

# 農薬評価書

# メソトリオン

2009年3月

食品安全委員会

# 目次

頁

○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット	8
(2) マウス	12
2. 植物体内運命試験	15
(1) とうもろこし①	15
(2) とうもろこし②	16
(3) とうもろこし③	17
(4) らっかせい①	18
(5) らっかせい②	19
(6) 水稻	19
3. 土壌中運命試験	20
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	20
(2) 好氣的土壌中運命試験①	21
(3) 好氣的土壌中運命試験②	21
(4) 好氣的土壌中運命試験③	22
(5) 好氣的土壌中運命試験（分解物Ⅲ）	22
(6) 嫌氣的湛水土壌中運命試験①	22
(7) 嫌氣的湛水土壌中運命試験②	23
(8) 土壌表面光分解試験	23
(9) 土壌吸脱着試験	24
(10) 土壌吸着試験（分解物Ⅱ及びⅢ）	24

4. 水中運命試験	24
(1) 加水分解試験	24
(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)	24
(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)	25
5. 土壌残留試験	25
6. 作物残留試験	25
7. 一般薬理試験	26
8. 急性毒性試験	27
(1) 急性毒性試験 (原体)	27
(2) 急性毒性試験 (代謝物)	28
(3) 急性神経毒性試験 (ラット)	28
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	28
10. 亜急性毒性試験	28
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	28
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	29
(3) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	30
(4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	31
(5) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	32
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	32
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	32
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	34
(3) 1年間発がん性試験 (マウス)	36
(4) 18カ月間発がん性試験 (マウス)	36
12. 生殖発生毒性試験	37
(1) 3世代繁殖試験 (ラット)	37
(2) 2世代繁殖試験 (マウス)	39
(3) 発生毒性試験 (ラット)	40
(4) 発生毒性試験 (マウス)	40
(5) 発生毒性試験 (ウサギ)	41
13. 遺伝毒性試験	41
14. その他の試験	42
(1) 90日間亜急性毒性及び回復試験 (ラット)	42
(2) 90日間亜急性毒性試験 (体重等の変化の用量相関性: ラット)	43
(3) 血中チロシン濃度測定: 90日間亜急性用量反応試験 (ラット) ①	44
(4) 血中チロシン濃度測定: 90日間亜急性用量反応試験 (ラット) ②	44
(5) 血中チロシン濃度: 90日間亜急性用量反応試験 (マウス)	45
(6) 眼毒性病変の発現及び回復性の検討 (ラット)	46
(7) チロシン添加の低蛋白飼料投与による眼毒性病変の形態等の検討 (ラット)	46

(8) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験補足試験(ラット) .....	46
(9) 1世代繁殖試験(ラット) .....	46
(10) 発生毒性試験(ウサギ:追加試験) .....	47
(11) 代謝物Ⅱの4-HPPDase活性に対する影響 .....	48
(12) ヒト男性志願者を用いた血漿中チロシン濃度の測定 .....	48
(13) ヒトを用いたNTBCの単回投与薬物動態試験 .....	48
Ⅲ. 食品健康影響評価 .....	50
・別紙1:代謝物/分解物略称 .....	54
・別紙2:検査値等略称 .....	55
・別紙3:作物残留試験成績 .....	57
・参照 .....	58

### <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）  
2007年 3月 26日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び  
基準設定依頼（新規：水稲及びとうもろこし）  
2007年 4月 9日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価に  
ついて要請（厚生労働省発食安第 0409002 号）  
2007年 4月 10日 関係書類の接受（参照 2～79）  
2007年 4月 12日 第 186 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 81）  
2007年 8月 1日 第 14 回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照 82）  
2008年 10月 15日 追加資料受理（参照 83）  
2008年 10月 17日 第 24 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 84）  
2008年 11月 18日 第 45 回農薬専門調査会幹事会（参照 85）  
2009年 2月 12日 第 273 回食品安全委員会（報告）  
2009年 2月 12日 より 3月 13日 国民からの御意見・情報の募集  
2009年 3月 25日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告  
2009年 3月 26日 第 279 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>

見上 彪（委員長）  
小泉直子（委員長代理）  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
本間清一

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2008年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	根岸友恵
林 真（座長代理*）	代田真理子****	平塚 明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
石井康雄	玉井郁巳	細川正清
泉 啓介	田村廣人	松本清司
上路雅子	津田修治	柳井徳磨
臼井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬 眞	出川雅邦	山手丈至
大澤貴寿	長尾哲二	與語靖洋

太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子  
三枝順三

中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*  
西川秋佳\*\*  
布柴達男

吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

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

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

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

\* : 2009年1月19日まで

## 要 約

トリケトン系除草剤である「メソトリオン」(CAS No.104206-82-8)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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット及びマウス)、植物体内運命(とうもろこし、らっかせい及び水稻)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、1及び3世代繁殖(ラット)、2世代繁殖(マウス)、発生毒性(ラット、マウス及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、メソトリオン投与による影響は主に眼及び肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、雌ラットで甲状腺ろ胞腺腫の軽度の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験①の0.09 mg/kg 体重/日であったが、無毒性量と最小毒性量の比が100倍以上であった。一方、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験②では、雄の最小毒性量が①の試験より低く、無毒性量は①より高い値であり、その比も1.5であるため、亜急性毒性試験における無毒性量として、①の試験より正確であり、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験における無毒性量は、②の試験における値(0.21 mg/kg 体重/日)を用いることが妥当であると考えられた。

一方、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄の無毒性量が設定できなかったが、最小毒性量の雄において認められた毒性所見は軽度の変化であり、無毒性量は最小毒性量に近い値であると考えられた。ラットを用いた3世代繁殖試験における無毒性量(0.3 mg/kg 体重/日)は、90日間亜急性毒性試験における最小毒性量(0.41 mg/kg 体重/日)及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験における雄の最小毒性量(0.48 mg/kg 体重/日)を下回っていたことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.003 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：メソトリオン

英名：mesotrione (ISO 名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：2-(4-メシル-2-ニトロベンゾイル)シクロヘキサン-1,3-ジオン

英名：2-(4-mesyl-2-nitrobenzoyl)cyclohexane-1,3-dione

CAS (No.104206-82-8)

和名：2-[4-(メチルスルホニル)-2-ニトロベンゾイル]-1,3-シクロヘキサンジオン

英名：2-[4-(methylsulfonyl)-2-nitrobenzoyl]-1,3-cyclohexanedione

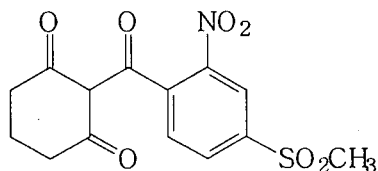
### 4. 分子式

$C_{14}H_{13}NO_7S$

### 5. 分子量

339.31

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

メソトリオンは、キンポウジュ（別名：ブラシノキ）の産生するアレロパシー物質の派生研究により発見された、トリケトン系除草剤である。

作用機序は、感受性植物（一年生雑草全般）のカロチノイド生合成に関与する4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ（4-HPPDase）活性を阻害することにより、白化症状を発現させて枯死に至らしめる。海外では、米国、アルゼンチン等において登録が取得されている。

2006年にシンジェンタジャパン株式会社より農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：水稲及びとうもろこし）がなされている。

また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。



## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II. 1~4）は、メソトリオンのフェニル基炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[phe- $^{14}\text{C}$ ]メソトリオン）、シクロヘキサンジオン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メソトリオン）、メソトリオンの代謝物II（MNBA）のフェニル基炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（ $^{14}\text{C}$ -MNBA）及び代謝物III（AMBA）のフェニル基炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（ $^{14}\text{C}$ -AMBA）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メソトリオンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各9匹）に、[phe- $^{14}\text{C}$ ]メソトリオンを1 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）または100 mg/kg 体重（以下、[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表1に示されている。

吸収は速やかであり、最高濃度到達時間（ $T_{\max}$ ）は、低用量群では投与0.5時間後、高用量群では投与1.5時間後であった。投与量にかかわらず、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は約10時間であったが、低用量群の雌でやや長かった。（参照3）

表1 血中放射能濃度推移

投与量	1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (時間)	0.5	0.5	1.5	1.5
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.265	0.253	40.4	19.9
$T_{1/2}$ (時間)	10.8	17.9	9.1	10.6
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{時間/g}$ )	0.777	0.614	80.9	49.9

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた尿及び胆汁中排泄率の合計より、吸収率は雄で58~65%、雌で51~66%であると考えられた。

##### ② 分布

Wistar ラット（一群雌雄各18匹）に[phe- $^{14}\text{C}$ ]メソトリオンを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

投与 96 時間後における残留放射能濃度は多くの組織で検出限界以下となったため、組織残留の可能性は低いと考えられた。腎臓、肝臓及び消化管以外の組織では、血漿より高濃度の放射能は認められなかった。

また、排泄試験[1. (1) ④a.]における各投与群 (低用量単回投与群の試験②を除く) について、試験終了時 (低用量単回投与群の試験③は投与 168 時間後、他は投与 72 時間後) の、主要組織における残留放射能濃度が表 3 に示されている。

いずれの投与群も、肝臓及び腎臓で放射能濃度が高かった。(参照 4~9)

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	投与 1 時間後 (T <sub>max</sub> 付近)	投与 96 時間後
1 mg/kg 体重	雄	腎臓(3.07)、肝臓(2.92)、消化管(1.52)、 血漿(0.46)、血液(0.37)	肝臓(1.30)、腎臓(0.27)、消化管(0.002)、 カーカス <sup>1</sup> (0.002)、血漿(<0.001)、 血液(<0.001)
	雌	腎臓(1.96)、肝臓(1.64)、消化管(1.12)、 血液(0.12)、血漿(0.09)	肝臓(1.01)、腎臓(0.87)、消化管(0.005)、 カーカス(0.002)、血漿(0.001)、血液 (0.001)
100 mg/kg 体重	雄	消化管(250)、腎臓(175)、肝臓(47.5)、 血漿(41.8)、血液(30.3)	肝臓(2.66)、カーカス(1.01)、 腎臓(0.74)、消化管(0.59)、血液(0.07)、 血漿(<0.06)
	雌	消化管(265)、腎臓(115)、血漿(27.9)、 肝臓(21.0)、血液(20.2)	肝臓(2.57)、腎臓(1.44)、消化管(1.14)、 カーカス(0.27)、血液(0.11)、血漿(0.08)

表 3 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与条件	性別	試験終了時 <sup>1)</sup>
1 mg/kg 体重 (単回経口) 試験①	雄	肝臓(1.85)、腎臓(0.28)、消化管(0.003)、カーカス(0.003)、 全血(0.002)、血漿(0.001)
	雌	肝臓(1.75)、腎臓(0.98)、カーカス(0.012)、消化管(0.004)、 全血(0.003)、肺(0.002)、血漿(0.002)
1 mg/kg 体重 (単回経口) 試験③	雄	肝臓(1.39)、腎臓(0.19)、血漿(<0.01)
	雌	肝臓(1.43)、腎臓(0.88)、血漿(<0.01)
100 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	肝臓(3.53)、腎臓(0.835)、カーカス(0.517)、消化管(0.350)、 大腿骨(0.101)、脾臓(0.093)、全血(0.083)、大腿筋(0.072)、 血漿(0.070)
	雌	肝臓(3.66)、腎臓(1.48)、カーカス(1.07)、消化管(0.28)、全血(0.10)、 血漿(0.09)

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

1 mg/kg 体重 (反復経口)	雄	肝臓(0.795)、腎(0.112)、カーカス(0.006)、大腿骨(0.002)、 消化管(0.001)、精巣(0.001)、全血(0.001)、血漿(0.001)
	雌	肝臓(0.713)、腎臓(0.496)、カーカス(0.016)、消化管(0.003)、 大腿骨(0.003)、全血(0.002)、血漿(0.001)
1 mg/kg 体重 (単回静脈内)	雄	肝臓(1.60)、腎臓(0.282)、尾(0.016)、カーカス(0.004)、大腿骨(0.002)、全 血(0.002)、肺(0.001)、腹部脂肪(0.001)、血漿(0.001)
	雌	肝臓(1.79)、腎臓(0.953)、尾(0.048)、全血(0.003)、大腿骨(0.002)、 腹部脂肪(0.002)、カーカス(0.002)、肺(0.001)、血漿(0.001)

1) 低用量単回経口試験③のみ投与 168 時間後、他は投与 (最終投与) 72 時間後

### ③ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (1)④a.]で得られた低用量単回経口投与群①、高用量単回経口投与群及び低用量反復経口投与群の尿及び糞、胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 4 に示されている。

いずれの試料中も、親化合物が主要成分であり、代謝物は少量であった。また、未同定成分も存在したが、いずれの試料中でも、合計で総投与放射能 (TAR) の 10% を超えなかった

メソトリオンは、ラット体内でほとんど代謝を受けないと考えられた。また、胆汁中に代謝物が、糞中に親化合物がほとんど検出されなかったことから、メソトリオンは腸内微生物によって代謝されると考えられた。(参照 10)

表 4 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

試験群 標識体	投与条件	性別	試料	親化合物	代謝物
排泄試験 [phe- <sup>14</sup> C] メソトリオン	1 mg/kg 体重 (単回経口) 試験①	雄	尿	47	IV(5)、III(1)
			糞	3	III(2)、V(2)、II(1)、IV(1)
		雌	尿	53	II(1)
			糞	7	III(5)、II(2)
	100 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	尿	56	IV(3)、II(1)
			糞	8	III(5)、II(2)、V(2)
		雌	尿	59	II(1)
			糞	3	III(12)、V(2)、II(1)
	1 mg/kg 体重 (反復経口)	雄	尿	54	IV(4)、II(1)
			糞	1	III(6)、II(3)
		雌	尿	64	II(1)
			糞	1	III(7)、II(2)
胆汁中 排泄試験	50 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	尿	48	V(5)
			糞	2	III(8)、V(1)
			胆汁	8	IV(2)

[phe- <sup>14</sup> C] メソトリオン	雌	尿	60	II(1)、III(1)
		糞	—	III(10)、IV(2)、II(1)
		胆汁	2	—
胆汁中 排泄試験	雄	尿	43	IV(3)
		糞	1	—
		胆汁	11	IV(1)
[cyc- <sup>14</sup> C] メソトリオン	雌	尿	51	—
		糞	—	V(1)
		胆汁	3	—

#### ④ 排泄

##### a. 尿、糞及び呼気中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオンを低用量または高用量で単回経口投与、低用量で反復経口投与（14 日間、1 日 1 回低用量で非標識体を投与後、15 日目に標識体を投与）あるいは低用量で単回静脈内投与して、排泄試験が実施された。

投与後 12 時間及び試験終了時までの各試料中排泄率は、表 5 に示されている。なお、低用量単回経口投与による試験は 3 回実施された（試験①、②及び③）。試験②では投与後 24 時間、試験③では投与後 168 時間試料を採取し、他の試験では投与後 72 時間試料を採取した。

いずれの投与群も、79.6～92.8% TAR が尿及び糞中に排泄された。また、投与方法、投与量、性別にかかわらず、主要排泄経路は尿中であった。

なお、低用量単回投与の試験②では、呼気中の放射能を測定したが、投与後 24 時間の呼気中の放射能は、0.1% TAR 未満であった。（参照 5～9）

表 5 投与後 12 時間及び試験終了時までの各試料中排泄率 (%TAR)

投与条件	1 mg/kg 体重 (単回経口)											
	①				②				③			
試験	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 12 時間	51.2	12.1	50.1	8.9	41.7	19.8	56.1	3.5	41.6	23.3	42.9	15.6
試験終了時まで <sup>1)</sup>	55.1*	24.5	57.2*	23.8	46.1*	36.2	72.8*	10.2	48.4*	37.0	57.5*	31.1
投与条件	100 mg/kg 体重 (単回経口)				1 mg/kg 体重 (反復経口)				1 mg/kg 体重 (単回静脈内)			
試験	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 12 時間	58.2	8.8	57.5	8.9	59.1	9.4	61.9	14.5	76.5	2.6	79.8	0.7
試験終了時まで <sup>1)</sup>	62.3*	30.5	64.0*	28.8	61.1*	30.3	67.7*	23.1	79.9*	6.8	84.7*	2.4

注) 1) 低用量、単回投与試験②では投与後 24 時間、③では投与後 168 時間、他の試験では投与後 72 時間  
\* : ケージ洗浄液を含む

## b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを装着した Wistar ラット（一群雌雄各 2 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオンまたは[cyc-<sup>14</sup>C]メソトリオンを 50 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

いずれの投与群においても、尿中排泄が最も多く、44.0～64.1%TAR が尿中に排泄された。胆汁中排泄率は雄で 10.3～14.1%TAR、雌で 2.0～3.7%TAR であった。（参照 10）

表 6 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- <sup>14</sup> C]メソトリオン						[cyc- <sup>14</sup> C]メソトリオン					
	50 mg/kg 体重											
投与量												
性別	雄			雌			雄			雌		
試料	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁
排泄率	55.1	25.3	10.3	64.1	26.3	2.0	44.0	16.2	14.1	47.4	11.0	3.7

## (2) マウス

### ① 吸収

ICR マウス（一群雌雄各 27～30 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオンを低用量または高用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表 7 に示されている。

吸収は速やかであり、T<sub>max</sub> は、低用量群及び高用量群で投与 1 時間後であった。

T<sub>1/2</sub> は、低用量群で約 4 時間、高用量群で約 1 時間であった。（参照 11）

表 7 血中放射能濃度推移

投与量	1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (時間)	1	1	1	1
C <sub>max</sub> (µg/mL)	0.06	0.08	5.04	14.3
T <sub>1/2</sub> (時間)	4.18	4.22	1.00	0.92
AUC (µg・時間/g)	0.23	0.26	7.99	18.0

### ② 体内分布

ICR マウス（一群雌雄各 18 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオンを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

投与 1 時間後では、多くの組織で放射能濃度が血漿より高かったが、投与 168 時

間後では、血漿より放射能濃度が高かったのは肝臓、腎臓及びカーカスのみであったため、組織残留の可能性は低いと考えられた。

また、排泄試験[1. (2)④]における低用量単回投与試験①及び高用量単回投与群について、試験終了時(投与72時間後)の主要組織における残留放射能濃度が表9に示されている。肝臓及び腎臓で放射能濃度が高かった。(参照11、12)

表8 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	投与1時間後 (T <sub>max</sub> 付近)	投与168時間後
1 mg/kg 体重	雄	肝臓(1.59)、消化管(0.55)、腎臓(0.46)、 膵臓(0.19)、副腎(0.18)、甲状腺(0.16)、 肺(0.09)、心臓(0.08)、カーカス(0.08)、 筋(0.07)、腹部脂肪(0.07)、大腿骨(0.06)、 脾臓(0.05)、胸腺(0.05)、血漿(0.04)	肝臓(1.02)、腎臓(0.028)、カーカス (0.002)、血漿(<0.004)
	雌	肝臓(1.61)、腎臓(0.80)、消化管(0.47)、 甲状腺(0.24)、膵臓(0.15)、心臓(0.09)、 副腎(0.09)、肺(0.08)、筋(0.06)、 胸腺(0.05)、子宮(0.05)、カーカス(0.05)、 脾臓(0.05)、血漿(0.05)	肝臓(0.971)、腎臓(0.471)、血漿(<0.004)
100 mg/kg 体重	雄	消化管(40.0)、腎臓(37.4)、カーカス(27.8)、 甲状腺(12.2)、肝臓(7.11)、精巣(6.46)、腹部 脂肪(5.89)、血漿(5.51)	肝臓(2.51)、カーカス(0.52)、 血漿(<0.29)
	雌	消化管(59.2)、腎臓(31.7)、血漿(7.25)	肝臓(2.91)、腎臓(0.63)、カーカス(0.29)、 血漿(<0.29)

表9 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与条件	性別	投与72時間後
1 mg/kg 体重 (単回経口) 試験①	雄	肝臓(2.84)、腎臓(0.19)、全血(0.021)、カーカス(0.013)、腹部脂肪 (0.009)、精巣(0.006)、肺(0.005)、脾臓(0.005)、消化管(0.005)、心臓 (0.002)、大腿骨(0.002)、大腿筋(0.002)、血漿(<0.002)
	雌	肝臓(2.61)、腎臓(0.80)、心臓(0.006)、全血(0.006)、消化管(0.005)、腹部 脂肪(0.004)、カーカス(0.004)、肺(0.003)、大腿筋(0.001)、血漿(<0.001)
100 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	肝臓(2.86)、全血(0.463)、腎臓(0.210)、消化管(0.192)、カーカス (0.136)、腹部脂肪(0.051)、血漿(<0.032)
	雌	肝臓(4.97)、腎臓(1.21)、全血(0.624)、腹部脂肪(0.258)、消化管(0.202)、 カーカス(0.183)、血漿(0.041)

### ③ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (2) ④]における低用量単回投与試験①及び高用量単回投与群で得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 10 に示されている。

いずれの試料中も、親化合物が主要成分であり、代謝物は少量であった。また、未同定成分も存在したが、いずれの試料中でも、合計で 10%TAR を超えなかった。メソトリオンは、マウス体内で尿及び糞中にはほぼ未変化のまま排泄されると考えられた。(参照 12)

表 10 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

投与条件	性別	試料	親化合物	代謝物
1 mg/kg 体重 (単回経口) 試験①	雄	尿	39	Ⅱ(<0.5)、Ⅲ(<0.5)
		糞	10	Ⅲ(4)、Ⅱ(2)
	雌	尿	58	
		糞	7	Ⅲ(2)、Ⅱ(<0.5)
100 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	尿	61	Ⅲ(1)、ⅣまたはⅤ(1)、Ⅱ(<0.5)
		糞	9	Ⅲ(1)、Ⅱ(1)
	雌	尿	70	ⅣまたはⅤ(<0.5)
		糞	8	Ⅲ(2)、Ⅱ(1)

### ④ 排泄

ICR マウス (一群雌雄各 4 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオンを低用量または高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 12 時間及び試験終了時までの各試料中排泄率は、表 11 に示されている。なお、低用量単回経口投与による試験は 3 回実施された (試験①、②及び③ : 試験②は一群雌雄各 1 匹で実施)。試験②では投与後 24 時間、試験③では投与後 168 時間試料を採取し、他の試験では投与後 72 時間試料を採取した。

低用量試験②の雌を除き、79.0~94.7%TAR が尿及び糞中に排泄された。低用量試験②の雌で排泄率が低かったのは、試料採取時間が短かったためと考えられた。また、低用量試験②の雌及び低用量試験③の雄以外では尿中排泄が主要排泄経路であった。

なお、低用量試験②では、呼気中の放射能を測定したが、投与後 24 時間の呼気中の放射能は、0.8%TAR 未満であった。(参照 11、12)

表 11 投与後 12 時間及び試験終了時までの各試料中排泄率 (%TAR)

投与条件	1 mg/kg 体重 (単回経口)											
	①				②				③			
試験	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 12 時間	34.4	24.9	55.5	16.6	42.7	20.9	0.85	23.9	23.3	38.2	44.9	17.5
試験終了時まで <sup>1)</sup>	41.3*	37.7	59.5*	20.9	54.0*	25.8	11.0*	32.7	37.2*	47.0	59.4*	24.3
投与条件	100 mg/kg 体重 (単回経口)											
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 12 時間	57.9	22.0	65.0	18.1								
試験終了時まで <sup>1)</sup>	63.2*	27.3	70.2*	24.5								

注) 1) 低用量単回投与試験②では投与後 24 時間、③では投与後 168 時間、他の試験では投与後 72 時間  
\*: ケージ洗浄液を含む

## 2. 植物体内運命試験

### (1) とうもろこし①

[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオンを、とうもろこし (品種: ハイブリッド 3183) の播種直後に 280 g ai/ha の用量で散布 (出芽前散布区) し、あるいは播種 28 日後に 164 g ai/ha の用量で散布 (出芽後散布区) して、植物体内運命試験が実施された。

それぞれの散布区の散布量、試料採取時期及び採取試料は表 12 に示されている。

表 12 散布量、試料採取時期及び採取試料

処理区及び散布量	試料採取時期	採取試料
出芽前散布区 280 g ai/ha	散布直後	土壌
	散布 27 日後	青刈り茎葉 (植物全体、茎、葉)、土壌
	散布 114 日後	茎葉 (葉、苞皮、茎)
	散布 153 日後	乾燥子実 (子実、穂軸)
	散布 154 日後	土壌
出芽後散布区 164 g ai/ha	散布直後	土壌
	散布 28 日後 (播種 55 日後)	青刈り茎葉 (植物全体、茎、葉)、土壌
	散布 86 日後	茎葉 (葉、苞皮、茎)
	散布 125 日後	乾燥子実 (子実、穂軸)
	散布 127 日後	土壌

とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物は表 13 に示されている。

散布直後の土壌中放射能濃度は、出芽前散布区及び出芽後散布区で、それぞれ 0.374 及び 0.149 mg/kg であったが、散布 154 日後 (出芽前散布区) 及び散布 127 日後 (出芽後散布区) では、それぞれ 0.034 及び 0.012 mg/kg に減少していた。土壌中には親化合物及び代謝物Ⅱが存在した。



子実における放射能濃度は0.013~0.014 mg/kg であり、可食部への移行は極めて少ないと考えられた。青刈り茎葉よりも茎葉における放射能濃度が高かったことから、散布 27~28 日後以降も、メソトリオン及びその代謝物が植物体に吸収されるものと考えられた。

