3回,1日)
			300g ai/ha・散布			圃場G:1.35*/<0.01/<0.01(*3回,1日)
			300-310g ai/ha・散布			圃場H:1.29*/<0.01/<0.01(*3回,1日)
			300-310g ai/ha・散布			圃場I:1.16/<0.01/<0.01
			300g ai/ha・散布			圃場J:0.60*/<0.01/<0.01(*3回,10日)
非結球レタス (葉)	9	26.9%フロアブル	*298-301g ai/ha*・散布	3回	0,1,3,7,10日	圃場A:19.51*/0.11**/0.02** (*3回,0日、**3回,10日)(#)注2)
			297-300g ai/ha・散布			圃場B:9.09/<0.01/<0.01(3回,0日)(#)
			297-312g ai/ha・散布			圃場C:18.44/<0.01/<0.01(3回,0日)(#)
			297-300g ai/ha・散布			圃場D:4.06/<0.01/<0.01(3回,0日)(#)
			301-303g ai/ha・散布			圃場E:20.45*/<0.01**/0.01*** (*3回,3日、**3回,0日、***3回,7日)(#)
			301-302g ai/ha・散布			圃場F:5.56*/<0.01**/<0.01** (*3回,3日、**3回,0日)(#)
			296-306g ai/ha・散布			圃場G:5.61/<0.01/<0.01(3回,0日)(#)
			305-310g ai/ha・散布			圃場H:8.76/<0.01/<0.01(3回,0日)(#)
			304-310g ai/ha・散布			圃場I:11.74/<0.01/<0.01(3回,0日)(#)
結球レタス (結球)	8	26.9%フロアブル	*292-303g ai/ha*・散布	3回	0,1,3,7,10日	圃場A:3*/<0.01**/<0.01** (*3回,1日、**3回,0日)(#)
			297-303g ai/ha・散布			圃場B:4.94*/<0.01**/<0.01** (*3回,1日、**3回,0日)(#)
			300-302g ai/ha・散布			圃場C:2.8/<0.01/<0.01(3回,0日)(#)
			297-316g ai/ha・散布			圃場D:5.39/<0.01/<0.01(3回,0日)(#)
			301-302g ai/ha・散布			圃場E:6.63/<0.01/<0.01(3回,0日)(#)
			295-305g ai/ha・散布			圃場F:6.63/<0.01/<0.01(3回,0日)(#)
			299-306g ai/ha・散布			圃場G:4.58*/<0.01**/<0.01** (*3回,1日、**3回,0日)(#)
			297-301g ai/ha・散布			圃場H:3.62/<0.01/<0.01(3回,0日)(#)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1) 【アメトクトラジン/代謝物D/代謝物E】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
セロリ (茎葉)	9	26.9%フロアブル	*301-305g ai/ha・散布*	3回	0, 1, 3, 7, 10日	圃場A:5.78/<0.01/<0.01(3回, 1日)(#)
			298-303g ai/ha・散布			圃場B:7.15*/0.04**/<0.01* (*3回, 1日、**3回, 10日)(#)
			301-303g ai/ha・散布			圃場C:5.91/<0.01/<0.01(3回, 1日)(#)
			288-310g ai/ha・散布			圃場D:3.51/<0.01/<0.01(3回, 1日)(#)
			297-311g ai/ha・散布			圃場E:4.8/<0.01/<0.01(3回, 1日)(#)
			297-302g ai/ha・散布			圃場F:11.18/<0.01/<0.01(3回, 1日)(#)
			298-302g ai/ha・散布			圃場G:7.99/<0.01/<0.01(3回, 1日)(#)
			304-309g ai/ha・散布			圃場H:5.48/<0.01/<0.01(3回, 1日)(#)
			298-316g ai/ha・散布			圃場I:9.21/<0.01/<0.01(3回, 3日)(#)
ばれいしょ (塊茎)	21	19.16%フロアブル	301-303g ai/ha・散布	3回	4日	圃場A:0.05/<0.01/<0.01
			300-303g ai/ha・散布			圃場B:0.03/<0.01/<0.01
			305-311g ai/ha・散布			圃場C:<0.01/<0.01/<0.01
			288-304g ai/ha・散布			圃場D:<0.01/<0.01/<0.01
			291-313g ai/ha・散布			圃場E:<0.01/<0.01/<0.01
			299-300g ai/ha・散布			圃場F:<0.01/<0.01/<0.01
			296-301g ai/ha・散布			圃場G:0.03/<0.01/<0.01
			304-307g ai/ha・散布			圃場H:<0.01/<0.01/<0.01
			285-310g ai/ha・散布		4, 7, 10日	圃場I:<0.01/<0.01/<0.01
			295-302g ai/ha・散布		4日	圃場J:<0.01/<0.01/<0.01
			301-390g ai/ha・散布			圃場K:<0.01/<0.01/<0.01
			303-305g ai/ha・散布			圃場L:0.01<0.01/<0.01
			294-306g ai/ha・散布			圃場M:0.01/<0.01/<0.01
			295-311g ai/ha・散布			圃場N:0.01/<0.01/<0.01
			296-297g ai/ha・散布			圃場O:0.01/<0.01/<0.01
			300-311g ai/ha・散布			圃場P:<0.01/<0.01/<0.01
			297-304g ai/ha・散布			圃場Q:<0.01/<0.01/<0.01
			303-306g ai/ha・散布		4, 7, 10日	圃場R:<0.01/<0.01/<0.01
			294-310g ai/ha・散布		4日	圃場S:0.01/<0.01/<0.01
			303-313g ai/ha・散布			圃場T:<0.01/<0.01/<0.01
			296-303g ai/ha・散布	*4回*	4日	圃場U:0.03/<0.01/<0.01(#)

すべて茎葉全面散布

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」）

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

注2) (#)：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。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

農薬名　　アメトクトラジン　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　(別紙2)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
ばれいしょ	0.05		IT・申	0.05	0.05	アメリカ	【<0.01-0.05(n=21)(米国)】
さといも類(やつがしらを含む。)	0.05		IT		0.05	アメリカ	【米国ばれいしょ参照】
かんしょ	0.05		IT		0.05	アメリカ	【米国ばれいしょ参照】
やまいも(長いもをいう。)	0.05		IT		0.05	アメリカ	【米国ばれいしょ参照】
その他のいも類	0.05		IT		0.05	アメリカ	【米国ばれいしょ参照】
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	50			50			
かぶ類の葉	50			50			
クレソン	50		IT	50	40	アメリカ	
はくさい	50		IT	50	9	アメリカ	
キャベツ	9		IT	9	9	アメリカ	
芽キャベツ	9		IT	9	9	アメリカ	
ケール	50		IT	50	50	アメリカ	
こまつな	50		IT	50	50	アメリカ	
きょうな	50		IT	50	50	アメリカ	
チンゲンサイ	50		IT	50	50	アメリカ	
カリフラワー	9		IT	9	9	アメリカ	
ブロッコリー	9		IT	9	9	アメリカ	
その他のあぶらな科野菜	50		IT	50	50	アメリカ	
チコリ	50		IT	50	40	アメリカ	
エンダイブ	50		IT	50	40	アメリカ	
しゅんぎく	50		IT	50	40	アメリカ	
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	50		IT	50	40	アメリカ	
その他のきく科野菜	50		IT	50	40	アメリカ	
たまねぎ	2		IT・申	1.5	1.5	アメリカ	
ねぎ(リーキを含む。)	20		IT		20	アメリカ	【3.85-11.13(n=3)(葉たまねぎ)(米国)】
にんにく	2		IT	1.5	1.5	アメリカ	
にら	20		IT		20	アメリカ	【米国葉たまねぎ参照】
その他のゆり科野菜	20		IT	20	20	アメリカ	
パセリ	40		IT		40	アメリカ	【4.06(#)-20.45(#)(n=9)(レタス(葉)) 2.8(#)-6.63(#)(n=8)(レタス(結球))(米国)】
セロリ	40		IT	20	40	アメリカ	【3.51(#)-11.18(#)(n=9)(セロリ)(米国)】
その他のせり科野菜	40		IT		40	アメリカ	【米国レタス(葉), レタス(結球)セロリ参照】
トマト	5		申	1.5			2.52,1.5
ピーマン	2		IT	1.5	1.5	アメリカ	
なす	2		IT	1.5	1.5	アメリカ	
その他のなす科野菜	50		IT	50	1.5	アメリカ	
きゅうり(ガーキンを含む。)	3		IT・申	0.4	3	アメリカ	【0.08-0.32(n=8)(米国)】
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	3		IT	3	3	アメリカ	【0.14-1.35(n=10)(米国)】
しろうり	3		IT	3	3	アメリカ	【0.20-1.73(n=8)(カンタロープ)(米国)】
その他のうり科野菜	50		IT	50	3	アメリカ	
ほうれんそう	50		IT	50	50	アメリカ	
オクラ	2		IT	1.5	1.5	アメリカ	
しょうが	0.05		IT		0.05	アメリカ	【米国ばれいしょ参照】
しいたけ	2			1.5			
その他のきのこ類	2			1.5			
その他の野菜	50		IT	50	40	アメリカ	
ぶどう	25		申	6			3.76,17.4($)
その他の果実	2		IT	1.5	1.5	アメリカ	
ホップ	30		IT	30	10	アメリカ	

農薬名　　　　アメトクトラジン　　(別紙2)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
その他のスパイス(根又は根茎に限る。)	0.05		IT		0.05	アメリカ	【米国ばれいしょ参照】
その他のハーブ	40		IT	1.5	40	アメリカ	【米国レタス(葉), レタス(結球)セロリ参照】
鶏の筋肉	0.03			0.03			【推:0.0011】
その他の家きんの筋肉	0.03			0.03			【鶏の筋肉参照】
鶏の脂肪	0.03			0.03			【推:0.0045】
その他の家きんの脂肪	0.03			0.03			【鶏の脂肪参照】
鶏の肝臓	0.03			0.03			【推:0.016】
その他の家きんの肝臓	0.03			0.03			【鶏の肝臓参照】
鶏の腎臓	0.03			0.03			【鶏の肝臓参照】
その他の家きんの腎臓	0.03			0.03			【鶏の肝臓参照】
鶏の食用部分	0.03			0.03			【鶏の肝臓参照】
その他の家きんの食用部分	0.03			0.03			【鶏の肝臓参照】
鶏の卵	0.03			0.03			【推:0.013】
その他の家きんの卵	0.03			0.03			【鶏の卵参照】
とうがらし(乾燥させたもの)	15			15			
干しぶどう※	85			20			

本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
($)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。
「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。
※干しぶどうの基準値は、ぶどうの残留基準にCodexが用いた加工係数3.4を掛けた数値を基に設定した。

（別紙３）

アメトクトラジン推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	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
ばれいしょ	0.05	1.8	1.1	2.0	1.4
さといも類（やつがしらを含む。）	0.05	0.6	0.3	0.4	0.9
かんしょ	0.05	0.8	0.9	0.7	0.8
やまいも（長いもをいう。）	0.05	0.1	0.0	0.1	0.2
その他のいも類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	50	110.0	25.0	45.0	170.0
かぶ類の葉	50	25.0	5.0	15.0	55.0
クレソン	50	5.0	5.0	5.0	5.0
はくさい	50	1470.0	515.0	1095.0	1585.0
キャベツ	9	205.2	88.2	206.1	179.1
芽キャベツ	9	0.9	0.9	0.9	0.9
ケール	50	5.0	5.0	5.0	5.0
こまつな	50	215.0	100.0	80.0	295.0
きょうな	50	15.0	5.0	5.0	15.0
チンゲンサイ	50	70.0	15.0	50.0	95.0
カリフラワー	9	3.6	0.9	0.9	3.6
ブロッコリー	9	40.5	25.2	42.3	36.9
その他のあぶらな科野菜	50	105.0	15.0	10.0	155.0
チコリ	50	5.0	5.0	5.0	5.0
エンダイブ	50	5.0	5.0	5.0	5.0
しゅんぎく	50	125.0	30.0	95.0	185.0
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	50	305.0	125.0	320.0	210.0
その他のきく科野菜	50	20.0	5.0	25.0	35.0
たまねぎ	2	60.6	37.0	66.2	45.2
ねぎ（リーキを含む。）	20	226.0	90.0	164.0	270.0
にんにく	2	0.6	0.2	0.2	0.6
にら	20	32.0	14.0	14.0	32.0
その他のゆり科野菜	20	18.0	2.0	2.0	36.0
パセリ	40	4.0	4.0	4.0	4.0
セロリ	40	16.0	4.0	12.0	16.0
その他のせり科野菜	40	4.0	4.0	4.0	12.0
トマト	5	121.5	84.5	122.5	94.5
ピーマン	2	8.8	4.0	3.8	7.4
なす	2	8.0	1.8	6.6	11.4
その他のなす科野菜	50	10.0	5.0	5.0	15.0
きゅうり（ガーキンを含む。）	3	48.9	24.6	30.3	49.8
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	3	28.2	17.4	20.7	34.5
しろうり	3	0.9	0.3	0.3	2.4
その他のうり科野菜	50	25.0	5.0	115.0	35.0
ほうれんそう	50	935.0	505.0	870.0	1085.0
オクラ	2	0.6	0.4	0.4	0.6
しょうが	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
しいたけ	2	9.4	3.6	7.6	9.8
その他のきのこ類	2	19.6	8.0	15.4	19.8
その他の野菜	50	630.0	485.0	480.0	610.0
ぶどう	25	145.0	110.0	40.0	95.0
その他の果実	2	7.8	11.8	2.8	3.4
ホップ	30	3.0	3.0	3.0	3.0
その他のスパイス（根又は根茎に限る。）	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のハーブ	40	4.0	4.0	4.0	4.0
家禽の肉類	0.03	0.6	0.6	0.5	0.6
家禽の卵類	0.03	1.2	0.9	1.2	1.2
計		5102.3	2407.5	4008.9	5542.0
ADI比（%）		3.5	5.6	2.7	3.8

高齢者については畜産物の摂取量データがないため、妊婦については家きんの卵類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２３年	６月　２日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：ばれいしょ、トマト等）
平成２３年１０月	６日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定係る食品健康影響評価について要請
平成２４年	６月１４日	インポートトレランス設定の要請（ホップ、たまねぎ等）
平成２５年	１月　７日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２５年	７月１８日	薬事・食品衛生審議会への諮問
平成２５年	７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］

石井　里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東　真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤　清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋　美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山　敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本　了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井　俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内　明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成　浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

（○：部会長）

答申(案)

アメトクトラジン

食品名	残留基準値 ppm
ばれいしょ	0.05
さといも類(やつがしらを含む。)	0.05
かんしょ	0.05
やまいも(長いもをいう。)	0.05
その他のいも類注1)	0.05
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	50
かぶ類の葉	50
クレソン	50
はくさい	50
キャベツ	9
芽キャベツ	9
ケール	50
こまつな	50
きょうな	50
チンゲンサイ	50
カリフラワー	9
ブロッコリー	9
その他のあぶらな科野菜注2)	50
チコリ	50
エンダイブ	50
しゅんぎく	50
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	50
その他のきく科野菜注3)	50
たまねぎ	2
ねぎ(リーキを含む。)	20
にんにく	2
にら	20
その他のゆり科野菜注4)	20
パセリ	40
セロリ	40
その他のせり科野菜注5)	40
トマト	5
ピーマン	2
なす	2
その他のなす科野菜注6)	50
きゅうり(ガーキンを含む。)	3
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	3
しろうり	3
その他のうり科野菜注7)	50
ほうれんそう	50
オクラ	2
しょうが	0.05
しいたけ	2
その他のきのこ類注8)	2

※今回基準値を設定するアメトクトラジンとは、農産物にあってはアメトクトラジンのみとし、畜産物にあってはアメトクトラジン、代謝物B【4-(7-アミノ-5-エチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)ブタン酸】をアメトクトラジンに換算したもの及び代謝物G【6-(7-アミノ-5-エチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)ヘキサン酸 】をアメトクトラジンに換算したものの和をいう。

注1)「その他のいも類」とは、いも類のうち、ばれいしょ、さといも類、かんしょ、やまいも及びこんにゃくいも以外のものをいう。

注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)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

注4)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。

注5)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注6)「その他のなす科野菜」とは，なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

注7)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

注8)「その他のきのこ類」とは、きのこ類のうち、マッシュルーム及びしいたけ以外のものをいう。

アメトクトラジン

食品名	残留基準値 ppm
その他の野菜[注9)]	50
ぶどう	25
その他の果実[注10)]	2
ホップ	30
その他のスパイス(根又は根茎に限る。)[注11)]	0.05
その他のハーブ[注12)]	40
鶏の筋肉	0.03
その他の家きん[注13)]の筋肉	0.03
鶏の脂肪	0.03
その他の家きんの脂肪	0.03
鶏の肝臓	0.03
その他の家きんの肝臓	0.03
鶏の腎臓	0.03
その他の家きんの腎臓	0.03
鶏の食用部分	0.03
その他の家きんの食用部分[注14)]	0.03
鶏の卵	0.03
その他の家きんの卵	0.03
とうがらし(乾燥させたもの)	15
干しぶどう	85

注9)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注10)「その他の果実」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、キウィー、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

注11)「その他のスパイス(根又は根茎に限る。)」とは、アサフェチダ、ウコン、ガジュツ、ガランガル、カンゾウの根及び根茎をいう。

注12)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

注13)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

注14)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

府　食　第　１１　号
平成 25 年 1 月 7 日

厚生労働大臣
　田村　憲久　殿

食品安全委員会
　委員長　　熊谷　進

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 23 年 10 月 6 日付け厚生労働省発食安 1006 第 12 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたアメトクトラ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１のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添２のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

アメトクトラジンの一日摂取許容量を 2.7 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

アメトクトラジン

２０１３年１月

食品安全委員会

目 次

＜審議の経緯＞

2011年 6月 2日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：ばれいしょ、トマト等）
2011年 10月 6日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1006第12号）
2011年 10月 11日	関係書類の接受（参照1～56）
2011年 10月 13日	第403回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 2月 22日	第15回農薬専門調査会評価第三部会
2012年 6月 14日	インポートトレランス設定の要請（ホップ、たまねぎ等）
2012年 6月 18日	関係書類の接受（参照57）
2012年 8月 23日	追加資料受理（参照58、59）
2012年 9月 12日	第20回農薬専門調査会評価第三部会
2012年 10月 26日	第87回農薬専門調査会幹事会
2012年 11月 12日	第453回食品安全委員会（報告）
2012年 11月 13日	から12月12日まで 国民からの御意見・情報の募集
2012年 12月 12日	第89回農薬専門調査会幹事会
2012年 12月 19日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 1月 7日	第459回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012年6月30日まで）	（2012年7月1日から）
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常

*：2011年1月13日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012年3月31日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**

上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

*：2011 年 3 月 1 日まで
**：2011 年 3 月 1 日から
***：2011 年 6 月 23 日から

（2012 年 4 月 1 日から）

・幹事会

納屋聖人（座長）	三枝順三	松本清司
西川秋佳（座長代理）	永田　清	吉田　緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗　忍

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉　啓介	根岸友惠	本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野　敦	永田　清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野　哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	代田眞理子	森田　健
長野嘉介（座長代理）	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

<第 20 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

高木篤也

<第 87 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	林　真

要 約

ピリミジラミン系殺菌剤である「アメトクトラジン」（CAS No. 865318-97-4）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（トマト、ばれいしょ等）、作物残留、亜急性毒性（ラット、マウス等）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、アメトクトラジン投与による影響はイヌにおける体重（増加抑制）のみに認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、神経毒性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値がイヌを用いた１年間慢性毒性試験の 273 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 2.7 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

I．評価対象農薬の概要

1．用途

殺菌剤

2．有効成分の一般名

和名：アメトクトラジン

英名：ametoctradin（ISO 名）

3．化学名

IUPAC

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

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

CAS（No. 865318-97-4）

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

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

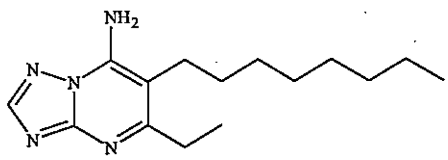
4．分子式

$C_{15}H_{25}N_5$

5．分子量

275.4

6．構造式



7．開発の経緯

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

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、アメトクトラジンの2及び7位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[amc-^{14}C]アメトクトラジン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はアメトクトラジンに換算した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1．動物体内運命試験

（1）吸収

① 血中濃度推移

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

血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

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

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

表1　血漿中薬物動態学的パラメータ

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

—：該当なし

② 吸収率

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

[1]組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

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

（2）分布

Wistarラット（一群雌雄各12匹）に[amc-^{14}C]アメトクトラジンを50 mg/kg体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は500 mg/kg体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、投与後1、2.5、8及び20時間に臓器及び組織中放射能濃度を測定して体内分布が検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表2に示されている。

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

尿及び糞中排泄試験[1.(4)①]の投与168時間後に行われた組織残留放射能測定では低用量投与群では肝臓、皮膚、カーカス、腸及び腸内容物で、高用量単回投与群では膵臓、肝臓、皮膚、カーカス及び腸で、反復投与群で血球、皮膚、カーカス及び腸で放射能が検出されたが、いずれも0.32%TAR未満であった。特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。（参照1、2、59）

表2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

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

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

a：投与 1 時間後
b：C_{max} の 1/8 になる時間、500 mg/kg 体重投与群雄では投与 22 時間後
c：1 匹に異常な高値が認められたため除外（動物番号 102）し、N=2 とした。

（３）代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (4)①]で採取された尿及び糞胆汁中排泄試験[1. (4)②]で採取された胆汁を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 3 に示されている。

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

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

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

表 3　尿、糞及び胆汁における主要代謝物（%TAR）

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

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

ND：検出されず、a：0-12 時間の尿試料は他の試験に使用された。

（4）排泄

① 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[amc-^{14}C]アメトクトラジンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は非標識体を高用量で 14 日間反復経口投与後に[amc-^{14}C]アメトクトラジンを高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

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

反復投与でも排泄パターンに違いは見られなかった。（参照 1、2、59）

表 4　投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

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

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[amc-^{14}C]アメトクトラジンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

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

表 5　投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

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

2．植物体内運命試験

（1）レタス

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

レタス葉中の残留放射能は表 6 に示されている。

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

表6　レタス葉中における残留放射能

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

（2）トマト

トマト（品種：Goldene Königin）に、[amc-^{14}C]アメトクトラジンを300 g ai/haの用量で苗移植47、54及び61日後にそれぞれ1回、計3回茎葉散布処理し、最終処理1日後に完熟果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

トマト果実及び葉における残留放射能濃度は表7に示されている。

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

表7　トマトの葉及び果実における残留放射能濃度

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

（3）ばれいしょ

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

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

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

と微量であった。

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

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

これらの代謝物は他の植物で検出されなかった。（参照1、6、59）

表8 ばれいしょにおける残留放射能濃度

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

表9 ばれいしょにおける主要残留代謝物

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

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

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

３．土壌中運命試験

（１）土壌中運命試験

① 好気的土壌運命試験

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

好気的土壌における分解物分布は表 10 に示されている。

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

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

表 10　好気的土壌における分解物分布（%TAR）

処理後日数（日）		0	1	3	6	10	30	90	181	360
溶媒抽出物	アメトクトラジン	96.1	56.2	20.9	13.2	7.8	3.9	1.7	1.1	0.8
	B	1.1	21.9	30.9	17.5	ND	ND	ND	ND	ND
	C	ND	6.8	13.0	12.7	11.4	ND	ND	ND	ND
	D	0.1	5.7	17.9	34.2	57.0	48.8	25.0	11.9	1.8
	E	ND	ND	ND	1.5	6.2	21.5	22.5	22.3	13.4
	未同定	0.5	4.4	3.0	3.5	1.7	ND	2.2	1.5	1.4
$^{14}CO_2$		NA	0.0	0.2	0.4	0.7	3.3	14.2	29.4	42.1
土壌残渣		2.3	7.0	11.2	13.0	14.3	21.0	28.4	29.1	28.5
合計		100	102	97.1	95.9	99.1	98.5	93.9	95.4	88.2

NA：未分析、ND：検出せず

② 好気的土壌運命試験

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

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

好気的土壌における分解物分布は表 11 に示されている。

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

アメトクトラジンの主要分解経路は *n*-オクチル側鎖の酸化的解裂であり、カルボン酸 B、C、D 及び E が生成した。この他、試験①では同定されていない 2 種類の分解物（P 及び Q）を同定した。生成した分解物はさらに分解し、無機化されて CO_2 が生成するか、又は結合残留成分中に組み込まれた。（参照 1、8、59）

表 11　好気的土壌における分解物分布（%TAR）

経過日数（日）			0	1	3	6	10	30	93	120
砂壌土	抽出物	アメトクトラジン	99.7	65.3	24.2	14.5	11.5	2.1	0.6	0.7
		B	ND	16.9	26.0	7.8	2.6	ND	ND	0.2
		C	ND	5.1	11.0	9.1	5.2	1.5	ND	0.3
		D	ND	5.8	20.5	39.0	39.4	34.9	7.5	4.3
		E	ND	ND	2.8	7.7	14.1	34.9	50.7	54.9
		P	ND	1.6	1.2	1.0	2.2	ND	0.5	ND
		Q	ND	ND	2.4	3.8	4.4	1.4	ND	ND
		未同定	ND	3.6	1.4	3.4	5.5	0.5	1.4	0.9
	$^{14}CO_2$		NA	0.0	0.1	0.2	0.3	1.1	3.7	5.1
	抽出残渣		0.3	2.9	8.3	13.1	16.8	28.6	34.6	36.5
	総残留放射能		100	101	97.8	99.5	102	105	99.0	103
壌質砂土①	抽出物	アメトクトラジン	99.7	86.5	51.8	24.6	14.6	5.4	3.1	3.4
		B	ND	11.4	37.3	52.0	53.9	9.4	0.3	ND
		C	ND	ND	2.3	3.6	2.4	ND	ND	ND
		D	ND	ND	4.0	8.5	13.4	50.9	34.8	27.6
		E	ND	ND	ND	0.9	2.9	10.7	22.2	30.3
		P	ND	0.8	1.6	1.2	ND	ND	0.6	0.6
		Q	ND	ND	ND	1.3	ND	2.4	ND	0.9
		未同定	ND	2.6	2.6	ND	1.8	1.1	1.3	1.9
	$^{14}CO_2$		NA	0.0	0.1	0.1	0.2	0.9	3.6	4.6
	抽出残渣		0.3	1.8	5.7	10.7	14.1	23.0	29.8	29.9
	総残留放射能		100	103	105	103	103	104	95.7	99.2

壌質砂土②	抽出物	アメトクトラジン	99.7	71.0	28.0	16.4	9.5	2.3	2.2	0.9
		B	ND	17.2	36.0	28.7	16.4	1.5	ND	0.6
		C	ND	1.2	3.6	4.3	5.5	3.3	ND	0.4
		D	ND	3.4	13.2	21.0	34.4	37.0	19.0	12.8
		E	ND	ND	ND	2.6	2.6	9.9	26.8	30.1
		P	ND	1.5	2.6	3.6	4.4	3.0	1.6	1.7
		Q	ND	ND	1.2	3.2	1.9	4.0	ND	1.0
		未同定	ND	2.7	3.5	3.7	4.2	6.1	3.9	5.5
	$^{14}CO_2$		NA	0.1	0.2	0.3	0.5	1.7	5.3	6.9
	抽出残渣		0.3	3.9	10.3	17.1	21.4	27.4	44.4	38.8
	総残留放射能		100	101	98.4	101	101	96.2	103	98.7

NA：適用なし、ND：検出せず

（2）土壌吸着試験

アメトクトラジンを用いて、7種類の海外土壌［壌質砂土①、壌質砂土②、壌質砂土③及び壌土①（いずれもドイツ）、壌土②（米国）、砂壌土①（ドイツ）並びに砂壌土②（米国）］及び1種類の国内土壌［シルト質壌土（北海道）］における土壌吸着試験が実施された。

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

4．水中運命試験

（1）加水分解試験

pH4 及び 5（クエン酸緩衝液）、pH7（リン酸緩衝液）及び pH9（ホウ酸緩衝液）の各種滅菌緩衝液に[amc-^{14}C]アメトクトラジンを 0.08 mg/L となるように添加し、49.9±0.1℃密封条件下、暗所で 7 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

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

（2）水中光分解試験（緩衝液）

pH7（リン酸緩衝液）の滅菌緩衝液に[amc-^{14}C]アメトクトラジンを 0.025 mg/L となるように添加し、22±1℃で 15 日間キセノンランプ（光強度：29.2～30.2 W/m^2、波長：290 nm 以下をカット）を照射して水中光分解試験が実施された。

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

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

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

（３）水中光分解試験（自然水）

滅菌自然水（ドイツ湖沼水、pH8.18）に[amc-^{14}C]アメトクトラジンを0.025 mg/Lとなるように添加し、22±1℃で15日間キセノンランプ（光強度：29.9～30.7 W/m^2、波長：290 nm以下をカット）を照射して水中光分解試験が実施された。

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

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

５．土壌残留試験

火山灰軽埴土（茨城）及び沖積砂壌土（山梨）を用いて、アメトクトラジン及び分解物B、C、D及びEを分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場）が実施された。推定半減期は表12に示されている。（参照1、13、59）

表12　土壌残留試験成績

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

SC：フロアブル剤

６．作物残留試験

（１）作物残留試験

国内において、ばれいしょ、ミニトマト、きゅうり、たまねぎ及びぶどうを用い、アメトクトラジン、代謝物D、E及び原体混在物Rを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙3に示されている。アメトクトラジンの最大残留値は、最終散布

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

海外において、たかな、非結球レタス、ほうれんそう等を用いてアメトクトラジン、代謝物 D 及び E を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

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

（2）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いてアメトクトラジン（親化合物のみ）を暴露評価対象化合物として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量が表 13 に示されている（別紙 5 参照）。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法から、アメトクトラジンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された全ての作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。（参照 54～56）

表 13　食品中より摂取されるアメトクトラジンの推定摂取量

	国民平均 （体重：53.3 kg）	小児（1～6 歳） （体重：15.8 kg）	妊婦 （体重：55.6 kg）	高齢者（65 歳以上） （体重：54.2 kg）
推定摂取量 （μg/人/日）	177	127	98.5	128

7．一般薬理試験

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

結果は表 14 に示されている。（参照 1、15、59）

表 14　一般薬理試験

試験項目		動物種	動物数 (匹/群)	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 [FOB] 呼吸作用	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
	一般状態 [Irwin 法]	ICR マウス	雌雄 3	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
	自発運動 量測定	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
	電撃痙攣	ICR マウス	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
腎機能	尿量・電解 質・浸透圧	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
循環器系	血圧・心拍 数（無麻 酔）	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし

注）溶媒：1% CMC 水溶液
—：最小作用量は設定できなかった。

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

アメトクトラジン原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。（参照 1、16～18、59）

表 15　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口 [a]	Wistar ラット 雌 6 匹		>2,000	症状及び死亡例なし
経皮 [a]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
		LC_{50}（mg/L）		
吸入 [b]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5.5	>5.5	呼吸数の増加、うずくまり姿勢、立毛、汚物又は被験物質による被毛の汚れ 死亡例なし

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

（2）急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 1、19、59）

9．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

１０．亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,500、5,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		1,500	5,000	15,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	106	358	1,080
	雌	123	416	1,240

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

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 17　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

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

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、3,000、10,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

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

（4）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

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

表 19　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

本試験において検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は本試

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

験の最高用量である15,000 ppm（雄：921 mg/kg 体重/日、雌：1,080 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照1、26、59）

（５）90日間亜急性毒性試験（代謝物D、ラット）

Wistarラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（代謝物D：0、1,500、5,000及び15,000 ppm：平均検体摂取量は表20参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表20　90日間亜急性毒性試験（代謝物D、ラット）の平均検体摂取量

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

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

（６）90日間亜急性毒性試験（代謝物E、ラット）

Wistarラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（代謝物E：0、1,500、5,000及び15,000 ppm：平均検体摂取量は表21参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表21　90日間亜急性毒性試験（代謝物E、ラット）の平均検体摂取量

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

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

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各5匹）を用いた混餌（原体：0、3,000、10,000及び30,000 ppm：平均検体摂取量は表22参照）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表 22　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

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

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

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

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

表 23　2 年間慢性毒性/発がん性試験併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 15,000 ppm（雄：871 mg/kg 体重/日、雌：979 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 1、30、59）

（３）18 か月間発がん性試験（マウス）

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

---

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

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

表 24　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

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

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

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

表 25　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

性別		雄			雌		
投与群（mg/kg 体重/日）		100	300	1,000	100	300	1,000
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	P 世代	94.4	283	944	95.5	285	951
	F_1 世代	93.6	280	939	96.8	291	965

300 mg/kg 体重/日投与群の F_1 雄の 1 例で咽喉に腫瘤が認められたため、試験 9 週目に切迫と殺された。

いずれの投与群においても、検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日（P 雄：944 mg/kg 体重/日、P 雌：951 mg/kg 体重/日、F_1 雄：939 mg/kg 体重/日、F_1 雌：965 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 1、32、59）

（２）発生毒性試験（ラット）

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

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

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

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

（３）発生毒性試験（ウサギ）

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

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

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

１３．遺伝毒性試験

アメトクトラジン原体の、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来（CHO-K1）細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター（V79）細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* UDS 試験、ラットの骨髄細胞を用いた染色体異常試験及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 26 に示されている。

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

表 26　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Escherichia coli* （WP2 *uvrA* 株） *Salmonella typhimurium* （TA1535、TA100、TA1537 及び TA98 株）	20~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ （+/-S 9） （標準プレート法及びプレインキュベーション法）	陰性

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

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

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

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

表 27　遺伝毒性試験概要（原体混在物及び代謝物）

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

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

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター（V79）細胞	525~2,100 μg / mL (+/-S 9)	陰性

１４．その他の試験

（１）マウスを用いた４週間混餌投与免疫毒性試験

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

表 28　4 週間混餌投与免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

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

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

Ⅲ. 食品健康影響評価

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

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

植物体内運命試験の結果、いずれの植物においても残留放射能の主要成分は未変化のアメトクトラジンであった。ばれいしょ（成熟塊茎）における主要代謝物は D（39.5%TRR）及び E（27.3%TRR）であったが、残留放射能濃度は 0.041 mg/kg 以下であった。

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

各種毒性試験結果から、アメトクトラジン投与による影響は、イヌにおける体重（増加抑制）のみに認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、神経毒性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験において 10%TRR 以上認められた代謝物 D 及び E については、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験において検体投与の影響が認められず、遺伝毒性試験の結果は陰性であった。以上より、農産物中の暴露評価対象物質をアメトクトラジン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 29 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 273 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 2.7 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	2.7 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌

(無毒性量)	273 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 29　各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、1,500、5,000、15,000 ppm	雄：1,080 雌：1,240	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見なし
		雄：0、106、358、1,080 雌：0、123、416、1,240			
	90 日間 亜急性神 経毒性試 験	0、1,500、5,000、15,000 ppm	雄：921 雌：1,080	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見なし (神経毒性は認められない)
		雄：0、89.4、300、921 雌：0、105、350、1,080			
	2 年間慢 性毒性/ 発がん性 併合試験	0、150、1,500、15,000* ppm	雄：871 雌：979	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)
		雄：0、6.9、69.9、871 雌：0、9.6、95.0、979			
	2 世代 繁殖試験	0、100、300、1,000	親動物及び児動物 P 雄：944 P 雌：951 F_1 雄：939 F_1 雌：965	親動物及び児動物 P 雄：— P 雌：— F_1 雄：— F_1 雌：—	親動物及び児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
		P 雄：0、94.4、283、944 P 雌：0、95.5、285、951 F_1 雄：0、93.6、280、939 F_1 雌：0、96.8、291、965			
	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：— 胎児：—	母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、500、2,000、6,000 ppm	雄：1,120 雌：2,090	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見なし
		雄：0、101、370、1,120 雌：0、168、597、2,090			

	18か月間発がん性試験	0、60、600、6,000 ppm	雄：1,100 雌：1, 540	雄：— 雌：—	雌雄:毒性所見なし (発がん性は認められない)
		雄:0、10.6、104、1,100 雌:0、15.2、154、1, 540			
ウサギ	発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：— 胎児：—	母動物:毒性所見なし 胎児:毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、3,000、10,000、30,000 ppm	雄：912 雌：1,010	雄：— 雌：—	雌雄:毒性所見なし
		雄：0、93、299、912 雌:0、100、330、1,010			
	1年間慢性毒性試験	0、3,000、10,000、30,000 ppm	雄：273 雌：305	雄：848 雌：936	雌雄:体重増加抑制
		雄：0、84、273、848 雌：0、85、305、936			

—：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。
備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。
＊：雄の高用量群については検体摂取量が 1,000 mg/kg 体重/日となるよう、試験 308~335 日は 20,000 ppm、試験 336 日以降は 22,500 ppm に投与量が段階的に引き上げられた。

<別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称>

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

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
AUC	薬物血中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
HPLC	高速液体クロマトグラフ
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
PHI	最終使用から収穫までの日数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

＜別紙３：作物残留試験成績（国内）＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	分析結果 (ppm) 公的分析機関 アメトクトラジン 最高値	平均値	代謝物[D] 最高値	平均値	代謝物[E] 最高値	平均値	社内分析機関 アメトクトラジン 最高値	平均値	代謝物[D] 最高値	平均値	代謝物[E] 最高値	平均値	原体混在物[R] 最高値	平均値
ばれいしょ (露地) (塊茎) 平成 20 年度	1	755^{SC}	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	—	—
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	—	—
	1			1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
ばれいしょ (露地) (塊茎) 平成 21 年度	2	265^{SC} ＋ジメトモルフ 198^{SC}	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
ミニトマト (施設) (果実) 平成 20 年度	1	1,130^{SC}	3	1	2.15	2.15	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2.58	2.52	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				7	2.18	2.17	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	1.87	1.84	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	—	—
				14	1.77	1.76	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2.10	2.08	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	—	—
	1	945^{SC}		1	1.40	1.39	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	1.53	1.50	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				7	1.06	1.06	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	1.38	1.34	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				14	1.21	1.19	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	1.44	1.40	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
きゅうり (施設) (果実) 平成 20 年度	1	377^{SC}	3	1	0.125	0.124	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.111	0.109	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				3	0.032	0.032	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.048	0.046	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	—	—
				7	0.008	0.008	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.020	0.020	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	—	—
	1			1	0.487	0.482	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.675	0.644	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				3	0.493	0.492	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.483	0.472	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				7	0.204	0.204	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.161	0.154	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		

たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成20年度	1	377SC	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
	1			1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	—	—
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	—	—
ぶどう (小粒種) (施設・無袋) (果実) 平成20年度	1	567SC	3	7	3.15	3.15	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2.85	2.82	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				14	3.78	3.76	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2.35	2.33	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				21	3.26	3.24	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	3.46	3.45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				28	2.75	2.75	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	1.82	1.75	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
	1			7	8.41	8.33	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	6.55	6.35	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				14	9.14	9.04	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	4.37	4.30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	—	—
				21	17.8	17.4	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	14.4	14.3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	—	—
				28	14.3	14.2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	12.1	12.0	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
ぶどう (大粒種) (施設・無袋) (果実) 平成20年度	1	567SC	3	7	0.520	0.516	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.233	0.210	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				14	0.425	0.424	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.237	0.230	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				21	0.478	0.474	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.310	0.284	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				28	0.443	0.436	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.277	0.246	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
	1			7	2.59	2.58	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	5.87	5.77	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				14	2.88	2.87	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	3.03	3.00	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				21	3.72	3.66	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	3.26	3.13	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				28	1.92	1.86	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2.71	2.69	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		