青刈り茎葉における親化合物の残留濃度は 0.001~0.008 mg/kg であり、茎葉試料では定量限界未満であった。代謝物としてはⅡ、Ⅲ、Ⅳ及びⅦが存在し、このうちⅢは、青刈り茎葉試料中で総残留放射能 (TRR) の 12.2~13.2%、茎葉試料中で 13.6~28.2%TRR 存在した。また、出芽前散布区の青刈り茎葉試料中では、代謝物Ⅱが 19.7%TRR 存在したが、これは土壤中で生成されたⅡを吸収したものと考えられた。(参照 13)

表 13 とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物 (%TRR)

処理区	出芽前散布区				出芽後散布区			
	青刈り 茎葉	茎葉	子実	穂軸	青刈り 茎葉	茎葉	子実	穂軸
試料採取時期 <sup>1)</sup>	27	114	153	153	28	114	125	125
総残留放射能濃度 (mg/kg)	0.356	0.795	0.013	0.020	0.244	1.066	0.014	0.027
親化合物	2.2	<0.4			0.4	<0.3		
代謝物Ⅱ	19.7	1.0			3.4	1.9		
Ⅲ	12.2	13.6			13.2	28.2		
Ⅳ	3.8	0.9			3.0	0.7		
Ⅶ	3.8	<1.2			3.6	<0.1		
その他 <sup>2)</sup>	59.6	67.8			66.0	69.6		

注) 斜線：分析せず

1) 散布後日数 (日) を示した。 2) 可溶性画分のうち、未同定の複数の画分の合計。

## (2) とうもろこし②

[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオンを、とうもろこし (品種：ハイブリッド 3183) の播種翌日 (散布量 302 g ai/ha) 及び播種 31 日後 (散布量 179 g ai/ha) に散布し、播種 79 日後 (最終散布 48 日後) に採取した青刈り茎葉及び播種 122 日後 (最終散布 91 日後) に採取した茎葉及び子実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物は表 14 に示されている。

子実における残留放射能濃度は 0.03 mg/kg であり、可食部への移行は極めて少ないと考えられた。

親化合物は、いずれの試料でも検出限界以下であった。代謝物は、Ⅱ、Ⅲ、ⅣならびにⅡ及びⅢの抱合体が存在したが、いずれも 0.01 mg/kg (5.4%TRR) 以下であった。(参照 14)

表 14 とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

試料	青刈り茎葉	茎葉	子実
試料採取時期 <sup>1)</sup>	79	122	122
総残留放射能濃度	0.27	0.57	0.03
親化合物	—	—	—
代謝物Ⅱ	0.01(3.3)	0.01(2.2)	—
Ⅱ抱合体	<0.01(2.2)	0.01(1.0)	—
Ⅲ	0.01(1.7)	0.01(1.7)	—
Ⅲ抱合体	0.01(2.3)	0.01(2.3)	—
Ⅳ	0.01(5.4)	—	—
未同定	0.14(45.7)	0.27(47.7)	0.01(46.9)

注) — : 検出限界以下、( )内 : 総残留放射能に対する割合 (%TRR)  
 1) 播種後日数 (日) を示した

(3) とうもろこし③

[cyc-<sup>14</sup>C]メソトリオンを、とうもろこし (品種 : ハイブリッド 3183) の播種直後に 307 g ai/ha の用量で散布 (出芽前散布区) し、あるいは播種 28 日後に 161 g ai/ha の用量で散布 (出芽後散布区) して、植物体内運命試験が実施された。

それぞれの散布区の散布量、試料採取時期及び採取試料は表 15 に示されている。

表 15 散布量、試料採取時期及び採取試料

処理区及び散布量	試料採取時期	採取試料
出芽前散布区 307 g ai/ha	散布 27 日後	青刈り茎葉 (植物全体)
	散布 153 日後	茎葉 (葉、苞皮、茎)
		乾燥子実 (子実、穂軸)
出芽後散布区 161 g ai/ha	散布 28 日後 (播種 56 日後)	青刈り茎葉 (茎、葉)
	散布 153 日後	茎葉 (葉、苞皮、茎)
		乾燥子実 (子実、穂軸)

とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物は表 16 に示されている。

子実における総残留放射能濃度は 0.001~0.011 mg/kg であり、可食部への移行は極めて少ないと考えられた。青刈り茎葉よりも、散布 153 日後の茎葉における放射能濃度が高かったことから、散布 27 または 28 日後以降も、メソトリオン及びその代謝物が植物体に吸収されたと考えられた。

青刈り茎葉における親化合物の残留濃度は 0.001~0.002 mg/kg であった。代謝物としてはⅣが存在した。また、炭水化物を含む成分に放射能が存在した。放射性残留物のほとんどは、シクロヘキサンジオン環由来の <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の固定によるものと考えられ、[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオンを用いた試験と結果が異なるのは、シクロヘキサン

ジオン環が、ベンゼン環より速やかに  $^{14}\text{CO}_2$  に代謝されたことによると考えられた。  
(参照 13)

表 16 とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物 (%TRR)

処理区	出芽前散布区			出芽後散布区		
	青刈り 茎葉	茎葉	子実	青刈り 茎葉	茎葉	子実
試料採取時期 <sup>1)</sup>	27	153	153	28	153	153
総残留放射能濃度 (mg/kg)	0.067	0.015	0.001	0.098	0.330	0.011
親化合物	3.0			1.0	—	
代謝物IV	10.4			6.1	—	
炭水化物を含む成分	56.7			68.4	34.2	

注) 斜線：分析せず —：検出限界以下  
1) 散布後日数(日)を示した

#### (4) らっかせい①

[phe- $^{14}\text{C}$ ]メソトリオンを、らっかせい(品種：NCV11)の播種翌日に、305 g ai/ha の用量あるいは796 g ai/ha の用量で散布し、散布90日後に採取した50%成熟茎葉及び散布153日後に採取した乾燥植物体、さや及び子実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

らっかせい試料中放射能分布及び代謝物は、表 17 に示されている。

また、796 g ai/ha 処理区で、散布90及び153日後の土壤中放射能濃度を測定した。散布直後の土壤中放射能濃度は0.462 mg/kgであったが、散布153日後には0.106 mg/kgに減少していた。散布直後の土壤中親化合物の濃度は0.355 mg/kgであったが、散布90日後には検出されなかった。また、土壤中には代謝物II、III、IV及びVIが存在したが、いずれも0.008 mg/kg以下であった。

子実中の総残留放射能濃度は305 g ai/ha 処理区で0.013 mg/kg、796 g ai/ha 処理区で0.037 mg/kgであった。

各試料中から親化合物は検出されず、代謝物II、III、IV及びVIが存在した。(参照 16)

表 17 らっかせい試料中放射能分布及び代謝物 (%TRR)

処理区	305 g ai/ha				796 g ai/ha			
	50%成 熟茎葉	乾燥 植物体	さや	子実	50%成 熟茎葉	乾燥 植物体	さや	子実
試料採取時期 <sup>1)</sup>	90	153	153	153	90	153	153	153
総残留放射能濃度 (mg/kg)	0.028	0.012	0.011	0.013	0.064	0.028	0.025	0.037
代謝物 II	12.3	5.1	3.6	—	10.7	6.4	9.6	2.4
III	16.7	6.9	1.6	15.0	7.1	4.6	1.4	1.4
IV	—	—	—	6.9	—	—	—	—
VI	—	3.2	—	6.7	0.6	2.8	—	—

注) — : 検出限界以下  
1) 散布後日数 (日) を示した

### (5) らっかせい②

[cyc-<sup>14</sup>C]メソトリオンを、らっかせい (品種: NCV11) の播種直後に、327 g ai/ha の用量あるいは 836 g ai/ha の用量で散布し、散布 90 日後に採取した 50%成熟茎葉及び散布 154 日後に採取した乾燥植物体、さや及び子実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

327 g ai/ha 処理区では、総残留放射能濃度が 0.01 mg/kg 以下であったので、代謝物の分析は実施されなかった。

836 g ai/ha 処理区における 50%成熟茎葉、乾燥植物体、さや及び子実の総残留放射能濃度は、それぞれ 0.020、0.011、0.015 及び 0.022 mg/kg であった。

50%成熟茎葉中には親化合物が痕跡程度存在した。また、代謝物 IV も存在したが、定量限界未満であった。その他の試料からは、親化合物は検出されず、代謝物は同定されなかった。子実中では、中性脂質、脂肪酸及びリン脂質から放射能が検出され (合計で 47.6%TRR)、これらは [cyc-<sup>14</sup>C]メソトリオンが代謝されて生じた <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が植物体内に取り込まれたものと考えられた。[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオンを用いた試験と結果が異なるのは、シクロヘキサンジオン環が、ベンゼン環より速やかに <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> に代謝されたことによると考えられた。(参照 17)

### (6) 水稻

[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオンを、水稻 (品種: きらら 397) の 2~3 葉期に 92.1 g ai/ha または 230 g ai/ha の用量で田面水中に処理し、処理 14、27、40 及び 109 日 (成熟期) 後に採取した植物体を試料として、植物体内運命試験が実施された。処理 40 日後に採取した植物体は穂部及び茎部に分け、処理 109 日後に採取した植物体は穀粒、もみ殻及び稲わらに分けて試験に供した。

水稻試料中放射能分布は表 18 に示されている。成熟期穀粒中の放射能濃度は

0.010~0.019 mg/kg であった。

親化合物は、92.1 g ai/ha 処理区の処理 14 日後の地上部では、0.0098 mg/kg (15.0%TRR) 存在したが、同処理区の処理 40 日後の茎部では 0.0010 mg/kg (5.0%TRR)、成熟期の稲わらでは 0.0006 mg/kg (1.8%TRR) であった。

成熟期の穀粒中には、同定できるレベルの化合物は存在しなかった。その他の試料中には、代謝物としてⅡ、Ⅲ及びⅤが存在したが、92.1 g ai/ha 処理区の処理 14 日後の地上部で代謝物Ⅴが 11.4%TRR、処理 40 日後の茎部で代謝物Ⅴ及びⅡの合計が 11.1%TRR、230 g ai/ha 処理区の処理 14 日後の地上部でⅤ及びⅡの合計が 14.1%TRR 存在した他は、5%TRR を超える代謝物は存在しなかった。(参照 18)

表 18 水稲試料中放射能分布 (mg/kg)

処理後日数	試料	処理量 (g ai/ha)	
		92.1	230.2
14	地上部全体	0.065	0.254
27	地上部全体	0.033	0.069
40	穂部	0.006	0.012
	茎部	0.019	0.038
109 (成熟期)	穀粒	0.010	0.019
	もみ殻	0.010	0.033
	稲わら	0.032	0.066

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオンまたは[cyc-<sup>14</sup>C]メソトリオンを、水（自然水、土壌と同時に採取）と混和した砂壤土または砂土（ともに英国）に 185~189 g ai/ha 相当量で添加し、好氣的湛水条件下で 101 日間、20±2°C、暗所でインキュベートする土壌中運命試験が実施された。

水相中の放射能は、添加直後に総処理放射能（TAR）の 87.5~100%であったが、試験終了時（101 日後）には、2.2~13.3%TAR に減少した。非抽出性放射能及び土壌抽出性放射能は試験開始時より増加し、試験終了時の非抽出性放射能は、砂壤土及び砂土でそれぞれ 63.8~73.7 及び 44.7~64.5%TAR、抽出性放射能は、それぞれ 7.6~16.6 及び 22.9~25.1%TAR であった。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>発生量は、砂壤土の[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオン添加区では試験終了時まで 5.5%TAR であったが、砂土の[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオン添加区では 15.6%TAR、[cyc-<sup>14</sup>C]メソトリオン添加区では 26.8~27.8%TAR であった。

水相及び底質中の親化合物は、添加直後より減少し、砂壤土では添加 28 日後、砂土では添加 28~56 日後には水相及び底質より検出されなくなった。両土壌とも [cyc-<sup>14</sup>C]メソトリオン添加区では分解物は同定されず、[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオン添加区

では砂壤土で分解物Ⅲが、砂土でⅡ及びⅢが検出された。Ⅲは、水相/底質中で、砂壤土では最大 17.5% TAR、砂土では最大 19.2% TAR 存在したが、試験終了時には 3.8 ~ 13.8% TAR であった、Ⅱは、水相/底質中で、最大 7.9% TAR 存在したが、添加 56 日以降は検出されなかった。

メソトリオンの湛水条件における水相中推定半減期は、砂壤土及び砂土でそれぞれ 3 及び 6 日と算出された。水/底質系全体における推定半減期は、水相中とほぼ同程度であると考えられた。(参照 19)

## (2) 好氣的土壤中運命試験①

[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオンを、シルト質壤土 (米国) に 0.313 mg/kg となるように添加し、好氣的条件で 25°C、暗所で 121 日間インキュベートする土壤中運命試験が実施された。また、同条件で滅菌土壌を用いた試験も実施された。

非滅菌土壌より抽出された放射能は、試験開始直後には 103% TAR であったが、試験終了時 (121 日後) には 25.8% TAR に減少し、非抽出性放射能が 25.9% TAR 存在した。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の発生量は試験終了時に 37.6% TAR であった。

親化合物は、試験開始直後には 97.9% TAR であったが、試験終了時には 2.2% TAR であった。分解物としてⅡ及びⅢが存在したが、存在量は最大でそれぞれ 7.6 及び 9.7% TAR であり、試験終了時には両者とも 1% TAR 未満であった。

滅菌土壌中では、抽出された放射能は試験終了時に 88.2% TAR であり、非抽出性放射能は 12.0% TAR であった。親化合物は試験開始 16 日後に 84.2% TAR、試験終了時に 77.8% TAR 存在した。分解物Ⅱ及びⅢが検出されたが、いずれも 0.1% TAR 以下であったので、滅菌土壌中ではメソトリオンの分解はほとんど起こらないと考えられた。

非滅菌土壌における、好氣的条件下での[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオン及び分解物Ⅱの推定半減期は、それぞれ 12.1 及び 1.1 日と算出された。(参照 20)

## (3) 好氣的土壤中運命試験②

[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオンを、シルト質壤土 (米国) に 0.22 mg/kg となるように添加し、好氣的条件で 20°C、暗所で 56 日間インキュベートする土壤中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は、試験開始直後には 99.1% TAR であったが、試験終了時 (56 日後) には 33.4% TAR に減少し、非抽出性放射能が 37.0% TAR 存在した。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の発生量は試験終了時に 24.5% TAR であった。

親化合物は、試験開始直後には 94.6% TAR であったが、試験終了時には 11.9% TAR であった。分解物はⅡ及びⅢが存在したが、存在量は最大でそれぞれ 5.8 及び 7.9% TAR であり、試験終了時にはⅡは検出されず、Ⅲは 7.9% TAR であった。

好氣的条件下での[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオンの推定半減期は、14 日と算出された。(参照 21)

#### (4) 好氣的土壤中運命試験③

[cyc-<sup>14</sup>C]メソトリオンを、シルト質壤土（米国）に 0.348 mg/kg となるように添加し、好氣的条件で 25±1℃、暗所で 180 日間インキュベートする土壤中運命試験が実施された。

土壤より抽出された放射能は、試験開始直後には 93.4%TAR であったが、試験終了時（180 日後）には 2.3%TAR に減少した。非抽出性放射能は試験開始 3 日後より、6.8～15.9%TAR の範囲内で推移した。試験終了時までには <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の発生量が 82.6%TAR 発生した。

親化合物は、試験開始直後には 81.3%TAR であったが、試験開始 58 日後には 5.0%TAR に減少した。また、抽出された放射能の 73%を占めていた。抽出物中で 0.01 mg/kg を超える分解物は検出されなかった。

好氣的条件下での[cyc-<sup>14</sup>C]メソトリオンの推定半減期は、13.5 日と算出された。（参照 22）

#### (5) 好氣的土壤中運命試験（分解物Ⅲ）

<sup>14</sup>C-AMBA を、埴土（英国）、シルト質壤土（米国）及び砂壤土（英国）に 0.19～0.21 mg/kg となるように添加し、好氣的条件で 20±2℃、暗所で 56 日間インキュベートする土壤中運命試験が実施された。

土壤より抽出された放射能は、試験開始直後には 84.0～96.4%TAR であったが、試験終了時（56 日後）には 16.7～30.3%TAR に減少し、非抽出性放射能が 37.2～53.4%TAR 存在した。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の発生量は試験終了時に 13.9～42.7%TAR であった。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 以外に 10%TAR を超える分解物は存在しなかった。

好氣的条件下での分解物Ⅲの推定半減期は、埴土、シルト質壤土及び砂壤土でそれぞれ 3、6 及び 2 日と算出された。（参照 23）

#### (6) 嫌氣的湛水土壤中運命試験①

[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオンを、水を加えたシルト質壤土（米国）に 0.34 mg/kg となるように添加し、嫌氣的湛水条件で 25±1℃、暗所で 365 日間インキュベートする土壤中運命試験が実施された。また、同条件で滅菌土壤を用いた試験も実施された。

非滅菌区の水相中の放射能は、添加直後に 71.2%TAR であったが、試験終了時（試験開始 365 日後）には、1.2%TAR に減少した。土壤中の放射能（抽出性及び非抽出性の合計）は、試験開始直後の 22.8%TAR から、試験開始 30 日後の 72.6%TAR まで増加したが、試験開始 59 日後には 44.6%TAR まで減少した。試験開始 59 日後の土壤抽出性放射能及び非抽出性放射能は、それぞれ 27.7 及び 16.9%TAR であった。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 発生量は、試験開始 275 日後に最大 11.2%TAR となった。

水相中の親化合物は、試験開始直後には 90%TAR であったが、試験開始 14 日後には 2.7%TAR となり、試験開始 30 日後以降は検出されなかった。土壤中では、試験開始 3 日後から増加して 7 日後に最大 18%TAR 存在したが、その後減少し、試験開

始 30 日後には検出されなくなった。

水相及び土壌中には、分解物Ⅲ以外の分解物は同定されなかった。分解物Ⅲは、水相中では試験開始 14 日後に最大 9.2% TAR、土壌中では試験開始 30 日後に最大 38% TAR 存在した。

滅菌区の水相中の放射能は、添加 30 日後に 51.1% TAR、365 日後に 37.7% TAR であった。土壌中の放射能は、添加 30 及び 365 日後にそれぞれ 35.9 及び 48.3% TAR であった。 $^{14}\text{CO}_2$  発生量は、1% TAR 以下であった。

嫌気的非滅菌土壌系（水及び土壌）におけるメソトリオンの推定半減期は約 3.6 日と算出された。（参照 24）

#### （7）嫌気的湛水土壌中運命試験②

[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メソトリオンを、水を加えたシルト質壤土（米国）に 0.32 mg/kg となるように添加し、嫌気的湛水条件で  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、暗所で 30 日間インキュベートする土壌中運命試験が実施された。

水相中の放射能は、添加直後に 72.6% TAR であったが、試験終了時（試験開始 30 日後）には、6.5% TAR に減少した。土壌抽出物中の放射能は、試験開始直後から試験開始 14 日後にかけては、24.6~31.4% TAR であったが、試験終了時に 8.7% TAR まで減少した。土壌非抽出残渣中の放射能は、試験開始直後の 4.3% TAR から終了時の 62.1% TAR まで増加した。 $^{14}\text{CO}_2$  は、試験終了時まで 9.8% TAR 発生した。

水相及び抽出物中の親化合物は、試験開始直後には 102% TAR であったが、試験開始 14 日後には 9.3% TAR となった。

土壌抽出物中には、分解物が 2 種類存在したが、いずれも 10% TAR 未満であり、同定されなかった。

嫌気的湛水土壌系（水及び土壌）におけるメソトリオンの推定半減期は約 4.1 日と算出された。（参照 25）

#### （8）土壌表面光分解試験

[phe- $^{14}\text{C}$ ]メソトリオンまたは[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メソトリオンを、シルト質壤土（米国）に約 300 g ai/ha (64.4 mg/kg) となるように添加した後、 $20 \sim 24^\circ\text{C}$  で 14~15 日間キセノン光（光強度：455~508 W/m<sup>2</sup>、測定波長：300~800nm）を照射して、土壌表面光分解試験が実施された。[phe- $^{14}\text{C}$ ]メソトリオンを用いた試験は 2 種類実施された。

いずれの試験においても、親化合物は急速に分解を受け、推定半減期は[phe- $^{14}\text{C}$ ]メソトリオンで 9.63 または 15.2 日（東京春の太陽光下に換算して 45.0 または 77.9 日）、[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メソトリオンで 15.8 日（東京春の太陽光下に換算して 73.9 日）と算出された。

主要分解物は  $^{14}\text{CO}_2$  であり、試験終了時まで、[phe- $^{14}\text{C}$ ]メソトリオン添加区では 5.9~14.4% TAR、[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メソトリオン添加区では 44.4% TAR 発生した。[phe- $^{14}\text{C}$ ]メソトリオン添加区では、その他分解物Ⅱ及びⅢがそれぞれ最大で 11.5



及び8.3%TAR存在した。(参照26)

#### (9) 土壌吸脱着試験

1種類の国内土壌[火山灰土(群馬)]及び4種類の海外土壌[砂壤土(米国)、壤土(仏国)、シルト質壤土(米国)及び埴壤土(英国)]を用いて、メソトリオンの土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数 $K_{ads}$ は0.16~2.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{oc}$ は19~58であった。脱着係数 $K_{des}$ は0.28~3.0、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K_{des_{oc}}$ は33~130であった。脱着段階後の値はすべて吸着段階後の値より高く、メソトリオンの吸着が可逆性ではないことが示された。(参照27、28)

#### (10) 土壌吸着試験(分解物Ⅱ及びⅢ)

4種類の海外土壌[壤土(英国)、砂土(英国)、砂壤土(米国)及びシルト質壤土(米国)]を用いて、分解物Ⅱ及びⅢの土壌吸着試験が実施された。

分解物Ⅱの、Freundlichの吸着係数 $K_{ads}$ は<0.1~0.42、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{oc}$ は<7~14であった。

代謝物Ⅲの、Freundlichの吸着係数 $K_{ads}$ は0.29~4.67、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{oc}$ は22.7~158であった。(参照29、30)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオンまたは[cyc-<sup>14</sup>C]メソトリオンを、pH 4、5及び7(いずれも酢酸緩衝液)、pH 9(ホウ酸緩衝液)の各滅菌緩衝液に、0.98~1.02 mg/Lとなるように加えた後、25°C、暗所で30日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。また、[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオンのみ、50°Cで5日間インキュベートする試験を実施した。

いずれの試験区でも、メソトリオンは試験終了時に91.7~97.2%TAR存在し、本試験条件下では加水分解はほとんどないと考えられた。(参照31)

#### (2) 水中光分解試験(滅菌緩衝液)

[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオンまたは[cyc-<sup>14</sup>C]メソトリオンを、pH 7の滅菌リン酸緩衝液にそれぞれ2.24または2.15 mg/Lとなるように加えた後、24~25°Cでキセノン光(光強度:529 W/m<sup>2</sup>、測定波長:300~800 nm)を16日間(暗対照区については19日間)連続照射し、水中光分解試験が実施された。

[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオン及び[cyc-<sup>14</sup>C]メソトリオンの推定半減期は、それぞれ34.4及び31.2日(東京春の太陽光下に換算してそれぞれ184及び167日)と算出された。

分解物として、[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオン添加区ではⅡが検出されたが、緩衝液中の放射能の4%を超えることはなかった。[cyc-<sup>14</sup>C]メソトリオン添加区では主要分解物は<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>であり、試験終了時には18.8%TAR発生した。

暗対照区では、メソトリオンの分解は認められなかった。(参照 32)

### (3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

[phe-<sup>14</sup>C]メソトリオンを、滅菌自然水(池水：英国、pH 7.37)に約8 mg/Lとなるように加えた後、25±2℃でキセノン光(光強度：39.4 W/m<sup>2</sup>、波長範囲：300～400 nm)を25日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

メソトリオンの推定半減期は12.1日(東京春の太陽光下に換算して61.2日)と算出された。主要分解物は<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>であり、試験終了時に22.8%TARであった。他に8種類以上の分解物が存在したが、いずれも10%TAR未満であり、そのうちⅡ、Ⅲ、Ⅳ及びⅤが同定された。

暗対照区ではメソトリオンの分解は認められなかった。(参照 33)

## 5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土(宮城)、腐植質火山灰土(熊本)、火山灰土・軽埴土(茨城)及び洪積土・砂質壤土(福島)を用いて、メソトリオン、分解物Ⅱ及びⅢを分析対象とした土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施された。

推定半減期は表19に示されている。(参照 34)

表19 土壌残留試験成績

試験	濃度 <sup>D)</sup>	土壌	推定半減期(日)	
			メソトリオン	メソトリオン+ 分解物Ⅱ及びⅢ
容器内 試験	0.1 mg/kg	沖積土・埴壤土	1	2
		腐食質火山灰土	3	3
	0.2 mg/kg	火山灰土・軽埴土	2	3
		洪積土・砂質壤土	7	20
圃場 試験	100 <sup>G)</sup> g ai/ha	沖積土・埴壤土	5	7
		腐食質火山灰土	4	6
	182 <sup>WP)</sup> g ai/ha	火山灰土・軽埴土	5	7
		洪積土・砂質壤土	1	6

1) : 容器内試験では原体、圃場試験ではG：粒剤またはWP：水和剤を使用

## 6. 作物残留試験

水稲及びとうもろこしを用いて、メソトリオン及び代謝物Ⅱ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。

全試験区において、メソトリオン及び代謝物Ⅱの残留値は、定量限界（0.002～0.01 mg/kg）未満であったため、推定摂取量は算定しなかった。（参照 35、36）

## 7. 一般薬理試験

ラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 20 に示されている。（参照 37）

表 20 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	Wistar ラット	雄 3 雌 3 0, 500, 1,000, 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
		ICR マウス	雄 3 雌 3 0, 500, 1,000, 2,000 (経口)	500	1,000	1,000 mg/kg 体重投与群の雌で探索行動の亢進、姿勢及び歩行の異常、2,000 mg/kg 体重投与群の雌で、身づくろい行動亢進、落ち着きのなさ、振戦及び痙攣、死亡（2例）
	自発運動量	ICR マウス	雄 18 0, 20, 100, 250, 500, 1,000, 2,000 (経口)	250	500	自発運動量の低下
	麻酔作用	ICR マウス	雄 8 0, 500, 1,000, 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
	痙攣誘発作用	ICR マウス	雄 10 0, 500, 1,000, 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
自律神経系・平滑筋	炭末輸送能	Hartley モルモット 摘出回腸	雄 13 10 <sup>6</sup> , 10 <sup>5</sup> , 10 <sup>4</sup> M ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>4</sup> M	—	投与による影響なし また、ACh、His、バリウムによる収縮反応に影響なし

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
呼吸循環器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 4	0,500、 1,000、2,000 (経口)	500	1,000	1,000 mg/kg 体重投 与群で平均血圧低 下、心拍数低下、死 亡 (2例) 2,000 mg/kg 体重投 与群で平均血圧低 下、心拍数低下、心 電図波形の変化 (T 波平坦化)
骨格筋系	神経筋 接合部	Wistar ラット 摘出横隔膜	雄 8	10 <sup>6</sup> 、10 <sup>5</sup> 、10 <sup>4</sup> M ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>4</sup> M	—	投与による影響なし
消化管	炭末輸送能	ICR マウス	雄 8	0,500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
腎臓	尿量・比重・ 尿中電解質 排泄能	Wistar ラット	雄 6	0,500、 1,000、2,000 (経口)	1,000	2,000	2,000 mg/kg 体重投 与群でナトリウム、 クロール排泄量減 少傾向

注) 検体は、経口投与試験では注射用水に溶解し、*in vitro*試験ではDMSOに溶解して用いた

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験 (原体)

メソトリオン原体のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 21 に示されている。(参照 38~40)

表 21 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	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
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>4.75	>4.75	

## (2) 急性毒性試験 (代謝物)

メソトリオンの代謝物Ⅱ及びⅢのラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 41、42)

表 22 急性毒性試験結果概要 (代謝物Ⅱ及びⅢ)

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物Ⅱ	経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物Ⅲ	経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

## (3) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、20、200 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒: 脱イオン水) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

投与に関連した死亡例は認められず、機能観察総合評価 (FOB)、自発運動量、脳重量及び神経病理組織学的検査に関して、検体投与の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 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 43)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対する軽度の刺激性が観察された。皮膚刺激性は認められなかった。(参照 44、45)

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 46)

## 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 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1、125、1,250 及び 12,500 ppm: 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	125 ppm	1,250 ppm	12,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.09	11	112	1,110
	雌	0.1	13	126	1,210

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

1,250 ppm 以上投与群の雌雄で、受け皿の敷き紙に黄色または紫色あるいはその両方の着色が認められたが、これはチロシン分解産物であるフェノール類が排泄されたことに起因したものと考えられた。

本試験において、125 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 ppm (雄 : 0.09 mg/kg 体重/日、雌 : 0.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 47)

表 24 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・RBC 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・RBC、PLT 減少</li> <li>・CK 増加</li> </ul>
1,250 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・角膜混濁 (不透明～完全混濁)、角膜血管新生</li> <li>・T.Bil 増加</li> </ul>
125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁</li> <li>・体重増加抑制、食餌効率減少</li> <li>・角膜混濁 (不透明～完全混濁)、角膜血管新生</li> <li>・Cre 増加</li> <li>・肝及び腎補正重量増加</li> <li>・角膜炎</li> <li>・尿細管上皮硝子滴沈着増加 (125 及び 1,250 ppm 投与群)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TG、Cre 増加</li> <li>・肝補正重量<sup>2</sup>増加</li> <li>・角膜炎</li> </ul>
1 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

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、2.5、5.0、7.5 及び 150 ppm : 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>2</sup> 最終体重を共変量として補正した数値 (以下同じ)。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		2.5 ppm	5.0 ppm	7.5 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.21	0.41	0.63	12.5
	雌	0.23	0.47	0.71	14.5

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、5.0 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量<sup>3</sup>の増加が、150 ppm 投与群の雌で眼球混濁、角膜混濁等が認められたので、無毒性量は雄で 2.5 ppm（雄：0.21 mg/kg 体重/日）、雌で 7.5 ppm（0.71 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 48）

表 26 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
150 ppm	・ ALT、AST 増加	・ 眼球混濁 ・ 体重増加抑制 ・ 角膜混濁（不透明～完全混濁）、角膜血管新生 ・ PLT 減少 ・ Chol 及び TG 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 角膜炎
7.5 ppm 以上	・ 眼球混濁 ・ 角膜混濁（不透明～完全混濁）、角膜血管新生 ・ 角膜炎 ・ 角膜上皮損傷（7.5 ppm 投与群のみ）	7.5 ppm 以下毒性所見なし
5.0 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加	
2.5 ppm	毒性所見なし	

### （3）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50、350 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	350 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.7	8.4	61.5	1,210
	雌	2.4	12.4	80.1	1,540

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

7,000 ppm 投与群の雄で ALT 及び無機リン増加が、同群の雌で Ure 減少が、350 ppm 以上投与群の雌で無機リン増加が認められたが、病理組織学的検査において、関連する変化が認められなかったため、これらの影響の毒性学的意義は小さいと考えられた。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で RBC 減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 350 ppm（雄：61.5 mg/kg 体重/日、雌：80.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 49）

表 28 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・ひげ数減少、脱毛 ・体重増加抑制、食餌効率減少	・RBC 減少
350 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### （4）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、100、600 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で耳の発赤、耳介肥厚、耳道開口部湿性びらんが、600 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で尿及び糞の変色（黄緑色）、被毛の黄色着色（四肢、胸部腹側）が認められたが、尿、糞及び被毛の着色はチロシン分解物が排泄されたことに起因し、耳の病変は排泄されたフェノール類（チロシン分解物）に動物が接触したことにより生じた変化と考えられた。

本試験において、600 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で RBC 増加、MCH 及び MCV の減少等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 50）



表 29 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・ PLT 増加 ・ Cre、Ure、Chol 減少	
600 mg/kg 体重/日 以上	・ 体重増加抑制 ・ RBC 増加、MCH、MCV 減少 ・ Alb、TP 増加	・ RBC 増加、MCH、MCV 減少 ・ カリウム減少
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (5) 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、2.5、100 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 30 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 30 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		2.5 ppm	100 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.20	8.25	403
	雌	0.23	9.29	467

100 ppm 投与群の雄 1 例が、一般状態が悪化したために切迫と殺されたが、検体投与に関連した死亡または切迫と殺例はなかった。

5,000 ppm 投与群の雌及び 100 ppm 以上投与群の雄で角膜混濁 (不透明~完全混濁) 及び角膜血管新生が、100 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少が認められた。

FOB、自発運動量、神経病理学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。5,000 ppm 投与群の雌で、脳絶対重量の減少が認められたが、体重増加抑制に起因した変化と考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で角膜混濁が、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 ppm (雄 : 0.2 mg/kg 体重/日、雌 : 0.23 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 51)

### 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、10、100 及び 600 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

600 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例は、痙攣、体温低下、徐脈、急激な体重減少等

を示したため、切迫と殺された。この個体は Neu の増加を伴う WBC 増加、Lym 及び Eos 減少、RBC、Hb 及び Ht 増加、角膜混濁等を示した。

血漿中チロシン濃度を測定したところ、全投与群の雌雄でチロシン濃度の用量相関性の増加が認められた。600 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められた角膜炎及び 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で認められた肝、腎及び甲状腺重量増加は、血漿中チロシン濃度の増加に起因したものと考えられたが、臓器重量の増加は、投与に関連した病理所見が認められないことから、毒性所見とは考えられなかった。

尿中の遊離あるいは抱合フェノール類を分析したところ、検体の投与量と相関性は認められなかったものの、全投与群の雌雄で対照群に比べ尿中の遊離フェノール類が増加した。

一般症状観察、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において、指間嚢胞、皮膚炎/毛包炎等の皮膚の変化が認められたが、これらの変化は、本剤の投与によって血漿中チロシン濃度が上昇し、チロシン分解物が尿中に排泄されることで尿中に増加した遊離フェノール類が、動物の皮膚に接触し、長期間皮膚が刺激された結果生じたものと考えられた。

また、一般症状観察において、被毛への着色、尿及び糞の着色が認められたが、これはチロシン分解物が排泄されたことに起因したものであり、毒性所見とは考えられなかった。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌あるいは雄で、ALT 及び無機リンの増加が認められたが、一過性であり、関連する病理組織学的所見が認められなかったため、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、600 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で MCH 及び MCV の減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 52)

(眼病変に係る補足試験に関しては、[14. (8)]を参照)

表 31 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
600 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・水晶体混濁</li> <li>・MCH、MCV 減少</li> <li>・Ure、Chol、Cre、T.Bil 減少</li> <li>・角膜混濁</li> <li>・角膜炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺(1例)</li> <li>・水晶体混濁</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC 増加、MCH、MCV 減少</li> <li>・T.Bil 減少</li> <li>・角膜炎</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 64 匹）を用いた混餌（原体：0、7.5、100 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 32 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		7.5 ppm	100 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.48	6.48	160
	雌	0.57	7.68	190

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度は表 34 に示されている。

雄では、各投与群で生存率が 25～31%に低下したため、92～98 週で試験を終了した。しかし、生存率について、対照群と統計学的な有意差は認められなかった。雌は 104 週間投与を継続し、生存率に検体投与の影響は認められなかった。

100 ppm 以上投与群の雌及び 7.5 ppm 以上投与群の雄で被毛の尿着色が、また 2,500 ppm 投与群の雌雄で受け皿の敷き紙に黄色あるいは紫色の着色が認められたが、これらは検体投与によってチロシン代謝物であるフェノール類が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

尿検査において、100 ppm 投与群の雌雄で尿中ケトン体の増加が認められたが、検体投与によって尿中にチロシンの代謝物 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸 (4-HPPA) が排泄されたことに関連した変化と考えられた。

2,500 ppm 投与群の雌で、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。発生率は 6.5%であり、背景データ (0～4%) をわずかに上回った。これは、本剤投与により血漿チロシン濃度が増加し、甲状腺ろ胞細胞が持続的に刺激されたことが主たる原因と考えられた。

本試験において、7.5 ppm 以上投与群の雄及び 100 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は、雄で 7.5 ppm (0.48 mg/kg 体重/日) 未満、雌で 7.5 ppm (0.57 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 53)

表 33 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ ALP 減少</li> <li>・ 尿量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 角膜混濁（不透明～完全混濁）、角膜血管新生</li> <li>・ T.Bil 増加</li> <li>・ 尿 pH 低下</li> <li>・ 肝蒼白化</li> <li>・ 肺炎</li> <li>・ 随意筋の退行性筋変性</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 食餌効率減少</li> <li>・ PLT 減少</li> <li>・ 尿比重増加、尿 pH 低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 眼球混濁</li> <li>・ 体重増加抑制、食餌効率減少</li> <li>・ MCH、MCV 増加、PLT 減少</li> <li>・ 腎蒼白化</li> <li>・ 角膜炎</li> <li>・ 腎間質単核細胞浸潤</li> <li>・ 甲状腺ろ胞性嚢胞（過形成を伴う）</li> <li>・ 坐骨神経脱髄</li> </ul>
7.5 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 眼球混濁</li> <li>・ 角膜混濁（不透明～完全混濁）、角膜血管新生</li> <li>・ TP、Alb 減少</li> <li>・ 腎淡明化</li> <li>・ 腎表面粗造及び腎嚢胞</li> <li>・ 副腎淡明化</li> <li>・ 肝淡明化</li> <li>・ 角膜炎</li> <li>・ 肝細胞脂肪空胞化</li> <li>・ 慢性糸球体腎症</li> <li>・ 甲状腺ろ胞性嚢胞（過形成を伴う）</li> <li>・ 坐骨神経脱髄</li> </ul>	7.5 ppm 毒性所見なし

表 34 甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度

性別	雄				雌			
	検査動物数	64	64	64	64	64	64	64
投与群 (ppm)	0	7.5	100	2,500	0	7.5	100	2,500
甲状腺ろ胞細胞腺腫	0	1	3	1	0	1	1	4*

Fisher の直接確率計算法 \* : p<0.05

### (3) 1年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、50、350 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 1 年間発がん性試験が実施された。

表 35 1 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	350 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.5	7.8	56.2	1,110
	雌	2.1	10.3	72.4	1,490

検体投与に関連した死亡例はなかった。7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、食餌効率減少、肝補正及び比重量増加が、同群の雌で腎補正及び比重量増加、胆嚢上皮の好酸性変化が認められた。

尿中ケトン体は、雌雄とも用量相関性に増加が認められたが、これはチロシン代謝物の 4-HPPA が尿中に排泄されたことに関連した影響であり、毒性所見とは考えられなかった。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は、雌雄とも 350 ppm (雄 : 56.2 mg/kg 体重/日、雌 : 72.4 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 54)

### (4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 55 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、350 及び 3,500/7,000 ppm<sup>4</sup> : 平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 36 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	350 ppm	3,500/7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	49.7	898
	雌	1.8	63.5	1,100

<sup>4</sup> 試験開始後 7 週間までは 3,500 ppm で投与、その後 7,000 ppm として試験終了時まで投与。

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

生存率に検体投与の影響は認められなかった。

350 ppm 投与群の雄で肝絶対、補正及び比重量増加が、同群の雌で腎絶対、補正及び比重量増加が認められたが、同群の雌雄で関連する病理所見が認められなかったため、350 ppm 投与群の雌雄における肝及び腎重量変化は、毒性所見とは考えられなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、3,500/7,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、350 ppm 以上投与群の雌で胆嚢上皮の好酸性変化が認められたので、無毒性量は雄で 350 ppm (49.7 mg/kg 体重/日)、雌で 10 ppm (1.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 55)

表 37 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,500/7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、食餌効率減少</li> <li>・ 唾液腺萎縮</li> <li>・ 肝絶対、補正及び比重量増加</li> <li>・ 脾臓リンパ球増生</li> <li>・ 包皮腺炎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝及び腎絶対、補正及び比重量増加</li> </ul>
350 ppm 以上	350 ppm 以下毒性所見なし	・ 胆嚢上皮の好酸性変化
10 ppm		毒性所見なし

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、2.5、10、100 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 38 参照) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 38 3 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		2.5 ppm	10 ppm	100 ppm	2,500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.3	1.1	11.6	278
		雌	0.3	1.2	12.4	307
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.3	1.1	11.7	297
		雌	0.3	1.2	12.3	316

注) F<sub>2</sub> 世代は、離乳後 14 週間検体投与後、各投与群を、そのまま投与を継続した群 (継続群) と、投与を中止して対照飼料を与えた群 (回復群) の二群に分けた。

親動物及び児動物における各投与群 (継続群) で認められた毒性所見は、それぞれ

れ表 39 に示されている。

また、児動物の血漿中チロシン濃度を測定したところ、全投与群で高チロシン血症が認められた。全体的に、雌より雄でチロシン濃度が高値であった。回復群では、F<sub>2</sub>及びF<sub>3</sub>児動物のいずれも対照群と同等の値に回復した。

本試験において、親動物では、10 ppm 以上投与群の雄で腎絶対、補正及び比重量増加等が、雌で摂餌量減少が、児動物では、10 ppm 以上投与群で腎盂拡張等が認められたので、無毒性量は、親動物の雌雄とも 2.5 ppm (P 雄 : 0.3 mg/kg 体重/日、P 雌 : 0.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 0.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 0.3 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 2.5 ppm (F<sub>1</sub> 雄 : 0.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 0.3 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄 : 0.3 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌 : 0.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 56)

(児動物生存率の低下とチロシンの関連に関しては、[14. (9)]を参照)

表 39 3 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	投与群	親 P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>		親 : F <sub>2</sub> 、児 : F <sub>3</sub>	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	2,500 ppm	・体重増加抑制	・眼球混濁 ・腎補正重量増加	・水腎症	・腎盂拡張	・腎盂拡張 ・水腎症	・摂餌量減少 (哺育期間中) ・水腎症
	100 ppm 以上	・眼球混濁 ・角膜混濁 ・角膜血管新生 ・角膜炎 (血管新生を伴う)	・体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 ・角膜混濁、角膜血管新生 ・角膜炎 (血管新生を伴う)	・眼球混濁 ・体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 ・角膜混濁 ・角膜血管新生	・眼球混濁 ・体重増加抑制 ・角膜混濁 ・角膜血管新生 ・角膜炎 (血管新生を伴う) ・水腎症	・眼球混濁 ・体重増加抑制 ・角膜混濁 ・角膜血管新生	・眼球混濁 ・角膜混濁 ・角膜血管新生
	10 ppm 以上	・腎絶対、補正及び比重量増加	10 ppm 以下 毒性所見なし	・腎盂拡張 ・腎絶対、補正及び比重量増加 ・角膜炎 (血管新生を伴う)	摂餌量減少 (哺育期間中)	・食餌効率減少 ・腎絶対、補正及び比重量増加	10 ppm 以下 毒性所見なし
	2.5 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	
児動物	2,500 ppm	・眼瞼閉鎖 ・眼脂発現 ・生後 22 日生存率低下		・出生時及び生後 22 日生存率低下 ・腎絶対、補正及び比重量増加 (雌雄) ・水腎症 (雌雄)		・出生時及び生後 22 日生存率低下 ・水腎症 (雄)	

100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁</li> <li>・腎盂拡張 (雌)</li> <li>・角膜炎 (血管新生を伴う、雌雄)</li> <li>・水腎症 (雌雄)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁、眼脂発現</li> <li>・腎盂拡張 (雌)</li> <li>・角膜炎 (血管新生を伴う、雌雄)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁</li> <li>・水腎症 (雌)</li> </ul>
10 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎盂拡張 (雄)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存児数減少</li> <li>・腎盂拡張 (雄)</li> </ul>	10 ppm 以下毒性所見なし
2.5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	

注) ・児動物の所見は、雌雄が区別できるものは雌雄を示した

・F<sub>2</sub>親動物及びF<sub>3</sub>児動物の所見は、いずれも継続群の所見を示した

## (2) 2世代繁殖試験 (マウス)

Alpl:AP<sub>r</sub>CD-1 マウス (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体:0、10、50、350、1,500 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 40 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 40 2 世代繁殖試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	350 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.1	10.2	71.4	312	1,470
		雌	2.4	12.0	84.4	372	1,630
	F <sub>1</sub> 世代	雄	2.1	10.0	71.3	302	1,440
		雌	2.4	11.4	80.5	354	1,670

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 41 に示されている。

また、児動物の血漿チロシン濃度を測定した。血漿中チロシン濃度は用量相関性に増加し、投与によりチロシン血症が誘起されたことが示唆された。

全投与群の児動物で眼脂が認められ、7,000 ppm 投与群において眼脂の観察された腹の頻度が有意に増加した。

本試験において、親動物では、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 1,500 ppm 以上投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で 350 ppm (P 雄: 71.4 mg/kg 体重/日、P 雌: 84.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 71.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 80.5 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 57)



表 41 2 世代繁殖試験（マウス）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	7,000 ppm	・眼球混濁 ・眼球白内障性変化	・体重増加抑制	・眼球混濁 ・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・眼球白内障性変化	・眼球混濁 ・眼球白内障性変化
	1,500 ppm 以上	・体重増加抑制	・摂餌量減少	1,500ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制、 摂餌量減少
	350 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	7,000 ppm	・包皮分離遅延 ・眼球白内障性変化		・包皮分離遅延	
	1,500 ppm 以上	・低体重		・低体重 ・眼球混濁 ・眼球白内障性変化	
	350 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

### (3) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、全投与群において摂餌量の低下及び体重増加抑制が認められた。また、尿による被毛の着色及び糞の着色（ピンク色あるいは紫色）も認められたが、これは検体投与により、チロシン分解産物である 4-HPPA 等が尿中に排泄されたことに起因した変化と考えられ、毒性所見と考えられなかった。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。全投与群において、頸椎体未骨化、歯突起未骨化などの骨化遅延及び短小過剰肋骨の発生が増加し、骨格異常あるいは骨格変異を有する胎児の発生頻度が上昇し、手足骨格の骨化進行度が低下した。しかし、検体投与に起因する奇形は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 100 mg/kg 体重/日未満と考えられた。（参照 58）

### (4) 発生毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌 23～26 匹）の妊娠 4～17 日に、強制経口（原体：0、10、60、150 及び 600 mg/kg 体重/日、溶媒：水）投与して、発生毒性試験が実施された。本試験における対照群（0 mg/kg 体重/日投与群）は、マウス胎児の骨格発達におけるばらつきの程度を検討する目的で二群が設定された。

母動物では、検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、600 mg/kg 体重/日投与群で、頸椎体未骨化、歯突起未骨化、胸骨分節不完全裂等の骨化遅延が認められたが、検体投与に起因する奇形は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で本試験の最高用量 600 mg/kg 体重/日、胎児で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 59）

#### (5) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 15～20 匹）の妊娠 8～20 日に強制経口（原体：0、100、250 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で体重減少及び一般状態の悪化が認められたので、切迫と殺した。500 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。

500 mg/kg 体重/日投与群の 2 例、250 mg/kg 体重/日投与群の 2 例、100 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で流産が認められたが、100 mg/kg 体重/日投与群の発生率は背景データの範囲内にあり、追加試験[14. (10)]では、500 mg/kg 体重/日単独投与では流産の発生を再現できなかったことから、検体投与による毒性影響と考えられなかった。

胎児では、外表、内臓及び骨格に検体投与に起因した奇形は認められず、内臓異常あるいは変異の増加も認められなかった。骨格については、検体投与に起因する異常の増加は認められなかったが、250 mg/kg 体重/日以上投与群において、骨格変異の認められた胎児の発生率が増加した。認められた変化のうち、椎骨数過剰及び完全過剰肋骨の発生率増加は、腹単位での解析及び背景データとの比較から検体投与による影響と考えられた。これらの他に、歯突起不完全骨化等の骨化遅延が全投与群で認められ、これらの骨格変異あるいは骨化遅延は、検体投与による血中チロシン濃度の上昇との関連性が示唆されている（[14. (10)]参照）。

本試験における無毒性量は、母動物で 250 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 60）

#### 1.3. 遺伝毒性試験

メソトリオンの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験が実施された。結果は表 42 に示されている。試験結果はすべて陰性であったので、メソトリオンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 61～65）

表 42 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2P、WP2uvrA 株)	100～5,000 µg/7 <sup>o</sup> レト (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+</sup> )	125～1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	250～2,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	UDS 試験	Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

メソトリオンの代謝物Ⅱ及びⅢの細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 43 に示されており、いずれも陰性であったので、代謝物Ⅱ及びⅢに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 66、67)

表 43 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物Ⅱ及びⅢ)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物Ⅱ	復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2、WP2uvrA 株)	100～5,000 µg/7 <sup>o</sup> レト (+/-S9)	陰性
代謝物Ⅲ				陰性

注) +/-S9 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. その他の試験

##### (1) 90 日間亜急性毒性及び回復試験 (ラット)

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1) 及び(2)]で認められた、肝及び腎の重量増加について回復性を検討するため、Wistar ラット (一群雄 8 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、100 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 44 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性及び回復試験が実施された。

2,500 ppm 投与群には、それぞれ 4 群を設け、投与終了後、回復期間をそれぞれ 1、2、4、及び 9 週間とした。5.0 及び 100 ppm 投与群にはそれぞれ 3 群を設け、

回復期間をそれぞれ2、6及び9週間とした。

表 44 90日間亜急性毒性及び回復試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	5 ppm	100 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.37	7.52	192

検体投与に関連した死亡はなく、2,500 ppm 投与群で体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の減少、100 ppm 以上投与群で眼球混濁及び角膜混濁、全投与群で肝及び腎重量（絶対、補正及び比重量）増加が認められたが、明確な用量相関性は認められなかった。

回復期間中には、眼への影響は回復し、体重、肝及び腎重量の変化には軽減が認められた。

血漿中チロシン濃度については、投与前約 130  $\mu$ M であったが、投与後 14 週で用量相関的に 10~20 倍に増加した。回復 4 週間で対照値の範囲に戻ったが、回復速度は 2,500 ppm 群では他の群より遅かった。肝臓 4-HPPDase 活性は対照で約 0.8~1.0  $\mu$ L/分/mg 蛋白であったが、本剤投与により用量相関的に著しく減少し 100 ppm 群以上で対照の 4%程度のレベルとなった。回復性がみられたが、回復 9 週でなお対照の約 70%のレベルであった。チロシンアミノトランスフェラーゼ (TAT) 活性は、対照で約 2  $\mu$ L/分/mg 蛋白であったが、投与により約 2 倍程度に増加し、回復期間に対照群と同等の値に戻った。（参照 68）