注）・試験にはSC：フロアブル剤、MC：マイクロカプセル剤、WP：水和剤を用いた。
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
・農薬の使用回数及び使用時期（PHI）が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、回数又はPHIにaを付した。

＜別紙４：作物残留試験成績（海外）＞

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ	代謝物 D	代謝物 E	合計
ブロッコリー(花蕾)	1	3	922SC	0	1.68	<0.01	<0.01	1.70
					1.97	<0.01	<0.01	1.99
				1	2.04	<0.01	<0.01	2.06
					2.77	<0.01	<0.01	2.79
				3	2.06	<0.01	<0.01	2.08
					1.27	<0.01	<0.01	1.29
				7	1.14	<0.01	<0.01	1.16
					1.16	<0.01	<0.01	1.18
				10	0.19	<0.01	<0.01	0.21
					0.05	<0.01	<0.01	0.07
	1	3	891SC	0	1.34	<0.01	<0.01	1.36
					1.30	<0.01	<0.01	1.32
				1	1.13	<0.01	<0.01	1.15
					1.09	<0.01	<0.01	1.11
				3	0.69	<0.01	<0.01	0.71
					0.96	<0.01	<0.01	0.98
				7	0.57	<0.01	<0.01	0.59
					0.40	<0.01	<0.01	0.42
				10	0.12	<0.01	<0.01	0.14
					0.19	<0.01	<0.01	0.21
	1	3	962SC	0	1.79	<0.01	<0.01	1.81
					1.57	<0.01	<0.01	1.59
				1	1.45	<0.01	<0.01	1.47
					1.65	<0.01	<0.01	1.67
				3	1.04	<0.01	<0.01	1.06
					1.16	<0.01	<0.01	1.18
				7	1.15	<0.01	<0.01	1.17
					0.92	<0.01	<0.01	0.94
				10	0.56	<0.01	<0.01	0.58
					0.72	<0.01	<0.01	0.74
	1	3	928SC	0	2.52	<0.01	<0.01	2.54
					2.54	<0.01	<0.01	2.56
				1	2.39	<0.01	<0.01	2.41
					1.91	<0.01	<0.01	1.93
				3	1.35	<0.01	<0.01	1.37
					1.61	<0.01	<0.01	1.63
				7	1.38	<0.01	<0.01	1.40
					1.55	<0.01	<0.01	1.57
				10	0.55	<0.01	<0.01	0.57
					0.88	<0.01	<0.01	0.90
	1	3	892SC	0	3.16	<0.01	<0.01	3.18
					2.89	<0.01	<0.01	2.91
				1	3.58	<0.01	<0.01	3.60
					2.90	<0.01	<0.01	2.92
				3	2.47	<0.01	<0.01	2.49
					2.39	<0.01	<0.01	2.41

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					アメトクトラジン	代謝物 D	代謝物 E	合計
				7	2.20	<0.01	<0.01	2.22
					2.51	<0.01	<0.01	2.53
				10	2.13	<0.01	<0.01	2.15
					2.13	<0.01	<0.01	2.15
	1	3	897SC	0	1.42	<0.01	<0.01	1.44
					1.00	<0.01	<0.01	1.02
				1	0.85	<0.01	<0.01	0.87
					0.61	<0.01	<0.01	0.63
				3	0.81	<0.01	<0.01	0.83
					0.83	<0.01	<0.01	0.85
				7	0.62	<0.01	<0.01	0.64
					0.77	<0.01	<0.01	0.79
				10	0.34	<0.01	<0.01	0.36
					0.57	<0.01	<0.01	0.59
	1	3	916SC	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
				1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
				10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	910SC	0	2.59	<0.01	<0.01	2.61
					3.22	<0.01	<0.01	3.24
				1	2.22	<0.01	<0.01	2.24
					2.05	<0.01	<0.01	2.07
				3	1.71	<0.01	<0.01	1.73
					2.03	<0.01	<0.01	2.05
				7	1.67	<0.01	<0.01	1.69
					1.34	<0.01	<0.01	1.36
				10	1.82	<0.01	<0.01	1.84
					0.76	<0.01	<0.01	0.78
	1	3	905SC	0	1.63	<0.01	<0.01	1.65
					1.64	<0.01	<0.01	1.66
	1	3	905SC	1	1.27	<0.01	<0.01	1.29
					1.17	<0.01	<0.01	1.19
				3	0.51	<0.01	<0.01	0.53
					0.76	<0.01	<0.01	0.78
				7	0.46	<0.01	<0.01	0.48
					0.58	<0.01	<0.01	0.60
				10	0.12	<0.01	<0.01	0.14
					0.37	<0.01	<0.01	0.39
	1	3	893SC	0	1.36	<0.01	<0.01	1.38
					1.01	<0.01	<0.01	1.03
				1	0.91	<0.01	<0.01	0.93
					0.68	<0.01	<0.01	0.70

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ	代謝物 D	代謝物 E	合計
				3	0.68	<0.01	<0.01	0.70
					0.72	<0.01	<0.01	0.74
				7	0.54	<0.01	<0.01	0.56
					0.38	<0.01	<0.01	0.40
				10	0.28	<0.01	<0.01	0.30
					0.29	<0.01	<0.01	0.31
キャベツ(外葉あり結球)	1	3	907SC	0	1.48	<0.01	<0.01	1.50
					1.63	<0.01	<0.01	1.65
				1	1.73	<0.01	<0.01	1.75
					1.57	<0.01	<0.01	1.59
				3	0.96	<0.01	<0.01	0.98
					1.12	<0.01	<0.01	1.14
				7	1.14	<0.01	<0.01	1.16
					0.69	<0.01	<0.01	0.71
				10	0.70	<0.01	<0.01	0.72
					0.58	<0.01	<0.01	0.60
キャベツ(外葉なし結球)				0	0.18	<0.01	<0.01	0.20
					0.07	<0.01	<0.01	0.09
				1	0.05	<0.01	<0.01	0.07
					0.07	<0.01	<0.01	0.09
				3	0.03	<0.01	<0.01	0.05
					0.02	<0.01	<0.01	0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					0.05	<0.01	<0.01	0.07
				10	0.01	<0.01	<0.01	0.03
					0.01	<0.01	<0.01	0.03
キャベツ(外葉あり結球)	1	3	901SC	0	3.45	<0.01	<0.01	3.47
					2.77	<0.01	<0.01	2.79
				1	2.77	<0.01	<0.01	2.79
					2.63	<0.01	<0.01	2.65
				3	2.79	<0.01	<0.01	2.81
					3.32	<0.01	<0.01	3.34
				7	2.27	<0.01	<0.01	2.29
					1.61	<0.01	<0.01	1.63
				10	1.89	<0.01	<0.01	1.91
					1.41	<0.01	<0.01	1.43
キャベツ(外葉なし結球)				0	0.45	<0.01	<0.01	0.47
					0.25	<0.01	<0.01	0.27
				1	0.49	<0.01	<0.01	0.51
					0.31	<0.01	<0.01	0.33
				3	1.13	<0.01	<0.01	1.15
					1.15	<0.01	<0.01	1.17
				7	0.16	<0.01	<0.01	0.18
					0.16	<0.01	<0.01	0.18
				10	0.13	<0.01	<0.01	0.15
					0.19	<0.01	<0.01	0.21
キャベツ(外葉あ	1	3	889SC	0	2.02	<0.01	<0.01	2.04
					2.37	<0.01	<0.01	2.39
				1	3.30	<0.01	<0.01	3.32

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ	代謝物 D	代謝物 E	合計
り結球)					3.27	<0.01	<0.01	3.29
				3	1.79	<0.01	<0.01	1.81
					1.52	<0.01	<0.01	1.54
				7	1.49	<0.01	<0.01	1.51
					1.45	<0.01	<0.01	1.47
				10	1.44	<0.01	<0.01	1.46
					2.11	<0.01	<0.01	2.13
キャベツ(外葉なし結球)				0	0.05	<0.01	<0.01	0.07
					0.04	<0.01	<0.01	0.06
				1	0.07	<0.01	<0.01	0.09
					0.03	<0.01	<0.01	0.05
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
				7	0.02	<0.01	<0.01	0.04
					0.01	<0.01	<0.01	0.03
				10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					0.04	<0.01	<0.01	0.06
キャベツ(外葉あり結球)	1	3	895SC	0	0.27	<0.01	<0.01	0.29
					0.25	<0.01	<0.01	0.27
				1	0.30	<0.01	<0.01	0.32
					0.24	<0.01	<0.01	0.26
				3	0.35	<0.01	<0.01	0.37
					0.35	<0.01	<0.01	0.37
				7	0.15	<0.01	<0.01	0.17
					0.21	<0.01	<0.01	0.23
				10	0.14	<0.01	<0.01	0.16
					0.18	<0.01	<0.01	0.20
キャベツ(外葉なし結球)				0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
				1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
				3	0.02	<0.01	<0.01	0.04
					0.04	<0.01	<0.01	0.06
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
				10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
キャベツ(外葉あり結球)	1	3	901SC	0	3.10	<0.01	<0.01	3.12
					2.82	<0.01	<0.01	2.84
				1	3.06	<0.01	<0.01	3.08
					3.26	<0.01	<0.01	3.28
				3	2.14	<0.01	<0.01	2.16
					2.51	<0.01	<0.01	2.53
				7	2.22	<0.01	<0.01	2.24
					1.97	<0.01	<0.01	1.99
				10	0.92	<0.01	<0.01	0.94
					1.23	<0.01	<0.01	1.25
キャベツ				0	0.70	<0.01	<0.01	0.72
					0.44	<0.01	<0.01	0.46

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ	代謝物 D	代謝物 E	合計
(外葉なし結球)				1	0.32	<0.01	<0.01	0.34
					0.23	<0.01	<0.01	0.25
				3	0.11	<0.01	<0.01	0.13
					0.13	<0.01	<0.01	0.15
				7	0.09	<0.01	<0.01	0.11
					0.08	<0.01	<0.01	0.10
				10	0.04	<0.01	<0.01	0.06
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
キャベツ(外葉あり結球)	1	3	891^{SC}	0	1.17	<0.01	<0.01	1.19
					1.89	<0.01	<0.01	1.91
				1	1.97	<0.01	<0.01	1.99
					2.49	<0.01	<0.01	2.51
				3	0.33	<0.01	<0.01	0.35
					0.41	<0.01	<0.01	0.43
				7	1.56	<0.01	<0.01	1.58
					1.16	<0.01	<0.01	1.18
				10	1.17	<0.01	<0.01	1.19
					0.90	<0.01	<0.01	0.92
キャベツ(外葉なし結球)				0	0.11	<0.01	<0.01	0.13
					0.09	<0.01	<0.01	0.11
				1	0.07	<0.01	<0.01	0.09
					0.09	<0.01	<0.01	0.11
				3	0.05	<0.01	<0.01	0.07
					0.02	<0.01	<0.01	0.04
				7	0.08	<0.01	<0.01	0.10
					0.05	<0.01	<0.01	0.07
				10	0.04	<0.01	<0.01	0.06
					0.03	<0.01	<0.01	0.05
キャベツ(外葉あり結球)	1	3	900^{SC}	0	0.96	<0.01	<0.01	0.98
					0.71	<0.01	<0.01	0.73
				1	1.54	<0.01	<0.01	1.56
					1.97	<0.01	<0.01	1.99
				3	1.18	<0.01	<0.01	1.20
					1.59	<0.01	<0.01	1.61
				7	0.74	<0.01	<0.01	0.76
					0.83	<0.01	<0.01	0.85
				10	1.87	<0.01	<0.01	1.89
					0.90	<0.01	<0.01	0.92
キャベツ(外葉なし結球)				0	0.09	<0.01	<0.01	0.11
					0.09	<0.01	<0.01	0.11
				1	0.11	<0.01	<0.01	0.13
					0.13	<0.01	<0.01	0.15
				3	0.14	<0.01	<0.01	0.16
					0.09	<0.01	<0.01	0.11
				7	0.04	<0.01	<0.01	0.06
					0.06	<0.01	<0.01	0.08
				10	0.06	<0.01	<0.01	0.08
					0.10	<0.01	<0.01	0.12

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ	代謝物 D	代謝物 E	合計
キャベツ(外葉あり結球)	1	3	903^{SC}	0	5.31	<0.01	<0.01	5.33
					7.07	<0.01	<0.01	7.09
				1	7.21	<0.01	<0.01	7.23
					7.75	<0.01	<0.01	7.77
				3	4.88	<0.01	<0.01	4.90
					6.75	<0.01	<0.01	6.77
				7	5.01	<0.01	<0.01	5.03
					3.06	<0.01	<0.01	3.08
キャベツ(外葉あり結球)				10	4.57	<0.01	<0.01	4.59
					4.20	<0.01	<0.01	4.22
キャベツ(外葉なし結球)	1	3	903^{SC}	0	0.80	<0.01	<0.01	0.82
					0.54	<0.01	<0.01	0.56
				1	1.09	<0.01	<0.01	1.11
					0.91	<0.01	<0.01	0.93
				3	0.59	<0.01	<0.01	0.61
					0.35	<0.01	<0.01	0.37
				7	0.62	<0.01	<0.01	0.64
					0.56	<0.01	<0.01	0.58
				10	0.25	<0.01	<0.01	0.27
					0.27	<0.01	<0.01	0.29
キャベツ(外葉あり結球)	1	3	926^{SC}	0	1.10	<0.01	<0.01	1.12
					0.91	<0.01	<0.01	0.93
				1	1.24	<0.01	<0.01	1.26
					0.90	<0.01	<0.01	0.92
				3	0.69	<0.01	<0.01	0.71
					0.56	<0.01	<0.01	0.58
				7	1.16	<0.01	<0.01	1.18
					0.62	<0.01	<0.01	0.64
				10	0.51	<0.01	<0.01	0.53
					0.56	<0.01	<0.01	0.58
キャベツ(外葉なし結球)				0	0.09	<0.01	<0.01	0.11
					0.12	<0.01	<0.01	0.14
				1	0.07	<0.01	<0.01	0.09
					0.11	<0.01	<0.01	0.13
				3	0.03	<0.01	<0.01	0.05
					0.03	<0.01	<0.01	0.05
				7	0.02	<0.01	<0.01	0.04
					0.05	<0.01	<0.01	0.07
				10	0.04	<0.01	<0.01	0.06
					0.08	<0.01	<0.01	0.10
キャベツ(外葉あり結球)	1	3	902^{SC}	0	1.60	<0.01	<0.01	1.62
					1.16	<0.01	<0.01	1.18
				1	0.63	<0.01	<0.01	0.65
					0.85	<0.01	<0.01	0.87
				3	0.98	<0.01	<0.01	1.00
					0.86	<0.01	<0.01	0.88
				7	0.44	<0.01	<0.01	0.46

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					アメトクトラジン	代謝物 D	代謝物 E	合計
					0.50	<0.01	<0.01	0.52
				10	0.35	<0.01	<0.01	0.37
					0.42	<0.01	<0.01	0.44
キャベツ(外葉なし結球)				0	0.09	<0.01	<0.01	0.11
					0.10	<0.01	<0.01	0.12
				1	0.10	<0.01	<0.01	0.12
					0.10	<0.01	<0.01	0.12
				3	0.06	<0.01	<0.01	0.08
					0.12	<0.01	<0.01	0.14
				7	0.06	<0.01	<0.01	0.08
					0.07	<0.01	<0.01	0.09
				10	0.02	<0.01	<0.01	0.04
					0.02	<0.01	<0.01	0.04
たかな(葉)	1	3	892SC	0	13.8	<0.01	<0.01	13.8
					13.2	<0.01	<0.01	13.2
				1	13.4	<0.01	<0.01	13.4
					12.4	<0.01	<0.01	12.4
				3	10.5	<0.01	<0.01	10.5
					10.6	<0.01	<0.01	10.6
				7	4.56	<0.01	<0.01	4.58
					4.20	<0.01	<0.01	4.22
				10	3.24	<0.01	<0.01	3.26
					3.12	<0.01	<0.01	3.14
	1	3	885SC	0	27.5	0.02	<0.01	27.5
					28.1	0.01	<0.01	28.1
				1	21.0	0.02	<0.01	21.1
					22.1	0.02	<0.01	22.2
				3	14.6	0.04	<0.01	14.6
					14.0	0.03	<0.01	14.1
				7	9.41	0.06	<0.01	9.48
					11.3	0.04	<0.01	11.4
				10	8.38	0.04	<0.01	8.43
					10.2	0.04	<0.01	10.3
	1	3	902SC	0	13.1	0.07	<0.01	13.1
					13.6	0.09	<0.01	13.7
				1	11.7	0.13	<0.01	11.8
					11.8	0.14	<0.01	12.0
				3	12.3	0.17	<0.01	12.5
					9.06	0.05	<0.01	9.12
				7	14.7	0.18	<0.01	14.9
					17.2	0.12	<0.01	17.3
				10	12.4	0.10	<0.01	12.5
					11.8	0.16	<0.01	12.0
	1	3	886SC	0	17.8	<0.01	<0.01	17.8
					9.05	<0.01	<0.01	9.07
				1	8.67	<0.01	<0.01	8.69
					8.83	<0.01	<0.01	8.85
				3	7.92	<0.01	<0.01	7.94

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					アメトクトラジン	代謝物 D	代謝物 E	合計
					6.67	<0.01	<0.01	6.69
				7	4.58	<0.01	<0.01	4.60
					4.20	<0.01	<0.01	4.22
				10	3.09	<0.01	<0.01	3.11
					3.69	<0.01	<0.01	3.71
	1	3	887SC	0	18.6	0.01	<0.01	18.6
					19.4	0.01	<0.01	19.4
				1	17.2	0.02	<0.01	17.2
					18.0	0.01	<0.01	18.0
				3	14.8	0.02	<0.01	14.8
					15.1	0.02	<0.01	15.2
				7	12.7	0.02	<0.01	12.7
					7.93	0.02	<0.01	7.96
				10	4.42	0.03	<0.01	4.46
					4.96	0.02	<0.01	4.99
	1	3	902SC	0	8.32	<0.01	<0.01	8.34
					5.15	<0.01	<0.01	5.17
				1	10.3	<0.01	<0.01	10.3
					8.10	<0.01	<0.01	8.12
				3	7.40	<0.01	<0.01	7.42
					8.93	<0.01	<0.01	8.95
				7	3.55	<0.01	<0.01	3.57
					3.43	<0.01	<0.01	3.45
				10	3.68	<0.01	<0.01	3.70
					2.05	<0.01	<0.01	2.07
	1	3	882SC	0	29.2	<0.01	<0.01	29.2
					16.0	<0.01	<0.01	16.0
				1	21.9	<0.01	<0.01	22.0
					25.8	<0.01	<0.01	25.8
				3	13.2	<0.01	<0.01	13.3
					15.8	<0.01	<0.01	15.9
				7	8.96	<0.01	<0.01	8.98
					11.3	<0.01	<0.01	11.3
				10	7.51	<0.01	<0.01	7.53
					8.90	<0.01	<0.01	8.92
ホップ(乾燥花序)	1	3	947SC	7	0.82	<0.01	<0.01	0.84
	1	3	898SC	7	0.96	<0.01	<0.01	0.98
	1	3	922SC	0	4.42	<0.01	<0.01	4.44
				3	6.71	<0.01	<0.01	6.73
				7	4.63	<0.01	<0.01	4.65
				10	6.08	<0.01	<0.01	6.10
				14	2.11	<0.01	<0.01	2.13
	1	3	914SC	0	2.52	<0.01	<0.01	2.54
				3	4.09	<0.01	<0.01	4.11
				7	2.38	<0.01	<0.01	2.40
				10	6.71	<0.01	<0.01	6.73
				14	2.18	<0.01	<0.01	2.20
	1	3	907SC	7	2.42	<0.01	<0.01	2.44
	1	3	902SC	7	1.65	<0.01	<0.01	1.67

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					アメトクトラジン	代謝物 D	代謝物 E	合計
たまねぎ(鱗茎)	1	3	908SC	0	0.22	<0.01	<0.01	0.24
					0.20	<0.01	<0.01	0.22
				1	0.18	<0.01	<0.01	0.20
					0.17	<0.01	<0.01	0.19
				3	0.18	<0.01	<0.01	0.20
					0.19	<0.01	<0.01	0.21
				7	0.18	<0.01	<0.01	0.20
					0.22	<0.01	<0.01	0.24
				10	0.26	<0.01	<0.01	0.28
					0.17	<0.01	<0.01	0.19
	1	3	897SC	0	0.15	<0.01	<0.01	0.17
					0.14	<0.01	<0.01	0.16
				1	0.07	<0.01	<0.01	0.09
					0.06	<0.01	<0.01	0.08
				3	0.03	<0.01	<0.01	0.05
					0.02	<0.01	<0.01	0.04
				7	0.04	<0.01	<0.01	0.06
					0.02	<0.01	<0.01	0.04
				10	0.02	<0.01	<0.01	0.04
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	909SC	0	0.28	<0.01	<0.01	0.30
					0.22	<0.01	<0.01	0.24
				1	0.09	<0.01	<0.01	0.11
					0.09	<0.01	<0.01	0.11
				3	0.09	<0.01	<0.01	0.11
					0.06	<0.01	<0.01	0.08
				7	0.03	<0.01	<0.01	0.05
					0.03	<0.01	<0.01	0.05
				10	0.01	<0.01	<0.01	0.03
					0.02	<0.01	<0.01	0.04
	1	3	893SC	0	0.83	<0.01	<0.01	0.85
					0.85	<0.01	<0.01	0.87
				2	0.65	<0.01	<0.01	0.67
					0.59	<0.01	<0.01	0.61
				3	0.47	<0.01	<0.01	0.49
					0.43	<0.01	<0.01	0.45
				7	0.16	<0.01	<0.01	0.18
					0.14	<0.01	<0.01	0.16
				10	0.27	<0.01	<0.01	0.29
					0.23	<0.01	<0.01	0.25
	1	3	930SC	0	0.20	<0.01	<0.01	0.22
					0.06	<0.01	<0.01	0.08
				1	0.06	<0.01	<0.01	0.08
					0.03	<0.01	<0.01	0.05
				3	0.09	<0.01	<0.01	0.11
					0.10	<0.01	<0.01	0.12
				7	0.22	<0.01	<0.01	0.24
					0.16	<0.01	<0.01	0.18
				10	0.03	<0.01	<0.01	0.05

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					アメトクトラジン	代謝物 D	代謝物 E	合計
					0.03	<0.01	<0.01	0.05
	1	3	916^{SC}	0	0.16	<0.01	<0.01	0.18
					0.26	<0.01	<0.01	0.28
				1	0.07	<0.01	<0.01	0.09
					0.18	<0.01	<0.01	0.20
				3	0.06	<0.01	<0.01	0.08
					0.11	<0.01	<0.01	0.13
				7	0.03	<0.01	<0.01	0.05
					0.04	<0.01	<0.01	0.06
				10	0.02	<0.01	<0.01	0.04
					0.03	<0.01	<0.01	0.05
	1	3	903^{SC}	0	0.37	<0.01	<0.01	0.39
					0.39	<0.01	<0.01	0.41
				1	0.03	<0.01	<0.01	0.05
					0.34	<0.01	<0.01	0.36
				3	0.46	<0.01	<0.01	0.48
					0.46	<0.01	<0.01	0.48
				7	0.28	<0.01	<0.01	0.30
					0.26	<0.01	<0.01	0.28
				10	0.26	<0.01	<0.01	0.28
					0.35	<0.01	<0.01	0.37
	1	3	891^{SC}	0	0.10	<0.01	<0.01	0.12
					0.09	<0.01	<0.01	0.11
				1	0.07	<0.01	<0.01	0.09
					0.09	<0.01	<0.01	0.11
				3	0.06	<0.01	<0.01	0.08
					0.05	<0.01	<0.01	0.07
				7	0.05	<0.01	<0.01	0.07
					0.08	<0.01	<0.01	0.10
				10	0.02	<0.01	<0.01	0.04
					0.04	<0.01	<0.01	0.06
	1	3	977^{SC}	0	0.09	<0.01	<0.01	0.11
					0.10	<0.01	<0.01	0.12
				1	0.04	<0.01	<0.01	0.06
					0.03	<0.01	<0.01	0.05
				3	0.05	<0.01	<0.01	0.07
					0.09	<0.01	<0.01	0.11
				7	0.07	<0.01	<0.01	0.09
					0.04	<0.01	<0.01	0.06
				10	0.06	<0.01	<0.01	0.08
					0.04	<0.01	<0.01	0.06
	1	3	924^{SC}	0	0.48	<0.01	<0.01	0.50
					0.38	<0.01	<0.01	0.40
				1	0.37	<0.01	<0.01	0.39
					0.36	<0.01	<0.01	0.38
				3	0.34	<0.01	<0.01	0.36
					0.35	<0.01	<0.01	0.37
				7	0.21	<0.01	<0.01	0.23
					0.22	<0.01	<0.01	0.24

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ	代謝物 D	代謝物 E	合計
				10	0.19	<0.01	<0.01	0.21
					0.23	<0.01	<0.01	0.25
葉たまねぎ(根を除く全体)	1	3	927	0	3.05	<0.01	<0.01	3.07
					3.85	<0.01	<0.01	3.87
				1	2.90	<0.01	<0.01	2.92
					3.38	<0.01	<0.01	3.40
				3	2.50	<0.01	<0.01	2.52
					2.19	<0.01	<0.01	2.21
				7	1.77	<0.01	<0.01	1.79
					1.41	<0.01	<0.01	1.43
				10	0.86	<0.01	<0.01	0.88
					1.07	<0.01	<0.01	1.09
	1	3	899SC	0	4.22	<0.01	<0.01	4.24
					3.68	<0.01	<0.01	3.70
				1	4.18	<0.01	<0.01	4.20
					4.35	<0.01	<0.01	4.37
				3	3.58	<0.01	<0.01	3.60
					4.29	<0.01	<0.01	4.31
				7	3.08	<0.01	<0.01	3.10
					3.44	<0.01	<0.01	3.46
				10	2.84	<0.01	<0.01	2.86
					2.43	<0.01	<0.01	2.45
	1	3	931SC	0	11.1	<0.01	<0.01	11.2
					7.09	<0.01	<0.01	7.11
				1	7.33	<0.01	<0.01	7.35
					7.11	<0.01	<0.01	7.13
				3	6.37	<0.01	<0.01	6.39
					3.46	<0.01	<0.01	3.48
				7	5.24	<0.01	<0.01	5.26
					4.35	<0.01	<0.01	4.37
				10	4.31	<0.01	<0.01	4.33
					3.77	<0.01	<0.01	3.79
きゅうり(果実)	1	3	900SC	0	0.04	<0.01	<0.01	0.06
					0.06	<0.01	<0.01	0.08
				1	0.03	<0.01	<0.01	0.05
					0.09	<0.01	<0.01	0.11
				3	0.03	<0.01	<0.01	0.05
					0.03	<0.01	<0.01	0.05
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					0.03	<0.01	<0.01	0.05
				10	0.01	<0.01	<0.01	0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	890SC	0	0.09	<0.01	<0.01	0.11
					0.06	<0.01	<0.01	0.08
				1	0.15	<0.01	<0.01	0.17
					0.08	<0.01	<0.01	0.10
				3	0.05	<0.01	<0.01	0.07
					0.06	<0.01	<0.01	0.08
				7	0.05	<0.01	<0.01	0.07

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ	代謝物 D	代謝物 E	合計
					0.03	<0.01	<0.01	0.05
				9	0.01	<0.01	<0.01	0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	900[SC]	0	0.11	<0.01	<0.01	0.13
					0.12	<0.01	<0.01	0.14
				1	0.11	<0.01	<0.01	0.13
					0.12	<0.01	<0.01	0.14
				3	0.11	<0.01	<0.01	0.13
					0.12	<0.01	<0.01	0.14
				7	0.07	<0.01	<0.01	0.09
					0.07	<0.01	<0.01	0.09
				10	0.06	<0.01	<0.01	0.08
					0.05	<0.01	<0.01	0.07
	1	3	910[SC]	0	0.08	<0.01	<0.01	0.10
				3	0.07	<0.01	<0.01	0.09
				7	0.02	<0.01	<0.01	0.04
				10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	910[SC]	0	0.17	0.01	<0.01	0.19
					0.14	<0.01	<0.01	0.16
				1	0.14	<0.01	<0.01	0.16
					0.12	0.01	<0.01	0.14
				3	0.17	0.01	<0.01	0.19
					0.09	0.01	<0.01	0.11
				7	0.10	<0.01	<0.01	0.12
					0.07	0.01	<0.01	0.09
				10	0.05	<0.01	<0.01	0.07
					0.08	0.01	<0.01	0.10
	1	3	900[SC]	0	0.32	0.03	<0.01	0.36
					0.15	0.04	<0.01	0.20
				1	0.16	0.03	<0.01	0.20
					0.10	0.02	<0.01	0.13
				3	0.09	0.01	<0.01	0.11
					0.13	<0.01	<0.01	0.15
				7	0.02	0.04	<0.01	0.07
					0.02	0.10	<0.01	0.13
				10	0.01	0.11	<0.01	0.13
					0.02	0.15	<0.01	0.18
	1	3	910[SC]	0	0.09	<0.01	<0.01	0.11
					0.09	<0.01	<0.01	0.11
				1	0.09	<0.01	<0.01	0.11
					0.07	<0.01	<0.01	0.09
				3	0.05	<0.01	<0.01	0.07
					0.03	0.01	<0.01	0.05
				7	0.05	0.01	<0.01	0.07
					0.02	0.01	<0.01	0.04
				10	0.03	0.01	<0.01	0.05
					0.03	0.01	<0.01	0.05
	1	3	910[SC]	0	0.16	<0.01	<0.01	0.18

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					アメトクトラジン	代謝物 D	代謝物 E	合計
					0.11	<0.01	<0.01	0.13
				1	0.15	<0.01	<0.01	0.17
					0.17	<0.01	<0.01	0.19
				3	0.09	<0.01	<0.01	0.11
					0.06	<0.01	<0.01	0.08
				7	0.07	<0.01	<0.01	0.09
					0.07	<0.01	<0.01	0.09
				10	0.04	<0.01	<0.01	0.06
					0.03	<0.01	<0.01	0.05
カンタロープ(果実)	1	3	910^{SC}	0	0.37	<0.01	<0.01	0.39
					0.57	<0.01	<0.01	0.59
				1	0.57	<0.01	<0.01	0.59
					0.61	<0.01	<0.01	0.63
				3	0.36	<0.01	<0.01	0.38
					0.38	<0.01	<0.01	0.40
				7	0.25	<0.01	<0.01	0.27
					0.26	<0.01	<0.01	0.28
				10	0.07	<0.01	<0.01	0.09
					0.06	<0.01	<0.01	0.08
	1	3	910^{SC}	0	1.73	<0.01	<0.01	1.75
					1.69	<0.01	<0.01	1.71
				1	1.26	<0.01	<0.01	1.28
					1.33	<0.01	<0.01	1.35
				3	1.17	<0.01	<0.01	1.19
					1.03	<0.01	<0.01	1.05
				7	0.59	<0.01	<0.01	0.61
					1.20	<0.01	<0.01	1.22
				10	0.79	<0.01	<0.01	0.81
					0.80	<0.01	<0.01	0.82
	1	3	910^{SC}	0	0.49	<0.01	<0.01	0.51
					0.50	<0.01	<0.01	0.52
				1	0.43	<0.01	<0.01	0.45
					0.29	<0.01	<0.01	0.31
				3	0.26	<0.01	<0.01	0.28
					0.39	<0.01	<0.01	0.41
				7	0.28	<0.01	<0.01	0.30
					0.32	<0.01	<0.01	0.34
				10	0.28	<0.01	<0.01	0.30
					0.49	<0.01	<0.01	0.51
	1	3	890^{SC}	0	0.42	<0.01	<0.01	0.44
					0.50	<0.01	<0.01	0.52
	1	3	890^{SC}	1	0.35	<0.01	<0.01	0.37
					0.36	<0.01	<0.01	0.38
				3	0.43	<0.01	<0.01	0.45
					0.78	<0.01	<0.01	0.80
				7	0.64	<0.01	<0.01	0.66
					0.32	<0.01	<0.01	0.34
				10	0.16	<0.01	<0.01	0.18
					0.12	<0.01	<0.01	0.14

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ	代謝物 D	代謝物 E	合計
	1	3	920SC	0	1.44	<0.01	<0.01	1.46
					1.17	<0.01	<0.01	1.19
				1	0.51	<0.01	<0.01	0.53
					0.74	<0.01	<0.01	0.76
				3	0.60	<0.01	<0.01	0.62
					0.68	<0.01	<0.01	0.70
				7	0.48	<0.01	<0.01	0.50
					0.43	<0.01	<0.01	0.45
				10	0.22	<0.01	<0.01	0.24
					0.33	<0.01	<0.01	0.35
	1	3	930SC	0	0.08	<0.01	<0.01	0.10
					0.15	<0.01	<0.01	0.17
				1	0.11	<0.01	<0.01	0.13
					0.15	<0.01	<0.01	0.17
				3	0.17	<0.01	<0.01	0.19
					0.19	<0.01	<0.01	0.21
				7	0.17	<0.01	<0.01	0.19
					0.20	<0.01	<0.01	0.22
				10	0.18	<0.01	<0.01	0.20
					0.16	<0.01	<0.01	0.18
	1	3	900SC	0	0.75	<0.01	<0.01	0.77
					0.80	<0.01	<0.01	0.82
				1	0.70	<0.01	<0.01	0.72
					0.89	<0.01	<0.01	0.91
				3	0.48	<0.01	<0.01	0.50
					1.01	<0.01	<0.01	1.03
				7	0.74	<0.01	<0.01	0.76
					0.47	<0.01	<0.01	0.49
				10	0.66	<0.01	<0.01	0.68
					0.91	<0.01	<0.01	0.93
	1	3	910SC	0	0.72	<0.01	<0.01	0.74
					0.72	<0.01	<0.01	0.74
				1	0.56	<0.01	<0.01	0.58
					0.37	<0.01	<0.01	0.39
	1	3	910SC	3	0.53	<0.01	<0.01	0.55
					0.59	<0.01	<0.01	0.61
				7	0.20	<0.01	<0.01	0.22
					0.29	<0.01	<0.01	0.31
				10	0.08	<0.01	<0.01	0.10
					0.20	<0.01	<0.01	0.22
かぼちゃ(果実)	1	3	900SC	0	0.46	<0.01	<0.01	0.48
					0.27	<0.01	<0.01	0.29
				1	0.26	<0.01	<0.01	0.28
					0.31	<0.01	<0.01	0.33
				3	0.28	<0.01	<0.01	0.30
					0.38	<0.01	<0.01	0.40
				7	0.17	<0.01	<0.01	0.19
					0.32	<0.01	<0.01	0.34
				10	0.22	<0.01	<0.01	0.24

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ	代謝物 D	代謝物 E	合計
					0.15	<0.01	<0.01	0.17
	1	3	890SC	0	0.34	<0.01	<0.01	0.36
					0.34	<0.01	<0.01	0.36
				1	0.33	<0.01	<0.01	0.35
					0.23	<0.01	<0.01	0.25
				3	0.31	<0.01	<0.01	0.33
					0.35	<0.01	<0.01	0.37
				7	0.18	<0.01	<0.01	0.20
					0.15	<0.01	<0.01	0.17
				10	0.22	<0.01	<0.01	0.24
					0.18	<0.01	<0.01	0.20
	1	3	900SC	0	0.19	<0.01	<0.01	0.21
					0.07	<0.01	<0.01	0.09
				1	0.02	<0.01	<0.01	0.04
					0.02	<0.01	<0.01	0.04
				3	0.08	<0.01	<0.01	0.10
					0.01	<0.01	<0.01	0.03
				7	0.01	<0.01	<0.01	0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
				10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	890SC	0	0.08	<0.01	<0.01	0.10
					0.07	<0.01	<0.01	0.09
				1	0.11	<0.01	<0.01	0.13
					0.08	<0.01	<0.01	0.10
				3	0.08	<0.01	<0.01	0.10
					0.05	<0.01	<0.01	0.07
	1	3	890SC	7	0.14	<0.01	<0.01	0.16
					0.06	<0.01	<0.01	0.08
				10	0.09	<0.01	<0.01	0.11
					0.02	<0.01	<0.01	0.04
	1	3	900SC	0	0.05	<0.01	<0.01	0.07
					0.04	<0.01	<0.01	0.06
				1	0.18	<0.01	<0.01	0.20
					0.07	<0.01	<0.01	0.09
				3	0.05	<0.01	<0.01	0.07
					0.08	<0.01	<0.01	0.10
				7	0.13	<0.01	<0.01	0.15
					0.16	<0.01	<0.01	0.18
				10	0.11	<0.01	<0.01	0.13
					0.14	<0.01	<0.01	0.16
	1	3	880SC	0	0.19	<0.01	<0.01	0.21
					0.22	<0.01	<0.01	0.24
				1	0.17	<0.01	<0.01	0.19
					0.28	<0.01	<0.01	0.30
				3	0.08	<0.01	<0.01	0.10
					0.08	<0.01	<0.01	0.10
				7	0.01	<0.01	<0.01	0.03

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					アメトクトラジン	代謝物D	代謝物E	合計
					0.01	<0.01	<0.01	0.03
				10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	900^{SC}	0	1.25	<0.01	<0.01	1.27
					1.21	<0.01	<0.01	1.23
				1	1.35	<0.01	<0.01	1.37
					1.24	<0.01	<0.01	1.26
				3	1.32	<0.01	<0.01	1.34
					1.24	<0.01	<0.01	1.26
				7	0.45	<0.01	<0.01	0.47
					0.64	<0.01	<0.01	0.66
				10	0.39	<0.01	<0.01	0.41
					0.29	<0.01	<0.01	0.31
	1	3	910^{SC}	0	0.87	<0.01	<0.01	0.89
					0.82	<0.01	<0.01	0.84
				1	0.68	<0.01	<0.01	0.70
					1.29	<0.01	<0.01	1.31
				3	0.82	<0.01	<0.01	0.84
					0.62	<0.01	<0.01	0.64
				7	0.42	<0.01	<0.01	0.44
					0.83	<0.01	<0.01	0.85
	1	3	910^{SC}	10	0.66	<0.01	<0.01	0.68
					0.40	<0.01	<0.01	0.42
	1	3	920^{SC}	0	1.08	<0.01	<0.01	1.10
					1.16	<0.01	<0.01	1.18
				1	0.45	<0.01	<0.01	0.47
					0.43	<0.01	<0.01	0.45
				3	0.23	<0.01	<0.01	0.25
					0.32	<0.01	<0.01	0.34
				7	0.02	<0.01	<0.01	0.04
					0.03	<0.01	<0.01	0.05
				10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	900^{SC}	0	0.47	<0.01	<0.01	0.49
					0.47	<0.01	<0.01	0.49
				1	0.44	<0.01	<0.01	0.46
					0.46	<0.01	<0.01	0.48
				3	0.39	<0.01	<0.01	0.41
					0.36	<0.01	<0.01	0.38
				7	0.34	<0.01	<0.01	0.36
					0.40	<0.01	<0.01	0.42
				10	0.60	<0.01	<0.01	0.62
					0.31	<0.01	<0.01	0.33
トマト(果実)	1	2	900^{SC}	4	0.15	<0.01	<0.01	0.17
					0.18	<0.01	<0.01	0.20
				10	0.13	<0.01	<0.01	0.15
					0.17	<0.01	<0.01	0.19
				14	0.17	<0.01	<0.01	0.19
					0.10	<0.01	<0.01	0.12

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ	代謝物 D	代謝物 E	合計
	1	2	900SC	4	0.11	<0.01	<0.01	0.14
					0.10	<0.01	<0.01	0.12
				10	0.09	<0.01	<0.01	0.11
					0.10	<0.01	<0.01	0.12
				14	0.03	<0.01	<0.01	0.05
					0.04	<0.01	<0.01	0.06
	1	2	890SC	4	0.14	<0.01	<0.01	0.16
					0.16	<0.01	<0.01	0.18
				10	0.14	<0.01	<0.01	0.16
					0.13	<0.01	<0.01	0.15
				14	0.05	<0.01	<0.01	0.07
					0.11	<0.01	<0.01	0.13
	1	2	910SC	4	0.18	<0.01	<0.01	0.20
					0.21	<0.01	<0.01	0.23
	1	2	910SC	10	0.12	<0.01	<0.01	0.14
					0.12	<0.01	<0.01	0.14
				14	0.03	<0.01	<0.01	0.05
					0.02	<0.01	<0.01	0.04
	1	2	880SC	4	0.14	<0.01	<0.01	0.16
					0.18	<0.01	<0.01	0.20
				10	0.12	<0.01	<0.01	0.14
					0.14	<0.01	<0.01	0.16
				14	0.03	<0.01	<0.01	0.05
					0.04	<0.01	<0.01	0.06
	1	2	890SC	4	0.18	<0.01	<0.01	0.20
					0.17	<0.01	<0.01	0.19
				10	0.13	<0.01	<0.01	0.15
					0.12	<0.01	<0.01	0.14
				14	0.10	<0.01	<0.01	0.12
					0.14	<0.01	<0.01	0.16
	1	2	920SC	4	0.13	<0.01	<0.01	0.15
					0.10	<0.01	<0.01	0.12
				10	0.08	<0.01	<0.01	0.10
					0.06	<0.01	<0.01	0.08
				14	0.05	<0.01	<0.01	0.07
					0.03	<0.01	<0.01	0.05
	1	2	920SC	4	0.08	<0.01	<0.01	0.10
					0.13	<0.01	<0.01	0.15
				10	0.09	<0.01	<0.01	0.11
					0.07	<0.01	<0.01	0.09
				14	0.04	<0.01	<0.01	0.06
					0.04	<0.01	<0.01	0.06
	1	2	900SC	4	0.15	<0.01	<0.01	0.17
					0.20	<0.01	<0.01	0.22
				10	0.17	<0.01	<0.01	0.19
					0.22	<0.01	<0.01	0.24
				14	0.09	<0.01	<0.01	0.11
					0.11	<0.01	<0.01	0.13
	1	2	900SC	4	0.13	<0.01	<0.01	0.15

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ	代謝物D	代謝物E	合計
					0.18	<0.01	<0.01	0.20
				10	0.14	<0.01	<0.01	0.16
					0.12	<0.01	<0.01	0.14
				14	0.12	<0.01	<0.01	0.14
					0.14	<0.01	<0.01	0.16
	1	2	920SC	4	0.05	<0.01	<0.01	0.07
					0.05	<0.01	<0.01	0.07
	1	2	920SC	10	0.04	<0.01	<0.01	0.06
					0.02	<0.01	<0.01	0.04
				14	0.04	<0.01	<0.01	0.06
					0.02	0.02	<0.01	0.05
	1	2	900SC	4	0.06	<0.01	<0.01	0.08
					0.16	<0.01	<0.01	0.18
				10	0.07	<0.01	<0.01	0.09
					0.08	<0.01	<0.01	0.10
				14	0.08	<0.01	<0.01	0.10
					0.07	<0.01	<0.01	0.09
	1	2	930SC	4	0.61	<0.01	<0.01	0.63
					0.79	<0.01	<0.01	0.81
				10	0.57	<0.01	<0.01	0.59
					0.59	<0.01	<0.01	0.61
				14	0.41	<0.01	<0.01	0.43
					0.43	<0.01	<0.01	0.45
	1	2	930SC	4	0.83	<0.01	<0.01	0.85
					0.58	<0.01	<0.01	0.60
				10	0.64	<0.01	<0.01	0.66
					0.54	<0.01	<0.01	0.56
				14	0.91	<0.01	<0.01	0.93
					0.61	<0.01	<0.01	0.63
	1	2	900SC	4	0.04	<0.01	<0.01	0.06
					0.03	<0.01	<0.01	0.05
				10	0.02	<0.01	<0.01	0.04
					0.03	<0.01	<0.01	0.05
				14	0.02	<0.01	<0.01	0.04
					0.02	<0.01	<0.01	0.04
	1	2	900SC	4	0.21	<0.01	<0.01	0.23
					0.17	<0.01	<0.01	0.19
				10	0.26	<0.01	<0.01	0.28
					0.19	<0.01	<0.01	0.21
				14	0.17	<0.01	<0.01	0.19
					0.13	<0.01	<0.01	0.15
	1	2	900SC	4	0.18	<0.01	<0.01	0.20
					0.26	<0.01	<0.01	0.28
				10	0.20	<0.01	<0.01	0.22
					0.17	<0.01	<0.01	0.19
				14	0.17	<0.01	<0.01	0.19
					0.16	<0.01	<0.01	0.18
	1	2	920SC	4	0.19	<0.01	<0.01	0.21

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ	代謝物 D	代謝物 E	合計
					0.31	<0.01	<0.01	0.33
	1	2	920^{SC}	10	0.33	<0.01	<0.01	0.35
					0.15	<0.01	<0.01	0.17
				14	0.14	<0.01	<0.01	0.16
					0.23	<0.01	<0.01	0.25
チェリートマト(果実)	1	2	910^{SC}	4	0.26	<0.01	<0.01	0.28
					0.39	<0.01	<0.01	0.41
				10	0.13	<0.01	<0.01	0.15
					0.17	<0.01	<0.01	0.19
				14	0.25	<0.01	<0.01	0.27
					0.13	<0.01	<0.01	0.15
	1	2	900^{SC}	4	0.37	<0.01	<0.01	0.39
					0.42	<0.01	<0.01	0.44
				10	0.53	<0.01	<0.01	0.55
					0.66	<0.01	<0.01	0.68
				14	0.43	<0.01	<0.01	0.45
					0.62	<0.01	<0.01	0.64
ピーマン(果実)	1	3	900^{SC}	4	0.09	<0.01	<0.01	0.11
					0.08	<0.01	<0.01	0.10
				10	0.03	<0.01	<0.01	0.05
					0.02	<0.01	<0.01	0.04
				14	0.02	<0.01	<0.01	0.04
					0.02	<0.01	<0.01	0.04
	1	3	911^{SC}	4	0.16	<0.01	<0.01	0.18
					0.17	<0.01	<0.01	0.19
				10	0.13	<0.01	<0.01	0.15
					0.10	<0.01	<0.01	0.12
				14	0.14	<0.01	<0.01	0.16
					0.13	<0.01	<0.01	0.15
	1	3	905^{SC}	4	0.04	<0.01	<0.01	0.06
					0.06	<0.01	<0.01	0.08
				10	0.06	<0.01	<0.01	0.08
					0.03	<0.01	<0.01	0.05
				14	0.01	<0.01	<0.01	0.03
					0.01	<0.01	<0.01	0.03
	1	3	933^{SC}	4	0.20	<0.01	<0.01	0.22
					0.24	<0.01	<0.01	0.26
				10	0.15	<0.01	<0.01	0.17
					0.15	<0.01	<0.01	0.17
				14	0.17	<0.01	<0.01	0.19
					0.16	<0.01	<0.01	0.18
	1	3	900^{SC}	4	0.11	<0.01	<0.01	0.13
					0.16	<0.01	<0.01	0.18
	1	3	900^{SC}	10	0.11	<0.01	<0.01	0.13
					0.08	<0.01	<0.01	0.10
				14	0.07	<0.01	<0.01	0.09
					0.07	<0.01	<0.01	0.09
	1	3	883^{SC}	4	0.09	<0.01	<0.01	0.11

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ	代謝物 D	代謝物 E	合計
					0.07	<0.01	<0.01	0.09
				10	0.06	<0.01	<0.01	0.08
					0.08	<0.01	<0.01	0.10
				14	0.06	<0.01	<0.01	0.08
					0.04	<0.01	<0.01	0.06
	1	3	892SC	4	0.69	<0.01	<0.01	0.71
					0.98	<0.01	<0.01	1.00
				10	0.44	<0.01	<0.01	0.46
					0.62	<0.01	<0.01	0.64
				14	0.23	<0.01	<0.01	0.25
					0.23	<0.01	<0.01	0.25
その他のなす科野菜(果実)	1	3	900SC	4	0.18	<0.01	<0.01	0.20
					0.12	<0.01	<0.01	0.14
				10	0.08	<0.01	<0.01	0.10
					0.07	<0.01	<0.01	0.09
				14	0.05	<0.01	<0.01	0.07
					0.06	<0.01	<0.01	0.08
	1	3	881SC	4	0.79	<0.01	<0.01	0.81
					0.58	<0.01	<0.01	0.60
				10	0.41	<0.01	<0.01	0.43
					0.43	<0.01	<0.01	0.45
				14	0.27	<0.01	<0.01	0.29
					0.17	<0.01	<0.01	0.19
	1	3	928SC	4	0.39	<0.01	<0.01	0.41
					0.46	<0.01	<0.01	0.48
				10	0.50	<0.01	<0.01	0.52
					0.49	<0.01	<0.01	0.51
				14	0.37	<0.01	<0.01	0.39
					0.46	<0.01	<0.01	0.48
非結球レタス(葉)	1	3	897SC	0	19.5	0.02	<0.01	19.5
					16.2	0.02	<0.01	16.2
				1	8.8	0.01	<0.01	8.82
					9.2	0.01	<0.01	9.22
				3	4.86	0.02	<0.01	4.89
					3.94	0.02	<0.01	3.97
				7	3.57	0.05	<0.01	3.63
					2.56	0.05	<0.01	2.62
				10	1.48	0.10	0.02	1.60
					1.77	0.11	0.02	1.90
	1	3	896SC	0	9.09	<0.01	<0.01	9.11
					6.63	<0.01	<0.01	6.65
				1	5.58	<0.01	<0.01	5.60
					4.85	<0.01	<0.01	4.87
				3	2.39	<0.01	<0.01	2.41
					2.61	<0.01	<0.01	2.63
				7	0.61	<0.01	<0.01	0.63
					0.73	<0.01	<0.01	0.75
				10	0.80	<0.01	<0.01	0.82
					0.75	<0.01	<0.01	0.77

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ	代謝物 D	代謝物 E	合計
	1	3	918SC	0	18.4	<0.01	<0.01	18.5
					17.2	<0.01	<0.01	17.2
				1	16.8	<0.01	<0.01	16.8
					11.0	<0.01	<0.01	11.1
				3	5.06	<0.01	<0.01	5.08
					5.96	<0.01	<0.01	5.98
				7	2.36	<0.01	<0.01	2.38
					2.5	<0.01	<0.01	2.52
				10	1.77	<0.01	<0.01	1.79
					1.16	<0.01	<0.01	1.18
	1	3	896SC	0	3.72	<0.01	<0.01	3.74
					4.06	<0.01	<0.01	4.08
				1	3.7	<0.01	<0.01	3.72
					2.07	<0.01	<0.01	2.09
				4	0.87	<0.01	<0.01	0.89
					0.79	<0.01	<0.01	0.81
				7	1.22	<0.01	<0.01	1.24
					0.98	<0.01	<0.01	1.00
				10	1.32	<0.01	<0.01	1.34
					0.8	<0.01	<0.01	0.82
	1	3	905SC	0	14.4	<0.01	<0.01	14.4
					15.3	<0.01	<0.01	15.3
				1	12.8	<0.01	<0.01	12.8
					14.4	<0.01	<0.01	14.4
				3	16.7	<0.01	<0.01	16.7
					20.5	<0.01	<0.01	20.5
				7	19.7	<0.01	0.01	19.7
					19.3	<0.01	<0.01	19.3
				10	16.6	<0.01	<0.01	16.6
					14.9	<0.01	<0.01	15.0
	1	3	904SC	0	2.73	<0.01	<0.01	2.75
					2.79	<0.01	<0.01	2.81
				1	4.18	<0.01	<0.01	4.20
					5.25	<0.01	<0.01	5.27
				3	4.54	<0.01	<0.01	4.56
					5.56	<0.01	<0.01	5.58
				7	1.97	<0.01	<0.01	1.99
					0.95	<0.01	<0.01	0.97
				10	0.82	<0.01	<0.01	0.84
					0.67	<0.01	<0.01	0.69
	1	3	906SC	0	4.71	<0.01	<0.01	4.73
					5.61	<0.01	<0.01	5.63
				1	4.2	<0.01	<0.01	4.22
					4.65	<0.01	<0.01	4.67
				3	5.14	<0.01	<0.01	5.16
					4.75	<0.01	<0.01	4.77
				7	2.61	<0.01	<0.01	2.63
					2.38	<0.01	<0.01	2.40
				10	2.85	<0.01	<0.01	2.87

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ	代謝物 D	代謝物 E	合計
					1.73	<0.01	<0.01	1.75
	1	3	922SC	0	8.24	<0.01	<0.01	8.26
					8.76	<0.01	<0.01	8.78
				1	5.95	<0.01	<0.01	5.97
					8.41	<0.01	<0.01	8.43
				3	5.75	<0.01	<0.01	5.77
					3.99	<0.01	<0.01	4.01
				7	2.83	<0.01	<0.01	2.85
					2.73	<0.01	<0.01	2.75
				10	1.04	<0.01	<0.01	1.06
					1.13	<0.01	<0.01	1.15
	1	3	924SC	0	11.2	<0.01	<0.01	11.2
					11.7	<0.01	<0.01	11.8
				1	11.1	<0.01	<0.01	11.1
					9.63	<0.01	<0.01	9.65
				3	5.42	<0.01	<0.01	5.44
					7.02	<0.01	<0.01	7.04
				7	2.98	<0.01	<0.01	3.00
					2.88	<0.01	<0.01	2.90
				10	2.64	<0.01	<0.01	2.66
					2.56	<0.01	<0.01	2.58
結球レタス(外葉あり結球)	1	3	895SC	0	2.88	<0.01	<0.01	2.90
					2.97	<0.01	<0.01	2.99
				1	2.89	<0.01	<0.01	2.91
					3	<0.01	<0.01	3.02
				3	1.65	<0.01	<0.01	1.67
					1.63	<0.01	<0.01	1.65
				7	1.03	<0.01	<0.01	1.05
					1.21	<0.01	<0.01	1.23
				10	0.92	<0.01	<0.01	0.94
					0.81	<0.01	<0.01	0.83
	1	3	898	0	3.89	<0.01	<0.01	3.91
					3.95	<0.01	<0.01	3.97
				1	4.63	<0.01	<0.01	4.65
					4.94	<0.01	<0.01	4.96
				3	4.21	<0.01	<0.01	4.23
					3.43	<0.01	<0.01	3.45
				7	1.65	<0.01	<0.01	1.67
					2.17	<0.01	<0.01	2.19
				10	1.79	<0.01	<0.01	1.81
					1.06	<0.01	<0.01	1.08
	1	3	903SC	0	2.45	<0.01	<0.01	2.47
					2.8	<0.01	<0.01	2.82
				1	1.58	<0.01	<0.01	1.60
					1.54	<0.01	<0.01	1.56
				3	1.09	<0.01	<0.01	1.11
					1.11	<0.01	<0.01	1.13
				7	0.55	<0.01	<0.01	0.57
					0.55	<0.01	<0.01	0.57

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					アメトクトラジン	代謝物 D	代謝物 E	合計
				10	0.46	<0.01	<0.01	0.48
					0.47	<0.01	<0.01	0.49
	1	3	916SC	0	5.39	<0.01	<0.01	5.41
					4.91	<0.01	<0.01	4.93
				1	5.12	<0.01	<0.01	5.14
					4.78	<0.01	<0.01	4.80
				3	3.78	<0.01	<0.01	3.80
					3.73	<0.01	<0.01	3.75
				7	3.95	<0.01	<0.01	3.97
					3.64	<0.01	<0.01	3.66
				10	1.84	<0.01	<0.01	1.86
					1.85	<0.01	<0.01	1.87
	1	3	905SC	0	6.63	<0.01	<0.01	6.65
					5.71	<0.01	<0.01	5.73
				1	6.16	<0.01	<0.01	6.18
					6.11	<0.01	<0.01	6.13
				3	5.02	<0.01	<0.01	5.04
					4.95	<0.01	<0.01	4.97
				7	6.11	<0.01	<0.01	6.13
					8.1	<0.01	<0.01	8.12
				10	6.40	<0.01	<0.01	6.42
					3.42	<0.01	<0.01	3.44
	1	3	900SC	0	6.63	<0.01	<0.01	6.65
					4.79	<0.01	<0.01	4.81
				1	2.21	<0.01	<0.01	2.23
					2.29	<0.01	<0.01	2.31
				3	1.04	<0.01	<0.01	1.06
					1.0	<0.01	<0.01	1.02
				7	0.73	<0.01	<0.01	0.75
					0.74	<0.01	<0.01	0.76
				10	0.27	<0.01	<0.01	0.29
					0.49	<0.01	<0.01	0.51
	1	3	907SC	0	2.89	<0.01	<0.01	2.91
					3.79	<0.01	<0.01	3.81
				1	4.58	<0.01	<0.01	4.60
					3.69	<0.01	<0.01	3.71
				3	1.4	<0.01	<0.01	1.42
					1.81	<0.01	<0.01	1.83
				7	1.27	<0.01	<0.01	1.29
					2.46	<0.01	<0.01	2.48
				10	2.66	<0.01	<0.01	2.68
					2.25	<0.01	<0.01	2.27
	1	3	899SC	0	2.79	<0.01	<0.01	2.81
					3.62	<0.01	<0.01	3.64
				1	1.6	<0.01	<0.01	1.62
					1.2	<0.01	<0.01	1.22
				3	1.46	<0.01	<0.01	1.48
					1.97	<0.01	<0.01	1.99
				7	0.43	<0.01	<0.01	0.45

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					アメトクトラジン	代謝物 D	代謝物 E	合計
					0.29	<0.01	<0.01	0.31
				10	0.41	<0.01	<0.01	0.43
					0.47	<0.01	<0.01	0.49
ほうれんそう（葉）	1	3	913^{SC}	0	7.03	<0.01	<0.01	7.05
					4.99	<0.01	<0.01	5.01
				1	3.62	<0.01	<0.01	3.64
					2.45	<0.01	<0.01	2.47
				3	3.61	<0.01	<0.01	3.63
					3.86	<0.01	<0.01	3.88
				7	1.92	<0.01	<0.01	1.94
					1.27	<0.01	<0.01	1.29
				10	0.94	<0.01	<0.01	0.96
					1.01	<0.01	<0.01	1.03
	1	3	901^{SC}	0	21.9	<0.01	<0.01	22.0
					17.1	<0.01	<0.01	17.1
				1	12.7	<0.01	<0.01	12.7
					20.1	<0.01	<0.01	20.1
				3	12.9	<0.01	<0.01	12.9
					12.0	<0.01	<0.01	12.0
				7	3.21	<0.01	<0.01	3.23
					2.33	<0.01	<0.01	2.35
				10	1.03	<0.01	<0.01	1.05
					1.14	<0.01	<0.01	1.16
	1	3	901^{SC}	0	34.0	<0.01	<0.01	34.0
					34.1	<0.01	<0.01	34.1
				1	31.1	<0.01	<0.01	31.2
					38.3	<0.01	<0.01	38.3
				3	6.01	<0.01	<0.01	6.03
					5.07	<0.01	<0.01	5.09
				7	3.99	<0.01	<0.01	4.01
					2.39	<0.01	<0.01	2.41
				10	4.8	<0.01	<0.01	4.82
					4.94	<0.01	<0.01	4.96
	1	3	939^{SC}	0	12.2	<0.01	<0.01	12.2
					12.0	<0.01	<0.01	12.0
				1	10.4	<0.01	<0.01	10.4
					13.2	<0.01	<0.01	13.2
				3	7.93	<0.01	<0.01	7.95
					10.6	<0.01	<0.01	10.6
				7	5.67	<0.01	<0.01	5.69
					8.44	<0.01	<0.01	8.46
				10	5.58	<0.01	<0.01	5.60
					4.66	<0.01	<0.01	4.68
	1	3	896^{SC}	0	14.8	<0.01	<0.01	14.8
					11.6	<0.01	<0.01	11.6
				1	11.2	<0.01	<0.01	11.2
					10.1	<0.01	<0.01	10.1
				3	9.66	<0.01	<0.01	9.68
					9.93	<0.01	<0.01	9.95

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ	代謝物 D	代謝物 E	合計
				7	6.55	<0.01	<0.01	6.57
					7.26	<0.01	<0.01	7.28
				10	6.03	<0.01	<0.01	6.05
					7.27	<0.01	<0.01	7.29
	1	3	902^{SC}	0	14.7	<0.01	<0.01	14.7
					11.6	<0.01	<0.01	11.6
				1	11.0	<0.01	<0.01	11.0
					10.4	<0.01	<0.01	10.4
				3	9.74	<0.01	<0.01	9.76
					9.78	<0.01	<0.01	9.80
				7	4.59	<0.01	<0.01	4.61
					5.94	<0.01	<0.01	5.96
				10	2.56	<0.01	<0.01	2.58
					2.92	<0.01	<0.01	2.94
	1	3	909^{SC}	0	16.3	<0.01	<0.01	16.3
					21.4	<0.01	<0.01	21.4
				1	18.1	<0.01	<0.01	18.1
					9.94	<0.01	0.01	9.96
				3	18.6	<0.01	<0.01	18.6
					23.7	<0.01	<0.01	23.8
				7	13.7	<0.01	0.01	13.8
					14.3	<0.01	0.02	14.4
				10	14.6	<0.01	0.01	14.6
					14.0	<0.01	0.01	14.1
	1	3	890^{SC}	0	13.5	<0.01	<0.01	13.5
					9.13	<0.01	<0.01	9.15
				1	5.61	<0.01	<0.01	5.63
					7.33	<0.01	<0.01	7.35
				3	7.45	<0.01	<0.01	7.47
					4.24	<0.01	<0.01	4.26
				7	5.23	<0.01	<0.01	5.25
					4.49	<0.01	<0.01	4.51
				10	4.9	<0.01	<0.01	4.92
					4.43	<0.01	<0.01	4.45
セロリ(茎葉)	1	3	908^{SC}	0	4.47	<0.01	<0.01	4.49
					5.78	<0.01	<0.01	5.80
				1	1.33	<0.01	<0.01	1.35
					1.05	<0.01	<0.01	1.07
				3	0.50	<0.01	<0.01	0.52
					0.67	<0.01	<0.01	0.69
				7	0.61	<0.01	<0.01	0.63
					0.66	<0.01	<0.01	0.68
				10	0.69	<0.01	<0.01	0.71
					0.72	<0.01	<0.01	0.74
	1	3	904^{SC}	0	7.15	<0.01	<0.01	7.17
					5.26	<0.01	<0.01	5.28
				1	6.06	<0.01	<0.01	6.08
					6.41	<0.01	<0.01	6.43
				3	2.56	<0.01	<0.01	2.58

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ	代謝物 D	代謝物 E	合計
					4.44	<0.01	<0.01	4.46
				7	3.97	0.03	<0.01	4.01
					2.79	0.03	<0.01	2.83
				10	3.08	0.04	<0.01	3.13
					2.45	0.04	<0.01	2.50
	1	3	905SC	0	5	<0.01	<0.01	5.02
					5.91	<0.01	<0.01	5.93
				1	4.83	<0.01	<0.01	4.85
					5.1	<0.01	<0.01	5.12
				3	4.61	<0.01	<0.01	4.63
					4.16	<0.01	<0.01	4.18
				7	2.29	<0.01	<0.01	2.31
					2.65	<0.01	<0.01	2.67
				10	2.21	<0.01	<0.01	2.23
					1.7	<0.01	<0.01	1.72
	1	3	896SC	0	3.34	<0.01	<0.01	3.36
					3.51	<0.01	<0.01	3.53
				1	2.48	<0.01	<0.01	2.50
					2.82	<0.01	<0.01	2.84
				3	1.22	<0.01	<0.01	1.24
					1.23	<0.01	<0.01	1.25
				7	1.86	<0.01	<0.01	1.88
					1.88	<0.01	<0.01	1.90
				10	0.96	<0.01	<0.01	0.98
					1.02	<0.01	<0.01	1.04
	1	3	907SC	0	4.59	<0.01	<0.01	4.61
					4.8	<0.01	<0.01	4.82
				1	4.39	<0.01	<0.01	4.41
					3.48	<0.01	<0.01	3.50
				3	1.22	<0.01	<0.01	1.24
					1.24	<0.01	<0.01	1.26
				7	2.39	<0.01	<0.01	2.41
					2.45	<0.01	<0.01	2.47
				10	1.15	<0.01	<0.01	1.17
					1.17	<0.01	<0.01	1.19
	1	3	899SC	0	10.2	<0.01	<0.01	10.2
					11.2	<0.01	<0.01	11.2
				1	10.5	<0.01	<0.01	10.5
					8.5	<0.01	<0.01	8.52
				3	6.15	<0.01	<0.01	6.17
					5.81	<0.01	<0.01	5.83
				7	6.39	<0.01	<0.01	6.41
					8.16	<0.01	<0.01	8.18
				10	4.97	<0.01	<0.01	4.99
					2.81	<0.01	<0.01	2.83
	1	3	899SC	0	6.01	<0.01	<0.01	6.03
					7.99	<0.01	<0.01	8.01
				1	5.38	<0.01	<0.01	5.40
					5.6	<0.01	<0.01	5.62

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ	代謝物 D	代謝物 E	合計
				3	2.47	<0.01	<0.01	2.49
					2.89	<0.01	<0.01	2.91
				7	2.94	<0.01	<0.01	2.96
					1.94	<0.01	<0.01	1.96
				10	1.18	<0.01	<0.01	1.20
					1.19	<0.01	<0.01	1.21
	1	3	922^{SC}	0	1.78	<0.01	<0.01	1.80
					3.36	<0.01	<0.01	3.38
				1	2.96	<0.01	<0.01	2.98
					5.48	<0.01	<0.01	5.50
				3	1.37	<0.01	<0.01	1.39
					1.10	<0.01	<0.01	1.12
				7	0.52	<0.01	<0.01	0.54
					0.67	<0.01	<0.01	0.69
				10	0.57	<0.01	<0.01	0.59
					0.38	<0.01	<0.01	0.40
	1	3	920^{SC}	0	2.66	<0.01	<0.01	2.68
					4.6	<0.01	<0.01	4.62
				1	1.89	<0.01	<0.01	1.91
					2.84	<0.01	<0.01	2.86
				3	9.21	<0.01	<0.01	9.23
					4.28	<0.01	<0.01	4.30
				7	1.07	<0.01	<0.01	1.09
					1.38	<0.01	<0.01	1.40
				10	2.07	<0.01	<0.01	2.09
					2.21	<0.01	<0.01	2.23
ばれいしょ（塊茎）	1	3	906^{SC}	4	0.02	<0.01	<0.01	0.04
					0.05	<0.01	<0.01	0.07
	1	3	903^{SC}	4	0.02	<0.01	<0.01	0.04
					0.03	<0.01	<0.01	0.05
	1	3	924^{SC}	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	884^{SC}	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	901^{SC}	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	898^{SC}	4	<0.01	0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	0.01	0.03
	1	3	895^{SC}	4	0.02	<0.01	<0.01	0.04
					0.03	<0.01	<0.01	0.05
	1	3	916^{SC}	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	891^{SC}	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
				1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
				4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03

作物名	圃場数	回数(回)	使用量(g a.i./ha)	PHI(日)	残留濃度(mg/kg)			
					ｱﾒﾄｸﾄﾗｼﾞﾝ	代謝物D	代謝物E	合計
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
				10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	898SC	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	996SC	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	911SC	4	0.01	<0.01	<0.01	0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	895SC	4	0.01	<0.01	<0.01	0.03
					0.01	<0.01	<0.01	0.03
	1	3	915	4	0.01	<0.01	<0.01	0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	889	4	0.01	<0.01	<0.01	0.03
					0.01	<0.01	<0.01	0.03
	1	3	917	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	903	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	914	0	0.01	<0.01	<0.01	0.03
					0.01	<0.01	<0.01	0.03
				1	0.01	<0.01	<0.01	0.03
					0.02	<0.01	<0.01	0.04
				4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
				10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	3	907	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					0.01	<0.01	<0.01	0.03
	1	3	924	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	1	4	1195	4	0.03	<0.01	<0.01	0.05
					0.01	<0.01	<0.01	0.03

注)・全てフロアブル剤の葉茎処理。

＜別紙５：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)
トマト	2.58	24.3	62.7	16.9	43.6	24.5	63.2	18.9	48.8
きゅうり	0.675	16.3	11.0	8.2	5.54	10.1	6.82	16.6	11.2
ブドウ	17.8	5.8	103	4.4	78.3	1.6	28.5	3.8	67.6
合計			177		127		98.5		128

・ばれいしょ及びたまねぎは全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。
・「ff」：平成 10～12 年の国民栄養調査（参照 54～56）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
・「摂取量」：残留値から求めたアメトクトラジンの推定摂取量（μg/人/日）
・トマトはミニトマトの値、ブドウは小粒種の値を用いた。

＜参照＞
1. 農薬抄録　アメトクトラジン（殺菌剤）（2011年）：BASFジャパン株式会社、未公表
2. ラットを用いた ^{14}C-BAS 650 Fの体内動態試験（GLP）：BASF SE毒性・環境研究所、2008年、未公表
3. ラットにおける ^{14}C-BAS 650 F(登録番号4993353)の代謝（GLP）：BASF SE農業研究所、2008年、未公表
4. レタスにおけるBAS 650 Fの代謝（GLP対応）：BASF SE農業研究所、2008年、未公表
5. トマトにおけるBAS 650 Fの代謝（GLP対応）：BASF SE農業研究所、2008年、未公表
6. ばれいしょにおけるBAS 650 Fの代謝（GLP対応）：BASF SE農業研究所、2008年、未公表
7. BAS 650 Fの好気的土壌代謝（GLP対応）：BASF SE農業研究所、2008年、未公表
8. 好気性土壌におけるBAS 650 Fの分解速度（GLP対応）：BASF SE農業研究所、2008年、未公表
9. BAS 650 F（Reg.No. 4993353）のヨーロッパ5種及び北米2種の土壌並びに日本土壌1種における吸着試験（GLP対応）：BASF SE農業研究所、2008年、未公表
10. BAS 650F:4つの異なるpH値における加水分解（GLP対応）：RCC(現Harlan)株式会社、2006年、未公表
11. BAS 650 Fの水中光分解（GLP対応）：BASF SE農業研究所、2008年、未公表
12. 滅菌自然水中におけるBAS 650 Fの光分解（GLP対応）：BASF SE農業研究所、2009年、未公表
13. 土壌残留試験成績：日本植物防疫協会研究所、（株）日曹分析センター、2008年、未公表
14. 作物残留試験成績：日本植物防疫協会研究所、2008～2009年、未公表
15. アメトクトラジンのラットおよびマウスにおける薬理試験（GLP対応）：日精バイリス（株）、2008年、未公表
16. ラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：BASF毒性研究所、2007年、未公表
17. ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP対応）：BASF毒性研究所、2007年、未公表
18. Wistar系ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP対応）：BASF毒性研究所、2006年、未公表
19. 強制経口投与によるWistar系ラットを用いた急性経口神経毒性試験（GLP対

応）：BASF 毒性研究所、2009、未公表
20. ウサギを用いた急性眼刺激性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2007 年、未公表
21. ウサギを用いた急性皮膚刺激性/腐食性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2007 年、未公表
22. モルモットを用いた Maximization 試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、20 年、未公表
23. BAS 650 FWistar 系ラットにおける 90 日間反復経口毒性;混餌投与（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2007 年、未公表
24. ビーグル犬を用いた混餌投与による BAS 650 F の 90 日間反復経口毒性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2007 年、未公表
25. BAS 650 FC57BL/6NCrl 系マウスにおける 90 日間反復経口毒性;混餌投与（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2007 年、未公表
26. Wistar 系ラットを用いた BAS 650 F の混餌投与による 90 日間反復経口神経毒性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2009 年、未公表
27. Wistar 系ラットを用いた混餌投与による登録番号 5178870 (BAS 650 F の代謝物)の 90 日間反復経口毒性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2008 年、未公表
28. 登録番号 5211623 (BAS 650 F の代謝物) Wistar 系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）：BASF 毒性研究所、2008 年、未公表
29. ビーグル犬を用いた 12 ヶ月間混餌投与慢性毒性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2007 年、未公表
30. BAS 650F Wistar 系ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験；24 ヵ月間飼料混入による投与（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2007 年、未公表
31. BAS 650F　C57BL/6 J Rj マウスを用いた発がん性試験； 18 ヵ月間飼料混入による投与（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2007 年、未公表
32. BAS 650F Wistar 系ラットを用いた混餌投与による 2 世代繁殖毒性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2008 年、未公表
33. BAS 650 F の強制経口投与による Wistar 系ラットにおける出生前発生毒性試験報告書（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2006 年、未公表
34. ヒマラヤ種ウサギを用いた BAS 650 F の出生前発生毒性試験（強制経口投与）：BASF 毒性研究所、2006 年、未公表
35. BAS 650 F のネズミチフス菌（*Salmonella Typhimurium*）/大腸菌（Escherichia Coli）を用いた復帰突然変異試験（標準プレート法及びプレインキュベーション法）（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2008 年、未公表
36. BASF 650 F の CHO 細胞（*HPRT* 遺伝子座）における *in vitro* 遺伝子突然変異

試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2007 年、未公表
37. 登録番号 4993353 のチャイニーズハムスターV79 細胞における *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：RCC-CCR（ドイツ）、2005 年、未公表
38. 登録番号 4993353 のラット肝細胞を用いる *in vivo* 不定期 DNA 合成（GLP 対応）：RCC-CCR（ドイツ）、2005 年、未公表
39. 登録番号 4993353 の Wistar 系ラットを用いた単回経口投与による *in vivo* 骨髄染色体分析（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2005 年、未公表
40. 登録番号 4993353 を単回経口投与したマウスの小核試験による *in vivo* 細胞遺伝学的試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2005 年、未公表
41. 登録番号 5141477（BAS 650 F の原体不純物）のネズミチフス菌/ 大腸菌を用いた復帰突然変異試験（標準プレート法及びプレインキュベーション法）（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2008 年、未公表
42. 登録番号 5142036（BAS 650 F の原体不純物）のネズミチフス菌/大腸菌を用いた復帰突然変異試験（標準プレート法及びプレインキュベーション法）（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2008 年、未公表
43. 登録番号 5178871（BAS 650 F の代謝物）に関するネズミチフス菌（*Salmonella Typhimurium*）/ 大腸菌（*Escherichia Coli*）を用いた復帰突然変異試験（標準プレート法及びプレインキュベーション法）（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2005 年、未公表
44. 単回経口投与によるマウス小核試験における Reg.No.5178871（BAS 650 F の代謝物）の *in vivo* 細胞遺伝学的試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2006 年、未公表
45. 登録番号 5178870（BAS 650 F の代謝物）に関するネズミチフス菌（*Salmonella Typhimurium*）/ 大腸菌（*Escherichia Coli*）を用いた復帰突然変異試験（標準プレート法及びプレインキュベーション法）（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2005 年、未公表
46. Reg.No.5178870（BAS 650 F の代謝物）の CHO 細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験（*HPRT* 遺伝子座検定）（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2006 年、未公表
47. 登録番号 5178870（BAS 650 F の代謝物）の 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、2007 年、未公表
48. 単回経口投与によるマウス小核試験における Reg.No.5178870（BAS 650 F の代謝物）の *in vivo* 細胞遺伝学的試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2006 年、未公表
49. 登録番号 5211623（BAS 650 F の代謝物）のネズミチフス菌（*Salmonella Typhimurium*）/大腸菌（*Escherichia Coli*）を用いた復帰突然変異試験（標準プレート法及びプレインキュベーション法）（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2007 年、未公表

50. 登録番号 5211623（BASF 650 F の代謝物）の CHO 細胞における *in vitro* 遺伝子突然変異試験（*HPRT* 遺伝子座アッセイ）（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2006 年、未公表
51. 登録番号 5211623（BAS 650 F の代謝物）の 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、2007 年、未公表
52. BAS 650 F の雌 C57BL/6 J Rj マウスにおける 4 週間飼料混入投与による免疫毒性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所、2009 年、未公表
53. 食品健康影響評価について（平成 23 年 1 月 20 日付け厚生労働省発食安 0120 第 5 号）
54. 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
55. 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
56. 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
57. アメトクトラジン　海外作物残留試験成績：BASF ジャパン株式会社、2009~2010 年、未公表
58. アメトクトラジンの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について（回答）：BASF ジャパン株式会社、未公表
59. 農薬抄録　アメトクトラジン（殺菌剤）（2012 年）：BASF ジャパン株式会社、一部公表

写

厚生労働省発食安０９１２第４号
平 成 ２ ５ 年 ９ 月 １ ２ 日

薬事・食品衛生審議会
会長　西 島　正 弘　殿

厚生労働大臣　　田 村　憲 久

諮問書

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

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

ジルパテロール

平成２５年１０月３日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長　岸　玲子　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２５年９月１２日付け厚生労働省発食安０９１２第４号をもって諮問された、食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号）第１１条第１項の規定に基づくジルパテロールに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ジルパテロール

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1．概要

（1）品目名：ジルパテロール[Zilpaterol]

（2）用途：牛の増体量、飼料効率及び枝肉成績の改善

ジルパテロールは、β_2-アドレナリン作動薬であり、脂肪蓄積の抑制、脂質代謝回転の亢進、グリコーゲン分解及びタンパク質合成を介した筋肉増大作用により、牛の飼育成績の改善及び枝肉組成に影響を及ぼす栄養再分配剤である。

ジルパテロール塩酸塩を有効成分とする動物用医薬品としては、牛の飼料添加剤が海外で承認を受けている。1995 年にメキシコ及び南アフリカ共和国で初めて承認を受け、次いでラテンアメリカ諸国（コスタリカ、ドミニカ共和国、コロンビア、エクアドル、グアテマラ、ホンジュラス、ニカラグア及びパナマ）で承認されている。その後、2006 年に米国、2009年にカナダで承認された。国内では、ジルパテロールを含有する動物用医薬品は承認されていない。また、ヒト用医薬品としても使用されていない。

（3）化学名：

(±)-*trans*-4,5,6,7-tetrahydro-7-hydroxy-6-(isopropylamino)imidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one (IUPAC)

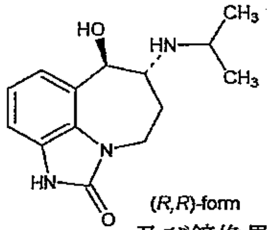
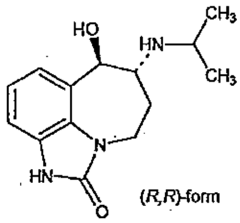
(6*R*,7*R*)-*rel*-4,5,6,7-Tetrahydro-7-hydroxy-6-[(1-methylethyl)amino]imidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one (CAS)