## (2) 90日間亜急性毒性試験（体重等の変化の用量相関性：ラット）

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1) 及び(2)]で認められた、体重の変化、肝及び腎の重量増加について用量相関性を検討するため、Wistar ラット（一群雄 12 匹）を用いた混餌（原体：0、10、20、50 及び 125 ppm：平均検体摂取量は表 45 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 45 90日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	20 ppm	50 ppm	125 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.9	1.7	4.3	10.7

125 ppm 投与群で、体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減少が認められた。眼球混濁は全投与群で認められた。

本試験において、全投与群で肝及び腎絶対、補正及び比重量の増加が認められたが、明確な用量相関性は認められなかった。

90 日間亜急性毒性及び回復試験[14. (1)]及び血中チロシン濃度測定[14. (3)]より、肝臓及び腎臓の重量増加は血漿中チロシン濃度と相関が認められたが、投与量が一定量（雄：7.5 ppm）を超えると反応が横ばい状態となった。肝臓及び腎臓の病理組織学的所見では、毒性を示唆する所見はなく、肝臓では血漿中の高濃度アミノ酸処理により誘発された機能亢進性の肥大を反映していると考えられた。したがって、肝臓及び腎臓で認められた重量増加は、投与の影響ではあるが、毒性所見とは考えられなかった。（参照 69）

### (3) 血中チロシン濃度測定：90 日間亜急性用量反応試験（ラット）①

メソトリオン投与で誘発される血中チロシン濃度の上昇と、眼、体重及び臓器重量の変化の相関関係を検討するため、Wistar ラット（一群雄 16 匹）を用いた混餌（原体：0、0.5、1、3、4、5、7.5、10 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 46 参照）投与による 90 日間亜急性用量反応試験が実施された。

表 46 90 日間亜急性用量反応試験（雄ラット）の平均検体摂取量

投与群	0.5 ppm	1 ppm	3 ppm	4 ppm	5 ppm	7.5 ppm	10 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.04	0.09	0.27	0.35	0.44	0.67	0.89	8.96

本試験の結果、100 ppm 投与群で体重減少、体重増加抑制及び摂餌量の減少、7.5 ppm 以上投与群で角膜混濁、5 ppm 以上投与群で腎補正重量増加が、4 ppm 以上投与群で肝補正重量増加が認められた。

血中チロシン濃度は、対照群約 110  $\mu$ M に対し、0.5 ppm 以上投与群で有意に増加し、100 ppm 群では約 30 倍に達し、投与終了時までそのレベルを維持した。4-HPPDase 活性は対照で約 0.3  $\mu$ L/分/mg 蛋白であったが、投与群では 0.5 ppm 以上で用量相関的に抑制され、100 ppm 群では対照比 3% に低下した。TAT 活性は対照約 1.7 nmol/分/mg 蛋白に対し 3 ppm 以上投与群で約 1.5 倍のレベルでプラトーに達した。また、高用量群ほど、尿中に排泄されるフェノール濃度が増加し、抱合型フェノールが低くなった。（参照 70）

### (4) 血中チロシン濃度測定：90 日間亜急性用量反応試験（ラット）②

メソトリオン投与で誘発される血中チロシン濃度と眼、体重及び臓器重量の変化との相関性を検討するため、Wistar ラット（一群雌 12 匹）を用いた混餌（原体：0、1、5、10、50、100、1,000 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）投与による 90 日間亜急性用量反応試験が実施された。

表 47 90 日間亜急性用量反応試験（雌ラット）の平均検体摂取量

投与群	1 ppm	5 ppm	10 ppm	50 ppm	100 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.09	0.48	0.95	4.82	9.54	94.8	237

本試験の結果、2,500 ppm 投与群で摂餌量減少、1,000 ppm 以上投与群で角膜混濁、50 ppm 以上投与群で肝実重量及び補正重量増加が認められた。

血中チロシン濃度は対照群約 120  $\mu$ M に対し、5 ppm 以上投与群で有意に増加し、100 ppm 群では約 10 倍、2,500 ppm 群では約 15 倍に達し、その後 14 週までそのレベルを維持した。4-HPPDase 活性は対照で約 1.4  $\mu$ L/分/mg 蛋白であったが、1 ppm 以上の投与群では用量相関的に抑制され、1,000 ppm 以上投与群では、対照比 1% に低下した。TAT 活性は対照約 1.7 nmol/分/mg 蛋白に対し 5 ppm 以上投与群で約 2 倍のレベルでプラトーに達した。また、高用量群ほど、尿中に排泄されるフェノール濃度が増加し、抱合型フェノールが低くなった。（参照 71）

(5) 血中チロシン濃度：90 日間亜急性用量反応試験（マウス）

メソトリオン投与で誘発される血中チロシン濃度と眼、体重及び臓器重量の変化との用量相関関係を検討するため、ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1、10、50、100、350、1,000、3,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 48 参照）投与による 90 日間亜急性用量反応試験が実施された。

表 48 90 日間亜急性用量反応試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	10 ppm	50 ppm	100 ppm	350 ppm	1,000 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.16	1.69	8.49	18.0	58.5	179	600	1,220
	雌	0.19	1.94	10.8	20.5	72.7	215	715	1,440

本試験の結果、7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、雌で食餌効率減少が認められた。

血中チロシン濃度は対照約 170  $\mu$ M に対し 1 ppm 群以上で用量相関的に有意に増加し 100 ppm 以上投与群で約 800  $\mu$ M のレベルでプラトーに達し、投与終了時までそのレベルを維持した。4-HPPDase 活性は、対照群で約 0.2  $\mu$ L/分/mg 蛋白であったが、1 ppm 以上投与群では用量相関的に抑制され、7,000 ppm 投与群では対照比 9% に低下した。TAT 活性は、対照群で約 10  $\mu$ L/分/mg 蛋白に対し、100 ppm 以上投与群で約 1.2~1.5 倍のレベルに、有意に増加した。また、高用量群ほど、尿中に排泄されるフェノール濃度が増加し、抱合型フェノールの比率が低くなった。（参照 72）

#### (6) 眼毒性病変の発現及び回復性の検討 (ラット)

メソトリオン投与により誘発される眼病変の、投与中止による回復性を明らかにするため、Wistar ラット (対照群: 雄 16 匹、投与群: 雄 40 匹) に 90 日間混餌 (原体: 0、2,500 ppm) 投与して、眼毒性病変の発現及び回復性が検討された。

投与群で認められた角膜混濁については、病理組織学的には角膜上皮損傷、角膜炎、虹彩前癒着であった。8 週間の回復期間をおくと角膜炎は消失したが眼科検査で癒痕化した血管新生が認められた個体では、角膜に血管残存が認められた。(参照 73)

#### (7) チロシン添加の低蛋白飼料投与による眼毒性病変の形態等の検討 (ラット)

L-チロシン投与によりラットで誘発される眼病変の発現を経時的に検討するため、Wistar ラット (一群雄 8 匹) に 21 日間混餌 (L-チロシン: 0、0.5、1.0、2.5 及び 5.0%) 投与して、眼毒性病変の形態及び病理組織学的な検討がなされた。

本試験において 2.5% 以上の L-チロシン添加低蛋白飼料投与により投与後 3~4 日で高頻度に角膜病変 (眼科検査では混濁、病理検査では角膜炎) が誘発されることが確認された。(参照 74)

#### (8) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験補足試験 (ラット)

検体の低用量、長期投与時の眼に対する慢性毒性を検討するために、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験時に、Wistar ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 1 及び 2.5 ppm: 平均検体摂取量は表 49 参照) 投与による 2 年間の補足試験が実施された。

表 49 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験補足試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	2.5 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.06	0.16
	雌	0.08	0.19

全投与群の雄で、体重増加抑制、副腎淡明化、腎表面粗造及び腎嚢胞、肝淡明化が認められたが、眼以外の病理組織学的検査を実施していないことから、投与との関連性は不明である。雌では検体投与の影響は認められなかった。また、全投与群雌雄で、眼に対する検体投与の影響は認められなかった。(参照 53)

#### (9) 1 世代繁殖試験 (ラット)

3 世代繁殖試験 [12. (1)] における児動物生存率の低下とチロシンの関連を調べるため、Wistar ラット (一群雌 20 匹) の妊娠確認日から分娩 5 日後まで (約 4 週間)、メソトリオン (原体: 0、2,500 ppm) 及びチロシン (0、0.5、1 及び 2%、w/w)

を混餌投与する 1 世代繁殖試験が実施された。

児動物の生存率については表 50 に示されている。メソトリオン 2,500 ppm 投与群において、3 世代繁殖試験と同様に児動物の生存率が低下し、チロシン併用投与により児動物の生存率はさらに低下した。血漿中チロシン濃度と比較して、生存率低下はチロシン濃度増加に関連した変化であることが示唆された。(参照 75)

表 50 1 世代繁殖試験 (ラット) における児動物生存率

メソトリオン (ppm)	0				2,500			
	0	0.5	1	2	0	0.5	1	2
チロシン (%)								
血漿中チロシン濃度 (μM)	182	200	209	293	2,050	2,640	2,010	3,480
生後 5 日一腹平均 生存児総数	11.1	10.7	10.7	10.9	9.67	8.54*	5.20**	— <sup>1)</sup>
総死亡率 (%)	6.9	7.3	3.0	8.7	14.5	22.5*	43.2**	—

1) 2,500 ppm (チロシン 2% 添加) 群については、母動物の体重増加抑制及び眼球混濁等の一般状態が重篤であったため、試験を中止した。

\* : <0.05, \*\* : <0.001 (Student の t 検定)

#### (10) 発生毒性試験 (ウサギ : 追加試験)

発生毒性試験 (ウサギ) [12. (5)] で、母動物で観察された流産及び胎児で観察された骨化遅延がメソトリオン投与によるものか、血漿中過剰チロシンによるものか検討するため、NZW ウサギ (一群雌 17~18 匹) の妊娠 8~20 日にメソトリオンを強制経口 (原体 : 0, 500 mg/kg 体重/日、溶媒 : 水) 投与及びチロシン混餌 (1%) 投与して、発生毒性試験が実施された。試験群の設定は表 51 に示されている。

表 51 発生毒性試験 (ウサギ : 追加試験) の試験群

試験群	メソトリオン (強制経口)	チロシン (混餌)
I : 対照群	0 mg/kg 体重/日	0 %
II : チロシン単独投与群	0	1
III : 検体単独投与群	500	0
IV : 検体+チロシン併用投与群	500	1

母動物では、IV 群で流産が 1 例認められたが、流産はこの 1 例であり、メソトリオン投与による流産は再現されなかった。IV 群で、体重増加抑制が認められた。血漿中チロシン濃度は、II、III 及び IV 群の順に増加し、いずれも I 群より高値であった。



胎児では、椎骨数過剰、完全過剰肋骨歯突起不完全骨化に関して、母動物の血漿中チロシン濃度と正の相関が認められたので、これらの変化は検体投与により、血中チロシン濃度が上昇したことに起因すると考えられた。(参照 76)

#### (1 1) 代謝物Ⅱの 4-HPPDase 活性に対する影響

代謝物Ⅱの 4-HPPDase 活性に対する影響を調べるため、Wistar ラット由来の肝サイトゾルを用いた *in vitro* 4-HPPDase 活性測定試験(代謝物Ⅱ: 0、0.02 及び 20 $\mu$ M) が、メソトリオン及び 4-HPPDase 阻害剤 NTBC (2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1,3-シクロヘキサジオン) を陽性対照として実施された。

代謝物Ⅱの 20  $\mu$ M の濃度において、4-HPPDase 活性の弱い阻害が認められたが、0.02  $\mu$ M の濃度においては 4-HPPDase 活性阻害は全く観察されなかった。(参照 77)

#### (1 2) ヒト男性志願者を用いた血漿中チロシン濃度の測定

ヒト志願者(一群男性 3 名、年齢 18~55 歳、体重 60~90 kg) に、メソトリオンを単回カプセル経口(原体: 0.1、0.5 及び 4 mg/kg 体重) 投与して、血漿中チロシン濃度及び尿中のマーカーについて検討された。

本試験の結果、メソトリオン投与により血漿中チロシン濃度は投与前の 109  $\mu$ M と比較して 309  $\mu$ M と高値を示し、尿中にチロシン代謝物である 4-ヒドロキシフェニル酢酸(4-HPAA) 及び 4-HPPA が認められたが、血漿中チロシン濃度及び尿中代謝物は、ともに投与後 24 時間で投与前の値に回復した。このことから、メソトリオン投与による、ヒトにおける 4-HPPDase 活性阻害は、投与後 24 時間までに回復すると考えられた。

メソトリオンの、ヒトにおける半減期は約 1 時間と推定され、投与量の大部分が、投与後 12 時間以内に尿中に排泄された。

メソトリオン投与による毒性学的な影響は、4 mg/kg 体重においても認められず、投与前後の眼科検査においても、被験者の眼に検体投与の影響は認められなかった。

また、メソトリオン暴露のマーカーとして、メソトリオンの尿中排泄の測定値を利用することが可能であることが示された。(参照 78)

#### (1 3) ヒトを用いた NTBC の単回投与薬物動態試験

ヒト志願者(男性 10 名、体重、年齢不明) に、NTBC 1 mg/kg 体重を、液剤またはカプセルで単回経口投与し、投与 14 日後に液剤を投与した被験者にはカプセル剤を、カプセル剤を投与した被験者には液剤を投与し、血漿中チロシン濃度を測定した。

試験の結果、投与前の血漿中チロシン濃度は平均約 100  $\mu$ M、1 回目投与後の最高濃度は、1,200  $\mu$ M であったが、14 日間の回復期間後(2 回目投与前)には

約 800  $\mu\text{M}$  であり、毒性学的な影響は認められなかった。このことから、NTBC はメソトリオンと異なり、不可逆的に 4-HPPDase 活性を阻害すると考えられ、ヒトの血漿チロシン濃度は、約 800  $\mu\text{M}$  で安定状態が維持されると考えられた。

また、血漿中チロシン濃度の上昇パターンは、マウスに類似していると考えられた (Brammer,A.,1997)。(参照 79)

[14. (1)~(13)]の試験結果より、メソトリオン投与により血漿中チロシン濃度が上昇し、体重増加抑制、肝及び腎重量増加、眼毒性が誘発されると考えられた。

メソトリオンは肝酵素 4-HPPDase を阻害するが、その場合は第 2 の代謝酵素である TAT がチロシン代謝を律速することが知られている。

マウスでは TAT 基礎活性がラットよりも高いことが知られており、ヒトにおいても [14. (12)] の試験結果より、メソトリオンにより 4-HPPDase 活性阻害が生じても TAT により血漿中過剰チロシンは速やかに代謝されると考えられた。また、[14. (13)] の試験結果より不可逆的に 4-HPPDase 活性が阻害された場合には、血漿中チロシン濃度の上昇パターンはマウスに類似していると考えられた。

しかし、ヒトにおいても TAT 欠損などチロシン代謝酵素が欠損し、血中のチロシン濃度が極めて高い状態が持続すると、角膜等にラットで誘発された病変と類似した病変が観察されることが報告されている (参照 80)。したがって、本調査会では、ラットが本剤に対して高い感受性であることは理解できるものの、マウスのみでヒト健康評価を行うことは適切ではないという考えに立ち、試験を実施したそれぞれの動物種の試験結果をもとに評価を行うこととした。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「メソトリオン」の食品健康影響評価を実施した。

ラット及びマウスを用いた体内運命試験の結果、いずれも投与 0.5～1.5 時間後に  $C_{max}$  に達し、投与 72～168 時間後までに 79～95% TAR が尿及び糞中に排泄された。動物種、性別、投与量にかかわらず、主要排泄経路は尿中であつた。放射能は主に肝臓及び腎臓に分布した。代謝物は尿及び糞中にⅡ、Ⅲ、Ⅳ及びⅤが検出された。

とうもろこし、らっかせい及び水稻を用いた植物体内運命試験が実施された。主要代謝物は、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ及びⅥであり、またⅡ及びⅢの抱合体も存在した。

水稻及びとうもろこしを用いて、メソトリオン及び代謝物Ⅱを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。いずれの試験区においてもメソトリオン及び代謝物Ⅱは定量限界未満であつた。

各種毒性試験結果から、メソトリオン投与による影響は主に眼及び肝臓に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかつた。発がん性試験において、雌ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫の軽度の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性とは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。発生毒性試験において、ラット及びウサギでは骨格変異及び骨化遅延、マウスでは骨化遅延の増加が認められたが、いずれの動物種でも奇形の増加は認められなかつたことから、メソトリオンに催奇形性はないと考えられた。

メソトリオンの毒性発現は、血漿中チロシン濃度上昇によると考えられ、ラット及びマウスで差があると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメソトリオン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 52 に示されている。

表 52 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間 亜急性毒性 試験①	雄：0.09 雌：0.1	雄：11 雌：13	雌雄：角膜炎等
	90 日間 亜急性毒性 試験②	雄：0.21 雌：0.71	雄：0.41 雌：14.5	雄：肝絶対及び比重量増加 雌：眼球混濁、角膜混濁等
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	雄：0.2 雌：0.23	雄：8.25 雌：9.29	雄：角膜混濁 雌：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	雄：— 雌：0.57	雄：0.48 雌：7.68	雌雄：体重増加抑制等 (2,500 ppm 投与群の雌で甲 状腺ろ胞腺腫増加)
	3 世代 繁殖試験	親動物 P 雄：0.3 P 雌：0.3 F <sub>1</sub> 雄：0.3 F <sub>1</sub> 雌：0.3  児動物 P 雄：0.3 P 雌：0.3 F <sub>1</sub> 雄：0.3 F <sub>1</sub> 雌：0.3	親動物 P 雄：1.1 P 雌：1.2 F <sub>1</sub> 雄：1.1 F <sub>1</sub> 雌：1.2  児動物 P 雄：1.1 P 雌：1.2 F <sub>1</sub> 雄：1.1 F <sub>1</sub> 雌：1.2	親動物 雄：腎絶対、補正及び比重量 増加等 雌：摂餌量減少 児動物：腎盂拡張等 (繁殖能に対する影響は認め られない)
	発生毒性 試験	母動物及び胎児：—	母動物及び胎児：100	母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延等
	マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：61.5 雌：80.1	雄：1,210 雌：1,540
1 年間 発がん性 試験		雄：56.2 雌：72.4	雄：1,110 雌：1,490	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
	18 カ月間 発がん性 試験	雄：49.7 雌：1.8	雄：898 雌：49.7	雄：体重増加抑制等 雌：胆嚢上皮の好酸性変化 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖毒性 試験	親動物及び児動物 P 雄：71.4 P 雌：84.4 F <sub>1</sub> 雄：71.3 F <sub>1</sub> 雌：80.5	親動物及び児動物 P 雄：312 P 雌：372 F <sub>1</sub> 雄：302 F <sub>1</sub> 雌：354	親動物：体重増加抑制等 児動物：低体重等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	母動物：600 胎児：150	母動物：— 胎児：600	母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：250 胎児：—	母動物：500 胎児：100	母動物：体重減少 胎児：骨化遅延
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	雌雄：100	雌雄：600	雌雄：RBC 増加、MCH 及び MCV 減少等
	1 年間 慢性毒性 試験	雌雄：100	雌雄：600	雌雄：MCH 及び MCV 減少等

—：無毒性量または最小毒性量が設定できなかった。

備考：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験①の 0.09 mg/kg 体重/日であった。また、ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験の無毒性量は 0.2 mg/kg 体重/日であった。一方、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験②では、雄の最小毒性量が①及び亜急性神経毒試験より低く、無毒性量は①及び亜急性神経毒性試験より高い値であるため、亜急性毒性試験における無毒性量として、①及び亜急性神経毒性試験より正確であり、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験における無毒性量は、②の試験における値 (0.21 mg/kg 体重/日) を用いることが妥当であると考えられた。

また、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄の無毒性量が設定できなかったが、最小毒性量の雄において認められた毒性所見は軽度な変化であり、無毒性量は最小毒性量に近い値であると考えられた。

一方、ラットを用いた 3 世代繁殖試験における無毒性量は 0.3 mg/kg 体重/日であり、90 日間亜急性毒性試験における最小毒性量 (0.41 mg/kg 体重/日) 及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における雄の最小毒性量 (0.48 mg/kg 体重/日) を下回っていた。し



<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
II	MNBA	2-メタンスルホニル-4-ニトロ安息香酸
III	AMBA	2-アミノ-4-メタンスルホニル安息香酸
IV	4-OH メソトリオン	4-ヒドロキシ-2-(4-メタンスルホニル-2-ニトロベンゾイル)シクロヘキサン-1,3-ジオン
V	5-OH メソトリオン	5-ヒドロキシ-2-(4-メタンスルホニル-2-ニトロベンゾイル)シクロヘキサン-1,3-ジオン
VI	MBA	4-メタンスルホニル安息香酸
VII	4-グルコオキシ メソトリオン	4-グルコシルオキシ-2-(4-メタンスルホニル-2-ニトロベンゾイル)シクロヘキサン-1,3-ジオン

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
4-HPAA	4-ヒドロキシフェニル酢酸
4-HPPA	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸
4-HPPDase	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) )
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) )
AUC	薬物濃度曲線下面積
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高血中薬物濃度
CK	クレアチンキナーゼ
Cre	クレアチニン
DMSO	ジメチルスルホキシド
Eos	好酸球数
FOB	機能観察総合評価
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
NTBC	2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1,3-シクロヘキサジオン
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期



TAR	総投与（処理）放射能
TAT	チロシンアミノトランスフェラーゼ
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								
					メソトリオン				代謝物Ⅱ				
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
水稻 (玄米) 2004年	100G	1	1	91	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
				89	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
				水稻 (稲わら) 2004年	91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
					89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				水稻 (青刈り) 2004年	63	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
					77	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
とうもろこし (生食用子実) 2004年	182WP (土壌処理)	1	1	83	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
				86	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
	182WP (茎葉散布)	1	1	55	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
				71	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
とうもろこし (乾燥子実) 2004年	182WP (土壌処理)	1	1	112	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
				125	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
	182WP (茎葉散布)	1	1	84	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
				110	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
とうもろこし (青刈り) 2004年	182WP (土壌処理)	1	1	77	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
				90	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
				104	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
				87	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
	182WP (茎葉散布)	1	1	1	101	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
					115	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
					51	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
					64	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
					78	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
					72	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
86	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003					
100	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003					

注) G：粒剤 WP：水和剤

・すべ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。

・代謝物Ⅱの残留値はメソトリオンに換算して記載した。換算係数は、メソトリオン/代謝物Ⅱ=1.38

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 食品健康影響評価について  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-k-mesotrione-190410.pdf>)
- 3 農薬抄録メソトリオン（除草剤）：シンジェンタ ジャパン株式会社、2008 年改訂、一部公表予定
- 4 ラットにおける血中濃度及び経時的組織内分布代謝試験（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory, シンジェンタ社（英国）、2005 年、未公表
- 5 ラットにおける単回投与による代謝試験（低用量）（<sup>14</sup>C-フェニル環標識、排泄及び組織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社（英国）、1996 年、未公表
- 6 ラットにおける単回経口投与後の排泄および分布（低用量）（<sup>14</sup>C-フェニル環標識、排泄及び組織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory, シンジェンタ社（英国）、2005 年、未公表
- 7 ラットにおける単回経口投与による代謝試験（高用量）（<sup>14</sup>C-フェニル環標識、排泄及び組織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社（英国）、1996 年、未公表
- 8 ラットにおける単回静脈内投与による代謝試験（<sup>14</sup>C-フェニル環標識、排泄及び組織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社（英国）、1996 年、未公表
- 9 ラットにおける反復経口投与による代謝試験（<sup>14</sup>C-フェニル環標識、排泄及び組織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社（英国）、1996 年、未公表
- 10 ラットにおける単回経口投与による代謝試験（<sup>14</sup>C-シクロヘキサンジオン環標識および <sup>14</sup>C-フェニル環標識、代謝物の同定）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社（英国）、1996 年、未公表
- 11 マウスにおける単回経口投与後の排泄、血中濃度および組織内分布（<sup>14</sup>C-フェニル環標識）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory, シンジェンタ社（英国）、2005 年、未公表
- 12 マウスにおける単回経口投与による代謝試験（<sup>14</sup>C-フェニル環標識、代謝物の同定）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社（英国）、1997 年、未公表
- 13 とうもろこしにおける代謝試験（<sup>14</sup>C-フェニル環標識）（GLP 対応）：Western Research Center, ゼネカ社（米国）、1997 年、未公表
- 14 とうもろこしにおける出芽前後 2 回散布による代謝試験（<sup>14</sup>C-フェニル環標識）（GLP 対応）：Western Research Center, ゼネカ社（米国）、1999 年、未公表
- 15 とうもろこしにおける代謝試験（<sup>14</sup>C-シクロヘキサンジオン環標識）（GLP 対応）：Western Research Center, ゼネカ社（米国）、1997 年、未公表
- 16 らっかせいにおける代謝試験（<sup>14</sup>C-フェニル環標識）（GLP 対応）：シンジェンタ クロツ