※参考：ジルパテロール塩酸塩

(±)-*trans*-4,5,6,7-tetrahydro-7-hydroxy-6-(isopropylamino)imidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one monohydrochloride (IUPAC)

(6*R*,7*R*)-*rel*-4,5,6,7-Tetrahydro-7-hydroxy-6-[(1-methylethyl)amino]imidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one monohydrochloride (CAS)

（4）構造式及び物性

	ジルパテロール	※参考：ジルパテロール塩酸塩
	 (*R,R*)-form 及び鏡像異性体	 ・HCl (*R,R*)-form 及び鏡像異性体
分子式	$C_{14}H_{19}N_3O_2$	$C_{14}H_{19}N_3O_2$・HCl
分子量	261.32	297.78

（5）適用方法及び用量

ジルパテロール（ジルパテロール塩酸塩として）の使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

【海外】

対象動物	使用方法	使用国	休薬期間
牛※	ジルパテロール塩酸塩として 0.15mg/kg 体重/day、又は 60～90mg/頭/day を連続投与（食用に供するためにと殺する前 20 から 40 日間飼料に混合）	米国	3 日間
		カナダ	4 日間

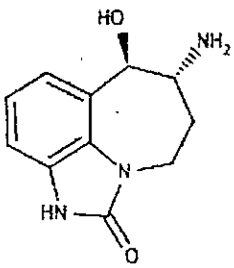
※　搾乳牛への使用は認められていない

2．対象動物における残留試験

（1）分析の概要

① 分析対象の化合物

- ジルパテロール
- デイソプロピルジルパテロール
- その他代謝物



デイソプロピルジルパテロール

② 分析法の概要

^{14}C標識ジルパテロール塩酸塩を経口投与した牛の組織を試料とし、総放射活性については、試料を酸化剤により燃焼させ、放射活性のあるCO_2を液体シンチレーション計測法で定量する。

ジルパテロール及びその代謝物デイソプロピルジルパテロールについては、試料をアンモニア・アセトニトリル・メタノール混液で抽出した後、イソオクタンによる液-液分配及びエタノール沈殿で精製する。グラファイトカーボンカラムで精製した後、ラジオ液体クロマトグラフィーで定量する。

（2）残留試験結果

① 牛に^{14}C標識ジルパテロール塩酸塩を12日間強制経口投与（0.15mg/kg 体重/day 相当）し、最終投与12、24、48、96時間後の組織中残留が調べられた。また、同様に^{14}C標識ジルパテロール塩酸塩を15日間強制経口投与し、最終投与12時間後の組織中残留が調べられた。

表1:牛にジルパテロール塩酸塩を12日又は15日間強制経口投与後の組織中総放射活性濃度並びに組織中の抽出可能な放射活性におけるジルパテロール及びデイソプロピルジルパテロール濃度

（単位：μg eq/kg※1）

組織	対象物質	投与後時間（時間）				
		12	12※2	24	48	96
肝臓	総放射活性	262	321	205	157	113
	ジルパテロール	104.7	84.4	48.4	22.8	7.5
	デイソプロピルジルパテロール	11.2	15.7	6.6	2.5	1.1
腎臓	総放射活性	189	179	100	37	9
	ジルパテロール	127.1	92.6	57.9	18.9	0.3
	デイソプロピルジルパテロール	14.9	16.3	7.8	1.4	0.1##
筋肉	総放射活性	21	23	12	<LOD※3	<LOD
	ジルパテロール	13.3	12.7	4.8	2.3##	ND
	デイソプロピルジルパテロール	1.6#	3.7	ND※4	ND	ND
脂肪	総放射活性	10	11	<LOD	<LOD	<LOD
	ジルパテロール					
	デイソプロピルジルパテロール					

※1 総放射活性については、ジルパテロール塩酸塩当量。ジルパテロール及びデイソプロピルジルパテロールについてはラジオ液体クロマトグラフィーによるジルパテロール塩酸塩当量又はデイソプロピルジルパテロール塩酸塩当量。
※2 15日間強制経口投与後
※3 LOD：検出限界（1.50μg eq/kg）
※4 ND:検出せず（0.1μg eq/kg）
\#　2例の平均値（1例は検出せず）
\##　1例の値（2例は検出せず）

3．ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたジルパテ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：0.83 μg/kg 体重/day（ジルパテロール塩酸塩として）
（動物種）　ヒト
（投与方法）　経口投与
（試験の種類）　二重盲検ランダム化プラセボ対照試験（3用量比較）
（期間）　単回
安全係数：10
ADI　：　0.083 μg/kg 体重/day

4．諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）においては評価されておらず、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、米国及びカナダにおいて基準値が設定されている。

5．基準値案

（1）残留の規制対象

ジルパテロールとする。

ジルパテロール塩酸塩を用いた薬物動態及び残留試験の結果、肝臓中の総残留が最も高く、未変化体のジルパテロールが主要残留物であり、米国においては未変化体のジルパテロールが主要残留物であったことから、未変化体のジルパテロールが指標残留とされていることを踏まえ、残留の規制対象はジルパテロールのみとすることとした。

（2）基準値案

別紙1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ジルパテ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おける各食品の平均摂食量に基づき試算される、1日当たり摂取するジルパテロールの量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI（%）注)
国民平均	47.2
幼小児（1～6歳）	73.5
妊婦	44.1
高齢者（65歳以上）	46.5

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

暴露評価には、ジルパテロール塩酸塩のADI（0.083 μg/kg体重/day）に0.88を掛け、ジルパテロールに換算した値（0.073 μg/kg体重/day）を用いた。また、食品中に残留するジルパテロール由来の残留物の全てがジルパテロールと同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。総残留に占めるジルパテロールの割合は11.22%とした。

（別紙１）

ジルパテロール

食品名	基準値(案) ppm	基準値現行 ppm	米国 ppm
牛の筋肉	0.01		
牛の脂肪	0.01		
牛の肝臓	0.01		0.012
牛の腎臓	0.01		
牛の食用部分*	0.01		

＊：食用部分については、肝臓及び腎臓の値を参照した。

（別紙２）

ジルパテロールの推定摂取量（単位：μg/人/日）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いたジルパテロール相当量（ppm）*1	国民平均 TMDI	幼小児 (1～6 歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65 歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.01	0.089	1.8*2	0.8*2	1.7*2	1.8*2
牛の脂肪	0.01	0.089				
牛の肝臓	0.01	0.089	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.01	0.089	0.0	0.0	0.1	0.0
牛の食用部分	0.01	0.089	0.0	0.0	0.0	0.0
計			1.8	0.8	1.8	1.8
ADI 比（%）			47.2	73.5	44.1	46.5

TMDI：理論最大１日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
高齢者及び妊婦については摂取量データの一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。
＊1：ジルパテロール相当量とは、食品中に残留するジルパテロール由来の残留物の全てがジルパテロールと仮定した場合の量。基準値×100/11.22 （総残留に占める未変化体の割合）
＊2：筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

（参考）

これまでの経緯

平成２４年	２月２２日	インポートトレランス設定の要請（牛）
平成２４年	３月２３日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２５年	１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２５年	９月１２日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２５年	９月２４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]

石井　里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東　真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤　清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋　美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山　敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本　了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井　俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内　明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成　浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

（○：部会長）

答申（案）

ジルパテロール

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.01
牛の肝臓	0.01
牛の腎臓	0.01
牛の食用部分注)	0.01

注）「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

府食第６６号
平成２５年１月２８日

厚生労働大臣
田村　憲久　殿

食品安全委員会
委員長　　熊谷　進

食品健康影響評価の結果の通知について

平成２４年３月２３日付け厚生労働省発食安０３２３第５号をもって貴省から当委員会に意見を求められたジルパテ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１のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添２のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

ジルパテロールの一日摂取許容量を 0.083 μg/kg 体重/日（ジルパテロール塩酸塩として）とする。

動物用医薬品評価書

ジルパテロール

２０１３年1月

食品安全委員会

目 次

〈審議の経緯〉

2012年 3月 26日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0323第5号）、関係書類の接受
2012年 3月 29日	第425回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 6月 19日	第141回動物用医薬品専門調査会
2012年 11月 12日	第453回食品安全委員会（報告）
2012年 11月 13日	から 12月12日まで 国民からの御意見・情報の募集
2013年 1月 11日	第147回動物用医薬品専門調査会
2013年 1月 21日	動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 1月 28日	第461回食品安全委員会（同日付で厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子（委員長）	熊谷 進 （委員長）
熊谷 進 （委員長代理*）	佐藤 洋 （委員長代理）
長尾 拓	山添 康 （委員長代理）
野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 洌子
村田 容常	村田 容常

* ：2011年1月13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名簿〉

(2012年6月30日まで)		(2012年7月1日から)	
三森 国敏（座長）		山手 丈至（座長*）	
山手 丈至（座長代理）		小川 久美子（座長代理*）	
石川 さと子	福所 秋雄	石川 さと子	舞田 正志
石川 整	舞田 正志	石川 整	松尾 三郎
小川 久美子	松尾 三郎	寺本 昭二	山口 成夫
寺本 昭二	山口 成夫	天間 恭介	山崎 浩史
天間 恭介	山崎 浩史	頭金 正博	吉田 敏則**
頭金 正博	渡邊 敏明	能美 健彦	渡邊 敏明
能美 健彦		福所 秋雄	

* ：2012年8月22日から
** ：2012年10月1日から

要 約

牛の増体量、飼料効率及び枝肉成績の改善を目的として使用される栄養再分配剤「ジルパテロール塩酸塩」(CAS No. 119520-06-8) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態 (ラット、豚及び牛)、残留 (牛)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス及びラット)、亜急性毒性 (ラット、イヌ、豚及びサル)、慢性毒性 (ラット)、発がん性 (マウス及びラット)、生殖発生毒性 (マウス、ラット及びウサギ)、一般薬理試験、ヒトへの影響等の試験成績である。

各種遺伝毒性試験においては、いずれも陰性の結果が得られている。発がん性試験においては、マウスを用いた試験については発がん性が認められておらず、また、ラットを用いた試験については、卵巣提靭帯に平滑筋腫が誘発されているが、遺伝毒性試験の結果が全て陰性であることから、薬理作用に伴う非遺伝毒性機序により誘発されたものと推察され、ADI の設定が可能であると考えられた。

各種動物を用いた毒性試験及び薬理試験においては、最も低い用量でみられた影響は心臓血管系への影響であった。一方、ヒトにおける試験においては、喘息患者における薬理試験において、心臓血管系への影響が認められた用量よりも低い用量で気管支拡張作用がみられていることから、この喘息患者における気管支拡張作用に基づく NOAEL は、ヒトにおける心臓血管系への影響も勘案していると考えられた。

以上より、喘息患者における薬理試験の気管支拡張作用に基づく NOAEL 0.83 μg/kg 体重に、安全係数として個体差 10 を適用し、ADI を 0.083 μg/kg 体重/日と設定した。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要

１．用途

牛の増体量、飼料効率及び枝肉成績の改善

２．有効成分の一般名

和名：ジルパテロール塩酸塩

英名：Zilpaterol Hydrochloride

３．化学名

IUPAC

英名：(±)-*trans*-4,5,6,7-tetrahydro-7-hydroxy-6-(isopropylamino)imidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one, monohydrochloride

CAS (No. 119520-06-8)

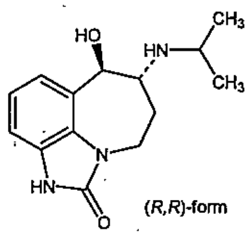
４．分子式

$C_{14}H_{19}N_3O_2 \cdot HCl$

５．分子量

297.8

６．構造式



・HCl

及び鏡像異性体

(参照 3)

７．使用目的及び使用状況

ジルパテロールは、β_2-アドレナリン作動薬の作用機序を持ち、脂肪蓄積の抑制、脂質代謝回転の亢進、グリコーゲン分解及びタンパク質合成を介した筋肉増大の亢進作用により、牛の飼育成績の改善及び枝肉組成に影響を及ぼす栄養再分配剤である。

ジルパテロール塩酸塩を有効成分とする動物用医薬品は、牛の飼料添加剤が海外で承認を受けている。1995 年にメキシコ及び南アフリカ共和国で初めて承認を受け、次いでラテンアメリカ諸国（コスタリカ、ドミニカ共和国、コロンビア、エクアドル、ホンジュラス、ニカラグア及びパナマ）で承認されている。その後、2006 年に米国、2009 年にカナダで承認された。

日本では、ジルパテロールを含有する動物用医薬品は承認されていない。また、ヒト

用医薬品としても使用されていない。

今回、厚生労働省よりインポートトレランス申請に伴う残留基準設定に係る評価が要請されたものである。(参照1、2)

Ⅱ. 安全性に係る知見の概要

各種試験はジルパテロール塩酸塩を用いて実施されている。検査値等略称を別紙に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ラット①)

胆管カニューレ挿管ラット (SD系、6～10週齢、雌雄各2匹) に ^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩(1 mg/kg 体重)を単回経口投与し、吸収率が調べられた。(本試験は[1. (7)]の対照試験として実施された。)

結果を表1に示した。単回経口投与後72時間における吸収率は約89%であった。(参照1)

表 1 ラットにおける ^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩単回経口投与後の放射活性の吸収率* (%)

尿	胆汁	カーカス**	合計
66.40	20.60	1.66	88.66

* : ^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩+飼料 (0～72時間)　n=4
** : 肝臓及び腸管壁を含む

(2) 薬物動態試験 (ラット②)

ラット(Wistar系、雌雄各3匹)に ^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩を単回経口投与(0.2 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。投与後8日までにおける尿、糞、肝臓及びカーカス (肝臓を除いた体全体) 中の放射活性が調べられた。

結果を表2に示した。投与後8日までに、投与量の放射活性の48.89%が尿中から、42.29%が糞中から回収された (雌雄の平均値)。肝臓及びカーカスからはそれぞれ0.1%以下及び1%以下の割合で回収された。

表 2 ラットにおける ^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩単回経口投与後8日間の放射活性回収率 (%投与量)

性別	尿	糞	肝臓	カーカス*	合計
雄	51.08	41.29	0.06	0.57	93.00
雌	46.70	43.29	0.07	0.78	90.84

* : 肝臓を除く体全体　n=3

投与後1及び2日に回収された尿及び糞中の総放射活性に対するジルパテロール及び代謝物の放射活性の占める割合が調べられた。

結果を表3に示した。尿中では未変化体、糞中ではジルパテロールのヒドロキシル体が主要化合物であった。(参照1、2)

表 3 尿及び糞中の総放射活性に占めるジルパテロール及び代謝物の割合 (%)

化合物名	尿中		糞中	
	投与後1日	投与後2日	投与後1日	投与後2日
ジルパテロール	60.3	46.7	15.8	3.9
ヒドロキシジルパテロール	19.5*	14.2*	60.3	55.9
デイソプロピルジルパテロール			Trace	Trace
未同定化合物1	2.2	0.7	3.1	1.3
ヒドロキシジルパテロールのグルクロン酸抱合体	9.3	22.3	3.3	5.3
未同定化合物2	0.5**	ND	ND	ND
アセチル化デイソプロピルジルパテロール	4.4	4.2	7.1	8.7

ND : 検出せず n=6
Trace : ヒドロキシジルパテロールの保持時間に近接のため定量不能。
* : ヒドロキシジルパテロール及びデイソプロピルジルパテロールが分離不能のため、合計の検出値。
** : 雌雄各1例の平均値 (他は不検出)

(3) 薬物動態試験 (ラット③)

ラット(SD系、雌雄3匹)に ^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩を単回経口投与(0.2 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

投与後8日までにおける尿、糞及び肝臓中の放射活性の回収率は表4に示したとおりで、[1. (2)]のWistarラットで得られた結果とほぼ同様であった。

表 4 ラットにおける ^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩単回経口投与後8日の放射活性回収率 (% : 投与量)

性別	尿	糞	肝臓	合計
雄	55.62	40.89	0.06	96.57
雌	46.02	46.49	0.05	92.56

n=3

投与後 1~3 日までに回収された尿及び糞中の総放射活性に占めるジルパテロール及び代謝物の放射活性の割合が調べられた。

結果を表5に示した。代謝物は、[1. (2)]のWistarラットで得られた結果と同様であった。(参照1、2)

表 5　尿及び糞中の総放射活性に占めるジルパテロール及び代謝物の割合（%）

化合物名	尿中		糞中
	投与後 1 日	投与後 2 日	投与後 1〜3 日*
ジルパテロール	61.6	47.9	7.1
ヒドロキシジルパテロール	4.6	11.5	68.8**
デイソプロピルジルパテロール	11.8	9.1	4.1**
未同定化合物 1	2.2	4.7	2.7
ヒドロキシジルパテロールのグルクロン酸抱合体	3.8	5.6	1.5***
未同定化合物 2	0.3	0.4****	ND
アセチル化デイソプロピルジルパテロール	7.1	9.0	3.7

ND：検出せず　n=6

*：投与後 1〜3 日の間で最も高い放射活性を示した試料の測定結果（投与後 1 日の 1 例、投与後 2 日の 3 例及び投与後 3 日の 2 例の平均値）。

**：雄 3 例の平均値（雌 3 例ではヒドロキシジルパテロールとデイソプロピルジルパテロールが分離不能）

***：雄 3 例の平均値（雌では 1/3 例で低い値を検出）

****：雄 3 例の平均値（雌 3 例では検出せず）

（4）薬物動態試験（豚）

豚（ユカタンマイクロ種、約 8 か月齢、雌雄各 1 匹）に ^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩を単回混餌投与（1 mg/kg 体重）し、薬物動態パラメーター及び血漿中濃度が調べられた。

血漿中の総放射活性は投与 1 時間後に最高濃度（C_{max}）の 414 ng eq/g に達し、投与 48 時間後では 5.20 ng eq/g に低下した。$AUC_{(0\text{-}48hr)}$ は 3,720 ng eq·h/g であった。また、血漿中濃度は 2、4、7 及び 24 時間後にそれぞれ 319、253、170 及び 21.1 ng eq/g であった。（参照 1）

（5）薬物動態試験（牛①）

牛（雄：サレール種、去勢、雌：シャロレー種×サレール種、未経産、雌雄各 1 頭/群）に非標識ジルパテロール塩酸塩を 6〜8 日間混餌投与後、^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩（対照群には非標識ジルパテロール塩酸塩）を単回混餌投与（0.2 mg/kg 体重）し、各組織中分布、代謝及び排泄が調べられた。血液の採取は最終投与から 10 時間後まで毎時、並びに最終投与 12、14、21 及び 24 時間後に行い、組織（肝臓、腎臓、筋肉、第 1 胃から第 4 胃、腎周囲脂肪及び内臓脂肪）の採取は最終投与 12 及び 48 時間後並びに 8 日後に行った。尿及び糞については最終投与後 8 日間採取した。

血漿中の総放射活性は速やかに増加し、雄では投与 12 時間後（16.8 ng eq/mL）に、雌では投与 10 時間後（22.4 ng eq/mL）に C_{max} に達した。消失半減期（$T_{1/2}$）は雄では 11.9 時間、雌では 13.2 時間であった。

組織中放射活性濃度を表 6 に示した。いずれの組織においても最終投与 12 時間後に

最も高い濃度を示した。性差による相違は認められなかった。

表 6　牛における ^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩単回混餌投与後の組織中放射活性濃度（μg eq/kg 組織*）

組織	性別	最終投与後時間		
		12 時間	48 時間	8 日
肝臓	雄	112.1	41.5	15.4
	雌	116.4	38.6	10.7
腎臓	雄	110.0	24.8	ND
	雌	118.3	22.5	ND
第 1 胃	雄	60.6	20.4	ND
	雌	42.8	20.0	ND
第 2 胃	雄	83.0	13.6	ND
	雌	147.0	16.2	ND
第 3 胃	雄	82.2	59.8	ND
	雌	78.9	34.0	ND
第 4 胃	雄	49.9	12.1	ND
	雌	62.7	15.8	ND
筋肉	雄	17.0	3.5	ND
	雌	14.8	3.4	ND
腎周囲脂肪	雄	1.5	1.2	ND
	雌	1.5	ND	ND
内臓脂肪	雄	6.5	3.5	ND
	雌	2.5	1.8	ND

*：ジルパテロール塩酸塩当量　　ND：検出せず

尿及び糞中への放射活性の排泄は迅速で、投与 24 時間後では投与量の 60%以上、48 時間後では約 90%が排泄された。投与後 8 日間における放射活性回収率を表 7 に示した。ジルパテロールの主な排泄経路は尿であると考えられた。

表 7　投与後 8 日間の尿及び糞中の放射活性回収率（%投与量）

性別	尿	糞	合計
雄	88.2	8.7	96.9
雌	84.3	8.6	92.9

尿中に回収された総放射活性のうち、ジルパテロールが 60%以上を占め、その他に 4 つの代謝物が分離された。糞中においては回収された総放射活性のうち、ジルパテロールが 40%以上を占め、ラットの糞中で検出されたヒドロキシジルパテロールは牛の糞中では検出されなかった。肝臓、腎臓及び筋肉中ではジルパテロールが主要残留物で、そ

の他に主要代謝物１つが分離され、デイソプロピルジルパテロールと同定された(表8)。(参照1、2)

表 8　尿、糞及び組織中の総放射活性に占めるジルパテロール及び代謝物の割合（%）

化合物名	尿*	糞*	肝臓**	腎臓**	筋肉**
ジルパテロール	65.7	45.5	62.3	69.5	71.9
ヒドロキシジルパテロール	ND	ND	ND	ND	ND
デイソプロピルジルパテロール	13.2	18.1	20.6	17.9	21.2
未同定化合物1	11.3	Trace	ND	ND	ND
ヒドロキシジルパテロールのグルクロン酸抱合体	Trace	ND	ND	ND	ND
未同定化合物2	3.5	ND	ND	ND	ND
アセチル化デイソプロピルジルパテロール	7.0	8.6	ND	ND	ND

ND：検出せず
Trace：雄においてのみ微量検出。
*：投与後1～3日間の雌雄各1例ずつの平均値。
**：投与後24及び48時間の雌雄各1例ずつの平均値。

（6）薬物動態試験（牛②）

牛（シャロレー種、去勢雄及び未経産雌、雌雄各1頭/群）に ^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩を10、12、15及び21日間混餌投与（0.15 mg/kg 体重/日）し、最終投与20～24時間後の肝臓、腎臓、筋肉及び腎周囲脂肪を採取して、各組織中の放射活性が調べられた。

結果を表9に示した。腎周囲脂肪以外では放射活性が検出され、全ての投与期間において肝臓、腎臓、筋肉の順に高い値を示した。投与12日後には定常状態となった。

表 9　牛における ^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩混餌投与後の組織中総放射活性濃度（μg eq/kg 組織*）

組織	性別	投与日数（日）			
		10	12	15	21
肝臓	雄	249	361	329	383
	雌	292	417	456	344
腎臓	雄	129	183	228	234
	雌	154	240	251	166
筋肉	雄	23	28	34	21
	雌	18	32	31	22
腎周囲脂肪	雄	ND	ND	ND	ND
	雌	ND	ND	ND	ND

*：ジルパテロール塩酸塩当量　　ND：検出限界未満（腎周囲脂肪における検出限界：5～12 μg/kg）

肝臓、腎臓及び筋肉中の抽出可能な放射活性におけるジルパテロール及びデイソプロピルジルパテロールの占める割合を表 10 に示した。また、肝臓及び腎臓中の抽出可能な放射活性におけるジルパテロール及びその代謝物の割合の平均値を表 11 に示した。（参照 1、2）

表 10　肝臓、腎臓及び筋肉中のジルパテロール及びデイソプロピルジルパテロールの割合*（%）

組織	化合物	投与日数（日）			
		10	12	15	21
肝臓	ジルパテロール	68.1	76.4	66.9	68.8
	デイソプロピルジルパテロール	16.3	7.5	12.0	13.3
腎臓	ジルパテロール	62.3	86.6	78.7	72.1
	デイソプロピルジルパテロール	12.5**	4.5	6.2	6.8**
筋肉	ジルパテロール	73.2	84.6	85.6	93.8
	デイソプロピルジルパテロール	12.7**	10.3	15.0**	12.5**

*：抽出可能な放射活性に対する割合。　n=2
**：雌雄のいずれか 1 例の値。

表 11　肝臓及び腎臓中に占めるジルパテロール及び代謝物の割合*（%）

化合物	肝臓	腎臓
ジルパテロール	70.0	74.9
ヒドロキシジルパテロール	ND	ND
デイソプロピルジルパテロール	12.3	6.8（6/8 例）
未同定化合物 1	ND	9.1（4/8 例）
ヒドロキシジルパテロールのグルクロン酸抱合体	ND	ND
未同定化合物 2	3.8（7/8 例）	5.7（6/8 例）
アセチル化デイソプロピルジルパテロール	ND	4.9（5/8 例）

（ ）内は 8 例中測定した例数を示した。　ND：検出せず　n=8
*：抽出可能な放射活性に対する割合、投与日数 10～21 日の平均値。

（7）結合型残留物の生物学的利用率（ラット）

牛肝臓中に残留する総放射活性の約 40%が結合型残留物であったことから、牛肝臓中の結合型残留物の生物学的利用率が調べられた。

牛（ヘレフォード種、投与群：雌雄計 3 頭/群、対照群：雌雄各 1 頭）に ^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩を 12 日間強制経口投与（標識飼料ペレット使用、6.8 ppm 混餌投与相当、0.15 mg/kg 体重/日相当）した。最終投与 12、24、48 及び 96 時間後に溶媒による抽出を行った後の肝臓から試料を調製し、胆管カニューレ挿管ラット（SD 系、6～10 週齢、雌雄各 2 匹/群）に単回経口投与した。対照群のラットには ^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩（1 mg/kg 体重）及び対照群の牛肝臓から同様に調製した試料を単回経口投与した。ラットの尿及び胆汁中に排泄された放射活性及びカーカスに残留した放射活性の

総量を生物学的に利用可能な結合型残留物とみなした。

結果を表12及び13に示した。^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩及び牛肝臓から調製した試料の単回経口投与後のラットにおける放射活性の吸収率は約92%であった。結合型残留物の放射活性の吸収率は0.75～3.28%で、^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩投与後と比較して、非常に低かった。(参照1)

表 12 対照群のラットにおける ^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩単回経口投与後の放射活性の吸収率* (%)

尿	胆汁	カーカス**	合計
69.40	21.00	1.27	91.67

*: ^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩+牛肝臓から調製した試料 (0~48 時間) +飼料 (48~72 時間)
**: 肝臓及び腸管壁を含む。

表 13 牛肝臓中の結合型残留物投与ラットにおける放射活性の吸収率 (ラットに経口投与した放射活性量に対する%)

牛肝臓採取時間 (最終投与後時間)	尿	胆汁	カーカス	合計
12	2.35	0	0.93	3.28
24	2.02	0	0	2.02
48	0.75	0	0	0.75
96	1.07	0.13	0	1.20

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛①)

牛 (ヘレフォード種、投与群:雌雄計3頭/群、対照群:雌雄各1頭) に ^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩を12日間強制経口投与 (標識飼料ペレット使用、混餌濃度6.8 ppm相当、0.15 mg/kg 体重/日相当) し、最終投与12、24、48及び96時間後の組織中残留が調べられた。また、同様に ^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩を15日間強制経口投与し、最終投与12時間後の組織中残留が調べられた。

結果を表14に示した。投与期間12及び15日における最終投与12時間後の組織中濃度はほぼ同様であった。

表 14 牛における ^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩12又は15日間強制経口投与後の組織中総放射活性濃度 (μg eq/kg*)

組織	最終投与後時間 (時間)				
	12	12**	24	48	96
肝臓	262	321	205	157	113
腎臓	189	179	100	37	9
筋肉	21	23	12	<LOD	<LOD
脂肪	10	11	<LOD	<LOD	<LOD

LOD：検出限界（1.50 μg eq/kg）
*：ジルパテロール塩酸塩当量
**：15 日間強制経口投与後

肝臓、腎臓及び筋肉中の抽出可能な放射活性におけるジルパテロール及び代謝物がRadio-HPLC 法により調べられた。測定結果は[1. (6)]で得られた結果と近似しており、肝臓及び腎臓中の抽出可能な放射活性は主に未変化体であるジルパテロール及びデイソプロピルジルパテロールとして存在していた。

肝臓、腎臓及び筋肉中の総放射活性に対する抽出可能な放射活性残留の割合を表 15 に、抽出可能な放射活性におけるジルパテロール及びデイソプロピルジルパテロール濃度を表 16 に示した。

表 15 組織中の総放射活性に対する抽出可能な放射活性残留の割合（%）

組織	最終投与後時間（時間）				
	12	12*	24	48	96
肝臓	57.6	45.4	40.0	31.2	23.9
腎臓	92.5	84.5	85.1	73.8	37.9
筋肉	99.8	103.3	99.1	ND	ND

*：15 日間強制経口投与後　ND：検出せず

表 16 組織中の抽出可能な放射活性におけるジルパテロール及び
デイソプロピルジルパテロール濃度（μg eq/kg*：Radio-HPLC 法）

組織	対照物質	最終投与後時間（時間）				
		12	12**	24	48	96
肝臓	ジルパテロール	104.7	84.4	48.4	22.9	7.5
	デイソプロピルジルパテロール	11.2	15.7	6.6	2.5	1.1
腎臓	ジルパテロール	127.1	92.6	57.9	18.9	0.3
	デイソプロピルジルパテロール	14.9	16.3	7.8	1.4	0.1##
筋肉	ジルパテロール	13.3	12.7	4.8	2.3##	ND
	デイソプロピルジルパテロール	1.6#	3.7	ND	ND	ND

ND：検出せず（検出限界：0.1 μg eq/kg）　n=3
*：ジルパテロール塩酸塩当量又はデイソプロピルジルパテロール塩酸塩当量
**：15 日間強制経口投与後
#：2 例の平均値（1 例は検出せず）
##：1 例の値（2 例は検出せず）

肝臓、腎臓及び筋肉中の抽出可能な放射活性におけるジルパテロール濃度を HPLC 蛍光検出法により測定した結果を表 17 に示した。Radio-HPLC 法及び HPLC 蛍光検出法によるジルパテロール濃度の測定結果には相関性がみられた。（参照 1、2）

表 17　組織中の抽出可能な放射活性におけるジルパテロール濃度
(μg/kg* : HPLC 蛍光検出法)

組織	最終投与後時間（時間）				
	12	12**	24	48	96
肝臓	89.9	73.1	39.9	14.6	<LOQ
腎臓	119.4	93.3	57.6	21	NT
筋肉	14.9	15.1	7.7	4.5#	NT

LOQ : 定量限界（3 μg /kg(肝臓)、5 μg /kg(腎臓)、1 μg /kg(筋肉)）　n=3
NT : 測定せず
* : ジルパテロール塩酸塩当量
** : 15 日間強制経口投与後
# : 1 例の値（2 例は定量限界未満）

（2）残留試験（牛②）

牛（交雑種、去勢雄及び未経産雌、投与群 : 雌雄各 2 頭/群、対照群 : 雄雌各 1 頭）にジルパテロール塩酸塩を 12 日間混餌投与（混餌濃度 6.8 ppm、0.15 mg/kg 体重/日相当）し、最終投与 12、24、48 及び 96 時間後の肝臓、腎臓及び筋肉中のジルパテロールの残留が HPLC 蛍光検出法により測定された。

結果を表 18 に示した。いずれの組織中においても最終投与 96 時間後までに検出限界未満となった。（参照 1、2）

表 18　牛におけるジルパテロール塩酸塩 12 日間混餌投与後の組織中ジルパテロール濃度（μg/kg*）

組織	最終投与後時間（時間）			
	12	24	48	96
肝臓	28.3	11.4	7.0#	<LOD
腎臓	50.8	12.9	5.7	<LOD
筋肉	5.0	2.1	1.4##	<LOD

LOD : 検出限界（1 (肝臓)、0.5 (腎臓)及び 0.1 (筋肉) μg/kg）　n＝4
* : ジルパテロール塩酸塩当量
# : 雄 2 例の平均値（雌 2 例は定量限界(3 μg/kg)未満）。
: 雄 1 例の値（雄 1 例及び雌 2 例は定量限界(1 μg/kg)未満）。

（3）標的組織及び残留マーカーについて

FDA では、^{14}C 標識ジルパテロール塩酸塩を用いた薬物動態及び残留試験の結果、肝臓中の総残留が最も高く、未変化体のジルパテロールが主要残留物であったことから、肝臓が標的組織であり、未変化体であるジルパテロールが残留マーカーとなることが示されたとしている。（参照 2）

３．遺伝毒性試験

ジルパテロール塩酸塩の遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表19及び表20にまとめた。（参照1、2）

表 19　ジルパテロール塩酸塩の *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100、TA102 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*	0、312.5、625、1,250、2,500、5,000 μg/plate(±S9)	陰性
前進突然変異試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞（$TK^{+/-}$）	・500～5,000 μg/mL(−S9) ・250～2,500 μg/mL(−S9) ・500～3,000 μg/mL(+S9)	陰性
	チャイニーズ・ハムスター卵巣由来細胞（CHO/HPRT）	・500、3,000、4,000、5,000 μg/mL(−S9) ・1,000、2,000、3,000、4,000、5,000 μg/mL(±S9)	陰性
不定期DNA合成試験	ラット肝臓初代培養細胞	0.5～5,000 μg/mL* 19.4 時間処理	陰性
		2.5～500 μg/mL** 19.0 時間処理	

*：1,000 μg/mL 以上で細胞毒性あり。500 μg/mL では細胞形態不良のため、試験に用いるのは不適切とされた。
**：500 μg/mL で細胞毒性あり

表 20　ジルパテロール塩酸塩の *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	マウス（Swiss Webster）骨髄細胞、雌雄各 5 匹/投与群	0、31.25、62.5、125、250、500 mg/kg 体重、単回経口投与*	陰性
	マウス（ICR）骨髄細胞、雌雄各 5 匹/投与群	0、100、200、400 mg/kg 体重、単回経口投与** 判定：投与 24、48、72 時間後	陰性

*：125～500 mg/kg 体重で細胞毒性あり。500 mg/kg 体重で 1 例が死亡。
**：400 mg/kg 体重で細胞毒性あり。400 mg/kg 体重で 2 例が死亡。

ジルパテロールの主な代謝物であるデイソプロピルジルパテロールの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 21 及び 22 にまとめた。

表 21　デイソプロピルジルパテロールの *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100、TA102 *E. coli* (WP2 *uvrA*)	0、312.5、625、1,250、2,500、5,000 μg/plate(±S9)	陰性
		0、37.5、75、150、300、600 μg/plate(+S9)	
前進突然変異試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞 (TK+/-)	・250～2,500 μg/mL(−S9) ・100～800 μg/mL(−S9) ・250～1,700 μg/mL(+S9)	陰性
不定期DNA合成試験	ラット肝臓初代培養細胞	・1.6、8、40、200、1,000 μg/mL* ・93.3、155.5、259.2、432、720 μg/mL**	陰性

* : 1,000 μg/mL 以上で細胞毒性あり。
** : 720 μg/mL 以上で細胞毒性あり。

表 22　デイソプロピルジルパテロールの *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	マウス (Swiss Webster) 骨髄細胞、雌雄各 5 匹/投与群	0、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg 体重、単回経口投与	陰性
	マウス骨髄細胞、雌雄各 5 匹/投与群	0、1,500 mg/kg 体重、単回経口投与	陰性

ジルパテロール塩酸塩を用いた *in vitro* の復帰突然変異試験、前進突然変異試験及び不定期 DNA 合成試験並びに *in vivo* の小核試験の結果はいずれも陰性であった。したがって、ジルパテロールは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないものと考えられた。

また、ジルパテロールの主な代謝物であるデイソプロピルジルパテロールについても *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果はいずれも陰性であった。

4．急性毒性試験

マウス及びラットを用いたジルパテロール塩酸塩の LD_{50} 等の急性毒性試験の結果を表 23 に示した。(参照 1)

表 23　マウス及びラットにおけるジルパテロール塩酸塩の LD_{50} 及び LC_{50}

動物種	投与経路	LD_{50} (mg/kg 体重)		主な所見
		雄	雌	
CD-1 マウス 雌雄各 10 匹/群	経口投与	430	580	アパシー (無気力)、脊柱後弯、立毛、運動低下、運動困難、呼吸困難。投与後 15 分～4 時間で死亡例。
CD-1 マウス 雌雄各 10 匹/群	腹腔内投与	155	170	筋緊張低下又はアパシー (無気力)、運動低下、脊柱後弯、運動困難、振戦。投与直後に雌の最高用量 (265 mg/kg 体重) で死亡例。

SD ラット 雌雄各 10 匹/群	経口投与	1,325	890	運動低下、脊柱後弯、立毛、軽度の運動困難、呼吸困難、流涎。投与後 45 分～5 時間以内に死亡例。
SD ラット 雌雄各 10 匹/群	腹腔内投与	280	225	筋緊張低下、脊柱後弯、軽度な運動困難。投与後 20 分～2 時間で死亡例。死亡例では肺及び肝臓に中等度のうっ血。
SD ラット 雌雄各 5 匹/群	経皮投与	＞ 2,000		臨床症状に異常なし。体重減少。死亡例なし。
SD ラット 雌雄各 5 匹/群	吸入	LC_{50} ＞ 5.04 (mg/L)		暴露直後に呼吸運動の亢進、部分的閉眼、全身の振戦、濡れ毛。死亡例なし。

経口投与ではマウス及びラットに中等度の毒性がみられ、腹腔内投与ではわずかに毒性が高まった。経口及び腹腔内投与後に観察された主な毒性学的所見は、活動低下、脊柱後弯、呼吸困難及び運動機能障害であった。

5．亜急性毒性試験

（1）３０日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、6 週齢、雌雄各 10 匹/群）を用いたジルパテロール塩酸塩の 30 日間強制経口投与（0、1、10 及び 100 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態及び摂餌量については投与に起因する影響は認められなかった。

飲水量は、100 mg/kg 体重/日投与群の雌で、一過性の（投与 1 週間後）増加が認められた。

体重は、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で有意な増加、雌では 100 mg/kg 体重/日投与群で有意な増加がみられた。

心拍数では、全投与群の雌で減少がみられ、100 mg/kg 体重/日投与群で顕著であった。雄では有意な減少はみられなかった。

血圧（雌雄各 5 匹/群）及び心電図（雌雄各 5 匹/群）では、投与に起因する影響は認められなかった。

眼検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査では、雄では全投与群で用量依存性のある APTT のわずかな減少、100 mg/kg 体重/日投与群で WBC のわずかな増加並びに RBC 及び RDW（赤血球分布幅）のわずかな減少がみられた。雌では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で PT のわずかな減少が認められた。

血液生化学的検査では、雄では 1 mg/kg 体重/日以上投与群で Na の増加、10 mg/kg 体重/日以上投与群で Ca の増加及び Glu の低下、100 mg/kg 体重/日投与群で TG の低下がみられた。雌では 100 mg/kg 体重/日投与群で LDH 及び CK の増加がみられた。