- プ プロテクション社 (米国)、2003年、未公表
- 17 らっかせいにおける代謝試験 ( $^{14}\text{C}$ -シクロヘキサンジオン環標識) (GLP 対応) : シンジェンタ クロップ プロテクション社 (米国)、2003年、未公表
  - 18 水稻における代謝試験 ( $^{14}\text{C}$ -フェニル環標識) (GLP 対応) : Jealott's Hill International Research Centre, シンジェンタ社 (英国)、2005年、未公表
  - 19 自然水・底質土壌系における運命試験 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Centre, ゼネカ社 (英国)、1999年、未公表
  - 20  $^{14}\text{C}$ -フェニル環標識メソトリオンの好氣的土壌中運命試験 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1996年、未公表
  - 21 好気性条件下での土壌分解経路および分解速度 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1997年、未公表
  - 22  $^{14}\text{C}$ -シクロヘキサンジオン環標識メソトリオンの好氣的土壌中運命試験 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1997年、未公表
  - 23 代謝物 AMBA の好氣的条件下における土壌中での分解速度 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1997年、未公表
  - 24  $^{14}\text{C}$ -フェニル環標識メソトリオンの嫌氣的土壌中運命試験 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1996年、未公表
  - 25  $^{14}\text{C}$ -シクロヘキサンジオン環標識メソトリオンの嫌氣的土壌中運命試験 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1996年、未公表
  - 26  $^{14}\text{C}$ -フェニル環および  $^{14}\text{C}$ -シクロヘキサンジオン環標識メソトリオンの土壌表面光分解 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1999年、未公表
  - 27  $^{14}\text{C}$ -フェニル環標識メソトリオンの火山灰土壌を用いた土壌吸脱着試験 (GLP 対応) : Jealott's Hill International Research Centre, シンジェンタ社 (英国)、2005年、未公表
  - 28  $^{14}\text{C}$ -フェニル環標識メソトリオンの土壌吸脱着試験 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Station, ゼネカ社 (英国)、1997年、未公表
  - 29 MNBA の土壌吸着性 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Station, ゼネカ社 (英国)、1999年、未公表
  - 30 AMBA の土壌吸着性 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Station, ゼネカ社 (英国)、1999年、未公表
  - 31 pH 4, 5, 7 および 9、温度 25 および 50°C における加水分解運命試験 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Station, ゼネカ社 (英国)、1995年、未公表
  - 32 緩衝液における水中光分解運命試験 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1995年、未公表
  - 33  $^{14}\text{C}$ -フェニル環標識メソトリオンの滅菌自然水中光分解 (GLP 対応) : Jealott's Hill International Research Centre, シンジェンタ社 (英国)、2005年、未公表
  - 34 メソトリオンの土壌残留試験成績 : シンジェンタジャパン株式会社、2003、2004年、未公表
  - 35 メソトリオンの作物残留試験成績 : (財) 残留農薬研究所、2004年、未公表

- 36 メソトリオンの作物残留試験成績：シンジェンタジャパン株式会社、2004年、未公表
- 37 生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、2005年、未公表
- 38 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1994年、未公表
- 39 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1994年、未公表
- 40 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1995年、未公表
- 41 代謝物 MNBA のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1996年、未公表
- 42 代謝物 AMBA のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1996年、未公表
- 43 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 44 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1994年、未公表
- 45 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1994年、未公表
- 46 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1994年、未公表
- 47 ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1995年、未公表
- 48 ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 49 マウスを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 50 ビーグル犬を用いた90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 51 ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 52 ビーグル犬を用いた1年間反復経口投与試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 53 ラットを用いた混餌投与による2年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 54 マウスを用いた混餌投与による1年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 55 マウスを用いた混餌投与による80週間発がん試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表

- 56 ラットを用いた混餌投与による多世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997年、未公表
- 57 マウスを用いた混餌投与による2世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997年、未公表
- 58 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1999年、未公表
- 59 マウスを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1999年、未公表
- 60 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1999年、未公表
- 61 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1993年、未公表
- 62 マウスリンホーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1994年、未公表
- 63 ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1994年、未公表
- 64 マウスの骨髄細胞を用いた小核試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1994年、未公表
- 65 ラットの肝を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国) 、2002年、未公表
- 66 代謝物 MNBA の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1996年、未公表
- 67 代謝物 AMBA の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1996年、未公表
- 68 ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与および9週間回復試験 肝・腎重量回復性の検討 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997年、未公表
- 69 眼病変以外のエンドポイントの検討のための雄ラットを用いた90日間反復経口投与試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1995年、未公表
- 70 雄ラットを用いた90日間反復経口投与用量反応試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997年、未公表
- 71 雌ラットを用いた90日間反復経口投与用量反応試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997年、未公表
- 72 マウスを用いた90日間反復経口投与用量反応試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997年、未公表
- 73 雄ラットを用いた眼毒性病変の発現および回復性の検討 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997年、未公表
- 74 チロシン添加の低蛋白飼料を投与した雄ラットに対する眼毒性病変の形態及び病理組織学的検討 (21日間) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1995年、未公表

- 75 ラットを用いた混餌投与による1世代繁殖毒性試験 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997年、未公表
- 76 ウサギの流産及び催奇形性へのチロシンの影響に関する確認試験 (一部 GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、2000年、未公表
- 77 代謝物 MNBA の4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (HPPD) 活性に対する影響 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1998年、未公表
- 78 ヒト男性志願者に対するメソトリオン単回経口投与後の尿中曝露マーカーの検討及び血漿中チロシン濃度の測定 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1998年、未公表
- 79 ヒトを用いた NTBC の単回投与薬物動態試験 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1998年、未公表
- 80 Scriver et al. eds "The metabolic & molecular basis of inherited disease " 8<sup>th</sup> ed. Vol. II, McGrawHill, 2001
- 81 第186回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai186/index.html>)
- 82 第14回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1\\_dai14/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai14/index.html))
- 83 メソトリオンの食品健康影響評価資料の追加提出について : シンジェンタジャパン株式会社、2008年、未公表
- 84 第24回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai24/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai24/index.html))
- 85 第45回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai45/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai45/index.html))

## メソトリオン (案)

1. 品目名：メソトリオン (Mesotrione)

2. 用途：除草剤

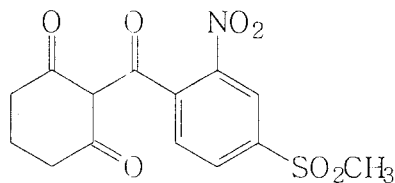
トリケトン系除草剤。感受性植物（一年生雑草全般）のカロチノイド生合成系に関する酵素（4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ）を阻害することにより、白化症状を発現させて、枯死に至らしめるものと考えられている。

3. 化学名：

2-(4-mesyl-2-nitrobenzoyl)cyclohexane-1,3-dione (IUPAC)

2-[4-(methylsulfonyl)-2-nitrobenzoyl]-1,3-cyclohexanedione (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式	$C_{14}H_{13}NO_7S$
分子量	339.31
水溶解度	0.16 g/L (20°C、蒸留水)
分配係数	$\log_{10}P_{ow}=0.11$ (20°C、蒸留水)、

(メーカー提出資料より)



5. 適用雑草の範囲及び使用方法

今般、農薬取締法に基づき、水稻及びとうもろこしについて登録申請がなされるとともに、あわせて、ポジティブリスト制度導入時の暫定基準の見直しを行った。

本薬の適用雑草の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

① 9.1%メソトリオン水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	メトリオンを含む農薬の総使用回数
				葉量	希釈水量			
とうもろこし 飼料用とうもろこし	一年生広葉雑草	は種後出芽前 (雑草発生前)	砂壤土 ～ 埴土	150 ～ 200 mL/10a	100 L/10a	1回	全面 土壌 処理	1回
	一年生雑草	とうもろこし2-4 葉期 (雑草3葉期まで)		100 ～ 150 mL/10a			茎葉 処理	

② 1.5%ピリフタリド、4.5%プレチラクロール、0.75%ベンスルフロンメチル、0.50%メソトリオン粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ	移植後5～25日 (ノビエ3葉期まで)	壤土 ～埴土	1kg/10a	1回	湛水散布

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法
	ミズガヤツリ (北海道を除く)  ヘラオモダカ  ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類 による表層はく離	移植後 5~20 日 (ノビエ 3 葉期まで)				

ピリフタリドを含む農薬の総使用回数：1回

プレチラクロールを含む農薬の総使用回数：2回以内

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

メソトリオンを含む農薬の総使用回数：1回

③ 1.2%ピリフタリド、4.6%プレチラクロール、0.51%ベンスルフロンメチル、0.90%メソトリオン粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ  ヒルムシロ  セリ (北陸を除く)  アオミドロ・藻類による 表層はく離	移植後 3 日～ ノビエ 2.5 葉期 ただし、移植後 30 日まで	壤土 ～埴土	1kg/10a	1回	湛水 散布

ピリフタリドを含む農薬の総使用回数：2回以内

プレチラクロールを含む農薬の総使用回数：2回以内

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

メソトリオンを含む農薬の総使用回数：1回

④ 4.2%プレチラクロール、0.60%メソトリオン粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) ヒルムシロ (北陸)	移植直後～ ノビエ1葉期 ただし、 移植後30日まで	壤土～埴土	1kg/10a	1回	湛水 散布
			砂壤土 ～埴土			

プレチラクロールを含む農薬の総使用回数：2回以内

メソトリオンを含む農薬の総使用回数：1回

(2) 海外での使用方法

米国での使用方法/4 lbs メソトリオン/gallon 水和剤 (フロアブル)

作物名	1回当たりの使用量 (lb ai/A)	年間総使用量 (lb ai/A)	使用方法	使用時期	使用回数
オートムギ	0.188	0.188	土壌散布	発芽前まで	1回
	0.094	0.094	散布	発芽後 収穫50日前まで	
ソルガム	—	0.2	土壌散布/散布	収穫30日前まで	—
さとうきび	0.24	0.24	土壌散布	発芽前 発芽後処理も行う場合、 収穫114日前まで	2回以内
	0.094	0.094	散布	発芽後 収穫100日前まで	
アスパラガス	0.24	0.24	土壌散布	幼芽発生前まで (春期)	2回以内
オクラ	0.188	0.188	土壌散布	収穫28日前まで	1回
	0.094	0.094	散布		
ベリー類	—	0.188	散布	開花前まで	—
クランベリー	0.25	0.5	散布	収穫45日前まで	2回以内

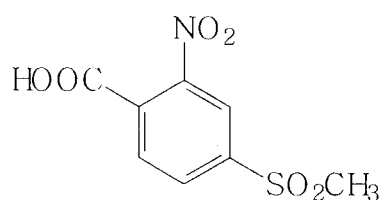
作物名	1回当たりの使用量 (lb ai/A)	年間総使用量 (lb ai/A)	使用方法	使用時期	使用回数
亜麻	0.188	0.188	土壌散布	—	1回
ルバーブ	0.188	0.188	土壌散布	収穫21日前まで	1回

## 6. 作物残留試験

### (1) 分析の概要

#### ① 分析対象の化合物

- ・ メソトリオン
- ・ 4-メタンスルホニル-2-ニトロ安息香酸 (代謝物 MNBA (参考))



【代謝物 MNBA】

#### ② 分析法の概要

粉碎した試料をアセトニトリル・水混液で振とう抽出し、抽出液をグラファイトカーボンミニカラムおよびポリマー系ミニカラム等で精製後、高速液体クロマトグラフ/質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

なお、代謝物 MNBA の分析値はメソトリオンに換算した値で示す。

定量限界 メソトリオン : 0.002~0.01 ppm

代謝物 MNBA : 0.003~0.02 ppm

### (2) 作物残留試験結果

#### ① 稲

水稻(玄米)を用いた作物残留試験(2例)において、0.25%粒剤を1回散布(4kg/10a、移植後12~21日)したところ、散布後89、91日の最大残留量<sup>注1)</sup>は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

メソトリオン : <0.002、<0.002 ppm

(参考) 代謝物 MNBA : <0.003、<0.003 ppm

#### ② とうもろこし

未成熟とうもろこし(生食用子実)を用いた作物残留試験(2例)において、9.1%水和剤を1回散布(200mL/10a、4葉期)したところ、散布後55、71日の最大残留

量<sup>注1)</sup>は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。<sup>注2)</sup>

メソトリオン：<0.002、<0.002 ppm

(参考) 代謝物 MNBA：<0.003、<0.003 ppm

未成熟とうもろこし(生食用子実)を用いた作物残留試験(2例)において、9.1%水和剤を1回土壌処理(200mL/10a、播種翌日)したところ、処理後83、86日の最大残留量<sup>注1)</sup>は以下のとおりであった。

メソトリオン：<0.002、<0.002 ppm

(参考) 代謝物 MNBA：<0.003、<0.003 ppm

成熟とうもろこし(乾燥子実)を用いた作物残留試験(2例)において、9.1%水和剤を1回散布(200mL/10a、4葉期)したところ、散布後84、110日の最大残留量<sup>注1)</sup>は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。<sup>注2)</sup>

メソトリオン：<0.002、<0.002 ppm

(参考) 代謝物 MNBA：<0.003、<0.003 ppm

成熟とうもろこし(乾燥子実)を用いた作物残留試験(2例)において、9.1%水和剤を1回土壌処理(200mL/10a、播種翌日)したところ、処理後112、125日の最大残留量<sup>注1)</sup>は以下のとおりであった。

メソトリオン：<0.002、<0.002 ppm

(参考) 代謝物 MNBA：<0.003、<0.003 ppm

なお、これらの試験結果の概要については、別紙1-1、海外で実施された作物残留試験成績の結果の概要については、別紙1-2を参照。

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

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

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

## 7. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成19年4月9日付け厚生労働省発食安第0409002号により食品安全委員会あて意見を求めたメソトリオ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。

### ADI

無毒性量：0.3 mg/kg 体重/day

（動物種）ラット

（投与方法）混餌投与

（試験の種類）繁殖試験

（期間）3世代

安全係数：100

ADI：0.003 mg/kg 体重/day

## 8. 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、国際基準は設定されていない。

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ところ、米国においてとうもろこし、アスパラガス、ベリー類等に、カナダにおいてクランベリー等に、ニュージーランドにおいてとうもろこしに基準が設定されている。

## 9. 基準値案

### （1）残留の規制対象

- ・メソトリオン本体のみ

作物残留試験において、メソトリオン及び代謝物MNBAを対象として分析が行われているが、いずれも定量限界未満とされており、代謝物MNBAは動物体内でも生じる代謝物であるが、毒性試験で生体への特段の影響は認められず、また、作物残留試験では検出されないことから、規制の対象をメソトリオン本体とし、農産物について基準を設定することとした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてメソトリオン（親化合物のみ）と設定されている。

### （2）基準値案

別添2のとおりである。

### (3) 暴露評価

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

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

	TMDI / ADI (%) <sup>注)</sup>
国民平均	1.3
幼小児 (1~6歳)	2.4
妊婦	0.9
高齢者 (65歳以上)	1.3

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

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

## メソトリオン 国内作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【メソトリオン/代謝物MNBA】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	0.25%粒剤	湛水散布 4kg/10a	1回	91日 ----- 89日	圃場A:<0.002 (#)/<0.003 (1回、91日) 圃場B:<0.002 (#)/<0.003 (1回、89日)
未成熟とうもろこし (生食用子実)	2	9.1%水和剤	茎葉散布 200mL/10a	1回	55日 ----- 71日	圃場A:<0.002 (#)/<0.003 (1回、55日) 圃場B:<0.002 (#)/<0.003 (1回、71日)
未成熟とうもろこし (生食用子実)	2	9.1%水和剤	土壌処理 200mL/10a	1回	83日 ----- 86日	圃場A:<0.002/<0.003 (1回、82日) 圃場B:<0.002/<0.003 (1回、86日)
成熟とうもろこし (乾燥子実)	2	9.1%水和剤	茎葉散布 200mL/10a	1回	84日 ----- 110日	圃場A:<0.002 (#)/<0.003 (1回、84日) 圃場B:<0.002 (#)/<0.003 (1回、110日)
成熟とうもろこし (乾燥子実)	2	9.1%水和剤	土壌処理 200mL/10a	1回	112日 ----- 125日	圃場A:<0.002/<0.003 (1回、112日) 圃場B:<0.002/<0.003 (1回、125日)

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。



メソトリオン 海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			回数	経過日数	最大残留量 (ppm) 【メソトリオン】
		剤型	使用量・使用方法				
オートムギ (種子)	16	4 lbs ai/gallon 水和剤 (フロアブル)	0.188 lbs ai/A 土壌散布	1回	90日	圃場A:<0.01	
					246日	圃場B:<0.01	
					90日	圃場C:<0.01	
					84日	圃場D:<0.01	
					91日	圃場E:<0.01	
					80日	圃場F:<0.01	
					87日	圃場G:<0.01	
					96日	圃場H:<0.01	
					83日	圃場I:<0.01	
					88日	圃場J:<0.01	
					81日	圃場K:<0.01	
					180日	圃場L:<0.01	
					92日	圃場M:<0.01	
					81日	圃場N:<0.01	
	90日	圃場O:<0.01					
	83日	圃場P:<0.01					
	オートムギ (種子)	16	4 lbs ai/gallon 水和剤 (フロアブル)	0.094 lbs ai/A 散布	1回	49日	圃場A:<0.01 (#)
						51日	圃場B:<0.01
						50日	圃場C:<0.01
						54日	圃場D:<0.01
49日						圃場E:<0.01 (#)	
52日						圃場F:<0.01	
49日						圃場G:<0.01 (#)	
49日						圃場H:<0.01 (#)	
50日						圃場I:<0.01	
50日						圃場J:<0.01	
52日						圃場K:<0.01	
54日						圃場L:<0.01	
49日						圃場M:<0.01 (#)	
51日						圃場N:<0.01	
49日						圃場O:<0.01 (#)	
50日						圃場P:<0.01	
ソルガム (種子)	12	4 lbs ai/gallon 水和剤 (フロアブル)	0.2 lbs ai/A 土壌散布	1回	113日	圃場A:<0.01	
					120日	圃場B:<0.01	
					134日	圃場C:<0.01	
					134日	圃場D:<0.01	
					127日	圃場E:<0.01	
					128日	圃場F:<0.01	
					108日	圃場G:<0.01	
					128日	圃場H:<0.01	
					132日	圃場I:<0.01	
					128日	圃場J:<0.01	
	145日	圃場K:<0.01					
	103日	圃場L:<0.01					
	ソルガム (種子)	12	4 lbs ai/gallon 水和剤 (フロアブル)	0.2 lbs ai/A 散布	1回	86日	圃場A:<0.01
						87日	圃場B:<0.01
						111日	圃場C:<0.01
						101日	圃場D:<0.01
						98日	圃場E:<0.01
						101日	圃場F:<0.01
						69日	圃場G:<0.01
						90日	圃場H:<0.01
99日						圃場I:<0.01	
103日						圃場J:<0.01	
85日	圃場K:<0.01						
78日	圃場L:<0.01						

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 【メソトリオン】		
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数	
さとうきび (茎)	8	4 lbs ai/gallon 水和剤 (フロアブル)	0.24 lbs ai/A 土壌散布 + 0.094 lbs ai/A 散布	2回	118日	圃場A:<0.01	
					118日	圃場B:<0.01	
					118日	圃場C:<0.01	
					114日	圃場D:<0.01	
					113日	圃場E:<0.01	
					114日	圃場F:<0.01	
					114日	圃場G:<0.01	
					114日	圃場H:<0.01	
	8		0.24 lbs ai/A 土壌散布 + 0.094 lbs ai/A 散布	2回	104日	圃場A:<0.01	
					104日	圃場B:<0.01	
					104日	圃場C:<0.01	
					100日	圃場D:<0.01	
					99日	圃場E:<0.01 (#)	
					100日	圃場F:<0.01	
					100日	圃場G:<0.01	
					100日	圃場H:<0.01	
	8		0.094 lbs ai/A 散布 + 0.094 lbs ai/A 散布	2回	104日	圃場A:<0.01	
					104日	圃場B:<0.01	
					104日	圃場C:<0.01	
					100日	圃場D:<0.01	
					99日	圃場E:<0.01 (#)	
					100日	圃場F:<0.01	
					100日	圃場G:<0.01	
					100日	圃場H:<0.01	
アスパラガス (芽)	8	4 lbs ai/gallon 水和剤 (フロアブル)	0.24 lbs ai/A 土壌散布	1回	9日	圃場A:<0.01	
					13日	圃場B:<0.01	
					16日	圃場C:<0.01	
					26日	圃場D:<0.01	
					8日	圃場E:<0.01	
					12日	圃場F:<0.01	
					8日	圃場G:<0.01	
					10日	圃場H:<0.01	
オクラ (可食部)	3	4 lbs ai/gallon 水和剤 (フロアブル)	0.2 lbs ai/A (#) 土壌散布	1回	73日	圃場A:<0.01 (#)	
					28日	圃場B:<0.01 (#)	
					83日	圃場C:<0.01 (#)	
	5		0.094 lbs ai/A 散布	1回	45日	圃場A:<0.01	
					45日	圃場B:<0.01	
					45日	圃場C:<0.01	
					45日	圃場D:<0.01	
					45日	圃場E:<0.01	
	4		0.094 lbs ai/A 散布	1回	28日	圃場A:<0.01	
					28日	圃場B:<0.01	
					28日	圃場C:<0.01	
					28日	圃場D:<0.01	
ラズベリー (果実)	3	4 lbs ai/gallon 水和剤 (フロアブル)	85 g ai/A 散布 (≒0.17 lbstに相当)	1回	74日	圃場A:<0.01	
ブラックベリー (果実)	1				1回	52日	圃場B:<0.01
						83日	圃場C:<0.01
ブルーベリー (果実)	6		1回	62日	圃場A:<0.01		
				77日	圃場A:<0.01		
				39日	圃場B:<0.01		
				34日	圃場C:<0.01		
				72日	圃場D:<0.01		
クランベリー (果実)	5		480 g/L 水和剤 (フロアブル)	0.3 lbs ai/ha 散布 + 0.2 lbs ai/ha 散布	2回	64日	圃場E:<0.01
						88日	圃場F:<0.01
						44日	圃場A:<0.01 (#)
						43日	圃場B:<0.01 (#)
		43日				圃場C:<0.01 (#)	
43日	圃場D:<0.01 (#)						
48日	圃場E:<0.01 (#)						

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 【メソトリオン】	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
亜麻 (種子)	5	4 lbs ai/gallon 水和剤 (フロアブル)	85 g ai/A 土壌散布 (≒0.17 lbsに相当)	1回	144日	圃場A:<0.01
					170日	圃場B:<0.01
					136日	圃場C:<0.01
					89日	圃場D:<0.01
					133日	圃場E:<0.01
	5		42.5 g ai/A 散布	1回	103日	圃場A:<0.01
					130日	圃場B:<0.01
					89日	圃場C:<0.01
					46日	圃場D:<0.01
					95日	圃場E:<0.01
ルバーブ (葉柄)	4	4 lbs ai/gallon 水和剤 (フロアブル)	0.3 lbs ai/A (#) 土壌散布	1回	28日	圃場A:<0.01 (#)
					42日	圃場B:<0.01 (#)
					42日	圃場C:<0.01 (#)
					42日	圃場D:<0.01 (#)

(#) 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。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米	0.01		申			<0.002 (#), <0.002(#)
とうもろこし	0.01	0.01	申		0.01:米国 Corn grain カナダ Field corn NZ Maize	<0.002, <0.002
その他の穀類	0.01				0.01:米国 Oat, Sorghum, Millet grain	【米国】<0.01 (n=12~16(#))
さとうきび	0.01				0.01:米国 Sugar cane	【米国】<0.01 (n=8(#))
アスパラガス	0.01				0.01:米国 Asparagus	【米国】<0.01 (n=8)
オクラ	0.01				0.01:米国 Okura	【米国】<0.01 (n=3(#)~5)
ラズベリー	0.01				0.01:米国 Berry group	【米国】<0.01 (n=3)
ブラックベリー	0.01				0.01:米国 Berry group	【米国】<0.01 (n=1)
ブルーベリー	0.01				0.01:米国 Berry group	【米国】<0.01 (n=6)
クランベリー	0.01	0.01			0.02 <sup>注)</sup> :米国 Cranberry <small>注) 2010年12月までの期限付きの基準 0.01ppm (Berry and Small Fruit Crop group 13-07)</small>	【米国】<0.01(#)(n=5)
その他のベリー類果実	0.01				カナダ 0.01 ppm	【米国】Berry groupを参照
その他のオイルシード	0.01				0.01:米国 Flax seed	【米国】<0.01 (n=5)
その他のハーブ	0.01				0.01:米国 Rhubarb	【米国】<0.01(#)(n=4)
牛の筋肉		0.01	-		0.01:カナダ Meat and Meat byproducts of cattle, goats, hogs, horses, sheep	注) カナダの規制対象は親化合物
豚の筋肉		0.01	-			
その他の陸生哺乳類に属する動物の筋肉		0.01	-			
牛の脂肪		0.01	-			
豚の脂肪		0.01	-			
その他の陸生哺乳類に属する動物の脂肪		0.01	-			
牛の肝臓		0.01	-			
豚の肝臓		0.01	-			
その他の陸生哺乳類に属する動物の肝臓		0.01	-			
牛の腎臓		0.01	-			
豚の腎臓		0.01	-			
その他の陸生哺乳類に属する動物の腎臓		0.01	-			
牛の食用部分		0.01	-			
豚の食用部分		0.01	-			
その他の陸生哺乳類に属する動物の食用部分		0.01	-			
乳		0.01	-		0.01:カナダ Milk	
鶏の筋肉		0.01	-		0.01:カナダ Meat and Meat byproducts of poultry	
その他の家禽の筋肉		0.01	-			
鶏の脂肪		0.01	-			
その他の家禽の脂肪		0.01	-			
鶏の肝臓		0.01	-			
その他の家禽の肝臓		0.01	-			
鶏の腎臓		0.01	-			
その他の家禽の腎臓		0.01	-			
鶏の食用部分		0.01	-			
その他の家禽の食用部分		0.01	-			
鶏の卵		0.01	-		0.01:カナダ Eggs	
その他の家禽の卵		0.01	-			