尿検査及び糞便検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

臓器重量については、全投与群の雄で肝臓の比重量[1]、雌で副腎の比重量の低下が認め

---

[1] 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

られた。また、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、脳及び甲状腺の比重量の低下が認められた。

病理組織学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。(参照 1)

本試験において、全投与群の雌で心拍数の減少及び副腎の比重量の低下が、並びに雄で肝臓の比重量の低下が認められたことから、NOAEL は得られず、LOAEL は 1 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) ３０日間亜急性毒性試験(イヌ)

イヌ(ビーグル種、8 か月齢、雌雄各 3 匹/群)を用いたジルパテロール塩酸塩の 30 日間強制経口投与(0、0.5、5 及び 50 mg/kg 体重/日)による亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中に 0.5 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例及び 5 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が死亡したが、投与に起因するものではないと考えられた。

一般状態では、全投与群の全例に末梢血管の拡張による症状がみられ、雄では用量依存的であった。この症状は、投与 30 分後に現れ、数時間持続し、50 mg/kg 体重/日投与群では 1 日中持続した。5 mg/kg 体重/日以上投与群では自発運動量の低下がみられた。5 mg/kg 体重/日投与群の雄(2/3 例)及び 50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では不規則な嘔吐がみられ、50 mg/kg 体重/日投与群ではカプセル投与時に不安行動(興奮及び拒絶)がみられた。

体重では、投与に起因する影響は認められなかった。摂餌量では、50 mg/kg 体重/日投与群の雌(1 例)で一時的な食欲減退がみられた。飲水量では、投与 4 週間後の 50 mg/kg 体重/日投与群の雌(2/3 例)でわずかに増加が認められた。

尿検査では、50 mg/kg 体重/日投与群の雄で Glu(1/3 例)及び Bil(2/3 例)の増加が認められたが、血中濃度との関連はみられなかった。

血圧及び心拍数では、全投与群の雌雄で、投与 1 時間後に拡張期血圧の低下及び心拍数の増加がみられたが、投与 24 時間後には回復した。この変化は、投与後第 1 週から投与終了時まで継続して認められた。

眼検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査では、50 mg/kg 体重/日投与群で RBC、Hb 及び Ht(雄:1/3 例、雌:1/3 例)並びに PLT の低下(雄:1/3 例、雌:2/3 例)が認められた。

血液生化学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

臓器重量では、0.5 及び 5 mg/kg 体重/日投与群の雌各 1 例で子宮及び卵巣重量の増加がみられたが、自然生理的なものと考えられた。

剖検では、投与に起因する所見は認められなかった。

病理組織学的検査では、全投与群の雄で精子形成異常を反映する巨大細胞が精細管の内腔及び壁又は精巣上体内腔にみられた(0.5、5 及び 50 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 2/3、2/3 及び 1/3 例)が、被験動物の年齢(9 か月齢)ではこのような病変がしばしばみられることから、投与に起因する影響ではないと考えられた。(参照 1)

本試験において、全投与群の雌雄で末梢血管の拡張及び拡張期血圧低下及び心拍数増加が認められたことから NOAEL は得られず、LOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日と考えられ

た。

（３）４週間亜急性毒性試験（サル）

サル（カニクイザル、雌雄各 2 頭/群）を用いたジルパテロール塩酸塩の 4 週間強制経口投与（0、5、10、50 及び 5,000 μg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態では、用量依存性のない嘔吐が散発的に認められ、また、1 例のみ水様便及び外傷がみられたが、いずれも投与に起因する影響とは考えられなかった。

体重、摂餌量、血圧測定、心電図検査、眼検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

また、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査においても、投与に起因する影響は認められなかった。（参照 1、2）

本試験における NOAEL は、最高用量の 5,000 μg/kg 体重/日と考えられた。

（４）９０日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、4 週齢、雌雄各 20 匹/群）を用いたジルパテロール塩酸塩の 90 日間強制経口投与（0、1、10 及び 100 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。試験終了後、対照群及び各投与群の生存動物 8 匹には、32 又は 33 日間の休薬による無投与期間を設定した。

試験期間中の死亡例は、対照群の雌 1 例、1 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例で認められた。投与に起因するものかどうかは定かではなかった。

一般状態では、10 mg/kg 体重/日投与群の雄 12 例及び雌 9 例並びに 100 mg/kg 体重/日投与群の全例で過流涎が認められた。

体重では、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雄で有意な増加が認められた。摂餌量では、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で有意な増加がみられた。

眼検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

心電図検査では、雄では全投与群で QT 値の増加、10 mg/kg 体重/日以上投与群で PQ 値の増加、100 mg/kg 体重/日投与群で心拍数の有意な減少が認められた。雌では、1 及び 100 mg/kg 体重/日投与群で心拍数の有意な減少並びに PQ 及び QT 値の増加がみられた。

血圧では、全投与群の雌雄で上昇がみられたが、対照群でもみられているため加齢によるものと考えられた。

血液学的検査では、種々の変動がみられたが、明確な用量依存性は認められず、被験動物の年齢では生理的な範囲内にあると考えられた。

血液生化学的検査では、全投与群の雌及び 10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で BUN の増加が認められた。

尿検査では、全投与群の雄（投与 5 及び 13 週後）及び 10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌（投与 5 週後）で尿量の増加が認められたが、少数の動物による変動であり、投与

に起因する影響とは考えられなかった。

臓器重量は、雄では 100 mg/kg 体重/日投与群の脳の絶対及び比重量の低下並びに甲状腺及び胸腺の比重量の低下が認められた。雌では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓及び子宮の比重量の低下が、100 mg/kg 体重/日投与群で心臓の絶対及び比重量の増加が認められた。

剖検及び病理組織学的検査においては、投与に起因する影響は認められなかった。(参照 1)

本試験において、全投与群の雄で QT 値の増加が認められたことから NOAEL は得られず、LOAEL は 1 mg/kg 体重/日と考えられた。

(5) １３週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、約 6 週齢、雌雄各 20 匹/投与群）を用いたジルパテロール塩酸塩の 13 週間強制経口投与（0、0.05、0.5 及び 1 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中に投与に起因する死亡例は認められなかった。

一般状態では、投与に起因する影響は認められなかった。

摂餌量及び体重増加量は、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群でわずかに増加がみられた。飼料効率は対照群と比較して差異は認められなかった。

眼検査では、投与に起因する影響はみられなかった。

心電図検査では、全投与群の雌で、用量依存性は認められなかったが平均心拍数の有意な減少が認められた（0.05 mg/kg 体重/日投与群の投与 13 週間後、0.5 mg/kg 体重/日投与群の投与 8 週間後、1 mg/kg 体重/日投与群の投与 3、4 及び 8 週間後）。心拍数が減少した群では、有意な PQ 値の増加がみられた。PQ 値の増加は、雄でも認められた（0.5 及び 1 mg/kg 体重/日投与群の投与 13 週間後）。

血圧では、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で収縮期血圧の低下がみられた。

血液学的検査では、投与に起因する影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で K の増加がみられた。

尿検査では、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で尿量の増加が認められたが、比重の低下は 0.5 mg/kg 体重/日投与群のみでみられ、腎臓に関連のある変化が認められないことから、投与に起因する影響とは考えられなかった。

臓器重量では、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 1 mg/kg 体重/日投与群の雄で心臓の絶対及び比重量の増加が認められた。

剖検では、投与に起因する影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、心筋症の所見が全投与群の雌雄で認められた。雄では、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で発生率の有意な増加が認められ用量依存性がみられたことから投与に起因する影響と考えられた。また、肝動脈炎の所見が全投与群の雄で認められ、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で発生頻度の上昇がみられたが、雌では、1 mg/kg 体重/日投与群でのみ認められた。この所見は対照群でもみられており、被験動物の種類及び週齢における変動の範囲内であり、投与に起因する影響ではないと考えられた。(参照 1、2)

本試験において、全投与群の雌で心拍数の低下及びPQ値の増加が認められたことからNOAELは得られず、LOAELは0.05 mg/kg体重/日と考えられた。

（6）１３週間亜急性毒性試験（豚）

豚（ユカタンミニ種、4～7か月齢、雌雄各4頭/群）を用いたジルパテロール塩酸塩の13週間強制経口投与（0、1、50、1,000及び10,000 μg/kg体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中に1 μg/kg体重/日投与群の1例が死亡したが、投与に起因するものではないと考えられた。

一般状態、摂餌量、体重、血圧及び心電図検査については、投与に起因する影響は認められなかった。

眼検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び剖検においても投与に起因する影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、1,000 μg/kg体重/日以上投与群の雌で内膜腺上皮の過形成を伴う子宮筋肥大が認められた。また、呼吸器疾患に伴う肺病変（気管支炎、気管支肺炎及び線維症）が認められたが、この病変は対照群及び全投与群にみられ、被験動物では広く一般的なものであったことから、投与に起因する影響ではないと考えられた。（参照1、2）

本試験において、1,000 μg/kg体重/日以上投与群の雌で内膜腺上皮の過形成を伴う子宮筋肥大が認められたことから、NOAELは50 μg/kg体重/日と考えられた。

６．慢性毒性及び発がん性試験

（1）５２週間慢性毒性試験（ラット）

ラット（SD系、約6週齢、雌雄各20匹/群、回復期群：雌雄各10匹/群(対照群及び250 μg/kg体重/日投与群)）を用いたジルパテロール塩酸塩の52週間混餌投与（0、25、50、125及び250 μg/kg体重/日）による慢性毒性試験が実施された。回復期群には、投与終了後4週間の無投与期間が設定された。

投与に起因すると考えられる死亡例は認められなかった。

一般状態、摂餌量、体重、飼料効率及び眼検査において、投与に起因する影響は認められなかった。

心電図検査では、心拍数のわずかな減少が125 μg/kg体重/日以上投与群で散発的に認められ、投与によるものと考えられた。この変化は無投与期間（4週間）後には回復した。

血圧は、50 μg/kg体重/日以上投与群で散発的な上昇（50 μg/kg体重/日以上投与群の雌の投与13週間後、250 μg/kg体重/日投与群の雄の投与51週間後）が認められ、投与によるものと考えられた。この変化は無投与期間（4週間）後には回復した。

血液学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、CK及びLDHの濃度が対照群に比べて高い群が散発的に認められたが、通常の変動の範囲内であり、投与に起因する影響ではないと考えられた。

臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

（参照 1、2）

本試験において、50 μg/kg 体重/日以上投与群の雌で血圧の上昇が認められたことから、NOAEL は 25 μg/kg 体重/日と考えられた。

（２）１８か月間発がん性試験（マウス）

マウス（CD-1 系、約 8 週齢、雌 65 匹/群）を用いたジルパテロール塩酸塩の 18 か月間強制経口投与（0、10、20、50 及び 250 μg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）による発がん性試験が実施された。

生存率は、対照群及び全投与群でほぼ同様（それぞれで 75、66、77、74 及び 75%）であり、試験期間中に投与に起因すると考えられる死亡例は認められなかった。

一般状態及び体重において投与に起因する影響は認められなかった。摂餌量については、50 μg/kg 体重/日投与群のみで増加がみられたが、この群は投与試験の前からわずかに対照群より高い値で、用量依存性はなく投与に起因する影響とは考えられなかった。

血液学的検査では、全投与群で PLT の減少が、20 μg/kg 体重/日以上投与群で Hb の増加が、50 μg/kg 体重/日以上投与群で Ht 及び RBC の増加並びに単核白血球数の減少が認められた。しかし、これらの所見に用量依存性は認められず、個々の測定値は正常の範囲内であることから投与に起因する影響とは考えられなかった。

剖検では、全投与群で卵巣及び子宮の嚢胞が認められたが、対照群にも同様にみられ、これらの所見は加齢により一般にみられることから、投与による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査では、全投与群で心臓及び子宮に腫瘍性の病変が認められたが、対照群にも同様にみられ、加齢に伴う通常の発生頻度であるため、投与に起因する影響とは考えられなかった。（参照 1、2）

（３）１０４週間発がん性試験（ラット）

ラット（SD 系、約 6 週齢、雌雄各 66 匹/群）を用いたジルパテロール塩酸塩の 104 週間混餌投与（0、25、50、125 及び 250 μg/kg 体重/日）による発がん性試験が実施された。血液学的検査は、投与 26、53、78 及び 104 週間後に実施した。さらに、雌雄各 10 匹を無処置群として試験開始前日に血液学的検査を行い、と殺した。投与期間終了後、全動物について病理組織学的検査を実施した。

生存率は、250 μg/kg 体重/日投与群の雌雄で低下が認められた（死亡率は、対照群に比し 10～20%高かった）。

一般状態では、投与による影響は認められなかった。摂餌量は 250 μg/kg 体重/日投与群の雌でわずかに増加し、体重増加量は 250 μg/kg 体重/日投与群の雌雄でわずかに低下した。

血液学的検査、臓器重量及び剖検では、投与に起因する影響は認められなかった。

触診可能な腫瘤の発現や発生場所は対照群と同様であった。

病理組織学的検査では、非腫瘍性病変については投与による影響はみられなかったが、腫瘍性病変に関しては、125 μg/kg 体重/日以上投与群の雌で卵巣提靭帯に平滑筋腫がみられ、発生の頻度は低いが用量依存性が認められた（125 μg/kg 体重/日投与群：2/63 例、

250 μg/kg 体重/日投与群：5/64 例)。平滑筋腫は動物及びヒトにみられる良性腫瘍の一つである。げっ歯類を用いた試験では、β作動薬の soterenol、mesuprine、medroxalol、salbutamol 及び terbutaline で卵巣間膜平滑筋腫の発生が知られ、このうち medroxalol 及び salbutamol については、β受容体拮抗薬である propranolol により平滑筋腫の発生が抑制されたと報告されている。これらのことから、上記所見は、被験物質の薬理作用により誘発された腫瘍性病変であると考えられた。(参照 1、2、4～6)

本試験において、125 μg/kg 体重/日投与群で卵巣に良性腫瘍性病変が認められたことから、催腫瘍性の NOAEL は 50 μg/kg 体重/日と考えられた。

7．生殖発生毒性試験

（1）２世代繁殖試験（ラット）

ラット（SD 系、雄：約 7 週齢、雌：約 10 週齢、雌雄各 30 匹/群）を用いたジルパテロール塩酸塩の混餌投与（0、0.9、3.6 及び 14.4 ppm）による 2 世代（F_0及びF_1）繁殖試験が実施された。

親動物（F_0）の雄には交配前 71 日間及び交配開始後は F_1児離乳後にと殺するまでの間、雌には交配前 15 日間並びに交配、妊娠及び授乳期を通じてジルパテロール塩酸塩を投与した。交配期には、雌雄を最長 3 週間同居させて交配し、自然分娩させ離乳まで児動物（F_1）を哺育させた。

F_1世代は、離乳後（分娩後 22 日）、各群 25 腹から雌雄各 1 匹ずつの同腹児（F_1）を選択し、雌雄各 25 匹/群を設定した。F_1動物の成熟後、兄妹を避けて F_0と同様に交配し、分娩及び児動物（F_2）の哺育をさせた。ジルパテロール塩酸塩の投与は、離乳後から交配、妊娠及び授乳期を通じて実施した。

全ての親動物（F_0及びF_1）は、児動物の離乳時にと殺し、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。生後 4 日に淘汰した児動物（F_1及びF_2）、F_1世代選抜時に淘汰した F_1離乳児及び全ての F_2離乳児については剖検のみを実施した。

親動物（F_0及びF_1）におけるジルパテロール塩酸塩の一日平均摂取量を表 24 に示した。

表 24　親動物（F_0及びF_1）のジルパテロール塩酸塩平均摂取量（mg/kg 体重/日）

投与量（ppm）	F_0		F_1	
	雄	雌	雄	雌
0.9	0.06	0.10	0.08	0.12
3.6	0.23	0.40	0.32	0.45
14.4	0.94	1.61	1.26	1.77

親動物（F_0及びF_1）の一般状態には投与に起因する影響は認められなかった。摂餌量については、対照群と比較し全投与群で増加傾向がみられたが、用量依存性は明確でなかった。体重については、14.4 ppm 投与群 F_0雄の投与 8 日と 15 日の値並びに 3.6 ppm 以上投与群の F_0雌の交配前期、妊娠期及び授乳期の値が有意に高かった。繁殖成績に関

しては、F_0世代では投与に起因する影響はみられなかったが、F_1世代で14.4 ppm投与群に妊娠期間の有意な延長が認められた。剖検では投与に関連した変化はみられなかったが、臓器重量では、3.6 ppm 以上投与群においてF_0雌に心臓の絶対重量の増加、肝臓及び腎臓の比重量の減少並びにF_1雌に心臓の絶対及び比重量の増加が、14.4 ppm 投与群においてF_0及びF_1雄に心臓の絶対及び比重量の増加が、F_0雌に膣の比重量並びに子宮の絶対及び比重量の減少が、並びにF_1雌に肝臓比重量の減少が認められた。病理組織学的検査では、これらの臓器に投与に関連した変化はみられなかった。

児動物（F_1及びF_2）では、生産児数、性比、生後発達及び剖検結果に投与による影響は認められなかったが、14.4 ppm 投与群においてF_1児（生後21日）の平均体重及びF_2児（生後1～4日）の生存率にそれぞれ有意な低値がみられた。（参照1、2）

本試験において、3.6 ppm以上投与群に体重増加などが認められたことから親動物の一般毒性的影響に関するNOAELは、0.9 ppm（雄：0.06 mg/kg体重/日、雌：0.10 mg/kg体重/日）、生殖毒性に関しては14.4 ppm 投与群に妊娠期間の延長などがみられたことからNOAELは3.6 ppm（雄：0.23 mg/kg体重/日、雌：0.40 mg/kg体重/日）と考えられた。

（２）発生毒性試験（マウス）

妊娠マウス（CD-1系、13～14週齢、第1試験：6又は9匹/群、第2試験：9匹/群）を用いたジルパテロール塩酸塩の強制経口投与（第1試験：0及び300 mg/kg体重/日、第2試験：0及び450 mg/kg体重/日、溶媒：水）による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠6～16日に行い、妊娠18日にと殺した。

母動物では試験期間中に投与に起因する死亡例は認められず、一般状態、体重、妊娠率、妊娠経過及び流産率に投与に起因する影響は認められなかった。

胎児については、胎児数（同腹児数）に投与に起因する影響は認められず、投与群に奇形は認められなかった。（参照1）

本試験における母動物及び胎児のNOAELは、ともに最高用量である450 mg/kg体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

（３）発生毒性試験（ラット）

妊娠ラット（SD系、12週齢、23～26匹/群）を用いたジルパテロール塩酸塩の強制経口投与（0、0.2、2、10及び50 mg/kg体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠6～15日に行い、妊娠20日にと殺した。胎児は帝王切開で摘出した。

母動物では、試験期間中に投与に起因する死亡例及び流産は認められなかったが、2 mg/kg体重/日以上投与群で過流涎が認められた。摂餌量は、2 mg/kg体重/日以上投与群で、用量依存的に妊娠6～9日では減少し、12～15日では増加した。飲水量は、対照群に比較し50 mg/kg体重/日投与群で増加し、体重増加量は、2 mg/kg体重/日以上投与群で増加した。剖検では、投与に起因する影響は認められなかった。黄体数及び着床数は対照群と投与群で同等であった。

生存胎児数（同腹児数）及び着床後胚損失率に投与に起因する影響は認められなかった。胎児の性比、体重並びに外表及び内臓検査では、投与に起因する影響はみられなか

った。骨格観察では、50 mg/kg 体重/日投与群で骨化遅延（頭骨頭頂部、第 5 及び第 6 胸骨、恥骨等）及び波状肋骨の発生頻度の上昇がみられた。（参照 1、2）

本試験において、2 mg/kg 体重/日以上投与群で過流涎などがみられたことから、母動物に対する NOAEL は 0.2 mg/kg 体重/日と考えられた。また、50 mg/kg 体重/日投与群で胎児の骨化遅延がみられたことから、胎児に対する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

（4）発生毒性試験（ウサギ）

妊娠ウサギ（NZW 種、約 22～28 週齢、12～13 匹/群）を用いたジルパテロール塩酸塩の強制経口投与（0、20、60 及び 180 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 6～18 日に行い、妊娠 29 日にと殺し、剖検を行った。

母動物では試験期間中に投与に起因する死亡例及び流産は認められず、一般状態においても投与に起因する影響は認められなかった。体重増加量に、対照群と投与群の間で有意な差はみられなかった。剖検では、特筆すべき病理所見は認められず、受胎成績に投与に起因する影響は認められなかった。

胎児については、生存胎児数、胚・胎児死亡率及び胎盤重量に投与に起因する影響はみられなかったが、180 mg/kg 体重/日投与群において雌胎児の体重が有意に低かった。胎児の奇形学的検査では、20 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で骨格の形成異常が認められたが、その他の群では認められず、偶発的なものと考えられた。また、対照群を含む全群で骨格異常がみられ、20 及び 180 mg/kg 体重/日投与群の胎児で対照群と比較して異常胎児数が有意に多かったが、一腹当たりの異常胎児発生頻度及び胎児に異常がみられた腹の頻度には有意な差が認められないことから投与に起因する影響ではないと考えられた。（参照 1）

本試験において、母動物に対する NOAEL は、最高用量の 180 mg/kg 体重/日と考えられた。また、180 mg/kg 体重/日投与群で雌胎児に体重減少がみられたことから、胎児に対する NOAEL は 60 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

8．対象動物を用いた安全性試験

牛（14 か月齢、雌雄各 10 頭/群）にジルパテロール塩酸塩を 28 日間混餌投与（混餌濃度 0、7.5（1 倍量）及び 75（10 倍量）ppm、それぞれ 37.6～47.0 及び 236.6～368.1 mg/頭/日相当）し、安全性試験が実施された。

一般状態は、全ての被験動物で健康な状態であった。

1 日平均増体重は、対照群、1 倍量群及び 10 倍量群でそれぞれ 0.84、1.00 及び 0.62 kg であった。10 倍量群における 1 日平均増体重の低下は投与 1 週間後における増体重低下によるものであった。摂餌量は予想される量より低下（投与 4 週後の対照群、1 倍量群及び 10 倍量群でそれぞれ 7.94、6.95 及び 6.20 kg）したが、この原因は体重測定時等の被験動物の取扱いが原因と考えられた。

心拍数では、10 倍量群で投与 21 日後まで一過性の増加傾向が認められた。頻脈の症状が少なくとも 1 回認められた被験動物及び頻脈の発生が認められた被験動物の頭数に増加は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び病理組織学的検査では、投与に起因する影響はみられなかった。（参照 1）

9．その他の試験

（1）皮膚刺激性試験（ウサギ）

ウサギ（NZW 種、3～3.5 か月齢、雄 3 匹）にジルパテロール塩酸塩をガーゼを用いて 4 時間閉塞塗布（500 mg/6 cm^2 露出皮膚/匹）し、ガーゼを除去後、経時的（除去 1、24、48 及び 72 時間後）に皮膚反応を観察し、皮膚刺激性を調べた。

試験期間を通して皮膚刺激の徴候は認められず、皮膚刺激性インデックス（Cutaneous Primary Irritation index）のスコアは 0（C.P.I: 0）で判定区分「刺激性なし」であった。一般状態及び体重に異常は認められなかった。（参照 1）

（2）眼刺激性試験（ウサギ）

ウサギ（NZW 種、3～3.5 か月齢、雄 3 匹）にジルパテロール塩酸塩を点眼投与（100 mg/右目、対照：左目）し、経時的（点眼 1、24、48 及び 72 時間後）に眼の反応を観察し、眼刺激性を評価した。

投与 1 時間後、結膜に軽度の赤みが、及び軽度から中等度の流涙が全例（3/3）でみられ、さらに虹彩のうっ血が 1/3 例で認められた。48 時間後には、軽度から中等度の角膜混濁が全例でみられたが 72 時間までに全ての症状は回復した。急性眼刺激性インデックス（Acute Ocular Irritation index）のスコアは、14.6（C.O.I:14.6）で「軽度眼刺激性」と判定された。（参照 1）

（3）皮膚感作試験（モルモット）

モルモット（Dunkin-Hartley 種、約 3 か月齢、雌雄各 10 匹/群、対照群：雌雄各 5 匹/群）を用いたジルパテロール塩酸塩（10%(w/w)溶液）の皮膚感作性試験（Maximization 法：Freund's アジュバント使用）が実施された。

感作後 24 時間では、雄 1 例の右側腹部のみに感作性判定スコア 1（範囲 0～4）が認められた。感作後 48 時間では、雄 1 例で皮膚の乾燥がみられたが、スコアは 0 で、感作性なしと判定された。（参照 1）

１０．薬理試験

（1）ジルパテロール塩酸塩の一般薬理試験

ジルパテロール塩酸塩を用いた一般薬理試験の結果を表 25 に示した。（参照 1）

表 25 ジルパテロール塩酸塩を用いた一般薬理試験

影響	検査項目又は試験の種類	動物種（匹数）	投与経路 投与量	試験結果（投与量の単位省略）
中枢神経系	自発行動試験	マウス（10 匹/群）	経口 0～30 mg/kg 体重	運動能力、体温変化及び瞳孔径への影響なし
	牽引試験	マウス（10 匹/群）	経口 0～30 mg/kg 体重	運動能欠損なし
	ロータロッド試験	マウス（10 匹/群）	経口 0～50 mg/kg 体重	20～50：精神運動性の障害
	一般状態及び行動に及ぼす作用（Irwin 法）	ラット（5 匹/群）	経口 0～50 mg/kg 体重	50：低度の眼瞼下垂を伴う呼吸困難
	レセルピン誘発性低体温試験	マウス（10 匹/群）	経口 0～30 mg/kg 体重	眼瞼下垂に対する拮抗作用なし 3～30：体温低下に対するわずかな拮抗作用
			経口 0～50 mg/kg 体重	50：体温低下に対する拮抗作用
	オキソトレモリン誘発諸症に対する作用	マウス（10 匹/群）	経口 0～30 mg/kg 体重	1～30：低体温に対する拮抗作用。流涎、下痢及び振戦に対する拮抗作用なし
			経口 0～50 mg/kg 体重	50：流涎及び流涙に対する拮抗作用あり
	アポモルヒネ誘導常同行動に対する作用	マウス（10 匹/群）	経口 0～30 mg/kg 体重	1～30：低体温に対する顕著な拮抗作用あり
		ラット（8 匹/群）	経口 0～30 mg/kg 体重	10～30：常同行動時間遅延、抗うつ作用
	デキサンフェタミン誘導常同行動に対する作用	ラット（5 匹/群）	経口 0～50 mg/kg 体重	5～50：常同行動増強
	バルビタール誘導睡眠試験	マウス（10 匹/群）	経口 0～30 mg/kg 体重	影響なし
	ヘキソバルビタール誘導睡眠試験	マウス（10 匹/群）	経口 0～30 mg/kg 体重	10～30：睡眠時間遷延性
			経口 0～50 mg/kg 体重	影響なし
	抗痙攣作用	マウス（10 匹/群）	経口 0～30 mg/kg 体重	電撃及びペンテトラゾール誘発痙攣に影響なし
		マウス（10 匹/群）	経口 0～50 mg/kg 体重	ペンテトラゾール誘発痙攣に影響なし

中枢神経系	5-HTP誘発性行動症候群に対する作用	5-HTP：200 mg/kg 体重	マウス (10 匹/群)	経口 0～30 mg/kg 体重	影響なし
		5-HTP：150 mg/kg 体重 (MAOI 添加)	マウス (10 匹/群)	経口 0～50 mg/kg 体重	10～50：セロトニン作動性作用の増強
		5-HTP：400 mg/kg 体重	マウス (10 匹/群)	経口 0～20 mg/kg 体重	5～20：首振り運動(Head-twitch)の増強
	鎮痛効果	酢酸ライジングテスト	マウス (10 匹/群)	経口 0～30 mg/kg 体重	10～30：ストレッチ反応回数の減少
		ホットプレートテスト	マウス (10 匹/群)	経口 0～30 mg/kg 体重	鎮痛効果なし
	yohimbine (α_2受容体遮断薬) の毒性に対する影響		マウス (10 匹/群)	経口 0 又は 50 mg/kg 体重	yohimbine 毒性 (死亡率) の増強作用なし
	受容体親和性		ラット摘出脳	1×10^{-9}～1×10^{-3} M	α_1及びα_2受容体並びにD_2受容体に弱い親和性。D_1受容体には親和性なし
心臓血管系	心拍数に対する作用		神経節遮断麻酔ラット (6～9 匹/群)	静脈内 0.001～10 mg/kg 体重	0.3～10：心拍数増加
	拡張期動脈圧に対する作用		神経節遮断麻酔ラット (5～9 匹/群)	静脈内 0.003～3 mg/kg 体重	0.01～3：拡張期動脈圧の顕著な低下
	拡張期及び収縮期動脈圧、心拍数に対する影響		麻酔ラット (5～6 匹/群)	静脈内 0.03～1 mg/kg 体重	0.03～1：血圧低下 (拡張期圧で顕著)
	拡張期及び収縮期動脈圧、心拍数に対する影響		麻酔ラット (5～8 匹/群)	静脈内 0.01～3 mg/kg 体重	0.01～3：動脈圧低下 (主に拡張期圧) 0.03～3：心拍出量増加
	拡張期及び収縮期動脈圧、心拍数に対する影響		閉鎖胸部麻酔イヌ (4 匹/群)	静脈内 0～10 μg/kg 体重	3～10：動脈圧低下 (主に拡張期圧) 10：心拍数増加 1～10：末梢血管抵抗減少 (10 では投与 90 分後まで) 3～10：大腿部抵抗減少 10：心拍数・心拍出量・収縮期駆出量・心仕事量・大腿部流量 (femoral flow) 増加
	末梢血流量に対する影響 (放射標識ミクロスフィア法)		麻酔イヌ (6 匹/群)	静脈内 3～30 μg/kg 体重	3～10：筋肉組織への血流量増加
	肢還流血圧に対する影響		麻酔イヌ (4～5 匹/群)	動脈内 0.3～30 μg/イヌ	0.3～30：肢還流血圧低下

心臓血管系	冠状動脈流に対する影響	開胸麻酔イヌ (5匹/群)	カテーテル静脈内 3及び10 μg/kg体重	冠状動脈流量の変化なし 3及び10：動脈圧低下に起因する陽生の心変時及び変力動作用 10：動脈圧及び抹消抵抗低下
	大脳皮質血流量に対する影響	ラット (6匹/群)	腹腔内 1及び10 mg/kg体重	大脳皮質血流量の変化なし
	拡張期及び収縮期動脈圧、心拍数に対する影響	イヌ (4匹/群)	静脈内 0～30 μg/kg体重	3～30：心拍数増加 10～30：動脈圧低下（主に拡張期圧）
	拡張期及び収縮期動脈圧、心拍数に対する影響	イヌ (4匹/群)	経口（カプセル） 0～100 μg/kg体重	10～100：心拍数増加 10～100：動脈圧低下（主に拡張期圧）
	収縮期動脈圧及び心拍数に対する影響	自然発症高血圧麻酔ラット (9～10匹/群)	経口 1～10 mg/kg体重	頻脈はみられなかった 1～10：動脈圧低下
	収縮期動脈圧及び心拍数に対する影響	腎性高血圧イヌ (6匹/群)	経口（カプセル） 0～100 μg/kg体重	10～100：動脈圧低下（収縮期） 10～100：心拍数増加
	心臓毒性	ラット (4～6匹/群)	皮下 0及び30 μg/kg体重	心臓重量及び比重量に影響なし 30：中程度の浮腫
	心臓への影響	モルモット摘出心房	1×10^{-7}～1×10^{-4} M	1×10^{-4} M：中程度の心房収縮力増強、心拍数への影響なし
	心臓への影響	モルモット摘出心耳	1×10^{-9}～3×10^{-5} M	1×10^{-6} ～1×10^{-5} M：心拍数増加 1×10^{-6} ～3×10^{-5} M：心収縮力増強
	$PGF_{2\alpha}$ 誘発血管収縮に対する作用	イヌ摘出冠状動脈	1.4×10^{-6}～1.4×10^{-3} M	1.4×10^{-6} M～：$PGF_{2\alpha}$対する拮抗作用あり 1.4×10^{-3} Mでは収縮の76 %を抑制
呼吸器系	気管支に対する作用	麻酔モルモット (4匹/群)	静脈内 0～30 μg/kg体重	1～30：アセチルコリン及びヒスタミン誘導痙攣に対する鎮痙作用あり
	抗原誘発気道閉塞に対する作用 (Konzett-Rossler法)	麻酔モルモット (8～10匹/群)	静脈内 0.1及び1 mg/kg体重	0.1及び1：換気流量増大 ED_{50}：0.1 mg/kg体重
	抗原誘発気道閉塞に対する作用	モルモット (5～8匹/群)	経口 0.5～10 mg/kg体重	2～10：気道コンダクタンス増大 10：胸郭内ガスボリューム減少
	抗原誘発気道閉塞に対する作用	モルモット灌流肺（*in vitro*）	1×10^{-2}～1×10 μM	1×10^{-2}～：気道閉塞抑制 IC_{50}：1×10^{-2} μM
消化器系	胃内容排出試験	ラット (10匹/群)	経口 0～30 mg/kg体重	1～30：胃排出遅滞
	胃液分泌試験	ラット (10匹/群)	腹腔内 0～10 mg/kg体重	10：胃酸分泌減少、酸性度の低下
	腸管輸送試験	ラット (10匹/群)	経口 0～30 mg/kg体重	1～30：腸管移行遅滞

	回腸の自動運動に対する影響	モルモット摘出回腸	1×10^{-7}～1×10^{-4} M	1×10^{-5} M～：中程度の鎮痙作用
生殖器系	子宮の自発収縮に対する影響	ラット（発情期）摘出子宮	1×10^{-9} 及び 1×10^{-8} M	1×10^{-9} M～：自発収縮の回数と振幅の減少 1×10^{-8} M：対照に対して 60 %の抑制作用
	輸精に対する作用	モルモット摘出精嚢	1×10^{-6}～1×10^{-4} M	抗アドレナリン作用なし
血液系	血中 Glu への影響	ラット（10 匹/群）	経口 0～30 mg/kg 体重	10～30：血中 Glu のわずかな上昇
	凝固時間への影響	ラット（10 匹/群）	経口 0～30 mg/kg 体重	内因性血液凝固時間に影響なし ワルファリン拮抗作用なし
	血小板凝集に対する影響	ウサギ血小板多血漿	1×10^{-5}～1×10^{-3} M	1×10^{-4} M～：コラーゲン及びアラキドン酸の血小板凝集作用に対する弱い拮抗作用、ADP の血小板凝集作用に対しては拮抗作用なし
その他	利尿への影響	ラット（6 匹/群）	経口 0～3 mg/kg 体重	0.3～3：一過的な尿量の減少
	カラギーナン誘発足浮腫に対する作用	ラット（10 匹/群）	経口 0～30 mg/kg 体重	1～30：抗浮腫作用

（2）ジルパテロール塩酸塩及びその代謝物の心臓及び血管への影響（ラット）

ジルパテロール塩酸塩は、自然界に存在する β 作動薬とは化学構造上では関連性はないが、動物及びヒトにおける薬理試験における気管支平滑筋の弛緩の誘発による気管支拡張、用量依存的な心拍数の増加及び拡張期血圧の低下などの β 作動薬としての特徴を示すことが確認されている。そこで、ジルパテロール塩酸塩及びその主要代謝物であるデイソプロピルジルパテロール並びにその塩酸塩について薬理試験が行われた。

脊髄穿刺したラット（SD 系、雄、12～15 週齢、10 匹/群）にジルパテロール塩酸塩、デイソプロピルジルパテロール及びその塩酸塩を静脈内投与（0、0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg 体重）し、心臓血管系への影響を調べた。これらの動物は、気管カニューレで呼吸ポンプに接続され、血圧監視用カテーテルが頸動脈内に、薬剤投与のためのカテーテルが外陰部の静脈内に装着された。試験に供した動物は正常血圧と考えられた。

ジルパテロール塩酸塩は 0.01 mg/kg 体重から用量依存的に拡張期血圧（低血圧）の低下を誘発し、0.1 mg/kg 体重で定常状態における最大効果を示した。その低下は約 20 mmHg であった。心拍数の増加（頻脈）は 0.3 mg/kg 体重以上の用量で観察され、3 mg/kg 体重で 87.2±4.5（拍/分）に増加した。

代謝物のデイソプロピルジルパテロール及びその塩酸塩の作用は、未変化体より弱く、血管拡張作用はジルパテロール塩酸塩の約 10 %であり、頻脈作用は認められなかった。（参照 1）

１１．ヒトにおける知見

（１）健常ヒトボランティアにおける忍容性試験

① 単盲検漸増投与試験

健常人（男性、8名、30～55歳）に、ジルパテロール塩酸塩を飲水に溶解してクロスオーバー試験（4-way）により単回漸増投与（0、0.25、0.5、1.0及び2.0 mg/ヒト、それぞれ0、0.00417、0.00833、0.01667及び0.03333 mg/kg体重相当）し、一般状態、心電図、心機能（心拍数、心拍出量、1回拍出量及び駆出速度）、動脈圧（収縮期及び拡張期）、血中Glu、気道内径の測定、血液学的検査及び血液生化学的検査が行われた。

2.0 mg/ヒト投与群では、顔面潮紅、動悸及び緊張感がみられたことから、より高い用量の投与は行われなかった。振戦の発生率は0.5 mg/ヒト以上投与群で増加した。

心拍数は全投与群で有意な増加が認められた。1回拍出量では0.5 mg/ヒト以上投与群から有意な減少がみられた（用量依存性なし）。収縮期血圧は1.0 mg/ヒト以上投与群で有意な増加がみられ（用量依存性なし）、拡張期血圧は0.5 mg/ヒト投与群のみで有意な増加が認められた。

血中Gluは、全投与群で用量依存的な増加がみられた。

気道内径は、全投与群で用量依存的に増加（0.5 mg/ヒト以上投与群で有意差あり）した。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、血中Gluを除き投与に起因する影響はみられなかった。（参照1、2）

全投与群で有意な心拍数の増加及び血中Gluの上昇が認められたことから、本試験においてNOAELは得られず、LOAELは0.25 mg/ヒト（0.00417 mg/kg体重相当）と考えられた。

② 二重盲検7日間反復投与比較試験

健常人（男性、13名、20～30歳）にジルパテロール塩酸塩を飲水に溶解して7日間反復投与（0及び0.25 mg/ヒト(ヒト体重60 kgとして0.00417 mg/kg体重に相当)、3回/日、投与群：8名、対照群：4名(プラセボ)、1名：途中離脱）し、振戦、心拍数、血圧及び肺活量の測定並びに血液生化学的検査が行われた。

投与期間中に、9例中6例で投与による毒性影響（動悸：6/9例、手指の振戦：4/9例等）がみられた。

投与群では、心拍数の有意な増加及び気管支拡張が認められ、FEV_1（1秒間努力呼気容量）及びVC（肺活量）は投与2時間後に有意に増加した。MEF25-75（肺活量の25～75％における平均呼気流量）は投与1日目の投与2時間後で有意に増加した。

血液生化学的検査では、投与群でわずかにALTの上昇がみられた。また、血中Kの低下及びGluの上昇がみられた。（参照1、2）

投与群で心拍数の増加、気管支拡張等が認められたことから、本試験においてNOAELは得られず、LOAELは0.25 mg/ヒト（0.00417 mg/kg体重相当）と考えられた。