平成17年11月29日 厚生労働省告示 第499号において設定された基準値(暫定基準)については、網をかねて示した。

(#)これらの作物残留試験の一部は、申請の範囲内で試験が行われていない。

米国 Berry groupの代表農産物は、ブラックベリー又はラズベリー及びブルーベリー。

注) EUでは、農作物について、メトリオンと代謝物MNBAの和として、分析上の限界値(Lower Limit of Analytical Determination 0.05~0.1 ppm)が基準値として設定されている。畜産物については、基準値は設定されていない。

カナダ、NZでは、基準が設定されている上記以外の農産物について、0.1 ppmをDefault MRLとして設定している。

(別紙3)

メソトリオン 推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米	0.01	1.851	0.977	1.397	1.888
とうもろこし	0.01	0.025	0.043	0.027	0.008
その他の穀類	0.01	0.003	0.002	0.005	0.003
さとうきび	0.01	0.134	0.113	0.103	0.121
アスパラガス	0.01	0.009	0.003	0.004	0.007
オクラ	0.01	0.003	0.002	0.002	0.003
ラズベリー	0.01	0.001	0.001	0.001	0.001
ブラックベリー	0.01	0.001	0.001	0.001	0.001
ブルーベリー	0.01	0.001	0.001	0.001	0.001
クランベリー	0.01	0.001	0.001	0.001	0.001
その他のベリー類果実	0.01	0.001	0.001	0.001	0.001
その他のオイルシード	0.01	0.001	0.001	0.001	0.001
その他のハーブ	0.01	0.001	0.001	0.001	0.001
計	-	2.0	1.1	1.5	2.0
ADI比 (%)	-	1.3	2.4	0.9	1.3

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

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

(参考)

### これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示(暫定基準)
- 平成19年 3月26日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係わる連絡及び基準設定依頼  
(新規:水稲及びとうもろこし)
- 平成19年 4月 9日 厚生労働大臣より残留農薬設定に係わる食品健康影響評価について要請  
(厚生労働省発食安第0409002)
- 平成19年 4月12日 食品安全委員会(要請事項説明)
- 平成19年 8月 1日 第14回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 平成20年10月17日 第24回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 平成20年11月18日 第45回農薬専門調査会幹事会
- 平成21年 2月12日 食品安全委員会(報告)
- 平成21年 2月12日 食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
- 平成21年 3月26日 食品安全委員会(報告)
- 平成21年 3月26日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価  
について通知
- 平成21年 7月22日 薬事・食品衛生審議会への諮問
- 平成21年 7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]

- 青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 生方 公子 北里大学北里生命科学研究科病原微生物分子疫学研究室教授
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
- 加藤 保博 財団法人残留農薬研究所理事
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
- 佐々木 久美子 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 志賀 正和 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
- 豊田 正武 実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
- 松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長
- 山添 康 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
- 吉池 信男 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
- 由田 克士 国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○:部会長)

答申(案)

メントリオン

食品名	残留基準値 ppm
米	0.01
とうもろこし	0.01
その他の穀類 (注1)	0.01
さとうきび	0.01
アスパラガス	0.01
オクラ	0.01
ラズベリー	0.01
ブラックベリー	0.01
ブルーベリー	0.01
クランベリー	0.01
その他のベリー類果実 (注2)	0.01
その他のオイルシード (注3)	0.01
その他のハーブ (注4)	0.01

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

(注2) 「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。

(注3) 「その他のオイルシード」とは、オイルシードのうち、ひまわりの種子、ごまの種子、ペニバン種子、綿実、なたね及びスパイス以外のものをいう。

(注4) 「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレンソング、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。

農薬評価書  
レピメクチン

2009年3月  
食品安全委員会



## 目 次

○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) 吸収	8
(2) 分布	10
(3) 代謝物同定・定量	17
(4) 排泄	21
2. 植物体内運命試験	24
(1) 茶	24
(2) みかん	25
(3) だいこん	26
(4) はつかだいこん（土壌から植物体への移行試験）	28
3. 土壌中運命試験	29
(1) 好氣的土壌中運命試験	29
(2) 土壌吸着試験	29
4. 水中運命試験	30
(1) 加水分解試験①（標識体）	30
(2) 加水分解試験②（非標識体）	30
(3) 水中光分解試験①（標識体）	31
(4) 水中光分解試験②（非標識体）	31
5. 土壌残留試験	31
6. 作物残留試験	32
7. 乳汁移行試験	32
8. 一般薬理試験	33

9. 急性毒性試験	34
(1) 急性毒性試験 (原体)	34
(2) 急性毒性試験 (代謝物及び原体混在物)	34
(3) 急性毒性試験 (L. A3 及び L. A4)	36
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	36
11. 亜急性毒性試験	36
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	36
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	37
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	38
(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	39
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	40
(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)	40
(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	41
(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)	42
(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)	43
13. 生殖発生毒性試験	44
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	44
(2) 発生毒性試験 (ラット)	45
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	45
14. 遺伝毒性試験	46
III. 食品健康影響評価	49
・別紙 1 : 代謝物/分解物及び原体混在物略称	52
・別紙 2 : 検査値等略称	56
・別紙 3 : 作物残留試験成績	57
・別紙 4 : 推定摂取量	59
・参照	60

### <審議の経緯>

- 2007年 2月 23日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び  
基準設定依頼（新規：かんきつ、いちご、なす等）
- 2007年 3月 5日 厚生労働省より残留基準設定に係る食品健康影響評価につ  
いて要請（厚生労働省発食安第0305003号）
- 2007年 3月 6日 関係書類の接受（参照1～48）
- 2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）（参照49）
- 2007年 5月 16日 第11回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照50）
- 2008年 6月 19日 追加資料受理（参照51）
- 2008年 8月 1日 第23回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照52）
- 2008年 11月 18日 第45回農薬専門調査会幹事会（参照53）
- 2009年 2月 12日 第273回食品安全委員会（報告）
- 2009年 2月 12日 より3月13日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 3月 25日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 3月 26日 第279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>

見上 彪（委員長）  
小泉直子（委員長代理）  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄\*  
本間清一

\*：2007年4月1日から

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2007年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋

大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

納屋聖人  
成瀬一郎  
布柴達男

吉田 緑  
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
林 真 (座長代理\*)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子  
三枝順三

佐々木有  
代田眞理子\*\*\*\*  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*  
西川秋佳\*\*  
布柴達男

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

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

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

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

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

\* : 2009年1月19日まで

## 要 約

16 員環マクロライド骨格を有する殺虫剤である「レピメクチン」[L.A3 (CAS No. 171249-10-8) 及び L.A4 (CAS No. 171249-05-1) の混合物] について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（茶、みかん、だいこん及びはつかだいこん）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（マウス及びラット）、亜急性毒性（ラット、イヌ及びマウス）、慢性毒性（イヌ及びラット）、発がん性（ラット及びマウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等であった。

試験結果から、レピメクチン投与による影響は主に血液、腎臓、肝臓及び切歯（マウス）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値はイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における 1.37 mg/kg 体重/日であったが、当該試験の最小毒性量が 5.52 mg/kg 体重/日であること、より長期のイヌの 1 年間慢性毒性試験で無毒性量が 2.51 mg/kg 体重/日であり、これは用量設定の違いによるものと考えられることから、イヌにおける無毒性量は 2.51 mg/kg 体重/日であると判断した。

したがって、より小さい値である、ラットの 2 年間発がん性試験における無毒性量 2.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）の根拠とすることが妥当であると考えられた。

食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間発がん性試験の 2.02 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 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

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：レピメクチン (L.A3 と L.A4 の混合物)

英名：lepimectin (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

##### L.A3

和名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-ジヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-2-オキソ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-12-イル(*Z*)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセタート

英名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-dihydroxy-5',6',11,13,22-pentamethyl-2-oxo-3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-tetrahydropyran-12-yl (*Z*)-2-methoxyimino-2-phenylacetate

##### L.A4

和名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-2-オキソ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-12-イル(*Z*)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセタート

英名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-ethyl-21,24-dihydroxy-5',11,13,22-tetramethyl-2-oxo-3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-tetrahydropyran-12-yl (*Z*)-2-methoxyimino-2-phenylacetate

#### CAS

##### L.A3 (No. 171249-10-8)

和名：(6*R*,13*R*,25*R*)-5-*O*-デメチル-28-デオキシ-6,28-エポキシ-13-[(*Z*)-[(メトキシイミノ)フェニルアセチル]オキシ]-25-メチルミルベマイシン B

英名：(6*R*,13*R*,25*R*)-5-*O*-demethyl-28-deoxy-6,28-epoxy-13-[(*Z*)-[(methoxyimino)phenylacetyl]oxy]-25-methylmilbemycin B

#### L.A4 (No. 171249-05-1)

和名：(6*R*,13*R*,25*R*)-5-*O*-デメチル-28-デオキシ-6,28-エポキシ-25-  
エチル-13-[(*Z*)-[(メトキシイミノ)フェニルアセチル]オキシ]  
ミルベマイシン B

英名：(6*R*,13*R*,25*R*)-5-*O*-demethyl-28-deoxy-6,28-epoxy-25-  
ethyl-13-[(*Z*)-[(methoxyimino)phenylacetyl]oxy]milbemycin B

#### 4. 分子式

L.A3 : C<sub>40</sub>H<sub>51</sub>O<sub>10</sub>

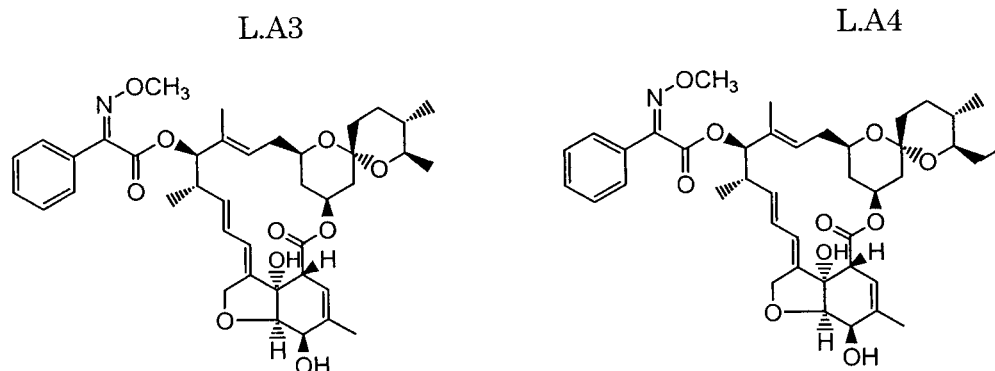
L.A4 : C<sub>41</sub>H<sub>53</sub>O<sub>10</sub>

#### 5. 分子量

L.A3 : 705.83

L.A4 : 719.86

#### 6. 構造式



存在比は L.A3 ≤ 20%、L.A4 ≥ 80%

#### 7. 開発の経緯

レピメクチンは、16員環マクロライド骨格を有する殺虫剤であり、三共株式会社(現三共アグロ株式会社)が農業害虫を対象として1991年に開始した、ミルベマイシン誘導体に関する研究の中で開発された。上記のとおり、L.A3 (≤20%) と L.A4 (≥80%) の混合物である(2成分の合計は原体中90%以上)。ミルベマイシン誘導体の研究はミルベメクチンを出発原料としているが、ミルベメクチンが昆虫等の神経系の塩素イオンチャンネルに作用すること及び本剤の中毒作用がミルベメクチンと類似することから、本剤も同じ作用機構を有すると推察された。

2006年5月に三共アグロ株式会社より農薬取締法に基づく農薬登録申請(新規:かんきつ、いちご、なす等)がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

レピメクチンはL.A3とL.A4の混合物であり、以下単に「レピメクチン」と表した場合はL.A3とL.A4の混合物を指す。

各種運命試験（II. 1～4）は、L.A3とL.A4のベンゼン環の炭素を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの（[ben-<sup>14</sup>C]L.A3及び[ben-<sup>14</sup>C]L.A4）及びL.A4のマクロライド部分（3、4、7、8、11、12、13、14、23、24、25、31位の炭素）を<sup>14</sup>Cで標識したもの（[mac-<sup>14</sup>C]L.A4）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レピメクチンに換算した。代謝物/分解物及び原体混在物略称、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

各種試験における試験区分は、表1に示されている。

表1 動物体内運命試験における各試験区分

試験区分	投与標識体	投与量 (mg/kg 体重)	投与回数/経路
[A]	[ben- <sup>14</sup> C]L.A4	1	単回経口
[B]	[ben- <sup>14</sup> C]L.A4	10	単回経口
[C]	[ben- <sup>14</sup> C]L.A3	0.5	単回経口
[D]	[ben- <sup>14</sup> C]L.A3	5	単回経口
[E]	[mac- <sup>14</sup> C]L.A4	1	単回経口
[F]	[mac- <sup>14</sup> C]L.A4	10	単回経口
[G]	[ben- <sup>14</sup> C]L.A4	1	14日間反復経口
[H]	[ben- <sup>14</sup> C]L.A3	0.5	14日間反復経口
[I]	[ben- <sup>14</sup> C]L.A4	1	胆管カニューレ/単回経口
[J]	[ben- <sup>14</sup> C]L.A4	10	胆管カニューレ/単回経口
[K]	[ben- <sup>14</sup> C]L.A3	0.5	胆管カニューレ/単回経口
[L]	[ben- <sup>14</sup> C]L.A3	5	胆管カニューレ/単回経口
[M]	[ben- <sup>14</sup> C]L.A4	1	単回静脈内

#### (1) 吸収

##### ①血中濃度推移（単回経口投与）

Fischer ラット（一群雌雄各6匹）を用い、試験区分[A]～[D]に準じて、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表2に示されている。

血液及び血漿中で放射能濃度の推移は同じ傾向を示し、標識位置、投与量、性別にかかわらず投与4時間後までに最高濃度（C<sub>max</sub>）に達した。消失半減期（T<sub>1/2</sub>）



は血液中と血漿中でほぼ同じ値を示した。(参照 2)

表 2 血中放射能濃度推移 (単回経口投与)

標識体		[ben- <sup>14</sup> C]L.A4							
投与量		1 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重			
性別		雄		雌		雄		雌	
試料		血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
濃 度 推 移 ( $\mu\text{g/g}$ )	投与 1 時間後	0.088	0.163	0.070	0.115	0.392	0.801	0.269	0.509
	投与 2 時間後	0.109	0.198	0.096	0.149	0.882	1.56	0.497	0.849
	投与 4 時間後	0.132	0.246	0.072	0.124	1.22	2.17	1.19	1.99
	投与 168 時間後	0.007	0.012	0.001	0.002	0.089	0.144	0.038	0.056
T <sub>max</sub> (時間)		4	4	2	2	4	4	4	4
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/g}$ )		0.132	0.246	0.096	0.149	1.22	2.17	1.19	1.99
T <sub>1/2</sub> (時間)		26.3	24.7	20.0	19.1	23.2	21.4	17.9	17.6
標識体		[ben- <sup>14</sup> C]L.A3							
投与量		0.5 mg/kg 体重				5 mg/kg 体重			
性別		雄		雌		雄		雌	
試料		血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
濃 度 推 移 ( $\mu\text{g/g}$ )	投与 1 時間後	0.026	0.048	0.029	0.048	0.229	0.398	0.275	0.453
	投与 2 時間後	0.042	0.072	0.052	0.093	0.672	1.18	0.660	1.13
	投与 4 時間後	0.069	0.123	0.055	0.095	0.863	1.41	0.767	1.37
	投与 168 時間後	0.008	0.011	0.005	0.005	0.118	0.206	0.072	0.100
T <sub>max</sub> (時間)		4	4	4	4	4	4	4	4
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/g}$ )		0.069	0.123	0.055	0.095	0.863	1.41	0.767	1.37
T <sub>1/2</sub> (時間)		24.1	23.3	22.3	21.1	31.2	31.0	27.7	25.9

注) 放射能濃度は、それぞれ L.A3 または L.A4 換算濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

## ②吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]より得られた投与 20~28 時間 (血漿中 T<sub>1/2</sub>) 後の体内残留率及び投与後 24 時間の尿及び胆汁排泄率の合計より、吸収率が算出された。L.A4 の吸収率は、雄で 33.2~39.3%、雌で 32.8~43.7%、L.A3 の吸収率は、雄で 51.6~53.1%、雌で 40.1~56.3%であった。

(2) 分布

①単回経口投与

Fischer ラット（一群雌雄各 3～5 匹）を用い、試験区分[A]～[F]に準じて、分布試験が実施された。

単回経口投与における主要組織中の残留放射能濃度は、表 3 に示されている。標識位置、投与量及び性別にかかわらず、 $T_{max}$  付近では副腎、肝臓及び消化管で放射能濃度が高かったが、速やかに減少した。投与 168 時間後には皮下脂肪及び腹腔内脂肪中の放射能濃度が高かった。（参照 2）

表 3 主要組織中の残留放射能濃度(単回経口投与)

投与量	標識体	性別	$T_{max}$ 付近 <sup>D)</sup>	投与 168 時間後
1 mg/kg 体重	[ben- <sup>14</sup> C] L.A4	雄	消化管内容物(0.143～17.6)、副腎(3.11)、肝臓(1.75)、小腸(1.50)、胃(1.47)、脳下垂体(1.24)、腹腔内脂肪(1.17)、腎臓(1.15)、盲腸(1.08)、心臓(1.06)、甲状腺(0.990)、脾臓(0.920)、肺(0.902)、大腸(0.883)、皮下脂肪(0.832)、筋肉(0.470)、骨(0.443)、胸腺(0.365)、血漿(0.264)	腹腔内脂肪(1.20)、皮下脂肪(1.19)、消化管内容物(0.020～0.212)、副腎(0.166)、小腸(0.068)、肝臓(0.064)、甲状腺(0.058)、盲腸(0.053)、腎臓(0.047)、大腸(0.042)、胃(0.035)、心臓(0.034)、肺(0.034)、脾臓(0.033)、胸腺(0.032)、骨(0.032)、筋肉(0.024)、精囊(0.023)、血漿(0.011)
		雌	消化管内容物(0.026～58.0)、胃(1.71)、肝臓(1.57)、小腸(1.52)、副腎(1.44)、心臓(0.529)、腎臓(0.526)、甲状腺(0.518)、脾臓(0.518)、肺(0.484)、脳下垂体(0.365)、腹腔内脂肪(0.251)、卵巣(0.195)、皮下脂肪(0.185)、盲腸(0.176)、血漿(0.152)	皮下脂肪(0.493)、腹腔内脂肪(0.488)、消化管内容物(0.007～0.152)、卵巣(0.079)、副腎(0.061)、小腸(0.054)、大腸(0.039)、子宮(0.039)、肝臓(0.023)、腎臓(0.019)、骨(0.017)、盲腸(0.016)、甲状腺(0.014)、脾臓(0.013)、心臓(0.012)、胃(0.011)、肺(0.010)、筋肉(0.009)、血漿(0.003)
	[mac- <sup>14</sup> C] L.A4	雄	/	皮下脂肪(1.44)、腹腔内脂肪(1.40)、消化管内容物(0.019～0.260)、副腎(0.185)、甲状腺(0.099)、肝臓(0.095)、精囊(0.087)、大腸(0.086)、腎臓(0.070)、小腸(0.065)、脳下垂体(0.062)、脾臓(0.055)、心臓(0.052)、肺(0.049)、胃(0.049)、盲腸(0.048)、胸腺(0.046)、骨(0.036)、筋肉(0.034)、血漿(0.016)

投与量	標識体	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>1)</sup>	投与 168 時間後
		雌		腹腔内脂肪(0.724)、皮下脂肪(0.697)、消化管内容物(0.003~0.147)、副腎(0.109)、卵巢(0.071)、小腸(0.062)、甲状腺(0.051)、大腸(0.042)、胃(0.040)、盲腸(0.039)、子宮(0.037)、腎臟(0.035)、肝臟(0.034)、骨(0.025)、脾臟(0.024)、心臟(0.021)、肺(0.020)、筋肉(0.017)、血漿(0.006)
0.5 mg/kg 体重	[ben- <sup>14</sup> C] L.A3	雄	消化管内容物(2.96~6.89)、小腸(1.45)、副腎(1.24)、肝臟(0.961)、甲状腺(0.860)、骨(0.852)、血漿(0.627)	腹腔内脂肪(0.823)、皮下脂肪(0.678)、消化管内容物(0.015~0.261)、副腎(0.131)、甲状腺(0.078)、肝臟(0.076)、脾臟(0.067)、腎臟(0.057)、盲腸(0.056)、大腸(0.053)、心臟(0.044)、小腸(0.042)、腦下垂体(0.042)、胃(0.040)、肺(0.038)、胸腺(0.030)、骨(0.028)、筋肉(0.027)、精囊(0.027)、血漿(0.013)
		雌	消化管内容物(0.530~5.57)、副腎(1.65)、骨(1.40)、甲状腺(1.02)、肝臟(0.991)、腹腔内脂肪(0.854)、小腸(0.786)、胃(0.747)、腎臟(0.672)、心臟(0.576)、皮下脂肪(0.542)、血漿(0.534)	腹腔内脂肪(0.407)、皮下脂肪(0.390)、消化管内容物(0.026~0.185)、副腎(0.070)、肝臟(0.041)、甲状腺(0.039)、卵巢(0.038)、腎臟(0.031)、盲腸(0.029)、小腸(0.029)、大腸(0.027)、心臟(0.024)、腦下垂体(0.023)、胃(0.023)、脾臟(0.022)、骨(0.019)、肺(0.019)、子宮(0.018)、胸腺(0.015)、筋肉(0.014)、血漿(0.006)
10 mg/kg 体重	[ben- <sup>14</sup> C] L.A4	雄	消化管内容物(15.6~162)、副腎(26.1)、肝臟(17.1)、盲腸(15.1)、甲状腺(9.53)、腎臟(9.16)、胃(9.05)、心臟(8.82)、小腸(8.45)、腹腔内脂肪(7.35)、脾臟(7.32)、肺(6.62)、腦下垂体(6.53)、皮下脂肪(6.47)、大腸(6.04)、骨(3.47)、筋肉(3.40)、胸腺(2.76)、血漿(2.37)	皮下脂肪(12.6)、腹腔内脂肪(12.3)、消化管内容物(0.247~2.11)、副腎(1.90)、甲状腺(0.827)、小腸(0.813)、肝臟(0.735)、腎臟(0.611)、盲腸(0.535)、大腸(0.495)、脾臟(0.489)、胃(0.467)、精囊(0.455)、胸腺(0.435)、骨(0.410)、心臟(0.399)、肺(0.360)、筋肉(0.255)、血漿(0.132)
		雌	消化管内容物(0.816~1910)、肝臟(13.9)、副腎(11.1)、小腸(10.4)、胃(9.25)、甲状腺(6.23)、心臟(4.44)、腎臟(4.29)、肺(4.24)、脾臟(3.97)、腦下垂体(3.95)、腹腔内脂肪(2.11)、卵巢(1.74)、皮下脂肪(1.59)、盲腸(1.36)、骨(1.28)、血漿(1.26)	腹腔内脂肪(8.05)、皮下脂肪(7.48)、消化管内容物(0.274~2.26)、副腎(0.934)、卵巢(0.934)、甲状腺(0.821)、子宮(0.473)、盲腸(0.424)、肝臟(0.351)、腎臟(0.290)、小腸(0.283)、大腸(0.266)、骨(0.225)、胃(0.210)、脾臟(0.203)、心臟(0.197)、胸腺(0.160)、肺(0.153)、筋肉(0.116)、血漿(0.063)

投与量	標識体	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>1)</sup>	投与 168 時間後
	[mac- <sup>14</sup> C] L.A4	雄	斜線	腹腔内脂肪(14.1)、皮下脂肪(13.9)、消化管内容物(0.144~2.91)、副腎(2.13)、甲状腺(1.25)、肝臓(1.00)、腎臓(0.770)、脳下垂体(0.761)、胃(0.731)、小腸(0.601)、大腸(0.561)、脾臓(0.560)、心臓(0.510)、盲腸(0.501)、精囊(0.497)、肺(0.481)、胸腺(0.397)、筋肉(0.396)、骨(0.362)、精巣(0.166)、血漿(0.142)
		雌	斜線	腹腔内脂肪(9.62)、皮下脂肪(9.56)、消化管内容物(0.368~2.16)、副腎(1.73)、卵巣(1.45)、盲腸(0.822)、甲状腺(0.736)、肝臓(0.545)、腎臓(0.491)、胃(0.471)、子宮(0.470)、小腸(0.399)、脾臓(0.374)、骨(0.372)、大腸(0.361)、心臓(0.309)、胸腺(0.307)、肺(0.288)、筋肉(0.214)、脳下垂体(0.133)、血漿(0.094)
5 mg/kg 体重	[ben- <sup>14</sup> C] L.A3	雄	消化管内容物(0.701~50.2)、副腎(17.7)、甲状腺(11.8)、肝臓(11.7)、腹腔内脂肪(7.66)、腎臓(7.44)、心臓(6.80)、皮下脂肪(6.56)、小腸(5.47)、肺(5.43)、脾臓(5.20)、胃(5.19)、脳下垂体(5.19)、盲腸(4.56)、大腸(3.96)、筋肉(3.04)、骨(2.88)、胸腺(2.62)、精囊(2.23)、血漿(1.52)	腹腔内脂肪(10.6)、皮下脂肪(9.58)、消化管内容物(0.529~3.40)、副腎(1.85)、甲状腺(1.14)、肝臓(0.987)、小腸(0.758)、腎臓(0.701)、大腸(0.684)、盲腸(0.648)、胃(0.601)、脳下垂体(0.573)、心臓(0.562)、脾臓(0.529)、精囊(0.491)、肺(0.471)、骨(0.408)、胸腺(0.390)、筋肉(0.322)、血漿(0.155)
		雌	消化管内容物(0.264~39.9)、副腎(18.3)、肝臓(12.2)、甲状腺(9.52)、腹腔内脂肪(7.74)、心臓(7.09)、腎臓(7.08)、皮下脂肪(6.88)、小腸(6.24)、脳下垂体(5.57)、肺(5.36)、胃(5.25)、脾臓(5.20)、盲腸(5.17)、卵巣(4.47)、大腸(3.71)、筋肉(3.42)、骨(3.25)、胸腺(2.82)、子宮(1.90)、血漿(1.15)	腹腔内脂肪(10.3)、皮下脂肪(9.26)、消化管内容物(1.37~3.80)、副腎(1.77)、甲状腺(1.15)、卵巣(0.947)、肝臓(0.919)、大腸(0.663)、腎臓(0.626)、胃(0.584)、小腸(0.536)、心臓(0.517)、脳下垂体(0.498)、脾臓(0.481)、骨(0.461)、盲腸(0.460)、子宮(0.419)、肺(0.408)、胸腺(0.333)、筋肉(0.310)、血漿(0.118)

注) 残留放射能濃度はそれぞれ、L.A3またはL.A4換算濃度(μg/g)、斜線:測定せず

1) T<sub>max</sub>: [ben-<sup>14</sup>C]L.A4投与群雌のみ投与2時間後、他は投与4時間後

## ②反復経口投与

Fischer ラット(一群雌雄各3匹)を用い、試験区分[G]及び[H]に準じて、分布試験が実施された。

ラット体内の最終投与1、7及び21日後における主要組織中の残留放射能濃度は表4に示されている。標識位置、投与量、性別にかかわらず、14日間の反復投与により皮下脂肪及び腹腔内脂肪中放射能濃度が高くなったが、投与を中止することで

速やかに減少した。(参照3)

表4 主要組織中の残留放射能濃度(反復経口投与、 $\mu\text{g/g}$ )

投与量	標識体	性別	1日後(24時間後)	7日後(168時間後)	21日後
1 mg/kg体重/日	[ben- <sup>14</sup> C] L.A4	雄	腹腔内脂肪(20.9)、皮下脂肪(18.8)、消化管内容物(0.074~13.6)、副腎(3.96)、甲状腺(2.71)、肝臓(1.88)、盲腸(1.72)、腎臓(1.42)、胃(1.27)、脾臓(1.22)、心臓(1.09)、大腸(1.05)、骨(1.02)、肺(1.01)、小腸(0.949)、胸腺(0.947)、脳下垂体(0.900)、精囊(0.781)、筋肉(0.675)、血漿(0.302)	腹腔内脂肪(14.9)、皮下脂肪(11.6)、消化管内容物(0.177~2.62)、副腎(1.73)、甲状腺(1.04)、肝臓(0.806)、腎臓(0.656)、小腸(0.593)、胃(0.564)、脾臓(0.508)、心臓(0.470)、骨(0.460)、脳下垂体(0.449)、大腸(0.438)、胸腺(0.428)、肺(0.410)、精囊(0.362)、盲腸(0.339)、筋肉(0.288)、血漿(0.156)	腹腔内脂肪(5.50)、皮下脂肪(5.02)、消化管内容物(0.009~0.837)、副腎(0.530)、甲状腺(0.445)、肝臓(0.310)、腎臓(0.219)、脾臓(0.202)、骨(0.192)、小腸(0.184)、胸腺(0.182)、心臓(0.167)、肺(0.153)、胃(0.141)、脳下垂体(0.135)、大腸(0.129)、精囊(0.126)、盲腸(0.098)、筋肉(0.097)、血漿(0.049)
		雌	腹腔内脂肪(13.6)、皮下脂肪(10.9)、消化管内容物(1.07~9.41)、副腎(2.23)、甲状腺(1.62)、肝臓(1.25)、卵巣(1.00)、小腸(0.929)、腎臓(0.877)、盲腸(0.818)、骨(0.807)、胃(0.776)、大腸(0.738)、心臓(0.723)、脾臓(0.708)、胸腺(0.595)、肺(0.575)、脳下垂体(0.534)、筋肉(0.385)、子宮(0.343)、血漿(0.180)	腹腔内脂肪(7.07)、皮下脂肪(5.06)、消化管内容物(0.141~1.72)、副腎(0.560)、卵巣(0.450)、甲状腺(0.440)、脳下垂体(0.380)、肝臓(0.300)、盲腸(0.283)、胃(0.269)、骨(0.238)、大腸(0.209)、腎臓(0.197)、小腸(0.197)、心臓(0.178)、脾臓(0.177)、肺(0.144)、胸腺(0.133)、子宮(0.120)、筋肉(0.094)、血漿(0.042)	腹腔内脂肪(1.85)、皮下脂肪(1.47)、消化管内容物(0.025~0.315)、盲腸(0.137)、副腎(0.133)、卵巣(0.120)、甲状腺(0.097)、肝臓(0.080)、腎臓(0.053)、骨(0.051)、小腸(0.048)、脾臓(0.047)、心臓(0.042)、肺(0.042)、胃(0.040)、脳下垂体(0.040)、子宮(0.039)、大腸(0.039)、胸腺(0.035)、筋肉(0.023)、血漿(0.008)

0.5 mg/kg 体重/日	[ben- <sup>14</sup> C] L.A3	雄	腹腔内脂肪(16.1)、皮下脂肪(10.4)、消化管内容物(0.239～6.91)、副腎(3.04)、肝臓(1.77)、甲状腺(1.65)、腎臓(1.24)、大腸(1.18)、盲腸(1.09)、心臓(1.06)、脾臓(0.993)、胃(0.989)、小腸(0.944)、肺(0.906)、骨(0.860)、胸腺(0.759)、脳下垂体(0.730)、精囊(0.716)、筋肉(0.620)、血漿(0.285)	腹腔内脂肪(8.24)、皮下脂肪(5.42)、消化管内容物(0.035～2.05)、副腎(1.18)、肝臓(0.748)、甲状腺(0.721)、腎臓(0.508)、胃(0.466)、心臓(0.426)、小腸(0.422)、脾臓(0.414)、肺(0.385)、骨(0.361)、脳下垂体(0.358)、大腸(0.347)、胸腺(0.329)、筋肉(0.250)、盲腸(0.242)、精囊(0.203)、血漿(0.115)	腹腔内脂肪(1.35)、皮下脂肪(0.908)、消化管内容物(0.010～0.395)、副腎(0.218)、甲状腺(0.187)、肝臓(0.120)、大腸(0.112)、腎臓(0.093)、胃(0.091)、心臓(0.081)、脾臓(0.080)、小腸(0.080)、骨(0.079)、胸腺(0.071)、肺(0.067)、脳下垂体(0.057)、筋肉(0.052)、盲腸(0.050)、精囊(0.044)、血漿(0.019)
		雌	腹腔内脂肪(14.5)、皮下脂肪(11.5)、消化管内容物(0.321～7.13)、副腎(2.86)、肝臓(1.58)、卵巣(1.43)、甲状腺(1.20)、小腸(1.11)、腎臓(1.04)、大腸(1.03)、心臓(0.971)、脳下垂体(0.941)、脾臓(0.896)、盲腸(0.858)、胃(0.842)、肺(0.764)、骨(0.759)、子宮(0.657)、胸腺(0.623)、筋肉(0.565)、血漿(0.210)	腹腔内脂肪(5.19)、皮下脂肪(3.97)、消化管内容物(0.088～1.80)、副腎(0.823)、甲状腺(0.490)、肝臓(0.459)、小腸(0.351)、大腸(0.334)、腎臓(0.315)、卵巣(0.297)、心臓(0.280)、脳下垂体(0.279)、骨(0.277)、脾臓(0.269)、胃(0.246)、肺(0.222)、盲腸(0.218)、胸腺(0.193)、子宮(0.155)、筋肉(0.155)、血漿(0.062)	腹腔内脂肪(0.730)、皮下脂肪(0.478)、消化管内容物(0.044～0.189)、副腎(0.097)、肝臓(0.066)、大腸(0.063)、甲状腺(0.062)、盲腸(0.054)、卵巣(0.047)、小腸(0.046)、腎臓(0.041)、骨(0.038)、胃(0.038)、脾臓(0.036)、心臓(0.035)、脳下垂体(0.031)、肺(0.030)、胸腺(0.025)、筋肉(0.024)、子宮(0.016)、血漿(0.007)

注) 残留放射能濃度はそれぞれ、L.A3 または L.A4 換算濃度 (μg/g)

### ③ 静脈内投与

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) を用い、試験区分[M]に準じて、分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 5 に示されている。

雌雄ラットいずれも消化管及び消化管内容物から放射能が検出された。したがって、投与された L.A4 は消化管を経由して糞中に排泄されたものと考えられた。雌雄とも尾に高い放射能残留がみられたことを除けば体内分布に関して経口投与との違いはほとんどみられなかった。また、排泄及び体内分布とも性差はみられなかった。(参照 4)

表5 主要組織の残留放射能濃度(単回静脈内投与、 $\mu\text{g/g}$ )

投与量	標識体	性別	投与 168 時間後
1 mg/kg 体重	[ben- <sup>14</sup> C] L.A4	雄	腹腔内脂肪(2.94)、尾(2.83)、皮下脂肪(2.52)、消化管内容物(0.015~0.794)、副腎(0.436)、甲状腺(0.217)、盲腸(0.188)、肝臓(0.181)、胃(0.149)、腎臓(0.137)、大腸(0.120)、脳下垂体(0.119)、脾臓(0.106)、小腸(0.105)、心臓(0.104)、肺(0.082)、胸腺(0.076)、骨(0.066)、筋肉(0.060)、精囊(0.059)、血漿(0.029)
		雌	腹腔内脂肪(2.74)、尾(2.49)、皮下脂肪(1.79)、消化管内容物(0.159~0.792)、副腎(0.336)、卵巣(0.222)、肝臓(0.152)、甲状腺(0.134)、腎臓(0.120)、大腸(0.117)、小腸及び盲腸(0.110)、脾臓(0.093)、脳下垂体(0.091)、心臓(0.087)、胃(0.085)、肺(0.069)、骨(0.065)、胸腺(0.061)、子宮(0.059)、筋肉(0.051)、血漿(0.018)

注) 残留放射能濃度は L.A4 換算濃度

#### ④90 日間混餌投与

Fischer ラット (一群雌雄各 18 匹) にレピメクチン (L.A4 を 84.3%、L.A3 を 11.4%含む) を 90 日間混餌 (0、20 及び 170 ppm : 平均検体摂取量は表 6 参照) 投与し、体内分布試験が実施された。90 日間の投与終了後、検体を含まない飼料で 8 週間飼育した (休薬期間)。

表 6 ラット体内分布試験 (90 日間混餌) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	170 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.14	9.62
	雌	1.26	10.8

投与期間を含め試験期間中に一般状態、体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

各組織中のレピメクチン濃度は表 7 に示されている。

いずれの投与群ともレピメクチン濃度は脂肪が最も高く、次いで肝臓、腎臓、血液の順となっていた。血液中濃度は投与 4 週間後には飽和状態 (一定濃度) に達したが、脂肪中濃度は雌雄ともに明確な飽和状態を確認できなかった。投与を中止することで各組織中レピメクチン濃度は速やかに減少した。(参照 5)

表 7 各組織中のレピメクチン濃度(90 日間混餌投与、 $\mu\text{g/g}$ )

投与量	試験期間	4 週 (28 日)	13 週(90 日)	休薬期間後 <sup>1)</sup>	
20 ppm	雄	血液	0.10	0.11	<0.02
		脂肪	8.34	10.8	1.73
		肝臓		1.27	0.25
		腎臓		0.73	0.12

170 ppm	雌	血液	0.08	0.08	<0.02
		脂肪	7.40	9.76	0.45
		肝臓		0.97	0.06
		腎臓		0.54	<0.08
	雄	血液	1.71	1.97	0.23
		脂肪	188	286	62.0
		肝臓		27.5	9.69
		腎臓		17.5	4.99
雌	血液	1.82	2.01	0.12	
	脂肪	219	371	32.9	
	肝臓		32.8	5.55	
	腎臓		18.8	3.51	

注) 斜線：測定せず

1) 血液、脂肪では最終投与 8 週後、肝臓、腎臓では最終投与 4 週後

### ⑤1 年間混餌投与

Fischer ラット（一群雌雄各 30 匹）にレピメクチン（L.A4 を 81.3%、L.A3 を 11.1%含む）を 1 年間混餌（0、20 及び 170 ppm：平均検体摂取量は表 8 参照）投与し、体内分布試験が実施された。1 年間の投与終了後、検体を含まない飼料で 8 週間飼育した（休薬期間）。

表 8 ラット体内分布試験（1 年間混餌投与）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	170 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.799	6.94
	雌	0.991	8.49

投与期間を含め試験期間中に一般状態、体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

各組織中のレピメクチン濃度は表 9 に示されている。

いずれの投与群ともレピメクチン濃度は脂肪が最も高く、次いで肝臓、腎臓、血液の順となっていた。血液、腎臓及び肝臓中濃度はいずれの投与群もそれぞれ投与 1 週後、26 週後、26～37 週後には飽和状態（一定濃度）に達した。脂肪中濃度は雌雄ともに 20 ppm 投与群では投与 13 週後、170 ppm 投与群では投与 26 週後に飽和状態に達した。投与を中止することで各組織中レピメクチン濃度は速やかに減少した。（参照 6）



表9 各組織中のレピメクチン濃度(1年間混餌投与、 $\mu\text{g/g}$ )

投与量	試験期間	4週	1年(52週)	休薬期間後 <sup>1)</sup>	
20 ppm	雄	血液	0.12	0.12	0.02
		脂肪	8.65	10.2	2.76
		肝臓		1.24	0.17
		腎臓		0.63	0.08
	雌	血液	0.08	0.07	<0.02
		脂肪	5.60	6.98	0.41
		肝臓		0.74	0.03
		腎臓		0.37	<0.08
170 ppm	雄	血液	2.22	2.23	0.72
		脂肪	260	366	125
		肝臓		40.1	8.90
		腎臓		18.1	4.43
	雌	血液	2.10	2.03	0.67
		脂肪	234	384	116
		肝臓		31.4	5.69
		腎臓		15.6	4.00

注) 斜線: 測定せず

1) いずれの組織も最終投与8週後

### (3) 代謝物同定・定量

#### ①単回経口投与

体内分布試験[1. (2) ①]、排泄試験[1. (4) ①a.]及び胆汁中排泄試験[1. (4) ②]での尿、糞、胆汁、血漿、腎、肝及び脂肪における代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、血漿及び組織における代謝物は表10に示されている。

代謝物として、親化合物の酸化体 [L.A4 (L.A3) -③、④、⑥、⑦、⑧]、オキシム部位の異性体 [L.A4 (L.A3) -②]、側鎖エステル部分の加水分解物 (⑨、⑩)、安息香酸 (⑪)、馬尿酸 (⑫) が確認された。代謝パターンには性差ならびに L.A4 及び L.A3 による差も認められなかった。(参照2)

表 10 尿、糞、胆汁、血漿及び組織における代謝物（単回経口投与、%TAR<sup>1)</sup>）

試験	標識体	投与量 <sup>2)</sup>	試料	親化合物 <sup>3)</sup>	代謝物
排泄 試験	[ben- <sup>14</sup> C] L.A4	1	尿	0.01~0.03 <sup>4)</sup>	⑪(0.53~0.56)、⑩(0.05~0.06)、⑨(0.04~0.06)、 ⑱(0.01~0.02)、1種の未同定代謝物(0.01以下)
			糞	62.8~70.6	L.A4⑥(3.8~4.0)、L.A4⑦(1.6~1.7)、 L.A4⑧(1.3~1.6)、L.A4②(0.74~1.5)、 L.A4③(0.81~1.1)、L.A4④(0.25~0.40)、 2種の未同定代謝物(0.32~0.76)
		10	尿	0.01 <sup>4)</sup>	⑪(0.42~0.58)、⑨(0.03~0.07)、 ⑩(0.04~0.05)、⑱(0.01)、 2種の未同定代謝物(0.02以下)
			糞	53.8~65.5	L.A4⑥(3.0~3.7)、L.A4③(1.7~2.3)、 L.A4⑧(1.3~1.9)、L.A4⑦(1.6~1.8)、 L.A4②(0.67~1.2)、L.A4④(0.44~0.65)、 2種の未同定代謝物(0.60~1.4)
	[mac- <sup>14</sup> C] L.A4	1	尿	—	4種の未同定代謝物(0.02以下)
			糞	60.3~65.6	L.A4⑥(2.5~3.7)、L.A4⑦(1.0~1.4)、 L.A4⑧(0.97~1.2)、L.A4③(0.62~1.1)、 L.A4④(0.39~0.83)、L.A4②(0.39~0.47)、 2種の未同定代謝物(0.09~0.39)
		10	尿	—	3種の未同定代謝物(0.01以下)
			糞	61.0~65.3	L.A4⑥(1.9~2.5)、L.A4⑦(1.1~1.2)、 L.A4③(0.60~0.97)、L.A4⑧(0.57~0.95)、 L.A4④(0.46~0.62)、L.A4②(0.39~0.42)、 2種の未同定代謝物(0.05~0.30)
	[ben- <sup>14</sup> C] L.A3	0.5	尿	—	⑪(0.72~0.87)、⑩(0.13~0.17)、 ⑨(0.04~0.05)
			糞	49.0~64.6	L.A3⑥(4.5~4.8)、L.A3⑦(2.4~2.7)、 L.A3②+④(0.66~1.8)、L.A3③(0.75~0.79)、 3種の未同定代謝物(0.06~1.0)
		5	尿	—	⑪(0.72~0.81)、⑩(0.17~0.20)、 ⑨(0.08~0.10)
			糞	32.3~34.5	L.A3⑥(3.5~4.7)、L.A3⑦(2.4~2.7)、 L.A3②+④(1.3~1.8)、L.A3③(1.3~1.4)、 2種の未同定代謝物(0.19~0.88)
胆汁中 排泄 試験	[ben- <sup>14</sup> C] L.A4	1	胆汁	0.46~1.4	L.A4⑥(0.06~0.23)、L.A4③(0.03~0.10)、 L.A4⑦(0.02~0.05)、 3種の未同定代謝物(0.03~0.15)
		10		0.32~0.48	L.A4⑥(0.03~0.05)、L.A4③(0.01~0.03)、 L.A4⑦(0.01~0.02)、 3種の未同定代謝物(0.01~0.06)
	[ben- <sup>14</sup> C]	0.5		0.50~0.52	L.A3⑥(0.16~0.17)、L.A3⑦(0.05~0.06)、 L.A3③(0.03)、1種の未同定代謝物(0.02)

試験	標識体	投与量 <sup>2)</sup>	試料	親化合物 <sup>3)</sup>	代謝物
	L.A3	5		0.04~0.07	L.A3⑥(0.02~0.04)、L.A3⑦(0.01以下)、 L.A3③(0.01未満)、1種の未同定代謝物(0.01)
体内 分布 試験	[ben- <sup>14</sup> C] L.A4	1	血漿	77.4~78.9	L.A4⑦(2.2~5.8)、L.A4⑥(3.6~5.5)、 L.A4②(0.76~0.96)、L.A4④(0.47~0.64)、 2種の未同定代謝物(0.44~2.6)
			腎臓	0.35~0.84	L.A4⑥(0.02~0.06)、L.A4⑦(0.01~0.03)、 L.A4③(0.01~0.02)、L.A4⑧(0.01~0.02)、 L.A4④(0.01以下)、L.A4②(0.01未満)、 1種の未同定代謝物(0.01)
			肝臓	4.3~5.5	L.A4⑥(0.15~0.39)、L.A4⑧(0.13~0.17)、 L.A4⑦(0.10~0.17)、L.A4③(0.08~0.13)、 L.A4④(0.03~0.04)、L.A4②(0.01)、 1種の未同定代謝物(0.06~0.09)
			脂肪	87.8~94.7	L.A4⑦(0.81~2.0)、L.A4⑧(0.85~1.4)、 2種の未同定代謝物(0.69~2.3)
		10	血漿	79.2~81.5	L.A4⑥(3.3~4.0)、L.A4⑦(2.5~2.8)、 L.A4②(0.85~1.1)、L.A4④(0.59~0.69)、 2種の未同定代謝物(0.61~2.0)
			腎臓	0.32~0.68	L.A4⑥(0.01~0.04)、L.A4⑦(0.01~0.02)、 L.A4⑧(0.01~0.02)、L.A4③(0.01)、 L.A4④(0.01未満)、L.A4②(0.01未満)、 1種の未同定代謝物(0.01)
			肝臓	3.9~5.9	L.A4⑥(0.15~0.29)、L.A4⑦(0.11~0.13)、 L.A4⑧(0.09~0.13)、L.A4③(0.08~0.09)、 L.A4④(0.02~0.03)、L.A4②(0.01~0.02)、 1種の未同定代謝物(0.07~0.09)
			脂肪	86.8~96.0	L.A4⑦(0.60~1.2)、L.A4⑧(0.58~0.79)、 2種の未同定代謝物(0.71~1.4)
	[mac- <sup>14</sup> C] L.A4	1	脂肪	98.5~99.3	—
		10	脂肪	98.9~99.4	—
	[ben- <sup>14</sup> C] L.A3	0.5	血漿	72.9~82.5	L.A3⑥(3.4~7.3)、L.A3⑦(3.3~4.4)、 L.A3②+④(1.8~2.7)、L.A3③(1.5~2.1)
			腎臓	0.69~1.1	L.A3⑥(0.03)、L.A3⑦(0.03)、 L.A3②+④(0.01)、L.A3③(0.01以下)、 1種の未同定代謝物(0.01~0.02)
肝臓			5.5~6.4	L.A3⑥(0.12~0.20)、L.A3⑦(0.08~0.21)、 L.A3②+④(0.06~0.18)、L.A3③(0.06)、 1種の未同定代謝物(0.11~0.16)	
脂肪			96.7~97.1	L.A3②+⑥(1.9~2.6)	
5		血漿	73.4~83.0	L.A3⑥(4.3~5.0)、L.A3⑦(3.3~4.5)、 L.A3③(0.97~2.1)、L.A3②+④(1.3~1.5)、	

試験	標識体	投与量 <sup>2)</sup>	試料	親化合物 <sup>3)</sup>	代謝物
			腎臓	0.93~1.2	L.A3⑥(0.04~0.05)、L.A3⑦(0.02~0.04)、 L.A3③(0.02~0.03)、L.A3②+④(0.01~0.02)、 1種の未同定代謝物(0.02)
			肝臓	7.1~7.4	L.A3⑥(0.37~0.43)、L.A3⑦(0.33~0.34)、 L.A3②+④(0.10~0.26)、L.A3③(0.14~0.17)、 1種の未同定代謝物(0.16~0.31)
			脂肪	97.3~98.1	L.A3②+⑥(1.2~1.9)、 1種の未同定代謝物(0.87)

注) - : 検出されず

- 1) 血漿、脂肪：総残留放射能 (TRR) に対する割合 (%)
- 2) 単位は、mg/kg 体重
- 3) L.A4 または L.A3
- 4) 糞由来の L.A4 が混入したと考えられる。

## ②反復経口投与

体内分布試験[1. (2)②]及び排泄試験[1. (4)①b.]での尿、糞、血漿、腎、肝及び脂肪における代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、血漿及び組織における代謝物は表 11 に示されている。

結果は単回経口投与試験の結果と同様であり、反復経口投与による影響はみられなかった。尿中放射能を除き、各試料中放射能の主成分は親化合物 (L.A4 または L.A3) であり、主要代謝物は L.A4 (L.A3) -⑥及び L.A4 (L.A3) -⑦であった。反復投与における代謝経路は 26、27 及び 30 位の酸化、オキシム部位の異性化及び側鎖部分のエステル結合の加水分解と考えられ、単回経口投与時との違いはみられなかった。(参照 3)

表 11 尿、糞、血漿及び組織における代謝物 (反復経口投与、%TAR<sup>1)</sup>)