（2）喘息患者ボランティアにおける薬理試験

① 二重盲検ランダム化プラセボ対照試験（1用量比較）

喘息患者（12名（男性9、女性3）、19～57歳）に対して、クロスオーバー試験（2-way）によりジルパテロール塩酸塩の単回経口投与（0及び0.25 mg/ヒト）を行った。12名のうち6名をプラセボ対照者とし、振戦、心拍数、血圧、気管支拡張作用及びその他の副作用影響を調べた。

振戦は12例中2例の投与患者で観察され、いずれの患者も中等度で短時間であった。

心拍数の増加は12例中5例の投与患者でみられ、心拍数は投与0.5～1.5時間後で有意な増加を示した。

血圧は投与0.5及び1時間後に拡張期血圧の有意な低下を示した。

FEV_1は投与0.5、1、1.5、2及び4時間後に有意に増加し、投与による気管支拡張が認められた。（参照1、2）

投与群で心拍数の増加、拡張期血圧の低下等が認められたことから、本試験においてNOAELは得られず、LOAELは0.25 mg/ヒト（0.00417 mg/kg体重相当）と考えられた。

② 二重盲検ランダム化プラセボ対照試験（3用量比較）

喘息患者（11名（男性10、女性1）、24～61歳）に対して、クロスオーバー試験（4-way）によりジルパテロール塩酸塩を単回経口投与（0、0.05、0.10及び0.25 mg/ヒト）し、振戦、心拍数、血圧、気管支拡張作用並びに血中K及びGlu値の測定が行われた。

中等度の振戦が、臨床所見として0.05（2/11例）、0.10（2/11例）及び0.25mg/ヒト投与群（8/11例）で一過性にみられたが、正弦波描画法（sinusoidal drawing method）による客観的評価では、いずれの濃度においても有意ではなかった。

心拍数では、0.25 mg/ヒト投与群で投与1、1.5、2.5及び6時間後に有意な増加が認められた。

血圧への有意な影響はみられなかった。

気管支拡張は、0.10（9/11例）及び0.25 mg/ヒト投与群（11/11例）でみられ、FEV_1は、0.10 mg/ヒト投与群の投与1、1.5及び4時間後に、0.25 mg/ヒト投与群では0.5から4時間後に有意な増加がみられた。

血中Gluの平均値は0.25 mg/ヒト投与群で有意に増加したが、Kの平均値では変動はみられなかった。（参照1、2）

0.10 mg/ヒト以上投与群で気管支拡張作用が認められたことから本試験におけるNOAELは0.05 mg/ヒト（0.83 μg/kg体重）と考えられた。

Ⅲ．食品健康影響評価

1．FDAにおける評価

FDAでは、ボランティア喘息患者における薬理試験で得られた気管支拡張作用に基づくNOAEL 0.83 μg/kg体重に安全係数10を適用し、ジルパテロール塩酸塩のADIを0.083 μg/kg体重/日と設定している。

２．毒性学的影響について

（１）遺伝毒性について

ジルパテロール塩酸塩を用いた *in vitro* の復帰突然変異試験、前進突然変異試験及び不定期 DNA 合成試験、並びに *in vivo* の小核試験の結果はいずれも陰性であった。したがって、ジルパテロールは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないものと考えられた。

（２）亜急性毒性試験

亜急性毒性試験では、ラットを用いた 30 及び 90 日間並びに 13 週間の投与試験、イヌを用いた 30 日間の投与試験が実施され、最低用量群（ラット(30 及び 90 日間)：1 mg/kg 体重/日、ラット(13 週間)：0.05 mg/kg 体重/日、イヌ(30 日間)：0.5 mg/kg 体重/日）でも心臓への影響等が認められたため NOAEL は得られなかった。豚（ユカタンミニ豚）を用いた 13 週間の投与試験では、1,000 μg/kg 体重/日以上投与群の雌で子宮筋肥大が認められたことから、NOAEL は 50 μg/kg 体重/日と考えられた。サルを用いた 4 週間の投与試験では、投与に起因する影響はみられず、NOAEL は最高用量の 5,000 μg/kg 体重/日と考えられた。

（３）慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性試験では、ラットを用いた 52 週間の投与試験が実施され、50 μg/kg 体重/日以上投与群の雌で血圧の上昇が認められたことから、NOAEL は 25 μg/kg 体重/日と考えられた。

発がん性試験では、マウスを用いた 18 か月間の投与試験が実施され、発がん性は認められなかった。ラットを用いた 104 週間の投与試験では、125 μg/kg 体重/日以上投与群で卵巣提靭帯に良性腫瘍の平滑筋腫が認められたことから、NOAEL は 50 μg/kg 体重/日と考えられた。卵巣提靭帯の平滑筋腫については、げっ歯類を用いた試験において、β 作動薬により卵巣間膜平滑筋腫の発生が報告されている。また、平滑筋腫の発生は β 受容体拮抗薬の併用により抑制されたことが報告されていることから、当該試験でみられた卵巣の平滑筋腫の所見は、被験物質の薬理作用により誘発された腫瘍性病変であると考えられた。この誘発腫瘍については、遺伝毒性試験結果が全て陰性であることから、薬理作用に伴う非遺伝毒性機序により誘発されたものと推察され、催腫瘍性の閾値は、125 μg/kg 体重/日と判定された。

（４）生殖発生毒性について

2 世代繁殖毒性試験では、ラットを用いた試験が実施され、親動物（F_0 及び F_1）に体重増加量などが認められたことから一般毒性的影響に関する NOAEL は 0.06（雄）及び 0.10 mg/kg 体重/日（雌）、生殖毒性に関しては、妊娠期間の延長などが認められたことから NOAEL は 0.23 mg/kg 体重/日（雄）及び 0.40 mg/kg 体重/日（雌）と考えられた。

発生毒性試験では、マウスを用いた試験において投与に起因する影響はみられず、NOAEL は最高用量の 450 mg/kg 体重/日と考えられた。一方、ラットを用いた試験で

は、母動物に過流涎が認められ、胎児に骨化遅延が認められたことから、NOAEL は、母動物では 0.2 mg/kg 体重/日と、胎児では 10 mg/kg 体重/日と考えられた。ウサギを用いた試験では、母動物に対する NOAEL は最高用量の 180 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 60 mg/kg 体重/日と考えられた。いずれの試験においても、催奇形性は認められなかった。

（5）薬理試験について

各種動物を用いた多数の薬理試験が実施されているが、それらの試験の中で、経口投与において最も低い用量でみられた影響は、イヌを用いた 2 つの薬理試験において、10 µg/kg 体重の用量でみられた心拍数の増加及び動脈圧の低下であった。

（6）ヒトに対する影響

ヒトボランティアにおける試験で認められた影響の多くは、心臓血管系及び呼吸器への用量依存的な作用であった。ヒトで得られた NOAEL は喘息患者への単回投与で認められた気管支拡張作用に基づく 0.83 µg/kg 体重（0.05 mg/ヒト）であった 。

３．一日摂取許容量（ADI）の設定について

ジルパテロール塩酸塩は、各種遺伝毒性試験において、いずれも陰性の結果が得られている。発がん性試験においては、マウスを用いた試験については発がん性は認められていない。また、ラットを用いた試験については、卵巣提靭帯に平滑筋腫が誘発されているが、遺伝毒性試験の結果が全て陰性であることから、薬理作用に伴う非遺伝毒性機序により誘発されたものと推察され、ADI の設定が可能であると考えられた。

各種動物を用いた毒性試験及び薬理試験においては、最も低い用量でみられた影響は心臓血管系への影響であった。一方、ヒトにおける試験においては、喘息患者における薬理試験において、心臓血管系への影響が認められた用量よりも低い用量で気管支拡張作用がみられたことから、この喘息患者における気管支拡張作用に基づく NOAEL は、ヒトにおける心臓血管系への影響も勘案していると考えられた。

したがって、ジルパテロール塩酸塩の ADI としては、喘息患者における薬理試験の気管支拡張作用に基づく NOAEL 0.83 µg/kg 体重に、安全係数として個体差 10 を適用し、0.083 µg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

以上より、ジルパテロール塩酸塩の食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

ジルパテロール塩酸塩　0.083 µg/kg 体重/日

表 26　FDA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量（mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）
マウス	18 か月間発がん性	0、10、20、50、250 強制経口投与	20 μg/kg 体重/日 発がん性なし
ラット	13 週間亜急性毒性	0、0.05、0.5、1 強制経口投与	LOEL 0.05 心拍数低下等
	52 週間慢性毒性	0、25、50、125、250 μg/kg 体重/日、混餌投与	250 μg/kg 体重/日（最高用量）
	104 週間発がん性	0、25、50、125、250 μg/kg 体重/日、混餌投与	50 μg/kg 体重/日 卵巣平滑筋腫 発がん性なし
	2 世代繁殖	0、0.9、3.6、14.4 ppm、混餌投与	14.4 ppm（最高用量） （雄：0.94、雌：1.77 mg/kg 体重/日に相当）
	発生毒性	0、0.2、2、10、50 強制経口投与	母動物：0.2、過流涎 胎児：10、骨化遅延
豚	13 週間亜急性毒性	0、1、50、1,000、10,000 μg/kg 体重/日、強制経口投与	50 μg/kg 体重/日 体重増加（雄）、子宮肥大（雌）
サル	4 週間亜急性毒性	0、5、10、50、500 μg/kg 体重/日、強制経口投与	10 μg/kg 体重/日 血圧低下、QT 減少、心拍数増加
ヒト	漸増投与忍容性試験	0、0.25、0.50、1.00、2.00 mg/ヒト、健常ヒトボランティア、経口投与	心拍数、血圧、血中 Glu 及び振戦頻度の増加
	7 日間反復投与忍容性試験	0、0.25 mg/ヒト 健常ヒトボランティア、経口投与	心拍数増加、気管支拡張
	薬理試験	0, 0.25 mg/ヒト ボランティア喘息患者、経口投与	振戦、心拍数増加、拡張期血圧低下、気管支拡張
	薬理試験	0、0.05、0.10、0.25 mg/ヒト、ボランティア喘息患者、経口投与	0.83 μg/kg 体重 気管支拡張（0.10 mg/ヒトで一時的、0.25 mg/ヒトで顕著）
毒性学的 ADI			0.083 μg/kg 体重/日
毒性学的 ADI 設定根拠資料			NOAEL：0.83 μg/kg 体重/日 SF：10 薬理試験（喘息患者）
ADI			0.083 μg/kg 体重/日

〈別紙１：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ADP	アデノシン二リン酸
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
BUN	血中尿素窒素
CK	クレアチニンキナーゼ
C_{max}	最高濃度
ED_{50}	半数有効濃度
FDA	米国医薬品食品庁
FEV_1	１秒間努力呼気容量
Glu	グルコース（血糖）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン量（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
IC_{50}	半数阻害濃度
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
MEF25-75	肺活量の 25～75%における平均呼気流量
NOAEL	無毒性量
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RDW	赤血球分布幅
$T_{1/2}$	消失半減期
TG	トリグリセリド
VC	肺活量
WBC	白血球数

〈参照〉
1. 株式会社インターベット. ジルパテロール塩酸塩（未公表）
2. FDA, FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY ORIGINAL NEW ANIMAL DRUG APPLICATION NADA 141-258 ZILMAX (Zilpaterol Hydrochloride), 2006
3. The Merck Index
4. Gibson JP, Sells DM, Cheng HC & Yuh L: Induction of uterine leiomyomas in mice by medroxalol and prevention by propranolol. Toxicol. Pathol.: 1987; 15: No.4, 468-473.
5. Nelson LA, Kelly WA & Weikel Jr JH: Mesovarian leiomyomas in the rats in a chronic toxicity study of mesuprine hydrochroride. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1972; 23: 731-737.
6. Jack D, Poynter D & Spurling NW: Beta-adrenoceptor stimulants and mesovarian leiomyomas in the rat. Toxicology, 1983; 27: 315-320.

別添２

動物用医薬品（ジルパテロール）に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての御意見・情報の募集結果について

１．実施期間　平成 24 年 11 月 13 日～平成 24 年 12 月 12 日

２．提出方法　インターネット、ファックス、郵送

３．提出状況　１通

４．御意見・情報の概要及び動物用医薬品専門調査会の回答

	御意見・情報の概要※	専門調査会の回答
1	良く整理された資料に基づき以下の意見を述べさせていただきます。 1. ADI 値は妥当と考えられます。 2. 懸念される問題として、当該物質は畜産王国で広く使用されているとは言え子宮平滑筋腫の誘発が豚の反復投与試験で明確になっております。当該物質は畜産における肉類を介し、我々日本国民への影響が充分に推察されます。 3. つまり、日本国民の女性における問題として、子宮平滑筋腫の発症原因が全く分からない中、今回の毒性試験で子宮平滑筋腫の誘発がわかったのですから、行政側としては充分な考慮を要すると思います。当該物質が直接的な原因物質ではないのですが、公衆衛生上、食品衛生上、当該物質と同じような毒性作用を誘発する物質ともども注意を払う必要があるのでと感じました。	 1. について 御意見ありがとうございました。 2. 及び 3. について 今回の評価に係る、豚を用いた 13 週間亜急性毒性試験では、1,000 µg/kg 体重/日以上投与群の雌で内膜腺上皮の過形成を伴う子宮筋肥大が認められていますが、子宮平滑筋腫の誘発は認められていません。また、マウス（雌）を用いた 18 か月間発がん性試験において、全投与群（10、20、50 及び 250 µg/kg 体重/日）で子宮に腫瘍性の病変が認められていますが、対照群にも同様にみられ、加齢に伴う通常の発生頻度であるため、投与に起因する影響とは認められていません。さらに、ラットを用いた 104 週間発がん性試験において、125 µg/kg 体重/日以上投与群の雌で卵巣提靭帯に平滑筋腫が認められていますが、子宮平滑筋腫の誘発は認められていません。今回設定した ADI はこれらの所見がみられた用量よ

		りも低い NOAEL（ヒト(喘息患者)における気管支拡張作用に基づく NOAEL 0.83 μg/kg 体重）に基づいて設定しています。この ADI に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。なお、いただいた御意見については、リスク管理機関である厚生労働省にもお伝えします。

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。

写

厚生労働省発食安０７１８第２号
平 成 ２ ５ 年 ７ 月 １ ８ 日

薬事・食品衛生審議会
　会長　西 島　正 弘　殿

厚生労働大臣　　田 村　憲 久

諮問書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ペンフルフェン

平成２５年8月１５日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長　岸　玲子　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２５年７月１８日付け厚生労働省発食安０７１８第２号をもって諮問された、食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号）第１１条第１項の規定に基づくペンフルフェンに係る食品規格（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。

ペンフルフェン

今般の残留基準値の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1．概要

（1）品目名：ペンフルフェン ［ Penflufen(ISO) ］

（2）用　途：殺菌剤

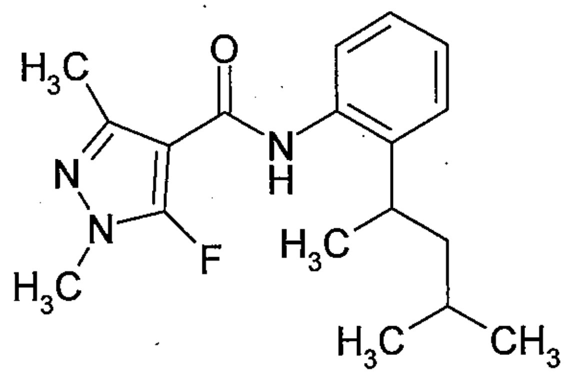
アルキルアミド系の殺菌剤である。病原菌(真菌)のミトコンドリア呼吸鎖におけるコハク酸脱水素酵素(複合体II)を阻害することにより、呼吸機能に影響を及ぼし、抗菌活性を示すものと考えられている。

（3）化学名

2’-[(*RS*)-1,3-dimethylbutyl]-5-fluoro-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxanilide (IUPAC)

N-[2-(1,3-dimethylbutyl)phenyl]-5-fluoro-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide (CAS)

（4）構造式及び物性



分子式	$C_{18}H_{24}FN_3O$
分子量	317.40
水溶解度	0.0124 g/L (20℃)
分配係数	$Log_{10}Pow$ = 3.3 (25℃)

2．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

国内での使用方法

（1）2.0% ペンフルフェン粒剤

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	ペンフルフェンを含む農薬の総使用回数
稲（箱育苗）	紋枯病	育苗箱（30×60×3cm、使用土壌約5L）1箱当たり50g	は種時（覆土前）～移植当日	1回	育苗箱の上から均一に散布する。	1回
			は種前		育苗箱の床土又は覆土に均一に混和する。	

（2）22.7% ペンフルフェンフロアブル剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ペンフルフェンを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	黒あざ病	500倍～1,000倍	—	植付前	1回	瞬時種いも浸漬	1回
			種いも100kg当たり3L			種いも散布	

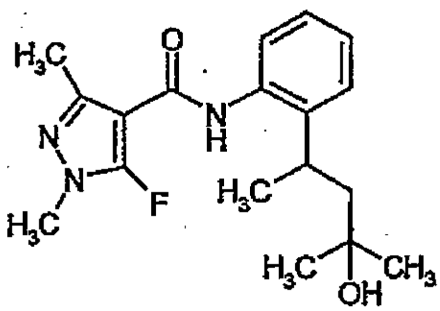
3．作物残留試験

（1）分析の概要

①分析対象の化合物

・ペンフルフェン

・5-フルオロ-*N*-[2-(3-ヒドロキシ-1,3-ジメチルブチル)フェニル]-1,3-ジメチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド（以下、代謝物M02という）



代謝物M02

②分析法の概要

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液で抽出し、代謝物M02の抱合体を塩酸で加水分解する。多孔性ケイソウ土カラム及びエチレンジアミン-*N*-プロピルシリル化シリカゲル（PSA）カラム、またはC_{18}カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計(LC-MS又はLC-MS/MS)で定量する。代謝物M02を親化合物に換算する場合は、換算係数0.95を乗じて算出する。

定量限界

ペンフルフェン：0.01 ppm

代 謝 物 M02：0.01 ppm

（2）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4．魚介類への推定残留量

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

（1）水産動植物被害予測濃度

本剤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注2)及び非水田PECtier1注3)を算出したところ、水田PECtier2は0.157ppb、非水田PECtier1は0.0027 ppbとなったことから、水田PECtier2の0.157ppbを採用した。

（2）生物濃縮係数

本剤はオクタノール／水分配係数（$\log_{10}Pow$）が3.3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（$\log_{10}BCF = 0.80 \times \log_{10}Pow - 0.52$）を用いて132と算出された。

（3）推定残留量

（1）及び（2）の結果から、ペンフルフェンの水産動植物被害予測濃度：0.157ppb、BCF：132とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

推定残留量＝0.157 ppb ×（132×5）＝ 103.62ppb ≒ 0.104ppm

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

注 2）水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。
注 3）既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。
（参考：平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書）

5．ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたペンフルフェ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。

最小毒性量：4.0mg/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：200
ADI：0.02 mg/kg 体重/day

6．諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、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、米国において穀類、オイルシード等に、カナダにおいて大麦、小麦等に、オーストラリアにおいてなたね、乳等に基準値が設定されている。

7．基準値案

（1）残留の規制対象

ペンフルフェンとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてペンフルフェン（親化合物のみ）を設定している。

（2）基準値案

別紙 2 のとおりである。

（3）暴露評価

各食品について基準値案の上限までペンフルフェンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1 日当たり摂取する農薬の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

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行った。

	TMDI／ADI (%) 注)
国民平均	2.8
幼小児（1～6歳）	4.6
妊婦	2.5
高齢者（65歳以上）	2.7

注）TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

（別紙１）

ペンフルフェン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量注) (ppm)【ペンフルフェン/代謝物M02】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稲(玄米)	2	2.0%粒剤	50g/育苗箱 散布、土壌混和	1回	133日	圃場A: <0.01／<0.01
					128日	圃場B: <0.01／<0.01
ばれいしょ(塊茎)	2	22.7%フロアブル	500倍 3L/種いも100kg 吹付処理	1回	90,97,104日	圃場A: <0.01／<0.01
					78,85,92日	圃場B: <0.01／<0.01

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（いわゆる最大条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

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

農薬名　　　ペンフルフェン　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　（別紙2）

食品名	基準値案	基準値現行	登録有無	参考基準値		作物残留試験成績等
				国際基準	外国基準値	
	ppm	ppm		ppm	ppm	ppm
米（玄米をいう。）	0.05		申			<0.01, <0.01
ばれいしょ	0.05		申			<0.01, <0.01
魚介類	0.2		申			推：0.104

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

（別紙３）

ペンフルフェン推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	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（玄米をいう。）	0.05	9.3	4.9	7.0	9.4
ばれいしょ	0.05	1.8	1.1	2.0	1.4
魚介類	0.2	18.8	8.6	18.8	18.8
計		29.9	14.5	27.8	29.6
ADI比（%）		2.8	4.6	2.5	2.7

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

(参考)

これまでの経緯

平成２３年１１月１４日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：米、ばれいしょ）並びに魚介類への基準値設定依頼
平成２４年　１月１９日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２５年　４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２５年　７月１８日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２５年　７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]

石井　里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東　真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤　清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋　美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山　敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本　了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井　俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内　明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成　浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

（○：部会長）

答申（案）

ペンフルフェン

食品名	残留基準値 ppm
米（玄米をいう。）	0.05
ばれいしょ	0.05
魚介類	0.2

府 食 第 324 号
平成 25 年 4 月 22 日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進

食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年1月19日付け厚生労働省発食安0119第7号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたペンフルフェ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

ペンフルフェンの一日摂取許容量を 0.02 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ペンフルフェン

２０１３年4月

食品安全委員会

目　次

＜審議の経緯＞

2011年　11月　15日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：米、ばれいしょ）並びに魚介類への基準値設定依頼
2012年　1月　19日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0119第7号）
2012年　1月　23日	関係書類の接受（参照1～63）
2012年　1月　26日	第416回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年　7月　26日	第19回農薬専門調査会評価第四部会
2013年　2月　28日	第91回農薬専門調査会幹事会
2013年　3月　11日	第466回食品安全委員会（報告）
2013年　3月　12日	から4月10日まで　国民からの意見・情報の募集
2013年　4月　16日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年　4月　22日	第472回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012年6月30日まで）	（2012年7月1日から）
小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）
長尾　拓	山添　康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平洌子
村田容常	村田容常

*：2011年1月13日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012年3月31日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司

臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

*：2011年3月1日まで
**：2011年3月1日から
***：2011年6月23日から

（2012年4月1日から）

・幹事会

納屋聖人（座長）	三枝順三	松本清司
西川秋佳（座長代理）	永田　清	吉田　緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗　忍

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉　啓介	根岸友惠	本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野　敦	永田　清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野　哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	代田眞理子	森田　健
長野嘉介（座長代理）	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

<第19回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

太田敏博

<第91回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾　　林　真

要　約

殺菌剤「ペンフルフェン」（CAS No. 494793-67-8）について、農薬抄録、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（水稲、ばれいしょ等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ペンフルフェン投与による影響は主に体重（増加抑制）及び肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量が求められなかった。最小毒性量で認められた小葉中心性～汎小葉性肝細胞肥大については、発生数が少なく、病変の程度も極めて軽微であったことから、最小毒性量を用いたことによる追加の安全係数を 2 とすることが妥当であるとされた。

したがって、食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の最小毒性量 4.0 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 200（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数：2）で除した 0.02 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：ペンフルフェン

英名：penflufen

3．化学名

IUPAC

和名：2'-[(*RS*)-1,3-ジメチルブチル]-5-フルオロ-1,3-ジメチルピラゾール-4-カルボキサニリド

英名：2'-[(*RS*)-1,3-dimethylbutyl]-5-fluoro-1,3-dimethylpyrazole-4–carboxanilide

CAS（No. 494793-67-8）

和名：*N*-[2-(1,3-ジメチルブチル)フェニル]-5-フルオロ-1,3-ジメチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド

英名：*N*-[2-(1,3-dimethylbutyl)phenyl]-5-fluoro-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

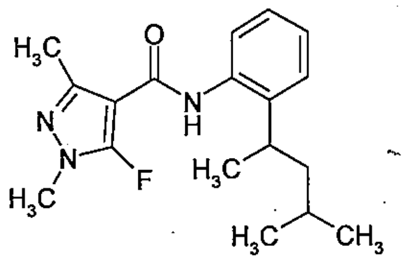
4．分子式

$C_{18}H_{24}FN_3O$

5．分子量

317.41

6．構造式



7．開発の経緯

ペンフルフェンは、バイエルクロップサイエンス社（ドイツ）によって開発されたアルキルアミド系殺菌剤である。作用機構はミトコンドリアの電子伝達系のタンパク質複合体II、すなわちコハク酸脱水素酵素を阻害することにより呼吸機能に影

響を及ぼし、抗菌活性を示すものと考えられている。今回、農薬取締法に基づく登録申請（新規：米、ばれいしょ）に伴う基準値設定及び魚介類の基準値設定の要請がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、ペンフルフェンのフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe-^{14}C]ペンフルフェン」という。）、ピラゾール環の3位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr-^{14}C]ペンフルフェン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からペンフルフェンに換算した値（mg/kg 又はμg/g）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1．動物体内運命試験

（1）ラット①

Wistar ラット（一群雌雄各4匹）に、[phe-^{14}C]ペンフルフェンを 2 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）で単回投与し、又は Wistar ラット（一群雄4匹）に、[phe-^{14}C]ペンフルフェンを 200 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）若しくは[pyr-^{14}C]ペンフルフェンを低用量で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。（参照1、3、4）

① 吸収

a. 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

表1 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[phe-^{14}C]ペンフルフェン			[pyr -^{14}C]ペンフルフェン
投与量(mg/kg 体重)	2		200	2
性別	雄	雌	雄	雄
T_{max} (hr) ^{a}	0.67	1.00	1.5	0.67
C_{max} (μg/g) ^{a}	0.74	0.75	19.2	0.59
$T_{1/2elim}$ (hr)	23.6	20.4	—	23.1
AUC(hr・μg/g)	2.5	3.6	—	2.4

—：投与 48 時間後に腸肝循環によると考えられる高濃度を示したことから、$1/y^2$ 重みづけによる 2-コンパートメントモデル解析を実施しなかったため算出できず。
a：測定値

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた低用量投与後 48 時間における尿及び胆汁中への排泄率並びに胃腸管を除く体内における残存放射能の合計から、ペンフルフェンの経口投与後 48 時間の吸収率は少なくとも 91.2%と算出された。

② 分布

投与 72 時間後に血液、臓器・組織を採取して体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。
臓器及び組織中残留放射能濃度は、肝臓、赤血球及び腎臓で高かった。

表 2　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 72 時間後
[phe-14C] ペンフルフェン	2	雄	肝臓 (0.0574)、赤血球 (0.0387)、腎臓 (0.0186)、脾臓 (0.0079)、肺 (0.0076)、心臓 (0.0071)、筋肉 (0.0044)、副腎 (0.0043)、カーカス[1] (0.0040)、皮膚 (0.0031)、血漿 (0.0027)
		雌	赤血球 (0.0444)、肝臓 (0.0234)、腎臓 (0.0168)、甲状腺 (0.0108)、肺 (0.0106)、脾臓 (0.0095)、カーカス (0.0084)、筋肉 (0.0079)、心臓 (0.0077)、皮膚 (0.0063)、副腎 (0.0060)、子宮 (0.0044)、腎周囲脂肪 (0.0044)、卵巣 (0.0040)、大腿骨 (0.0032)、脳 (0.0028)、血漿 (0.0026)
	200	雄	赤血球 (6.74)、肝臓 (6.15)、腎臓 (3.14)、甲状腺 (1.91)、肺 (1.39)、脾臓 (1.23)、カーカス (1.06)、心臓 (1.04)、副腎 (0.867)、筋肉 (0.828)、皮膚 (0.739)、腎周囲脂肪 (0.604)、血漿 (0.600)
[pyr-14C] ペンフルフェン	2	雄	肝臓 (0.0442)、赤血球 (0.0369)、腎臓 (0.0173)、甲状腺 (0.0185)、肺 (0.0067)、副腎 (0.0065)、脾臓 (0.0065)、心臓 (0.0059)、筋肉 (0.0049)、カーカス (0.0046)、皮膚 (0.0040)、大腿骨 (0.0031)、血漿 (0.0028)

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]で採取された尿及び糞、並びに胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で採取された胆汁を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 3 に示されている。

ペンフルフェンは広範に代謝分解を受け、未変化のペンフルフェンは僅かであった。主要代謝物は M25 で低用量投与群雌において尿と糞の合計で 17%TAR 認められた。多種類の代謝物（45 種が同定された）が認められたが、個々の代謝物の生成量は少なかった。生成した代謝物に性差はなかったが、生成量については差が認められた。胆汁中の代謝物は主にグルクロン酸及びシステインの抱合体として認められた。

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

ペンフルフェンの主要代謝経路は *N*-脱メチル化と、分子内の異なる位置の水酸化であった。これらの水酸基の一部は更に酸化されケトンやカルボン酸へと変換された。ほかには、一部の水酸化体やカルボン酸体へのグルクロン酸抱合化やシステイン抱合化、二つの環間の開裂であった。

表 3　尿、糞及び胆汁における主要代謝物（%TAR）

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	採取試料 (採取時間)	ペンフルフェン	代謝物
[phe-14C] ペンフルフェン	2	雄	尿 (0-48hr)	ND	M21(2.55)、M25(2.18)、M27(1.80)、M39+M40(1.73)、M05(1.26)、M19+M20(0.95)、M43(0.86)、M04(0.83)、M22(0.83)、M23+M24(0.82)
			糞 (0-48hr)	0.03	M39+M40(6.23)、M27(5.48)、M37(3.23)、M14(2.90)、M25(2.36)、M33(1.79)、M22(1.65)、M19+M20(1.65)、M43(1.51)、M15(1.50)
			胆汁 (0-48hr)	ND	M32(4.94)、M36(3.95)、M41+M42(3.88)、M35(2.71)、M30(2.02)、M21(1.95)、M39+M40(1.87)、M45(1.74)、M15(1.64)、M10(1.48)
		雌	尿 (0-24hr)	ND	M25(8.67)、M06(5.90)、M04(4.30)、M21(3.30)、M19+M20(2.08)、M13(1.46)、M17(1.30)、M05(1.30)、M39+M40(1.18)、M22(1.18)、M07(1.18)
			糞 (0-48hr)	0.10	M25(7.81)、M27(5.43)、M39+M40(2.83)、M06(2.21)、M19+M20(2.07)、M22(1.49)、M37(1.46)、M21(1.38)、M01(1.12)、M43(1.05)
	200	雄	尿 (0-72hr)	ND	M21(4.59)、M25(2.79)、M39+M40(2.08)、M27(1.84)、M04(1.34)、M22(1.32)、M05(1.25)、M13(1.24)、M19+M20(1.12)、M23+M24(1.03)
			糞 (0-72hr)	1.79	M39+M40(5.70)、M27(4.56)、M25(4.25)、M21(2.79)、M14(2.49)、M37(2.37)、M04(1.92)、M33(1.77)、M19+M20(1.73)、M17(1.69)、M22(1.58)

[pyr-^{14}C]ペンフルフェン	2	雄	尿 (0-48hr)	0.30	M21(2.49)、M25(2.23)、M39+M40(1.80)、M27(1.77)、M05(1.11)、M19+M20(0.94)、M43(0.85)、M22(0.80)、M11+M12(0.78)、M37(0.73)
			糞 (0-24hr)	0.67	M39+M40(5.60)、M27(4.44)、M37(2.72)、M14(2.61)、M25(2.58)、M21(1.96)、M19+M20(1.72)、M22(1.67)、M33(1.64)、M11+M12(1.60)

ND：検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

投与4、8、12、24、48及び72時間後に尿、24、48及び72時間後に糞を採取して排泄が検討された。

投与後72時間における尿及び糞中排泄率は表4に示されている。

単回経口投与したペンフルフェンの主要排泄経路は雄では用量及び標識体にかかわらず糞中であったが、雌では尿、糞で同程度であった。投与放射能は72時間後までに約90%TAR以上が排泄された。

表4　投与後72時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[phe-^{14}C]ペンフルフェン			[pyr-^{14}C]ペンフルフェン
投与量 (mg/kg体重)	2		200	2
性別	雄	雌	雄	雄
尿	27.9	47.3	33.6	27.6
糞	66.8	46.0	61.1	66.6
胃腸管	0.074	0.189	1.20	0.066
胃腸管以外の体内	0.320	0.396	0.597	0.334
合計	95.1	93.9	96.5	94.6

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入したWistarラット（一群雄4匹）に、[phe-^{14}C]ペンフルフェンを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後24及び48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表5に示されている。

主要排泄経路は胆汁中で、48時間後までに胆汁中に65～70%TARが排泄された。（参照1、3）

表 5　投与後 24 及び 48 時間の胆汁、尿及び糞中累積排泄率（%TAR）

投与後時間	24	48
尿	19.0	21.0
糞	4.44	5.21
胆汁	65.0	69.9
排泄物合計	88.4	96.1
胃腸管	／	0.729
胃腸管以外の体内		0.331
体内合計		1.06
合計		97.2

／：分析が実施されていない

（2）ラット②（定量的全身オートラジオグラフィー）

Wistar ラット（一群雌雄各 8 匹）に[phe-^{14}C]ペンフルフェン又は[pyr-^{14}C]ペンフルフェンを 5 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、尿、糞及び呼気を採取するとともに、経時的にと殺し、定量的全身オートラジオグラフィーが実施された。（参照 1、5、6）

① 分布

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

雌雄とも、T_{max} 付近では肝臓及び腎臓で残留放射能濃度が高かったが、経時的に減少した。特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。

表 6　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	性別	投与 1 時間後（T_{max}付近）	投与 168 時間後
[phe-^{14}C]ペンフルフェン	雄	肝臓（4.54）、腎髄質（3.73）、腎皮質（1.95）、副腎（1.19）、心筋（1.04）、血液（0.988）	血液（0.040）、肝臓(0.036)、腎髄質(0.023)、副腎(0.014)、腎皮質(0.013)
	雌	肝臓（4.62）、腎髄質（3.48）、副腎（3.06）、褐色脂肪（2.98）、腎皮質（2.46）、心筋（1.93）、膵臓（1.74）、唾液腺（1.69）、甲状腺（1.54）、ハーダー腺（1.48）、卵巣（1.44）、脳下垂体（1.43）、子宮（1.38）、血液（1.32）	血液（0.053）、肝臓(0.030)、腎髄質(0.024)、副腎(0.019)、骨格筋(0.014)
[pyr-^{14}C]ペンフルフェン	雄	肝臓（6.30）、腎髄質（4.41）、腎皮質（2.33）、副腎（1.83）、ハーダー腺（1.26）、心筋（1.24）、血液（1.17）	血液（0.053）、肝臓(0.048)、腎髄質(0.029)、腎皮質(0.020)、肺(0.018)、副腎(0.018)
	雌	肝臓（7.50）、腎髄質（6.09）、ハーダー腺（3.76）、褐色脂肪（3.72）、副腎（3.65）、腎皮質（3.60）、心筋（2.57）、膵臓（2.38）、唾液腺（2.25）、甲状腺（2.06）、脳下垂体（1.82）、卵巣（1.78）、血液（1.71）	血液（0.068）、肺(0.034)、肝臓(0.030)、腎髄質(0.029)、副腎(0.024)

② 尿、糞及び呼気中排泄

投与後 168 時間以内に、雄では 65～68%TAR が糞中に、33～34%TAR が尿中に排泄された。主要排泄経路は糞中であった。雌では尿及び糞中排泄率は同程度（57～61%TAR 及び 41～61%TAR）であった。ペンフルフェンは投与後 72 時間で 95%以上が排泄された。呼気への排泄は雌雄とも 0.07%TAR 以下であった。

（3）ヤギ

泌乳ヤギ（各 1 匹）に[phe-^{14}C]ペンフルフェン又は[pyr-^{14}C]ペンフルフェンを低用量で 1 日 1 回（朝の搾乳後）5 日間反復強制経口投与し、乳汁、尿及び糞を経時的に採取し、最終投与 24 時間後に臓器及び組織を採取して、体内運命試験が実施された。

投与開始後 120 時間にペンフルフェンは 60～72%TAR が糞中に排泄され、11～16%TAR が尿中に排泄された。

投与開始後 120 時間における乳汁及び可食部各組織中における残留濃度及び主要代謝物は表 7 に示されている。

両標識体とも 10%TRR を超えて認められた代謝物は、M21、M21 のグルクロン酸抱合体である M66、M04、M40 及び M40 の異性体である M33 であった。

未変化のペンフルフェンは脂肪中に19～43%TRR認められたほか、肝臓及び筋肉に僅かに認められた。

乳汁中濃度は日周変化を示し、投与24時間後には投与8時間後より減少したことから、ペンフルフェン及び代謝物は乳汁中に蓄積しないと推察された。（参照1、7、8）

表7　乳汁及び可食部各組織中における残留濃度及び主要代謝物

標識体		[phe-^{14}C]ペンフルフェン					
試料		肝臓	腎臓	筋肉*	脂肪*	乳汁（午前）	乳汁（午後）
総残留放射能	μg/g	0.297	0.126	0.012	0.018	0.033	0.085
	%TAR	0.067	0.005	0.036	0.021	0.203	
ペンフルフェン	μg/g	0.004	ND	ND	0.003	ND	ND
	%TRR	1.4	ND	ND	19.0	ND	ND
M04	μg/g	0.007	0.020	a	0.001	b	b
	%TRR	2.3	16.1	2.1	5.1	ND	ND
M21	μg/g	0.006	0.005	0.002	0.001	0.004	0.014
	%TRR	2.1	3.8	15.3	7.3	13.6	16.2
M33	μg/g	0.004	ND	a	ND	0.003	0.007
	%TRR	1.4	ND	1.0	ND	10.3	8.1
M40	μg/g	0.005	0.003	a	ND	0.008	0.016
	%TRR	1.7	2.6	3.3	ND	24.1	18.6
M66	μg/g	0.044	0.017	0.001	0.002	0.001	0.002
	%TRR	14.9	13.3	5.2	10.2	2.5	2.6
標識体		[pyr-^{14}C]ペンフルフェン					
試料		肝臓	腎臓	筋肉*	脂肪*	乳汁（午前）	乳汁（午後）
総残留放射能	μg/g	0.319	0.084	0.009	0.013	0.037	0.062
	%TAR	0.062	0.003	0.027	0.016	0.104	
ペンフルフェン	μg/g	ND	ND	a	0.006	ND	0.001
	%TRR	ND	ND	1.0	43.0	ND	1.1
M04	μg/g	0.003	0.015	a	ND	b	b
	%TRR	1.0	17.6	1.6	ND	ND	ND
M21	μg/g	0.004	0.005	0.002	0.002	0.003	0.009
	%TRR	1.2	5.7	18.3	13.9	8.3	14.2
M33	μg/g	0.011	ND	ND	ND	0.002	0.005
	%TRR	3.5	ND	ND	ND	6.1	7.9
M40	μg/g	0.020	0.003	a	ND	0.008	0.011
	%TRR	6.2	3.1	5.4	ND	21.4	17.5
M66	μg/g	0.033	0.009	a	0.002	0.001	0.001
	%TRR	10.3	10.3	2.3	15.1	2.6	1.4

*：筋肉及び脂肪量はそれぞれ体重の 30%及び 12%として算出
ND：検出されず
a：0.001 μg/g 未満
b：0.01 μg/g 未満

（4）ニワトリ

産卵鶏（白色レグホン、各6羽）に[phe-^{14}C]ペンフルフェンを 2.05 mg/kg 体重又は[pyr-^{14}C]ペンフルフェンを 1.94 mg/kg 体重で1日1回（午前）14 日間反復強制経口投与し、卵及び排泄物を経時的に採取し、最終投与6時間後に臓器及

び組織を採取して、体内運命試験が実施された。

最終投与後 6 時間における各組織及び卵中における残留濃度及び主要代謝物は表 8 に示されている。

両標識体とも最終投与後 6 時間に 92～95%TAR が排泄物中に認められた。卵への移行は 0.11～0.14%TAR（約 0.1 μg/g 以下）であった。

10%TRR を超えて認められた代謝物は、[phe-^{14}C]標識体投与群の筋肉中での M38（0.005 μg/g）のみであったが、そのアグリコンである M23 も比較的多く認められた。未変化のペンフルフェンは脂肪及び卵中にのみ認められた。（参照 1、9、10）

表 8　各組織及び卵中における残留濃度及び主要代謝物

<table>
<tr><th rowspan="2">標識体</th><th rowspan="2">試料</th><th colspan="2">総残留放射能</th><th rowspan="2">ペンフルフェン
(%TRR)</th><th rowspan="2">代謝物
(%TRR)</th></tr>
<tr><th>(μg/g)</th><th>(%TAR)</th></tr>
<tr><td rowspan="7">[phe-^{14}C]
ペンフルフェン</td><td>肝臓</td><td>0.619</td><td>0.058</td><td>ND</td><td>M38(7.1)、M66(4.7)、M23(3.3)</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>0.401</td><td>0.010</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>卵巣及び卵管内の卵</td><td>0.194</td><td>0.015</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>筋肉*</td><td>0.045</td><td>0.063</td><td>ND</td><td>M38(10.1)、M23(8.4)、M66(5.7)、M21(4.8)、M28(3.8)</td></tr>
<tr><td>皮膚*</td><td>0.108</td><td>0.015</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>脂肪*</td><td>0.098</td><td>0.046</td><td>77.9</td><td>M02(1.5)</td></tr>
<tr><td>卵(全期間合量)</td><td>0.102</td><td>0.139</td><td>11.7</td><td>M02(9.0)、M68(7.8)[a]、M21(6.1)、M03(5.8)、M23(5.3)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">[pyr-^{14}C]
ペンフルフェン</td><td>肝臓</td><td>0.636</td><td>0.059</td><td>ND</td><td>M38(8.1)、M66(7.3)、M23(4.8)</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>0.378</td><td>0.010</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>卵巣及び卵管内の卵</td><td>0.160</td><td>0.017</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>筋肉*</td><td>0.047</td><td>0.072</td><td>ND</td><td>M49 及び M50(7.2)、M38(7.1)、M23(7.0)、M48(4.9)、M66(3.7)、M21(3.7)</td></tr>
<tr><td>皮膚*</td><td>0.138</td><td>0.020</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>脂肪*</td><td>0.103</td><td>0.046</td><td>74.3</td><td>M02(5.8)</td></tr>
<tr><td>卵(全期間合量)</td><td>0.069</td><td>0.112</td><td>4.6</td><td>M21(6.6)、M23(5.8)、M02(4.9)、M38(4.2)、M69(3.6)</td></tr>
</table>

＊：筋肉、脂肪及び皮膚の重量はそれぞれ体重の 40%、12%及び 4%として算出
／：分析が実施されていない
ND：検出限界未満
a：異性体の合計

ヤギ及びニワトリで認められた代謝物は抱合体も含め全てラットと共通であり、主要代謝経路はラットとほぼ同様と推定された。

2．植物体内運命試験

（1）水稲

3～4 葉期に移植した水稲（品種：日本晴）に、[phe-^{14}C]ペンフルフェン又は[pyr-^{14}C]ペンフルフェンを 500～520 g ai/ha の用量（実施用量の 2.5～2.6 倍相当）で、移植時に植穴処理し、処理 108 日後に成熟した稲試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

水稲中の残留放射能分布は表 9 に示されている。

残留放射能は稲わらで多く（12～13 mg/kg）、玄米で少なかった（0.017～0.023 mg/kg）。玄米及びもみ殻の主要成分はペンフルフェン（それぞれ 0.005 mg/kg 及び 0.077～0.115 mg/kg）及び M02（それぞれ 0.004～0.005 mg/kg 及び 0.091～0.095 mg/kg）であったが、稲わらでは多くの代謝物が少量ずつ生成し、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。また、[pyr-^{14}C]標識体処理の稲わらで M47、M50、M52 が認められ、稲わらではフェニル環とピラゾール環の結合部位における開裂が起こることが示唆された。

ペンフルフェンの水稲における主要代謝経路はフッ素原子のグルタチオン置換抱合化とグルタチオンの更なる代謝によるスルホン酸体等への変換及びアルキル側鎖の水酸化であった。（参照 1、11、12）

表 9　水稲における残留放射能分布

<table>
<tr><th rowspan="2">標識化合物</th><th rowspan="2">試料</th><th colspan="3">残留放射能(mg/kg)</th><th colspan="2">抽出液中の同定化合物</th></tr>
<tr><th>総残留</th><th>抽出液</th><th>抽出残渣</th><th>ペンフルフェン (mg/kg) (%TRR)</th><th>代謝物(%TRR)</th></tr>
<tr><td rowspan="3">[phe-^{14}C]ペンフルフェン</td><td>稲わら</td><td>12.1</td><td>11.5</td><td>0.592</td><td>0.404
(3.3)</td><td>M56(6.1)、M53(5.8)、M57(5.0)、M55+M59(3.9)、M54(3.8)、M02(3.1)、M58(2.1)</td></tr>
<tr><td>もみ殻</td><td>0.294</td><td>0.260</td><td>0.034</td><td>0.077
(26.4)</td><td>M02(31.0)、M53(4.2)、M57(3.6)、M54(3.5)、M55+M59(3.4)</td></tr>
<tr><td>玄米</td><td>0.017</td><td>0.010</td><td>0.007</td><td>0.005
(31.3)</td><td>M02(22.9)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">[pyr-^{14}C]ペンフルフェン</td><td>稲わら</td><td>13.3</td><td>12.7</td><td>0.577</td><td>0.386
(2.9)</td><td>M53(5.8)、M56(5.7)、M57(5.4)、M54(4.1)、M55+M59(4.0)、M02(2.8)、M58(2.6)、M47(0.4)、M50(0.2)、M52(0.2)</td></tr>
<tr><td>もみ殻</td><td>0.418</td><td>0.373</td><td>0.046</td><td>0.115
(27.5)</td><td>M02(22.7)、M53(8.0)、M54(7.4)、M57(3.7)</td></tr>
<tr><td>玄米</td><td>0.023</td><td>0.016</td><td>0.008</td><td>0.005
(20.0)</td><td>M02(20.1)、M53(7.0)</td></tr>
</table>

（2）ばれいしょ

ばれいしょ（品種：Clivia）に、[phe-^{14}C]ペンフルフェン又は[pyr-^{14}C]ペンフルフェンを 166～190 g ai/kg の用量で種いも処理、又は 530～544 g ai/ha の用量で植溝中の種いもへ散布処理し、処理 140 日後に成熟期の塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょ塊茎における残留放射能濃度は表 10 に示されている。

標識部位や処理方法の違いにかかわらず、代謝プロファイルは類似していた。塊茎から 74～81%TRR の放射能が抽出され、抽出液における主要残留放射能はペンフルフェンであった。同定された代謝物は合計で 42.2～52.1%TRR（0.007～0.060 mg/kg）であり、主要代謝物は M02（0.002～0.008 mg/kg、5.7～12.0%TRR）であった。その他の代謝物は抱合体であった。（参照 1、13、14）

表 10　ばれいしょ塊茎における残留放射能濃度

標識化合物	処理区	残留放射能(mg/kg)			抽出液中の同定化合物	
		総残留	抽出液	抽出残渣	ペンフルフェン (mg/kg) (%TRR)	代謝物(%TRR)
[phe-^{14}C]ペンフルフェン	種いも処理	0.015	0.011	0.004	0.003 (21.5)	M02(12.0)、M60(6.4)、M63(3.6)、M62(3.2)
	植溝中散布	0.110	0.088	0.022	0.021 (18.9)	M60(9.8)、M02(5.7)、M62(3.4)、M61(2.2)、M63(2.1)
[pyr-^{14}C]ペンフルフェン	種いも処理	0.079	0.065	0.015	0.016 (20.1)	M02(9.9)、M60(9.1)、M63(5.2)、M61(5.1)、M62(2.6)
	植溝中散布	0.127	0.097	0.030	0.036 (28.2)	M02(6.6)、M60(6.0)、M63(3.3)、M62(1.8)、M61(1.3)

（3）小麦

小麦（品種：Thasos）に、[phe-^{14}C]ペンフルフェン又は[pyr-^{14}C]ペンフルフェンを 10～12 g ai/ha 又は 117～120 g ai/ha の用量で小麦種子に塗沫処理し、茎葉伸長初期（処理 52 日後）に採取した茎葉、乳熟後期（処理 91 日後）に採取した茎葉を室温で 4 日乾燥した干し草並びに成熟期（処理 109 日後）に採取したわら（含もみ殻）及び穀粒を試料として植物体内運命試験が実施された。

小麦試料における残留放射能分布は表 11 に、1 倍量区の小麦抽出液中における主要代謝物は表 12 に示されている。

穀粒中の残留放射能はごく僅か（0.01 mg/kg 未満）であった。茎葉、干し草及びわら中にはペンフルフェンはほとんど残留せず、10%TRR を超えた代謝物は M62、M63 及び M64 であった。（参照 1、15、16）

表 11　小麦試料における残留放射能分布

標識体		[phe-^{14}C]ペンフルフェン				[pyr-^{14}C]ペンフルフェン			
試料		茎葉	干し草	わら	穀粒	茎葉	干し草	わら	穀粒
処理区		1倍量区							
抽出液	mg/kg	0.027	0.067	0.145	0.001	0.029	0.069	0.158	0.002
	%TRR	89.3	86.8	82.8	65.3	92.2	85.7	85.4	71.9
抽出残渣	mg/kg	0.003	0.010	0.030	<0.001	0.002	0.011	0.027	0.001
	%TRR	10.7	13.2	17.2	34.7	7.8	14.3	14.6	28.1
総残留量	mg/kg	0.030	0.077	0.175	0.001	0.031	0.080	0.186	0.003
	%TRR	100	100	100	100	100	100	100	100
処理区		10倍量区							
抽出液	mg/kg	0.264	0.584	1.35	0.006	0.270	0.437	1.61	0.006
	%TRR	91.9	90.5	89.8	77.4	92.7	91.3	88.8	69.5
抽出残渣	mg/kg	0.023	0.061	0.153	0.002	0.021	0.042	0.203	0.003
	%TRR	8.1	9.5	10.2	22.6	7.3	8.7	11.2	30.5
総残留量	mg/kg	0.287	0.646	1.50	0.008	0.291	0.479	1.81	0.009
	%TRR	100	100	100	100	100	100	100	100

表 12　1倍量区の小麦抽出液中における主要代謝物

標識体		[phe-^{14}C]ペンフルフェン			[pyr-^{14}C]ペンフルフェン		
試料		茎葉	干し草	わら	茎葉	干し草	わら
ペンフルフェン	mg/kg	ND	0.001	ND	0.000	0.001	ND
	%TRR	ND	1.4	ND	1.3	1.3	ND
M02	mg/kg	ND	0.002	0.005	ND	0.003	0.010
	%TRR	ND	2.0	2.6	ND	3.9	5.2
M47	mg/kg	ND	ND	ND	ND	0.002	0.004
	%TRR	ND	ND	ND	ND	2.8	1.9
M57	mg/kg	0.001	ND	0.010	0.001	0.002	0.004
	%TRR	3.5	ND	5.9	2.5	2.0	1.9
M59	mg/kg	0.002	0.004	0.004	0.002	0.003	0.010
	%TRR	6.7	5.2	2.4	5.4	4.1	5.5
M62	mg/kg	0.003	0.007	0.015	0.003	0.006	0.019
	%TRR	8.6	9.5	8.3	8.9	7.9	10.1
M63	mg/kg	0.006	0.021	0.037	0.011	0.028	0.049
	%TRR	20.2	27.7	21.1	35.3	34.5	26.4
M64	mg/kg	0.006	0.012	0.016	0.005	0.008	0.026
	%TRR	19.5	15.4	9.2	16.7	10.4	13.8

ND：検出されず

ペンフルフェンのばれいしょ及び小麦における主要代謝経路は、①アルキル側鎖3位又は4位の水酸化に続くグルコース抱合化及びグルコースへのマロン酸抱合化、②フッ素原子のグルタチオン置換による抱合体の生成とグルタチオン基の更なる酸化並びに③アミド結合の加水分解であった。

（4）だいず

だいず（品種：Merlin）に、[phe-^{14}C]ペンフルフェン又は[pyr-^{14}C]ペンフルフェンを 5.8～5.9 g ai/ha の用量で種子に塗沫処理、又は 51～52 g ai/ha の用量で播種後だいず近傍に土壌処理し、側枝形成期（処理 29～30 日後）に採取した茎葉、さやの 20%成熟期（処理 63～64 日後）に採取した植物体を室温で 4 日間乾燥した干し草及び成熟期（処理 110～116 日後）に採取した種実を試料として植物体内運命試験が実施された。

だいず試料における残留放射能分布は表 13 に、だいず抽出液中における主要代謝物は表 14 に示されている。

可食部である種実への移行は僅かであった。ペンフルフェンは広範に代謝され、数種の代謝物が生成した。10%TRR 以上認められた代謝物は M65 及び M52 で、それぞれ種実で 23～77%TRR 及び 65%TRR 以下認められた。

ペンフルフェンのだいずにおける主要代謝経路は、①フッ素原子のホモグルタチオン置換抱合化及びホモグルタチオンの更なる代謝、②アルキル側鎖 3 位の水酸化とそれに続くグルコース抱合化及びグルコースへのマロン酸抱合化、③アミド結合の加水分解及び *N*-脱メチル化並びにメチル基のカルボキシル基への酸化であった。（参照 1、17、18）

表 13　だいず試料における残留放射能分布

標識体		[phe-^{14}C]ペンフルフェン			[pyr-^{14}C]ペンフルフェン		
試料		茎葉	干し草	種実	茎葉	干し草	種実
処理区		1 倍量区					
抽出液	mg/kg	0.165	0.020	NA	0.192	0.026	NA
	%TRR	93.8	86.4	NA	95.2	85.5	NA
抽出残渣	mg/kg	0.011	0.003	NA	0.010	0.004	NA
	%TRR	6.2	13.6	NA	4.8	14.5	NA
総残留量	mg/kg	0.175	0.023	0.002	0.202	0.031	0.004
	%TRR	100	100	100	100	100	100
処理区		10 倍量区					
抽出液	mg/kg	NA	NA	0.010	NA	NA	0.022
	%TRR	NA	NA	87.8	NA	NA	88.2
抽出残渣	mg/kg	NA	NA	0.001	NA	NA	0.003
	%TRR	NA	NA	12.2	NA	NA	11.8
総残留量	mg/kg	0.398	0.258	0.011	0.498	0.249	0.025
	%TRR	100	100	100	100	100	100

NA：分析を実施せず

表 14　だいず抽出液*中における主要代謝物

標識体		[phe-^{14}C]ペンフルフェン			[pyr-^{14}C]ペンフルフェン		
試料		茎葉	干し草	種実	茎葉	干し草	種実
ペンフルフェン	mg/kg	0.003	0.006	ND	0.004	ND	ND
	%TRR	2.0	24.1	ND	2.1	ND	ND
M52	mg/kg	ND	ND	ND	ND	ND	0.016
	%TRR	ND	ND	ND	ND	ND	65.1
M57	mg/kg	0.004	ND	ND	0.008	ND	ND
	%TRR	2.2	ND	ND	3.7	ND	ND
M61	mg/kg	0.023	ND	ND	0.020	ND	ND
	%TRR	13.2	ND	ND	10.0	ND	ND
M63	mg/kg	0.006	0.009	ND	0.012	0.011	ND
	%TRR	3.4	38.4	ND	5.8	36.8	ND
M65	mg/kg	0.104	0.005	0.009	0.114	0.014	0.006
	%TRR	59.3	21.4	77.3	56.5	45.9	22.5

*：茎葉及び干し草は 1 倍量処理区、種実は 10 倍量処理区より得られた抽出液
ND：検出されず

3．土壌中運命試験

（1）好気的湛水土壌中運命試験

砂壌土（イタリア）に[phe-^{14}C]ペンフルフェン又は[pyr-^{14}C]ペンフルフェンを 0.16～0.17 mg/kg 乾土となるように処理し、約 3.5 cm の湛水状態、好気的条件

下､25±2℃の暗所で 185 日間インキュベートして土壌中運命試験が実施された。

湛水土壌における放射能分布は表 15 に示されている。

ペンフルフェンの湛水条件下での減衰は緩慢で処理 185 日後における未変化のペンフルフェンの残存率は 71～72%TAR であった。

推定半減期は 1 年以上と算出された。（参照 1、19）

表 15　湛水土壌における放射能分布（%TAR）

処理後日数（日）			0	3	7	14	35	62	100	185
[phe-^{14}C]ペンフルフェン	ペンフルフェン	水層	19.6	30.5	23.4	17.0	10.1	7.8	5.8	3.3
		土壌	73.5	62.1	69.4	72.5	77.7	72.8	73.8	69.0
	総可溶性放射能	水層	22.0	30.9	23.8	17.3	10.4	8.9	6.8	5.7
		土壌	73.8	62.1	69.8	72.6	77.8	72.7	74.4	69.7
	結合性残留物	土壌	1.6	3.9	5.7	7.6	1.3	15.7	16.5	21.3
	$^{14}CO_2$		NA	0.1	0.1	0.2	0.3	0.6	0.7	1.1
	その他の揮発性物質		NA	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1
	総放射能収支		97.4	97.0	99.4	97.7	99.8	97.9	98.5	97.9
[pyr-^{14}C]ペンフルフェン	ペンフルフェン	水層	16.8	30.5	20.2	17.3	11.5	7.5	6.1	3.1
		土壌	75.5	65.1	73.5	74.8	76.8	73.5	73.1	67.5
	総可溶性放射能	水層	18.4	31.0	20.6	17.8	11.9	8.5	7.3	6.2
		土壌	75.8	65.1	73.9	74.9	79.0	74.2	75.7	68.6
	結合性残留物	土壌	1.7	3.6	5.5	7.0	11.1	13.6	15.5	20.8
	$^{14}CO_2$		NA	<0.1	0.1	0.1	0.2	0.3	0.3	0.4
	その他の揮発性物質		NA	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	総放射能収支		95.9	99.8	100	99.8	102	96.5	99.8	96.0

NA：該当なし

（２）好気的土壌中運命試験①

砂壌土、壌土（2 種）及びシルト質壌土（全てドイツ）の 4 種の土壌に[phe-^{14}C]ペンフルフェンを 0.67 mg/kg 乾土となるように処理し、土壌水分を最大容水量の 54%に調整し、好気的条件下、19.7±0.2℃の暗所で 120 日間インキュベートして土壌中運命試験が実施された。

ペンフルフェンは好気的土壌中において緩やかに減衰し､処理 120 日後における未変化のペンフルフェンの残存率は 49.4～70.6%TAR であった。分解物は M02 が処理 120 日後に 7.0～14.9%TAR 検出された。非抽出性結合残留物はいずれの土壌においても経時的に増加し､処理 120 日後に 11.4～19.3%TAR 認められた。

ペンフルフェンの好気的条件下4種土壌におけるFOMC[2]キネティクスモデルによる推定半減期は120～459日と算出された。

塩化カルシウム抽出物中の濃度と土壌抽出物における濃度から、脱着係数が算出され、処理0日後における有機炭素含有率により補正した脱着係数Koc(des)は339～426、処理120日後における同係数Koc(des)は809～1,130であった。（参照1、20）

（3）好気的土壌中運命試験②

シルト質壌土（米国）及び砂壌土（米国）に[phe-^{14}C]ペンフルフェン又は[pyr-^{14}C]ペンフルフェンを0.11 mg/kg乾土となるように処理し、好気的条件下、25±1℃の暗所で365日間インキュベートして土壌中運命試験が実施された。

好気的土壌における代謝分解物分布は表16に示されている。

標識体や土壌の違いにかかわらず、好気的条件下でペンフルフェンは経時的に減衰し、処理365日後に検出されたペンフルフェンは40～56%TARであった。分解物としてM02及びM51が認められ、それぞれ最大値はシルト質壌土における処理365日後の17.0%TAR、シルト質壌土における処理273日後の11.5%TARであった。

推定半減期はシルト質壌土で249日、砂壌土で432日と算出された。（参照1、21）

[2] FOMCモデル：First Order Multi Compartment Model：二相反応モデル

表16　好気的土壌における代謝分解物分布（%TAR）

土壌			シルト質壌土				砂壌土			
処理後日数（日）			90	180	273	365	90	180	271	365
[phe-^{14}C]ペンフルフェン	抽出物	ペンフルフェン	72.7	58.6	36.5	43.2	88.1	71.0	62.8	54.3
		M02	9.7	14.6	16.0	14.5	3.5	6.6	9.7	9.4
		M51	3.0	6.2	11.5	9.1	0.0	0.0	0.0	1.9
		未同定	3.5	2.9	2.5	3.6	1.0	2.2	0.3	3.6
		合計	88.9	82.3	66.6	70.5	92.7	79.8	72.9	69.1
	$^{14}CO_2$		2.5	4.8	8.1	9.8	1.6	6.0	6.8	8.1
	結合性残留		10.7	16.8	23.2	23.9	8.2	15.9	17.5	21.3
	総残留放射能		102	104	97.9	104	102	102	97.2	98.6
[pyr-^{14}C]ペンフルフェン	抽出物	ペンフルフェン	67.8	57.5	47.0	40.3	86.4	72.7	64.3	55.9
		M02	12.0	15.6	15.5	17.0	4.0	6.2	9.3	8.9
		M51	3.9	6.2	8.1	10.2	0.0	0.0	0.0	1.6
		未同定	3.1	2.6	3.0	3.9	0.0	2.3	3.2	2.9
		合計	86.8	81.9	73.6	71.5	90.3	81.2	76.8	69.2
	$^{14}CO_2$		1.5	3.7	5.1	7.9	1.5	3.9	5.1	7.6
	結合性残留		12.7	17.4	20.2	25.8	6.9	15.1	15.6	17.6
	総残留放射能		101	103	98.9	105	98.7	100	97.5	94.5

好気的土壌におけるペンフルフェンの主要分解経路は *n*-ブチル側鎖の 3 位の水酸化であった。シルト質壌土では更に酸化が進み M51 が生成した。

（4）好気的/嫌気的土壌中運命試験

シルト質壌土（ドイツ）に[phe-^{14}C]ペンフルフェン又は[pyr-^{14}C]ペンフルフェンを 0.667～0.695 mg/kg 乾土となるように処理し、土壌水分を最大容水量の約55%に調整し、好気的条件下約 20℃の暗所で 30 日間インキュベートした後湛水（水深約 3cm）し、嫌気的条件下、約 20℃の暗所で 184 日間インキュベートして嫌気的土壌中運命試験が実施された。

総残留放射能の回収率は 92.5～98.5%TAR であった。好気的条件下において M02 が 6%TAR まで増加したが、嫌気的条件移行後は増加しなかった。抽出された放射能の大部分は未変化のペンフルフェンであった。ペンフルフェンは嫌気的条件開始 184 日後に約 70%TAR に減少し、15%程度が非抽出性結合残留へと緩やかに変化した。

推定半減期は 1 年以上と算出された。（参照 1、22）

（５）土壌吸着試験①

[phe-^{14}C]ペンフルフェンを用いて、5 種類の土壌［砂壌土（ドイツ）、シルト質壌土（ドイツ）、壌土（ドイツ）、壌質砂土（米国）、埴壌土（米国）］における土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 2.71～6.10、有機炭素含有率により補正した吸着係数 Koc は 210～410 であった。（参照 1、23）

（６）土壌吸着試験②

ペンフルフェンを用いて、1 種類の土壌［黒ボク土（茨城）］における土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 15.1、有機炭素含有率により補正した吸着係数 Koc は 334 であった。（参照 1、24）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH4（酢酸緩衝液）、pH7（トリス塩酸緩衝液）及び pH9（ホウ酸緩衝液）の各種滅菌緩衝液に[phe-^{14}C]ペンフルフェンを 1 mg/L となるように添加した後、50±0.1℃密封条件下、暗所で 7 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

ペンフルフェンは、3 種全ての pH において安定で、7 日後に、pH4 で 101%TAR、pH7 で 102%TAR、pH9 で 97.5%TAR 認められた。

ペンフルフェンの減衰経路の推定及び速度論的解析はできなかった。(参照 1、25)

（２）水中光分解試験（緩衝液）

pH7（リン酸緩衝液）の滅菌緩衝液に[phe-^{14}C]ペンフルフェンを 0.961 mg/L 又は[pyr-^{14}C]ペンフルフェンを 0.883 mg/L となるように添加した後、25±1℃で 6 日間キセノンランプ（光強度：1,090 W/m^2、波長範囲：300～800 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

ペンフルフェンは照射 6 日後に 71～84%TAR まで減少した。一方、暗所対照中では、分解はほとんどみられなかった。$^{14}CO_2$ は光照射区で 6 日間に 0.2～2.0%TAR 検出された。

ペンフルフェンの pH7 緩衝液中での推定半減期は 17.3 日、北緯 35°（東京）、5 月の自然太陽光下における推定半減期は 164 日と算出された。（参照 1、26）

（３）水中光分解試験（自然水）

滅菌河川水（pH7.8、ドイツ）に[phe-^{14}C]ペンフルフェンを 1.03 mg/L 又は[pyr-^{14}C]ペンフルフェンを 0.954 mg/L となるように添加した後、25℃で 70 時

間キセノンランプ（光強度：1,064～1,078 W/m²、波長範囲：300～800 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

ペンフルフェンは経時的に分解され、照射 70 時間後に 57.6～62.5%TAR に減少した。[phe-^{14}C]標識体処理区からは 5%TAR を上回る分解物は認められなかった。[pyr-^{14}C]標識体処理区からは M47（6.8%TAR）及び M46（9.7%TAR）の 2 種の分解物が認められた。暗所対照試料中では、分解は起こらなかった。

ペンフルフェンの自然水中での推定半減期は 3.50～4.46 日、北緯 35°（東京）、5 月の自然太陽光下における半減期は 32.7～41.4 日と算出された。（参照 1、27）

5．土壌残留試験

火山灰・壌土（茨城）、沖積・埴壌土（千葉）及び沖積・壌土（高知）を用いて、ペンフルフェン及び分解物 M02 を分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場）が実施された。推定半減期は表 17 に示されている。（参照 1、28）

表 17　土壌残留試験成績

圃場	濃度 (g ai/ha)	土壌	推定半減期（日）	
			ペンフルフェン	ペンフルフェン＋M02
水田	200^{G}	火山灰・壌土	2	2
		沖積・埴壌土	2	2
畑地	360^{SC}	火山灰・壌土	124	124
		沖積・壌土	27	27

G：粒剤、SC：フロアブル剤

6．作物等残留試験

（1）作物残留試験

水稲及びばれいしょを用い、ペンフルフェン及び代謝物 M02 を分析対象化合物とした作物残留試験が国内で実施された。

結果は別紙 3 に示されている。ペンフルフェンは、可食部においては全て定量限界未満であった。また、水稲（稲わら）においては、最大 0.17 mg/kg 認められた。代謝物 M02 については全て定量限界未満であった。（参照 1、29）

（2）後作物残留試験

ペンフルフェンを 375 g ai/ha の用量で土壌表面に 1 回散布処理し、14 日後及び 28 日後にかぶ及びほうれんそうを播種して栽培し、84 日後（土壌処理後日数は 98 及び 112 日）に収穫して、ペンフルフェン及び代謝物 M02 を分析対象とした後作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

ペンフルフェン及び代謝物 M02 の後作物への残留量はいずれも定量限界未満

であった。（参照 1、30）

（３）魚介類における最大推定残留量

ペンフルフェン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。

ペンフルフェンの水産 PEC は 0.157 μg/L、BCF は 132（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 0.104 mg/kg であった。（参照 2）

（４）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、ペンフルフェンを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 18 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法から、ペンフルフェンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の推定残留値を示し、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。（参照 1、2、64、65、66）

表 18　食品中より摂取されるペンフルフェンの推定摂取量

作物名等	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3kg)		小児（1～6 歳）(体重：15.8kg)		妊婦 (体重：55.6kg)		高齢者(65 歳以上) (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)
魚介類	0.104	94.1	9.79	42.8	4.45	94.1	9.79	94.1	9.79
合　計			9.79		4.45		9.79		9.79

・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」：残留値から求めたペンフルフェンの推定摂取量（μg/人/日）
・水稲及びばれいしょ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。

７．一般薬理試験

ペンフルフェンのラット、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 19 に示されている。（参照 1、31）

表 19　一般薬理試験

試験項目		動物種	動物数(匹/群)	投与量(mg/kg 体重)(投与経路)	最大無作用量(mg/kg 体重)	最小作用量(mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態及び行動 [Irwin 法]	ICR マウス	雌雄 4	0、51.2、128、320、800、2,000(経口)	2,000	—	作用なし
	電撃痙攣	ICR マウス	雄 6	0、500、1,000、2,000(経口)	2,000	—	作用なし
腎機能	尿及び電解質排泄	SD ラット	雄 6	0、500、1,000、2,000(経口)	2,000	—	作用なし
呼吸・循環器系	呼吸数・血圧・心拍数・心電図及び頸動脈血流量	NZW ウサギ	雄 3	0、1,000、2,000(十二指腸内) a)	2,000	—	作用なし

注）溶媒：MC/Tween80＝0.5(w/v)%メチルセルロース・0.4(w/v)%Tween80 含有蒸留水
—：最小作用量は設定できなかった。
a)：ペントバルビタール麻酔下で実施

8．急性毒性試験

（1）急性毒性試験

ペンフルフェン原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 20 に示されている。（参照 1、32～34）

表 20　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口 a	Wistar ラット 雌 3 匹		>2,000	症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
		LC_{50}（mg/L）		
吸入 b	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2.02	>2.02	立毛、運動性低下、緩徐呼吸、呼吸困難、鼻部赤色付着物、跛行、呼吸音、高足歩行(high-legged gait)、よろめき歩行、直腸温の低下 死亡例なし

a：2%CremophorEL 水溶液に懸濁　b：4 時間鼻部暴露

（2）急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、100、500 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。100 mg/kg 体重以上投与群の雌で運動量低下等が認められたので、雌のみ 0、25 及び 50 mg/kg 体重の用量で追加試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。神経組織に病理組織学的な異常所見は認められなかった。

本試験において 500 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 100 mg/kg 体重以上投与群の雌で運動量低下等が認められたので、無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重、雌で 50 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 1、35）

表 21　急性神経毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重以上	・着色尿§ ・運動量及び移動運動量の低下	・着色尿§ ・後肢硬直§、運動失調§、運動性の低下§、流涙§ ・体温低下
100 mg/kg 体重以上	100 mg/kg 体重以下 毒性所見なし	・運動量及び移動運動量の低下
50 mg/kg 体重以下		毒性所見なし

§：有意差検定は実施されていないが投与の影響と判断した

9．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施され、眼に対して一過性の軽微な刺激性が認められ、皮膚刺激性は認められなかった。（参照 1、36、37）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、1 回目惹起で 5/20 匹、2 回目惹起で 2/20 匹に僅かな部分的発赤が見られたが、評価基準（対照群と 30%以上の差）に満たず、皮膚感作性は陰性であった。（参照 1、38）

１０．亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、150、7,000 及び 14,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		150	7,000	14,000
平均検体摂取量	雄	9.5	457	949
(mg/kg 体重/日）	雌	11.4	492	1,010

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、7,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 150 ppm (雄 9.5 mg/kg 体重/日、雌 11.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、39)

表 23　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
14,000 ppm	・GGT、T.Chol、Alb 増加 ・カルシウム増加	・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
7,000 ppm 以上	・TP、Glob 増加 ・A/G 比低下 ・肝絶対、比重量[3]及び対脳重量比[4]増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・GGT、T.Chol、Glob 増加 ・Glu 減少 ・A/G 比低下 ・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②（補足試験）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、150 及び 3,500 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験は 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）［11. (2)］の用量設定を目的に、90 日間亜急性毒性試験（ラット）①［10. (1)］の補足試験として実施された。

表 24　90 日間亜急性毒性試験（ラット）（補足試験）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		50	150	3,500
平均検体摂取量	雄	3.2	9.3	228
(mg/kg 体重/日）	雌	3.7	11.4	260

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、3,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認めら

[3]体重比重量を比重量という（以下同じ）
[4]脳重量に比した重量を対脳重量比という（以下、同じ）。

れたので、無毒性量は雌雄とも 150 ppm（雄 9.3 mg/kg 体重/日、雌 11.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、40）

表 25　90 日間亜急性毒性試験（ラット）（補足試験）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,500 ppm	・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、180、1,800 及び 18,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		180	1,800	18,000
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	5.6	55.7	532
	雌	6.1	63.1	568

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、1,800 ppm 以上投与群の雌雄で汎小葉性肝細胞肥大（び漫性）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 180 ppm（雄 5.6 mg/kg 体重/日、雌 6.1mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、42）

表27　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
18,000 ppm	・ALP増加 ・Alb、A/G比減少 ・TP減少 ・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加 ・副腎絶対重量及び対脳重量比増加 ・肝細胞内好酸性物質§§、門脈周囲性単細胞壊死（多巣性）§§ ・副腎皮質肥大及び過形成（び漫性）§§	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・PLT増加 ・Alb、A/G比減少 ・ALP、GGT増加 ・肝細胞内好酸性物質§§、門脈周囲性単細胞壊死（多巣性）§§
1,800 ppm以上	・汎小葉性肝細胞肥大（び漫性）§	・汎小葉性肝細胞肥大（び漫性）§
180 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：1,800 ppmでは有意差は認められないが、投与の影響と考えられた。
§§：有意差は認められないが、投与の影響と考えられた。

（4）90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistarラット（一群雌雄各12匹）を用いた混餌（原体：0、250、2,000及び8,000 ppm：平均検体摂取量は表28参照）投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表28　90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		250	2,000	8,000
平均検体摂取量（mg/kg体重/日）	雄	16.0	126	516
	雌	19.9	156	609

本試験において、8,000 ppm投与群雌雄で体重増加抑制が認められたほか、同群雄で肝絶対及び比重量増加、同群雌で摂餌量低下が認められたので、無毒性量は雌雄とも2,000 ppm（雄126 mg/kg体重/日、雌156 mg/kg体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照1、43）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000及び10,000 ppm：平均検体摂取量は表29参照）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表 29　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		200	1,000	10,000
平均検体摂取量	雄	6.8	32.0	357
(mg/kg 体重/日)	雌	7.7	37.9	425

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝細胞褐色色素沈着、同群雌で汎小葉性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：6.8 mg/kg 体重/日、雌：7.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、44）

表 30　1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・ALP 増加 ・Alb 減少 ・カルシウム、リン減少 ・肝比重量及び対脳重量比増加[§] ・汎小葉性肝細胞肥大[§] ・肝細胞び漫性グリコーゲン蓄積減少 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大（び漫性）[§]	・体重増加抑制[§§] ・ALP 増加 ・Alb、A/G 比減少 ・カルシウム減少 ・肝比重量及び対脳重量比増加 ・肝細胞褐色色素沈着[§] ・肝細胞び漫性グリコーゲン蓄積減少 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大（び漫性）[§]
1,000 ppm 以上	・肝細胞褐色色素沈着[a]	・汎小葉性肝細胞肥大[a]
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差は認められていないが、検体投与の影響と考えられた。
§§：有意差検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。
a：1,000 ppm では有意差は認められていないが、投与の影響と考えられた。

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（発がん群；一群雌雄各 60 匹、慢性群；一群雌雄各 10 匹、3 か月回復群；一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、2,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性試験併合試験が実施された。

表 31　2 年間慢性毒性/発がん性試験併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		100	2,000	7,000
平均検体摂取量	雄	4.0	79	288
(mg/kg 体重/日)	雌	5.6	113	399

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に、腫瘍性病変の発生頻度は表 33 に示されている。

腫瘍性病変として、雌において、肝細胞腺腫及び肝細胞腺腫＋肝細胞癌の発生

頻度が 2,000 ppm 投与群で有意に増加したが、最高濃度である 7,000 ppm 投与群では有意差がなく発生率 4/60 が背景データにおける 3/60 に近似しており、投与に起因するものではないと考えられた。

（肝細胞腺腫及び肝細胞腺癌の発生に関するメカニズム試験は[14. (2)～(3)]参照）

100 ppm 以上投与群雄において組織球性肉腫の発生が見られ、7,000 ppm 投与群雄全動物群（発生率 5/60）では有意差が認められた。しかし、発生部位別の発生頻度には有意な増加が認められないことから、投与に起因するものではないと考えられた。

本試験において、100 ppm 投与群雄及び 2,000 ppm 投与群雌で小葉中心性～汎小葉性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm 未満（4.0 mg/kg 体重/日未満）、雌で 100 ppm（5.6 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 1、45）

表 32　2 年間慢性毒性/発がん性試験併合試験における毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・PLT 減少 ・網状赤血球減少 ・TP 増加 ・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加 ・甲状腺コロイド凝集	・網状赤血球減少 ・TG 増加 ・Glu 減少 ・TP 増加 ・尿 pH 上昇 ・肝間質単核細胞浸潤
2,000 ppm 以上	・肝細胞巨大空胞化	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・T.Chol 増加 ・Glob 増加 ・A/G 比低下 ・小葉中心性～汎小葉性肝細胞肥大 ・肝細胞巨大空胞化 ・肝細胞褐色色素沈着 ・肝好酸性変異細胞巣 ・甲状腺コロイド凝集
100 ppm	・小葉中心性～汎小葉性肝細胞肥大	毒性所見なし

表 33　2 年間慢性毒性/発がん性試験併合試験における
腫瘍性病変の発生頻度（全動物）

性別		雄				雌			
投与量（ppm）		0	100	2,000	7,000	0	100	2,000	7,000
肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	肝細胞腺腫	1	1	0	2	0	2	5*	4
	肝細胞腺癌	1	1	0	0	0	0	1	0
	肝細胞腺腫＋癌	2	2	0	2	0	2	6*	4
血液細胞	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	組織球性肉腫	0	3	3	5*	3	0	0	0

Fisher 検定：*：$p<0.05$

（3）18 か月間発がん性試験（マウス）

C57BL/6J マウス（主群；一群雌雄各 50 匹、衛星群；一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 34　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		100	1,000	6,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	14.3	146	880
	雌	18.4	182	1,100

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、100 ppm 投与群雄及び 1,000 ppm 投与群雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm 未満（14.3 mg/kg 体重/日未満）、雌で 100 ppm（18.4 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 1、46）

表 35　18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	・WBC、Lym 減少 ・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加 ・脾絶対、比重量及び対脳重量比減少 ・び漫性肝細胞空胞化	・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加 ・門脈周囲性肝細胞巨大空胞化
1,000 ppm 以上		・腎絶対、比重量及び対脳重量比減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞細胞過形成（巣状/多巣性）
100 ppm	・小葉中心性肝細胞肥大	毒性所見なし

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 36　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）			200	1,000	4,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	12.8	64.1	252
		雌	15.0	75.9	295
	F_1 世代	雄	12.2	58.4	257
		雌	14.9	71.2	293

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、親動物の 4,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が、児動物の 4,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物で 1,000 ppm（P 雄：64.1 mg/kg 体重/日、P 雌：75.9 mg/kg 体重/日、F_1 雄：58.4 mg/kg 体重/日、F_1 雌：71.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 1、47）

表 37　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	4,000 ppm	・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・卵巣絶対重量低下	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・卵巣絶対重量低下
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	4,000 ppm	・体重増加抑制（雌雄） ・膣開口遅延 ・脾絶対及び比重量減少		・体重増加抑制（雌雄） ・脾絶対及び比重量減少	
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

（２）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 23 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（原体：0、30、100 及

び 300 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が認められ、胎児では毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は、母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 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 1、48）

表 38　発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	・摂餌量低下 ・肝絶対重量増加§§	毒性所見なし
100 mg/kg 体重/日以上	・肝小葉像明瞭化§ ・体重増加抑制§	
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

§：100 mg/kg 体重/日では有意差は認められないが、投与の影響と考えられた。
§§：比重量は求められていないが、検体投与の影響と考えられた。

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 23 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、30、100 及び 600 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。

本試験において、600 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制が認められたが胎児に影響は認められなかったことから、無毒性量は、母動物は 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 600 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、49）

１３．遺伝毒性試験

ペンフルフェン原体の、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター（V79）細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び *in vitro* 染色体異常試験並びにマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 39 に示されており、全て陰性であったので、ペンフルフェンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 1、50~53）

表 39 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1537、TA100、TA98 及び TA102 株)	1 回目： 3~5,000 μg/プレート (+/-S9、プレート法) 2 回目： 10~5,000 μg/プレート (+/-S9、プレインキュベーション法)	陰性
	遺伝突然変異試験	チャイニーズハムスター (V79) 細胞 (*Hprt* 遺伝子)	1 回目： 4.5~36.0 μg/mL (-S9)、4.7~75.0 μg/mL (+S9) 2 回目： 4.5~36.0 μg/mL (-S9)、18.8~125.0 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	1 回目：[4/18][a], 9.4~37.5 μg/mL (-S9)、18.8~75.0 μg/mL (+S9) 2 回目：[18/18][a], 4.7~18.8 μg/mL (-S9)、[4/18][a], 100~300 μg/mL (+S9)	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス（骨髄細胞）（一群雄 5 匹）	250、500 及び 1,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回腹腔内投与し、最終投与後 24 時間で標本作製)	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
a: [ ]内は処理時間(hr)/回収時間(hr)

ペンフルフェンの代謝物 M02（動物、植物及び土壌由来）及び M51（土壌由来）について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（V79）細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び *in vitro* 染色体異常試験が実施された。結果は表 40 に示されるとおり、いずれの試験においても陰性であった。（参照 1、54~59）

表 40　遺伝毒性試験概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 M02	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA1535、TA1537、TA100、TA98 及び TA102 株)	1 回目：16~5,000 μg/プレート (+/-S9、プレート法) 2 回目：16~5,000 μg/プレート (+/-S9、プレインキュベーション法)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター (V79) 細胞 (*Hprt* 遺伝子)	1 回目、2 回目：75~1,200 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	[4/18][a]：300~900 μg/mL (-S9)、150~600 μg/mL (+S9) [4/30][a]：900 μg/mL (-S9)、600 μg/mL (+S9) [18/18][a]：150~600 μg/mL (-S9)	陰性
代謝物 M51	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA1535、TA1537、TA100、TA98 及び TA102 株)	1 回目：16~5,000 μg/プレート (+/-S9、プレート法) 2 回目：16~5,000 μg/プレート (+/-S9、プレインキュベーション法)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター (V79) 細胞 (*Hprt* 遺伝子)	1 回目、2 回目：3~60 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	[4/18][a]：15~60 μg/mL (+/-S9) [18/18][a]：15~60 μg/mL (-S9) [4/30][a]：60 μg/mL (+/-S9)	陰性

a：[ ]内は処理時間(hr)/回収時間(hr)

１４．その他の試験

（１）ラットにおける肝臓への影響検討試験

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、150、2,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 41　28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		150	2,000	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12	154	560
	雌	13	169	648

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に、肝臓における P450 含量及びミクロソーム酵素活性は表 43 に示されている。

2,000 ppm 以上投与群の雌雄で総 P450、BROD 及び PROD 活性の増加が認められ、本剤はこれらの酵素を誘導することが知られている PB と類似の作用機序を有していることが示唆された。（参照 1、41）

表 42　28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加	・TP 増加 ・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
2,000 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大[§]	・T.Chol 増加
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：2,000 ppm では有意差が認められないが投与の影響と考えられた。

表 43　肝臓における P450 含量及びミクロソーム酵素活性

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・P450 増加	・P450 増加 ・BROD 増加 ・PROD 増加
2,000 ppm 以上	・BROD 増加 ・PROD 増加	2,000 ppm 以下投与の影響なし
150 ppm	投与の影響なし	

（2）4 週間免疫毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄 8 匹）にペンフルフェンを 4 週間混餌（原体：0、200、1,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 44 参照）投与し、プラーク形成細胞アッセイ法による免疫毒性試験が実施された。

表 44　4 週間混餌投与免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		200	1,000	7,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	17.9	82.6	756
	雌	20.4	105	961

7,000 ppm 投与群雄において、体重増加抑制が認められた。脾臓細胞数、脾臓細胞数 10^6 個当たりのプラーク形成細胞数並びに脾臓及び胸腺重量に検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験の投与量において、ペンフルフェンに免疫毒性は認められなかった。（参照 1、60）

（3）雌ラット培養肝細胞を用いた肝薬物代謝酵素及び DNA 合成誘導試験

Wistar ラット雌より得られた肝細胞を用いて作製した初代培養肝細胞単層プレートに、ペンフルフェンを 0.1、1、3、10、30 及び 100 μM 濃度で 96 時間処理し、P450 活性及び DNA 複製の誘導能が検討された。陽性対照として PB が用いられた。

ペンフルフェン処理により、DNA 複製合成（S 期）増加並びに PROD、BROD 及びベンジルオキシキノリン-*O*-脱ベンジル化活性の上昇が認められたことから、ペンフルフェンは PB と同様に雌ラット肝細胞中の P450（CYP2B 及び CYP3A）を誘導するとともに、細胞増殖活性を有すると考えられた。（参照 1、61）

（4）ヒト女性培養肝細胞を用いた肝薬物代謝酵素及び DNA 合成誘導試験

ヒト女性（ドナー1名）から得られた凍結肝細胞を用いて作成した初代培養肝細胞単層プレートに、ペンフルフェンを 0.1、0.3、1、3、10 及び 30 µM 濃度で 96 時間処理し、P450 活性及び DNA 複製の誘導能が検討された。陽性対照として PB が用いられた。

ペンフルフェン処理は、DNA 複製合成（S 期）及び PROD 活性に影響を及ぼさず、BROD 活性及びベンジルオキシキノリン-*O*-脱ベンジル化活性を上昇させたことから、ペンフルフェンは、PB と同様にヒト肝細胞中の P450（CYP3A）を誘導するが、細胞増殖活性は有さないと考えられた。（参照 1、62）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ペンフルフェン」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したペンフルフェンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたペンフルフェンの体内吸収率は少なくとも 91.2%と算出された。T_{max} は低用量投与群雄で 0.67 時間、雌で 1.0 時間であり、高用量投与群雄で 1.5 時間であった。投与後 72 時間までに約 90%TAR 以上が尿糞中に排泄され、組織への蓄積傾向はみられなかった。主要排泄経路は雄では糞中であり、雌では尿、糞中にほぼ同程度認められた。

ヤギを用いた動物体内運命試験の結果、ヤギ乳汁への移行は 0.104～0.203%TAR であり、乳汁中に蓄積する可能性はないと推察された。10%TRR を超えて検出された代謝物は M40（0.008～0.016 μg/g）、M21（抱合体を含む）（0.003～0.014 μg/g）及び M33（0.003～0.007 μg/g）であった。ニワトリを用いた動物体内運命試験の結果、卵への移行は 0.11～0.14%TAR（約 0.1 μg/g 以下）であった。10%TRR を超えて認められた代謝物は、筋肉中での M38（0.005 μg/g）のみであった。

植物体内運命試験の結果、玄米、もみがら、ばれいしょ塊茎及びだいず乾草において残留放射能の大部分は未変化のペンフルフェンであった。可食部において 10%TRR を超えた主要代謝物は、玄米で M02（0.004～0.005 mg/kg）、ばれいしょ塊茎で M02（0.002～0.008 mg/kg）、だいず種実で M65（0.006～0.009 mg/kg）及び M52（0.016 mg/kg）であった。

ペンフルフェン及び代謝物 M02 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。ペンフルフェンの最大残留値は稲わらで 0.17 mg/kg であった。代謝物 M02 は全て定量限界未満であった。可食部においては、ペンフルフェンは全て定量限界未満であった。ペンフルフェン及び代謝物 M02 を分析対象とした後作物残留試験が実施され、いずれも定量限界未満であった。

魚介類におけるペンフルフェンの最大推定残留値は、0.104 mg/kg であった。

各種毒性試験結果からペンフルフェン投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をペンフルフェン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 45 に示されている。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量が求められなかった。最小毒性量で認められた小葉中心性～汎小葉性肝細胞肥大については、発生数が少なく、病変の程度も極めて軽微であったことから、最小毒性量を用いたことによる追加の安全係数を 2 とすることが妥当であるとされた。

したがって、食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち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最小毒性量 4.0

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 200（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数：2）で除した 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.02 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
（最小毒性量）	4.0 mg/kg 体重/日
（安全係数）	200

表 45　各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量（mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）	最小毒性量（mg/kg 体重/日）	備考
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、150、7,000、14,000 ppm 雄：0、9.5、457、949 雌：0、11.4、492、1,010	雄：9.5 雌：11.4	雄：457 雌：492	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等
	90 日間亜急性毒性試験（補足試験）	0、50、150、3,500 ppm 雄：0、3.2、9.3、228 雌：0、3.7、11.4、260	雄：9.3 雌：11.4	雄：228 雌：260	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、250、2,000、8,000 ppm 雄：0、16.0、126、516 雌：0、19.9、156、609	雄：126 雌：156	雄：516 雌：609	雌雄：体重増加抑制等 （神経毒性は認められない）
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、100、2,000、7,000 ppm 雄：0、4.0、79、288 雌：0、5.6、113、399	雄：－ 雌：5.6	雄：4.0 雌：113	雌雄：小葉中心性～汎小葉性肝細胞肥大等 （発がん性は認められない）
	2 世代繁殖試験	0、200、1,000、4,000 ppm P 雄：0、12.8、64.1、252 P 雌：0、15.0、75.9、295 F_1 雄：0、12.2、58.4、257 F_1 雌：0、14.9、71.2、293	親動物及び児動物 P 雄：64.1 P 雌：75.9 F_1 雄：58.4 F_1 雌：71.2	親動物及び児動物 P 雄：252 P 雌：295 F_1 雄：257 F_1 雌：293	親動物雌雄：肝絶対及び比重量増加 児動物：体重増加抑制等 （繁殖能に対する影響は認められない）
	発生毒性試験	0、30、100、300	母動物：30 胎児：300	母動物：300 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）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
マウス	18 か月間 発がん性 試験	0 、100 、1,000 、6,000 ppm 雄：0、14.3、146、880 雌：0、18.4、182、1,100	雄：－ 雌：18.4	雄：14.3 雌：182	雌雄:小葉中心性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、100、600	母動物：100 胎児：600	母動物：600 胎児：－	母動物:体重増加抑制 胎児:毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、180、1,800、18,000 ppm 雄：0、5.6、55.7、532 雌：0、6.1、63.1、568	雄：5.6 雌：6.1	雄：55.7 雌：63.1	雌雄:汎小葉性肝細胞肥大（び漫性)
	1 年間 慢性毒性 試験	0、200、1,000、10,000 ppm 雄：0、6.8、32.0、357 雌：0、7.7、37.9、425	雄：6.8 雌：7.7	雄：32.0 雌：37.9	雄:肝細胞褐色色素沈着 雌:汎小葉性肝細胞肥大

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。
備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	略号	化学名
M01	4'-ﾋﾄﾞﾛｷｼ体	*N*-[2-(1,3-ｼﾞﾒﾁﾙﾌﾞﾁﾙ)-4-ﾋﾄﾞﾛｷｼｼﾌｪﾆﾙ]- 5-ﾌﾙｵﾛ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1 *H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ
M02	3-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-ﾌﾞﾁﾙ体	5-ﾌﾙｵﾛ-1*N*-[2-(3-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-)ﾌｪﾆﾙ] -1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1 *H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ
M03	脱ﾒﾁﾙｱｾﾁﾙｶﾙﾎﾞﾝ酸体	4-[(2-ｱｾﾁﾙﾌｪﾆﾙ)ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙ] -5-ﾌﾙｵﾛ-1 *H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-3-ｶﾙﾎﾞﾝ酸
M04	ﾍﾟﾝﾀﾝ酸体 (異性体 2)	4-(2-{[(5-ﾌﾙｵﾛ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1 *H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ)ｶﾙﾎﾞﾆﾙ]ｱﾐﾉ}ﾌｪﾆﾙ)-2-ﾒﾁﾙﾍﾟﾝﾀﾝ酸
M05	ﾍﾟﾝﾀﾝ酸体 (異性体 1)	4-(2-{[(5-ﾌﾙｵﾛ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1 *H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ)ｶﾙﾎﾞﾆﾙ]ｱﾐﾉ}ﾌｪﾆﾙ)-2-ﾒﾁﾙﾍﾟﾝﾀﾝ酸
M06	脱ﾒﾁﾙ-ﾍﾟﾝﾀﾝ酸体	4-(2-{[(5-ﾌﾙｵﾛ-3-ﾒﾁﾙ-1 *H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ)ｶﾙﾎﾞﾆﾙ]ｱﾐﾉ}ﾌｪﾆﾙ)-2-ﾒﾁﾙﾍﾟﾝﾀﾝ酸
M07	脱ﾒﾁﾙ-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｹﾄﾝ体	5-ﾌﾙｵﾛ-*N*-[2-(3-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-2-ｵｷｿﾌﾞﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-3-ﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ
M08	4'-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体(異性体 2)	3-(1,3-ジメチルブチル)-4-{[(5-フルオロ-1,3-ジメチル-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ)ｶﾙﾎﾞﾆﾙ]ｱﾐﾉ}ﾌｪﾆﾙ- β-D-ｸﾞﾙｺﾋﾟﾗﾉｼﾄﾞｳﾛﾝ酸
M09	脱ﾒﾁﾙ-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾒﾁﾙ-ﾍﾟﾝﾀﾝ酸体(異性体2)	4-[2-({[5-ﾌﾙｵﾛ-3-(ﾋﾄﾞﾛｷｼﾒﾁﾙ)-1 *H* ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ]ｶﾙﾎﾞﾆﾙ}ｱﾐﾉ)ﾌｪﾆﾙ]-2-ﾒﾁﾙﾍﾟﾝﾀﾝ酸
M10	4'-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体(異性体 1)	3-(1,3-ｼﾞﾒﾁﾙﾌﾞﾁﾙ)-4-{[(5-ﾌﾙｵﾛ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ)ｶﾙﾎﾞﾆﾙ]ｱﾐﾉ}ﾌｪﾆﾙ-β-D-ｸﾞﾙｺﾋﾟﾗﾉｼﾄﾞｳﾛﾝ酸
M13	脱ﾒﾁﾙ-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾒﾁﾙ-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｹﾄﾝ体	5-ﾌﾙｵﾛ-*N*-[2-(3-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-2-ｵｷｿﾌﾞﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-3-(ﾋﾄﾞﾛｷｼﾒﾁﾙ)-1 *H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ
M14	3-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-ﾍﾟﾝﾀﾝ酸体 (異性体 2)	4-(2-{[(5-ﾌﾙｵﾛ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ)ｶﾙﾎﾞﾆﾙ]ｱﾐﾉ}ﾌｪﾆﾙ)-2-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-2-ﾒﾁﾙﾍﾟﾝﾀﾝ酸
M15	脱ﾒﾁﾙ-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-ﾍﾟﾝﾀﾝ酸体	4-(2-{[(5-ﾌﾙｵﾛ-3-ﾒﾁﾙ-1 *H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ)ｶﾙﾎﾞﾆﾙ]ｱﾐﾉ}ﾌｪﾆﾙ)-2-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-2-ﾒﾁﾙﾍﾟﾝﾀﾝ酸
M17	脱ﾒﾁﾙ-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｱｾﾁﾙ-ｶﾙﾎﾞﾝ酸体	(構造未同定)
M19	脱ﾒﾁﾙ-3,4-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ体	*N*-[2-(3,4-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙﾌﾞﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-5-ﾌﾙｵﾛ-3-ﾒﾁﾙ-1 *H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ
M20	2-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-ﾍﾟﾝﾀﾝ酸体	4-(2-{[(5-ﾌﾙｵﾛ-1 ,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1 *H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ)ｶﾙﾎﾞﾆﾙ]ｱﾐﾉ}ﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-2-ﾒﾁﾙﾍﾟﾝﾀﾝ酸
M21	3,4'-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ体	5-ﾌﾙｵﾛ-*N*-[4-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-2-(3-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-1 ,3-ｼﾞﾒﾁﾙﾌﾞﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-1 ,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1 *H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ
M22	脱ﾒﾁﾙ-ﾌﾟﾛﾋﾟｵﾝ酸体	2-(2-{[(5-ﾌﾙｵﾛ-3-ﾒﾁﾙ-1 *H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ)ｶﾙﾎﾞﾆﾙ]ｱﾐﾉ}ﾌｪﾆﾙ)ﾌﾟﾛﾋﾟｵﾝ酸
M23	3,4'-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｹﾄﾝ体	5-ﾌﾙｵﾛ-*N*-[4-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-2-(3-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-1 ,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-2-ｵｷｿﾌﾞﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-1 ,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ
M24	脱ﾒﾁﾙ-2,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ体	*N*-[2-(2,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙﾌﾞﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-5-ﾌﾙｵﾛ-3-ﾒﾁﾙ-1 *H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ
M25	脱ﾒﾁﾙ-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｹﾄﾝ体	5-ﾌﾙｵﾛ-*N*-{2-[3-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-1 -(ﾋﾄﾞﾛｷｼﾒﾁﾙ)-3-ﾒﾁﾙ-2-ｵｷｿﾌﾞﾁﾙ]ﾌｪﾆﾙ}-3-ﾒﾁﾙ-1 *H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ

M27	脱ﾒﾁﾙ-3,4'-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｹﾄﾝ体	5-ﾌﾙｵﾛ-*N*-[4-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-2-(3-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-2-ｵｷｿﾌﾞﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-3-ﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ
M28	脱ﾒﾁﾙ-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾒﾁﾙ-2,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ体	*N*-[2-(2,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙﾌﾞﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-5-ﾌﾙｵﾛ-3-(ﾋﾄﾞﾛｷｼﾒﾁﾙ)-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ
M30	2,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体	1-[1-(2-{[(5-ﾌﾙｵﾛ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ)ｶﾙﾎﾞﾆﾙ]ｱﾐﾉ}ﾌｪﾆﾙ)ｴﾁﾙ]-2-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-2-ﾒﾁﾙﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-β-D-ｸﾞﾙｺﾋﾟﾗﾉｼﾄﾞｳﾛﾝ酸
M31	2,3,4-ﾄﾘﾋﾄﾞﾛｷｼ体	1,2-ｼﾞﾃﾞｵｷｼ-2-(2-{[(5-ﾌﾙｵﾛ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ)ｶﾙﾎﾞﾆﾙ]ｱﾐﾉ}ﾌｪﾆﾙ)-4-*C*-ﾒﾁﾙﾍﾟﾝﾁﾄｰﾙ
M32	脱ﾒﾁﾙ-2,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体	1-[1-(2-{[(5-ﾌﾙｵﾛ-3-ﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ)ｶﾙﾎﾞﾆﾙ]ｱﾐﾉ}ﾌｪﾆﾙ)ｴﾁﾙ]-2-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-2-ﾒﾁﾙﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-β-D-ｸﾞﾙｺﾋﾟﾗﾉｼﾄﾞｳﾛﾝ酸
M33	2,3,4'-ﾄﾘﾋﾄﾞﾛｷｼ体(異性体 2)	*N*-[2-(2,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙﾌﾞﾁﾙ)-4-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌｪﾆﾙ]-5-ﾌﾙｵﾛ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ
M35	ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｹﾄ-ｼｽﾃｲﾝ抱合体(異性体 2)	(構造未同定)
M36	ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｹﾄ-ｼｽﾃｲﾝ抱合体(異性体 1)	(構造未同定)
M37	脱ﾒﾁﾙ-1,3,4'-ﾄﾘﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｹﾄﾝ体	*N*-[2-(1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-2-ｵｷｿﾌﾞﾁﾙ)-4-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌｪﾆﾙ]-5-ﾌﾙｵﾛ-3-ﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ
M38	3,4'-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｹﾄ-ｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体	4-{[(5-ﾌﾙｵﾛ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ)ｶﾙﾎﾞﾆﾙ]ｱﾐﾉ}-3-(3-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-2-ｵｷｿﾌﾞﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ-β-D-ｸﾞﾙｺﾋﾟﾗﾉｼﾄﾞｳﾛﾝ酸
M39	3,4,4'-ﾄﾘﾋﾄﾞﾛｷｼ体(異性体 1)	*N*-[2-(3,4-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙﾌﾞﾁﾙ)-4-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌｪﾆﾙ]-5-ﾌﾙｵﾛ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ
M40	2,3,4'-ﾄﾘﾋﾄﾞﾛｷｼ体(異性体 1)	*N*-[2-(2,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙﾌﾞﾁﾙ)-4-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌｪﾆﾙ]-5-ﾌﾙｵﾛ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ
M41	脱ﾒﾁﾙ-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｹﾄ-ｼｽﾃｲﾝ抱合体	(構造未同定)
M42	2,3,4'-ﾄﾘﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体	
M43	脱ﾒﾁﾙ-3,4'-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｹﾄ-ｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体(異性体 2)	4-{[(5-ﾌﾙｵﾛ-3-ﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ)ｶﾙﾎﾞﾆﾙ]ｱﾐﾉ}-3-(3-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-2-ｵｷｿﾌﾞﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ-β-D-ｸﾞﾙｺﾋﾟﾗﾉｼﾄﾞｳﾛﾝ酸
M44	脱ﾒﾁﾙ-3,4'-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｹﾄ-ｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体(異性体 1)	4-{[(5-ﾌﾙｵﾛ-3-ﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ)ｶﾙﾎﾞﾆﾙ]ｱﾐﾉ}-3-(3-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-2-ｵｷｿﾌﾞﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ-β-D-ｸﾞﾙｺﾋﾟﾗﾉｼﾄﾞｳﾛﾝ酸
M45	ﾄﾘﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｼｽﾃｲﾝ抱合体	(構造未同定)
M46	ﾌﾙｵﾛ酸体	5-ﾌﾙｵﾛ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸
M47	ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ体	5-ﾌﾙｵﾛ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ
M48	脱ﾒﾁﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸体	5-ﾌﾙｵﾛ-3-ﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸
M49	脱ﾒﾁﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸-ｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体	(構造未同定)

M50	脱ﾒﾁﾙ-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ体	5-ﾌﾙｵﾛ-3-ﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ
M51	ｱｾﾁﾙ体 K1757	*N*-[2-(ｱｾﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-5-ﾌﾙｵﾛ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ
M52	脱ﾒﾁﾙｼﾞｶﾙﾎﾞﾝ酸体	5-ﾌﾙｵﾛ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-3,4-ｼﾞｶﾙﾎﾞﾝ酸
M53	ｽﾙﾎﾝ酸体	1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-4-{[2-(4-ﾒﾁﾙﾍﾟﾝﾀﾝ-2-ｲﾙ)ﾌｪﾆﾙ]ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙ}-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-5-ｽﾙﾎﾝ酸
M54	ﾋﾄﾞﾛｷｼｽﾙﾎﾝ酸体	（構造未同定）
M55	ﾋﾄﾞﾛｷｼｱｾﾁﾙｼｽﾃｲﾝ抱合体	（構造未同定）
M56	ｽｸｼﾆﾙｼｽﾃｲﾆﾙｸﾞﾘｼﾝ抱合体	*N*-(3-ｶﾙﾎﾞｷｼﾌﾟﾛﾊﾟﾉｲﾙ)-S-(1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-4-{[2-(4-ﾒﾁﾙﾍﾟﾝﾀﾝ-2-ｲﾙ)ﾌｪﾆﾙ]ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙ}-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-5-ｲﾙ)ｼｽﾃｲﾆﾙｸﾞﾘｼﾝ
M57	ｽｸｼﾆﾙｼｽﾃｲﾝ抱合体	4-({1-ｶﾙﾎﾞｷｼ-2-[(4-{[2-(1,3-ｼﾞﾒﾁﾙﾌﾞﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙ}-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-5-ｲﾙ)ﾁｵ]ｴﾁﾙ}ｱﾐﾉ)-4-ｵｷｿﾌﾞﾀﾝ酸
M58	ｼｽﾃｲﾝｽｸｼﾝｲﾐﾄﾞ抱合体	3-[(1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-4-{[2-(4-ﾒﾁﾙﾍﾟﾝﾀﾝ-2-ｲﾙ)ﾌｪﾆﾙ]ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙ}-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-5-ｲﾙ)ｽﾙﾌｧﾆﾙ]-2-(2,5-ｼﾞｵｷｿﾋﾟﾛﾘｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)ﾌﾟﾛﾋﾟｵﾝ酸
M59	ﾋﾄﾞﾛｷｼﾒﾙｶﾌﾟﾄ乳酸抱合体	（構造未同定）
M60	ｸﾞﾙﾀﾁｵﾝ抱合体	γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙ-*S*-(4-{[2-(1,3-ｼﾞﾒﾁﾙﾌﾞﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙ}-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-5-ｲﾙ)ｼｽﾃｲﾆﾙｸﾞﾘｼﾝ
M61	ｼｽﾃｲﾝ抱合体	*S*-(4-{[2-(1,3-ｼﾞﾒﾁﾙﾌﾞﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙ}-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-5-ｲﾙ)ｼｽﾃｲﾝ
M62	3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾞﾁﾙｸﾞﾙｺｰｽ抱合体	5-ﾌﾙｵﾛ-*N*-{2-[3-(β-D-ｸﾞﾙｺﾋﾟﾗﾉｼﾙｵｷｼ)-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙﾌﾞﾁﾙ]ﾌｪﾆﾙ}-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ
M63	3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾞﾁﾙﾏﾛﾆﾙｸﾞﾙｺｰｽ抱合体	3-(2-{[(5-ﾌﾙｵﾛ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ)ｶﾙﾎﾞﾆﾙ]ｱﾐﾉ}ﾌｪﾆﾙ)-1,1-ｼﾞﾒﾁﾙﾌﾞﾁﾙ-6-*O*-(ｶﾙﾎﾞｷｼｱｾﾁﾙ)-β-D-ｸﾞﾙｺﾋﾟﾗﾉｼﾄﾞ
M64	4-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾞﾁﾙﾏﾛﾆﾙｸﾞﾙｺｰｽ抱合体	4-(2-{[(5-ﾌﾙｵﾛ-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｲﾙ)ｶﾙﾎﾞﾆﾙ]ｱﾐﾉ}ﾌｪﾆﾙ)-2-ﾒﾁﾙﾍﾟﾝﾁﾙ-6-*O*-(ｶﾙﾎﾞｷｼｱｾﾁﾙ)-β-D-ｸﾞﾙｺﾋﾟﾗﾉｼﾄﾞ
M65	ﾎﾓｸﾞﾙﾀﾁｵﾝ抱合体	γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙ-*S*-(4-{[2-(1,3-ｼﾞﾒﾁﾙﾌﾞﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙ}-1,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-5-ｲﾙ)ｼｽﾃｲﾆﾙ-β-ｱﾗﾆﾝ
M66	3,4'-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ体[M21]のｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体	
M68	ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ体 （異性体1,2）	（構造未同定）
M69	ﾋﾄﾞﾛｷｼ-ｹﾄ-ｶﾙﾎﾞﾝ酸体	（構造未同定）

＜別紙2：検査値等略称＞

略称	名称
水産PEC	水産動植物被害予測濃度
A/G比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン *O*-デベンジラーゼ
CAR	constitutively active receptor（アンドロスタンレセプターの同義語）
C_{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
CYP	シトクロムP450アイソザイム
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ ［=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）］
Glob	グロブリン
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値［＝血中血球容積（PCV）］
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
P450	シトクロムP450
PB	フェノバルビタール（ナトリウム）
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*-デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Chol	総コレステロール
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

＜別紙3：作物残留試験成績＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					ペンフルフェン		M02		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 (玄米) 平成21年度	1	1 g^{G} /育苗箱	1	133	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	1			128	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
水稲 (稲わら) 平成21年度	1	1 g^{G} /育苗箱	1	133	0.07	0.06	<0.05	<0.05	0.1
	1			128	0.17	0.16	<0.05	<0.05	0.2
ばれいしょ* (露地) (塊茎) 平成21年度	1	1.36 g^{SC}/種いも100 kg吹付処理	1	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				104	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
ばれいしょ* (露地) (塊茎) 平成21年度	1	1.36 g^{SC}/種いも100 kg吹付処理	1	78	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				85	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				92	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02

注）・試験にはG：粒剤、SC：フロアブル剤を用いた。
・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。
*：公的分析機関2か所において実施され、全く同じ試験結果が認められた。

＜別紙4：後作物残留試験成績＞

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)				
					ペンフルフェン		M02		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	
かぶ (露地) (根) 平成19年度	1	375^{SC}	1	98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				112	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
かぶ (露地) (葉) 平成19年度	1	375^{SC}	1	98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				112	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
ほうれんそう (露地) 平成19年度	1	375^{SC}	1	98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				112	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02

注）・試験にはSC：フロアブル剤を用いた。
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

1. 農薬抄録 ペンフルフェン（殺菌剤）（2011年）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
2. ペンフルフェンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
3. [フェニル-UL-$^{13}C_6$/^{14}C 標識]-BYF14182 のラットにおける吸収、分布、排泄及び代謝（GLP）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
4. [ピラゾール-3-^{14}C 標識]-BYF14182 のラットにおける吸収、分布、排泄及び代謝（GLP）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
5. [フェニル-UL-$^{13}C_6$/^{14}C 標識]-BYF14182 の雌雄ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィー：単回経口投与による排泄物及び $^{14}CO_2$ の排出を含む、放射能の分布及び放射能の血液、器官、組織からの排泄（GLP対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
6. [ピラゾール-3-^{14}C 標識]-BYF14182 の雌雄ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィー：単回経口投与による排泄物及び $^{14}CO_2$ の排出を含む、放射能の分布及び放射能の血液、器官、組織からの排泄（GLP対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
7. Metabolism of [phenyl-UL-$^{13}C_6$/^{14}C]-BYF14182 in the lacting goat（GLP対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
8. Metabolism of [pyrazole-UL-$^{13}C_6$/^{14}C]-BYF14182 in the lacting goat（GLP対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
9. Metabolism of [phenyl-UL-$^{13}C_6$/^{14}C]-BYF14182 in the laying hen（GLP対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
10. Metabolism of [pyrazole-UL-$^{13}C_6$/^{14}C]-BYF14182 in the laying hen（GLP対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
11. [フェニル-UL-$^{13}C_6$/^{14}C 標識]-BYF14182 の水稲における代謝（GLP対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
12. [ピラゾール-3-^{14}C 標識]-BYF14182 の水稲における代謝（GLP対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
13. [フェニル-UL-$^{13}C_6$/^{14}C 標識]-BYF14182 のばれいしょにおける代謝（GLP対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
14. [ピラゾール-3-^{14}C 標識]-BYF14182 のばれいしょにおける代謝（GLP対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
15. [フェニル-UL-$^{13}C_6$/^{14}C 標識]-BYF14182 の種子粉衣春小麦における代謝（GLP対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
16. [ピラゾール-3-^{14}C 標識]-BYF14182 の種子粉衣春小麦における代謝（GLP対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
17. [フェニル-UL-$^{13}C_6$/^{14}C 標識]-BYF14182 の種子粉衣だいずにおける代謝（GLP対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表

18. [ピラゾール-3-^{14}C 標識]-BYF14182 の種子粉衣だいずにおける代謝（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009 年、未公表
19. [ピラゾール-3-^{14}C 標識]及び[フェニル-UL-^{14}C 標識]BYF14182：水田土壌中運命試験（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009 年、未公表
20. [フェニル-UL-^{14}C 標識]BYF 14182：好気的土壌中運命試験－4 種土壌における経時的減衰（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2007 年、未公表
21. [フェニル-UL-^{14}C 標識]及び[ピラゾール-3-^{14}C 標識]BYF14182：2 種の US 土壌における好気的土壌中運命試験（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（米国）、2009 年、未公表
22. [ピラゾール-3-^{14}C 標識]及び[フェニル-UL-^{14}C 標識]BYF14182：嫌気的土壌中運命試験（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2008 年、未公表
23. [フェニル-UL-$^{13}C_6/^{14}C$] -BYF14182:5 土壌における吸着/脱着（GLP 対応）:Bayer CropScience AG（ドイツ）、2006 年、未公表
24. ペンフルフェンの土壌吸着性試験（GLP 対応）：株式会社日曹分析センター、2010 年、未公表
25. [フェニル-UL-$^{13}C_6/^{14}C$ 標識]及び[ピラゾール-3-^{14}C 標識]-BYF14182：加水分解運命試験（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2008 年、未公表
26. [フェニル-UL-$^{13}C_6/^{14}C$ 標識]-BYF14182 及び[ピラゾール-3-^{14}C 標識]-BYF14182：緩衝液中における光分解運命試験（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009 年、未公表
27. [フェニル-UL-$^{13}C_6/^{14}C$]及び[ピラゾール-3-^{14}C]-BYF14182：自然水中での光分解（GLP対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
28. 土壌残留性試験成績：（財）日本食品分析センター多摩研究所、2009 年、未公表
29. 作物残留性試験成績：（財）日本食品分析センター多摩研究所、（財）残留農薬研究所、2010 年、未公表
30. 後作物残留性試験成績：バイエルクロップサイエンス株式会社、2011 年、未公表
31. BYF14182 原体の生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：化合物安全性研究所、2009 年、未公表
32. BYF14182：ラットを用いた経口投与後の急性毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCare AG、2007 年、未公表
33. BYF14182：ラットを用いた経皮投与による急性毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCare AG、2007 年、未公表
34. BYF14182：ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCare AG、2008 年、未公表
35. 原体級 BYF14182 の Wistar ラットにおける急性経口神経毒性スクリーニング試験（GLP 対応）：Bayer CropScience LP（米国）、2009、未公表
36. BYF14182：ウサギを用いた急性眼刺激性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCare AG、2007 年、未公表

37. BYF14182：ウサギを用いた急性皮膚刺激性／腐食性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCare AG、2007 年、未公表
38. BYF14182：モルモットにおける皮膚感作性試験（Magnusson and Kligman によるモルモットのマキシマイゼーション（Maximization）試験）（GLP 対応）：Bayer HealthCare AG、2007 年、未公表
39. BYF14182：ラットにおける混餌投与による 90 日間毒性試験（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（仏国）、2006 年、未公表
40. BYF14182：ラットにおける混餌投与による 90 日間毒性試験—補足試験—（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2006 年、未公表
41. BYF14182 ラットにおける混餌投与による 28 日間予備毒性試験（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2004 年、未公表
42. BYF14182：90 日間反復経口投与毒性試験-イヌ（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2008 年、未公表
43. 原体級 BYF14182 の Wistar ラットにおける亜慢性神経毒性スクリーニング試験（GLP 対応）：Bayer CropScience LP（米国）、2009 年、未公表
44. BYF14182：混餌投与による慢性毒性試験－イヌ（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2009 年、未公表
45. BYF14182：混餌投与による慢性毒性／発がん性併合試験－ラット（GLP 対応）：Bayer CropScience LP（米国）、2009 年、未公表
46. BYF14182：混餌投与による発がん性試験－マウス（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2009 年、未公表
47. 原体級 BYF14182：Wistar ラットにおける 2 世代繁殖毒性試験（GLP 対応）：Bayer CropScience LP（米国）、2009 年、未公表
48. BYF14182；試験の種類：出産前発生毒性試験－ラット（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2008 年、未公表
49. BYF14182；試験の種類：出産前発生毒性試験－ウサギ（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2008 年、未公表
50. *Salmonella typhimurium* Reverse Mutation Assay with BYF 14182（GLP 対応）：Harlan Cytotest Cell Research GmbH (Harlan CCR)、2009 年、未公表
51. Gene Mutation Assay in Chinese Hamster *V79* Cells *in vitro* (V79/HPRT) with BYF14182（GLP 対応）：Harlan Cytotest Cell Research GmbH (Harlan CCR)、2009 年、未公表
52. *In vitro* Chromosome Aberration Test in Chinese Hamster *V79* Cells with BYF14182（GLP 対応）：Harlan Cytotest Cell Research GmbH (Harlan CCR)、2009 年、未公表
53. BYF14182: Micronucleus - test on the male mouse（GLP 対応）：Bayer HealthCare AG、2007 年、未公表
54. BYF14182-3-hydroxy-butyl: Salmonella/Microsome Test, Plate Incorporation

and Preincubation Method（GLP 対応）：Bayer HealthCare AG、2008 年、未公表
55. BYF14182-3-hydroxy-butyl: *V79/HPRT*-Test *in vitro* for the detection of induced forward mutations（GLP 対応）：Bayer HealthCare AG、2008 年、未公表
56. BYF14182-3-hydroxy-butyl: *In vitro* Chromosome Aberration Test with Chinese Hamster *V79* Cells（GLP 対応）：Bayer HealthCare AG、2008 年、未公表
57. BYF14182-pyrazolyl-AAP: Salmonella/Microsome Test Plate, Incorporation and Preincubation Method（GLP 対応）：Bayer Schering Pharma AG、2009 年、未公表
58. BYF14182-pyrazolyl-AAP: *V79/HPRT*-Test *in vitro* for the detection of induced forward mutations（GLP 対応）：Bayer Schering Pharma AG、2009 年、未公表
59. BYF14182-pyrazolyl-AAP: *In vitro* Chromosome Aberration Test with Chinese Hamster *V79* Cells（GLP 対応）：Bayer Schering Pharma AG、2009 年、未公表
60. BYF14182：Wistar ラットにおける亜急性経口免疫毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCare（独国）、2008 年、未公表
61. ペンフルフェン-培養雌ラット肝細胞における酵素および DNA 合成誘導（GLP 対応）：CXR Biosciences Ltd（英国）、2011 年、未公表
62. ペンフルフェン-培養ヒト女性肝細胞における酵素および DNA 合成誘導（GLP 対応）：CXR Biosciences Ltd（英国）、2011 年、未公表
63. 食品健康影響評価について（平成 24 年 1 月 19 日付け厚生労働省発食安 0119 第 7 号）