標識体	投与量 <sup>2)</sup>	試料	親化合物 <sup>3)</sup>	代謝物
[ben- <sup>14</sup> C] L.A4	1	尿	-	⑨(29.9~31.4)、⑩(27.4~29.9)、 ⑪(23.5~23.6)、⑫(12.4~14.8)、 1種の未同定代謝物(1.5)
		糞	79.9~83.5	L.A4⑥(2.6~3.0)、L.A4③(1.2~2.1)、 L.A4②+④(1.3~1.9)、L.A4⑧(1.0~1.6)、 L.A4⑦(0.91~1.5)、 1種の未同定代謝物(0.72~1.1)
		血漿	77.0~77.9	L.A4⑦(4.8~5.3)、L.A4③(3.9~4.7)、 L.A4⑥(3.7~4.0)、L.A4②+④(2.9~3.5)、 4種の未同定代謝物(0.48~1.8)
		腎	81.9~88.0	L.A4⑥(4.1~4.7)、L.A4⑦(3.3)、 L.A4②+④(1.2~3.3)、L.A4③(1.1~1.5)、 3種の未同定代謝物(0.37~0.84)

標識体	投与量 <sup>2)</sup>	試料	親化合物 <sup>3)</sup>	代謝物
		肝	77.5~82.5	L.A4⑥(4.8~5.2)、L.A4②+④(2.2~4.5)、 L.A4⑦(2.8~2.9)、L.A4③(1.6~2.0)、 3種の未同定代謝物(0.33~1.3)
		脂肪	97.6~98.0	1種の未同定代謝物(1.4~1.7)
[ben- <sup>14</sup> C] L.A3	0.5	尿	—	⑬(35.1~42.5)、⑩(21.9~22.9)、 ⑨(16.8~17.6)、⑪(12.0~18.1)、 1種の未同定代謝物(2.6以下)
		糞	72.5~73.6	L.A3⑥(5.4~5.8)、L.A3⑦(4.0~4.2)、 L.A3②+④(1.5~1.7)、L.A3③(1.1~1.3)、 2種の未同定代謝物(0.96~2.0)
		血漿	84.5~86.9	L.A3②+④(4.7~5.7)、L.A3⑦(3.4~3.8)、 L.A3⑥(1.8~2.6)、1種の未同定代謝物(1.1)
		腎	89.0~89.1	L.A3⑦(2.9~3.4)、L.A3⑥(2.6~3.2)、 L.A3②+④(1.9~3.0)
		肝	88.2~88.9	L.A3②+④(2.0~3.1)、L.A3⑥(2.2~2.9) L.A3⑦(2.3~2.9)
		脂肪	97.7~98.4	1種の未同定代謝物(1.1~1.5)

注) — : 検出されず

1) 血漿、脂肪 : %TRR    2) 単位は、mg/kg 体重/日    3) L.A4 または L.A3

#### (4) 排泄

##### ①尿及び糞中排泄

##### a. 単回経口投与

Fischer ラット (一群雌雄各 3~5 匹) を用い、試験区分[A]~[F]に準じて、分布試験が実施された。

24 及び 168 時間後の尿及び糞中排泄率は、表 12 に示されている。

標識位置、投与量及び性別にかかわらず、いずれの投与群も投与放射能の大部分は糞中に排泄された。投与 168 時間後において、総投与放射能 (TAR) の 4.1~29.9 %が体内に残存した。

表 12 尿及び糞中排泄率 (単回経口投与、%TAR)

標識体	[ben- <sup>14</sup> C]L.A4							
	1 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重			
投与量	雄		雌		雄		雌	
性別	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
24 時間後	0.74	47.1	0.73	57.1	0.75	46.0	0.70	43.3
168 時間後	1.1	85.4	1.1	91.3	1.3	76.4	1.1	91.8
標識体	[mac- <sup>14</sup> C]L.A4							
投与量	1 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重			

性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
24 時間後	0.07	55.1	0.03	61.5	0.04	57.8	0.03	54.6
168 時間後	0.20	81.9	0.08	85.3	0.16	80.3	0.07	84.8
標識体	[ben- <sup>14</sup> C]L.A3							
投与量	0.5 mg/kg 体重				5 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
24 時間後	1.2	35.1	1.1	39.7	1.2	18.7	1.2	9.06
168 時間後	1.6	76.2	1.5	87.2	1.7	63.2	1.9	68.6

注)168 時間後の尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

### b. 反復経口投与

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）を用い、試験区分[G]及び[H]に準じて、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 13 に示されている。

標識位置、投与量、性別にかかわらず、投与放射能の大部分は糞中に排泄され、最終投与後 21 日の尿中排泄量は 2.3%TAR 以下であった。投与終了後も放射能の排泄は継続し、投与後 21 日で尿糞中の排泄量は 94.7~98.7%TAR に達した。

表 13 尿及び糞中排泄率（反復経口投与、%TAR）

標識体		[ben- <sup>14</sup> C]L.A4				[ben- <sup>14</sup> C]L.A3			
投与量		1 mg/kg 体重/日				0.5 mg/kg 体重/日			
性別		雄		雌		雄		雌	
試料		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投 与 後 日 数	1 日	1.33	76.6	1.19	81.2	2.02	68.0	1.68	73.4
	7 日	1.43	86.0	1.28	89.5	2.17	84.1	1.82	88.4
	21 日	1.50	93.3	1.29	93.4	2.25	94.5	1.86	96.9

### c. 静脈内投与

Fischer ラットを用い、試験区分[G]及び[H]に準じて、排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は、表 14 に示されている。

静脈内投与の場合も経口投与と同様に、投与された大部分の放射能は糞中に排泄された。投与 168 時間後の体内残量が多くなったのは、投与部位である尾での高い放射能残留がみられたため、すべてが血流に移行しきれずに、投与部位付

近の組織に留まったためと考えられた。

表 14 尿及び糞中排泄率 (単回静脈内投与、%TAR)

標識体		[ben- <sup>14</sup> C]L.A4			
投与量		1 mg/kg 体重			
性別		雄		雌	
試料		尿	糞	尿	糞
投与後 時間	24 時間	0.38	4.1	0.45	7.8
	168 時間	1.2	60.8	1.3	64.3
体内残量		31.1		25.3	

注) 168 時間後の尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

## ②胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) を用い、試験区分 [I]～[L] に準じて、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 15 に示されている。胆汁中に排泄された放射能は [ben-<sup>14</sup>C]L.A4 投与群で 1.0～4.5%TAR、[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 投与群で 0.3～1.9%TAR であった。本試験では胆管カニューレ挿入ラットをケージに固定したため、摂餌量及び糞の排泄量自体が少なく、糞中への放射能排泄が少なくなったと考えられた。(参照 2)

表 15 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[ben- <sup>14</sup> C]L.A4			
	1 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	4.5	1.2	1.2	1.0
尿	2.4	0.42	1.0	0.44
糞	9.6	<0.01	6.4	<0.01
標識体	[ben- <sup>14</sup> C]L.A3			
投与量	0.5 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	1.9	1.5	0.41	0.28
尿	2.1	0.82	0.47	0.62
糞	10	4.4	0.54	0.65

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 茶

乳剤に調製した各種標識体について、[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 は 70 g ai/ha、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 は 59.5 g ai/ha、[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 は 31.5 g ai/ha の処理量で茶（品種：やぶきた）の葉に塗布し、植物体内運命試験が実施された。

茶は温室内で栽培され、[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 及び[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 処理区では処理 0、1、3、7、14 及び 28 日（摘採期）後に、また[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 処理区では処理後 0、7、14 及び 28 日後に葉を採取し、試料とした。放射能の移行性を確認するため、処理した茶樹の一部の葉には検体を塗布せず無処理区とし、28 日後に採取した。

茶葉試料中残留放射能濃度は表 16 に示されている。各処理区における残留放射能濃度（洗浄液及び抽出液の含量）は経時的な減少が認められた。また、葉内部への移行は経時的に増加した。これらの変化に標識位置等による差は認められなかった。

表 16 茶葉試料中残留放射能濃度 (mg/kg)

標識体 (処理量)	[ben- <sup>14</sup> C]L.A4、 (70 g ai/ha)		[mac- <sup>14</sup> C]L.A4 (59.5 g ai/ha)		ben- <sup>14</sup> C-L.A3 (31.5 g ai/ha)	
	洗浄液	抽出液	洗浄液	抽出液	洗浄液	抽出液
処理 0 日後	3.68(98.4)	0.061(1.6)	8.27(100)	—	5.41(100)	—
7 日	3.53(84.2)	0.56(12.8)	5.90(95.7)	0.197(3.2)	3.30(95.0)	0.154(4.5)
28 日	0.84(61.5)	0.38(26.2)	3.34(81.4)	0.443(11.3)	2.58(81.2)	0.491(15.8)

注) ( ) 内は%TRR、—：検出されず

各標識体を処理した茶樹における無処理葉の、処理 28 日後における放射能濃度はいずれも 0.005 mg/kg 未満であり、放射能の移行は認められなかった。

親化合物はいずれの標識体処理においても処理 0 日後に最も高濃度に存在し、3.59~8.02 mg/kg (95.9~98.6%TRR) であったが、処理 7 日後には 0.181~0.97 mg/kg (4.6~15.7%TRR)、処理 28 日後には 0.013~0.029 mg/kg (0.3~1.8%TRR) となった。処理 7 日後にはいずれの標識体処理区においても極性代謝物群（多成分で微量の代謝物群）で放射能濃度が最も高くなり、処理 7 日後で 1.44~2.89 mg/kg (41.6~61.3%TRR)、28 日後で 0.95~3.64 mg/kg (63.5~89.2%TRR) となった。

各標識体処理区の葉において、親化合物の他同定された代謝物は、[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 及び[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 処理で代謝物 L.A4 (L.A3) -②、⑤、⑫、⑨、⑩、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 処理では L.A4-②、⑤、⑫であった。このうち代謝物②は[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 処理区では処理 3 日後に最高値 0.268 mg/kg (10.3%TRR)、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 処理区では処理 7 日後に最高値 1.20 mg/kg (19.3%TRR)、[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 処理区では処理 3 日後に最高値 0.758 mg/kg (22.4%TRR) を示し、また、代謝物⑩は[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 処理区



では処理 7 日後に最高値 0.735 mg/kg (15.1%TRR)、[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 処理区で処理 28 日後に最高値 0.647 mg/kg (20.6%TRR) を示した。その他の代謝物はいずれの標識体処理及び時期においても 10%TRR 未満であった。(参照 7)

## (2) みかん

乳剤に調製した各種標識体について、[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 または[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 は 210 g ai/ha、[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 は 64 g ai/ha の処理量で温州みかんの葉及び果実に塗布し、植物体内運命試験が実施された。

みかんは温室内で栽培され、[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 及び[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 処理区では処理 0、1、3、7、14、30 及び 56 日(収穫期)後に、また、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 処理区では処理後 0 及び 56 日後に葉及び果実を採取し、試料とした。検体の移行性を確認するため、処理したみかん樹の一部の葉及び果実には放射能を塗布せず無処理区とした。

みかん試料中残留放射能濃度は表 17 に示されている。

葉では表面(洗浄液)における放射能濃度は、すべての標識体処理区で経時的に減少した。一方、葉抽出液中の放射能濃度は経時的に増加し、葉内部への移行が認められた。これらの変化に標識位置等による差は認められなかった。

表 17 みかん試料中残留放射能濃度 (mg/kg)

標識体 (処理量)	[ben- <sup>14</sup> C]L.A4 (210 g ai/ha)		[mac- <sup>14</sup> C]L.A4 (210 g ai/ha)		[ben- <sup>14</sup> C]L.A3 (64 g ai/ha)	
	葉	果実	葉	果実	葉	果実
処理 0 日後	6.67(100)	0.757(100)	6.45(100)	0.726(100)	3.82(100)	0.383(100)
7 日	5.81(80.4)	0.894(88.8)	/		2.22(84.0)	0.343(96.5)
56 日	3.35(62.7)	0.339(81.9)	5.77(81.5)	0.484(87.3)	1.48(66.7)	0.125(87.2)

注) ( ) 内は%TRR、斜線：試料採取せず

果実では処理 56 日後においても、いずれの標識体処理区も果実中の放射能の 97.3%TRR 以上は果皮に分布し、果肉への移行はわずかであった。

各標識体を処理したみかん樹における無処理の葉及び果実の処理 56 日後における放射能濃度はいずれも 0.002 mg/kg 未満であり、放射能の移行は認められなかった。

処理葉では、3 種の標識体処理区における親化合物は処理 0 日後で 3.75~6.17 mg/kg (89.1~98.1%TRR) であったが、処理 56 日後には 0.002~0.014 mg/kg (0.06~0.22%TRR) となった。処理 56 日後最も放射能濃度が高かったのは極性代謝物群であり、1.06~5.32 mg/kg (67.8~92.3%TRR) であった。また、各標識体処理区で、極性代謝物群に分布した放射能濃度は、最大で 2.27~5.32 mg/kg (85.3~88.1%TRR) に達した。各標識体処理区の葉において、親化合物の他同定された代

代謝物は、[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 及び[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 処理区で代謝物 L.A4 (L.A3) -②、⑤、⑨、⑩、⑫、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 処理区では L.A4-②、⑤、⑫であった。このうち代謝物②は、[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 処理区及び[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 処理区で、処理 1 日後にそれぞれ最高値 0.730 及び 0.369 mg/kg (9.8 及び 11.6%TRR) を示し、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 処理区では、処理 0 日後の 0.131 mg/kg (2.0%TRR) が最高値であった。また、代謝物⑩は処理 0～56 日後までに[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 処理区では 0.058～0.736 mg/kg (0.87～18.2%TRR)、[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 処理区で 0.080～0.218 mg/kg (3.8～14.7%TRR) を示し、いずれも処理 56 日後に存在比が最も大きかった。その他の代謝物は、いずれの標識体処理及び時期においても 10%TRR 未満であった。(参照 7)

処理果実では、3 種の標識体処理区における親化合物は、処理 0 日後で 0.366～0.702 mg/kg (89.7～96.6%TRR) であったが、処理 56 日後には 0.005～0.017 mg/kg (3.2～3.7%TRR) となった。葉と同様、処理 56 日後に最も放射能濃度が高かったのは極性代謝物群であり、0.074～0.363 mg/kg (56.6～74.6%TRR) であった。各標識体処理区の果実において、親化合物の他検出された代謝物は、[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 及び[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 処理で代謝物 L.A4 (L.A3) -②、⑤、⑨、⑩、⑫、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 処理では L.A4-②、⑤、⑫であった。このうち代謝物②は[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 処理区では、処理 3 日後に最高値 0.130 mg/kg (13.5%TRR)、[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 処理区で、処理 7 日後に最高値 0.041 mg/kg (10.8%TRR) を示した後減衰し、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 処理区では処理 0 日の 0.017 mg/kg (2.4%TRR) が最高値であった。また、代謝物⑩は、[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 処理区では処理 7 日後に最高値 0.062 mg/kg (7.0%TRR)、[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 処理区では処理 1 日後に最高値 0.028 mg/kg (7.6%TRR) を示した。その他の代謝物はいずれの標識体処理及び時期においても 10%TRR 未満であった。(参照 8)

### (3) だいこん

乳剤に調製した各種標識体について、[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 または[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 は 76.5 g ai/ha、[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 は 27.0 g ai/ha の処理量でだいこん (品種 : [ben-<sup>14</sup>C]L.A4 処理区では源助及び時無、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 処理区では源助、[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 処理区では時無) の葉に塗布し、植物体内運命試験が実施された。

だいこんは温室内で栽培され、処理葉の他、放射能の移行性を確認するため検体を塗布しない葉 (無処理葉) 及び根を採取して試料とした。試料採取時期は表 18 に示されている。

表 18 だいこんを用いた植物体内運命試験における試料採取時期

標識体	品種	処理葉	根	無処理葉
[ben- <sup>14</sup> C]L.A4	源助	0、1、3、7、14、28	7、14、28	/
	時無	0、3、7、14、28	7、14、28	28
[mac- <sup>14</sup> C]L.A4	源助	0、28	7、14、28	/
[ben- <sup>14</sup> C]L.A3	時無	0、1、3、7、14、28	7、14、28	28

注) 数値は処理後日数、斜線：試料採取せず 28日は収穫期

だいこん試料中残留放射能濃度は、表 19 に示されている。

葉表面（洗浄液）における放射能濃度は、いずれの標識体処理区でも速やかに減少する一方、抽出液における放射能濃度が増加した。品種間で放射能の葉内部への移行量に若干の違いがみられたが、これは試験時期（源助：11月処理、時無：3月処理）及びだいこんの生育状況の違いによると考えられた。消失や移行性に L.A4、L.A3 及び標識位置による差は認められなかった。

表 19 だいこん試料中残留放射能濃度 (mg/kg)

標識体 (処理量)	[ben- <sup>14</sup> C]L.A4 (76.5 g ai/ha)			
	源助		時無	
品種	源助		時無	
試料	洗浄液	抽出液	洗浄液	抽出液
処理 0 日後	0.438(97.9)	0.008(2.06)	3.90(99.8)	0.009(0.23)
7 日	0.283(75.6)	0.120(22.1)	1.29(61.8)	0.736(35.5)
28 日	0.125(66.9)	0.056(28.8)	0.743(43.0)	0.871(50.0)
標識体 (処理量)	[mac- <sup>14</sup> C]L.A4 (76.5 g ai/ha)		[ben- <sup>14</sup> C]L.A3 (27.0 g ai/ha)	
	源助		時無	
品種	源助		時無	
試料	洗浄液	抽出液	洗浄液	抽出液
処理 0 日後	0.580(98.3)	0.010(1.68)	1.85(99.0)	0.019(1.03)
7 日	/	/	0.468(41.7)	0.610(54.1)
28 日	0.154(62.3)	0.073(30.5)	0.101(21.0)	0.371(75.7)

( ) 内は%TRR 斜線：試料採取せず

各標識体を処理しただいこんの、処理 28 日後の根部における放射能濃度はいずれもわずか (0.0002 mg/kg 未満) であり、根部への移行は極めて少ないと考えられた。

処理葉では、3 種の標識体処理区における親化合物は、処理 0 日後に 0.405~3.73 mg/kg (91.0~96.3 %TRR) であったが、処理 28 日後には 0.031~0.334 mg/kg (13.4

～24.2%TRR) となった。処理 28 日後最も放射能濃度が高かったのは極性代謝物群であり、0.088～0.857 mg/kg (39.6～62.8%TRR) であった。各標識体処理区の葉において、親化合物の他検出された代謝物は、[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 及び[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 処理で代謝物 L.A4 (L.A3) -②、⑤、⑨、⑩、⑫、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 処理では L.A4-②、⑤、⑫であった。このうち代謝物②は[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 処理区及び[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 処理区で処理 7 日後に最高値 0.069～0.401 mg/kg (18.1～19.4%TRR) を示し、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 処理区では処理 28 日の 0.032 mg/kg (12.8%TRR) が最高値であった。また、代謝物⑩は、[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 処理区 (品種：源助) において処理 14 日後に 0.07 mg/kg (18.7%TRR) であった他は、いずれの標識体及び試料採取時期においても 10%TRR 未満であった。その他 10%TRR を超える代謝物は同定されなかった。(参照 9)

茶、みかん及びだいこんの間で代謝の差は認められず、代謝物としてオキシム部位及び二重結合の異性体 (②、⑤、⑫)、側鎖エステル部分の加水分解物 (⑩、⑨) 等が確認され、次いでより極性の高い多数の化合物になることが明らかになった。なお、光分解試験結果から、植物におけるレピメクチンの代謝は主に光によるものと考えられた。

#### (4) はつかだいこん (土壌から植物体への移行試験)

乳剤に調製した各種標識体について、[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 では 95.5 g ai/ha、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 では 83.4 g ai/ha、[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 では 34.0 g ai/ha の処理量で混和した土壌に、それぞれはつかだいこん (品種：ホワイトチェリッシュ) を播種し、植物体内運命試験が実施された。

はつかだいこんは温室内で栽培され、3 種類の標識体処理区で播種 21 及び 33 日後 (収穫期) にはつかだいこんの植物体及び土壌を採取し、植物体は葉と根に分けて試料とした。無処理区では播種 33 日後にのみ植物体と土壌を採取した。

はつかだいこん試料中放射能濃度は表 20 に示されている。いずれも 8.64 µg/kg 以下 (総処理放射能 (TAR) の 0.017%以下) と微量であった。

表 20 はつかだいこん試料中放射能濃度 (µg/kg)

標識体 (処理量)	[ben- <sup>14</sup> C]L.A4 (95.5 g ai/ha)		[mac- <sup>14</sup> C]L.A4 (83.4 g ai/ha)		[ben- <sup>14</sup> C]L.A3 (34.0 g ai/ha)	
	葉	根	葉	根	葉	根
播種21日後	8.64(0.005)	2.67(<0.001)	5.67(0.006)	1.76(<0.001)	7.68(0.017)	<1.79(<0.001)
33日後	1.22(0.006)	1.20(0.003)	<1.20(<0.006)	1.20(0.001)	<1.62(<0.015)	0.807(0.006)

( ) 内は%TAR

3種類の各標識体処理区において、播種33日後の土壤中に親化合物（L.A4またはL.A3）が14.1～45.3 µg/kg（54.8～75.2% TAR）、代謝物 L.A4（L.A3）-③が1.2～3.4 µg/kg（4.45～5.69% TAR）存在した。これらの結果から、L.A4またはL.A3及びそれらの土壤分解物の土壤からはつかだいいこんへの移行はほとんどないと考えられた。（参照10）

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験

砂壤土（滋賀）に、[ben-<sup>14</sup>C]L.A4（乾土あたり69.7 µg/kg）、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4（乾土あたり63.3 µg/kg）または[ben-<sup>14</sup>C]L.A3（乾土あたり56.6 µg/kg）を添加し、25±2℃、暗所でインキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。インキュベート期間は[ben-<sup>14</sup>C]L.A4添加区では120日、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4及び[ben-<sup>14</sup>C]L.A3添加区では180日であった。

土壤より抽出された放射能は経時的に減少し、[ben-<sup>14</sup>C]L.A4処理土壤では処理120日後に61.9% TAR、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4及び[ben-<sup>14</sup>C]L.A3処理土壤では処理180日後にそれぞれ47.8及び46.9% TARとなった。非抽出性放射能及び<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の発生量は徐々に増加し、試験終了時の<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>発生量は[ben-<sup>14</sup>C]L.A4処理土壤で14.3% TAR、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4処理土壤で27.3% TAR、[ben-<sup>14</sup>C]L.A3処理土壤で40.5% TARであった。

親化合物は経時的に減少し、試験終了時には12.1～21.6% TARになった。検出された分解物はいずれの標識体処理土壤においてもL.A4（L.A3）-③、④、⑬、⑭、⑮、⑯であった。分解物③は3種類の各標識体処理土壤で処理15～60日に10.8～15.2% TAR存在したが、それ以外の時期には10% TAR未満であった。また③以外の分解物は最大で1.4～9.8% TAR存在した。その他極性化合物群が最大で5.0～11.0% TAR存在した。

親化合物及び分解物③の土壤中推定半減期は、それぞれ53～59及び67～75日と算出された。土壤に処理されたL.A4及びL.A3は好氣的条件下で速やかに分解された。

好氣的土壤においてレピメクチンは、水酸化により主要分解物L.A4（L.A3）-③あるいは分解物⑮を生成した後、酸化等により最終的には<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>にまで無機化されることが考えられた。（参照11）

#### (2) 土壤吸着試験

[ben-<sup>14</sup>C]L.A4及び[ben-<sup>14</sup>C]L.A3について、5種類の国内土壤〔砂土（宮崎）、壤土（埼玉、栃木、茨城）及びシルト質埴土（埼玉）〕を用いて土壤吸着試験が実施された。

L.A4ではFreundlichの吸着係数 $K_{ads}$ は71.9～154、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{oc}$ は1,420～19,500であった。L.A3ではFreundlichの吸着係数

$K_{ads}$ は16.5~64.1、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{oc}$ は313~10,200 であり、L.A4 及び L.A3 とともに高い土壌吸着性が認められた。なお、脱着試験も実施され、L.A4 及び L.A3 はいずれの土壌においても徐々に脱着することが認められた。(参照 12)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験① (標識体)

[ben-<sup>14</sup>C]L.A4、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 または [ben-<sup>14</sup>C]L.A3 を pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 及び 9 (リン酸二水素/ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液にそれぞれ添加し、25±1℃ の暗所下で 31 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。検体の添加濃度は水溶解度の 1/2 以下に設定し、[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 及び [mac-<sup>14</sup>C]L.A4 で 23 µg/L、[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 で 48 µg/L とした。

pH4、7 及び 9 における推定半減期は、[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 でそれぞれ 26.0、93.7 及び 55.9 日、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 でそれぞれ 45.6、83.5 及び 54.6 日、[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 でそれぞれ 23.2、49.2 及び 34.3 日と算出された。

分解物として [ben-<sup>14</sup>C]L.A4 及び [ben-<sup>14</sup>C]L.A3 添加区で L.A4 (L.A3) -④、⑨が、いずれの pH でも生成された。L.A4-④は [mac-<sup>14</sup>C]L.A4 添加区の pH4 及び 9 でも検出されたが、いずれも 10% TAR 未満であった。その他 L.A4 (L.A3) -②、③、⑦が 10% TAR 未満生成した。(参照 13)

##### (2) 加水分解試験② (非標識体)

L.A4 または L.A3 を pH 1.2 (塩酸緩衝液)、pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 及び pH 9 (リン酸二水素/ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に添加し、pH 4、7 及び 9 の緩衝液はそれぞれ 25±0.1℃ 及び 37±0.1℃、pH 1.2 の緩衝液はいずれも 37±0.1℃、暗所で 30 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。検体の添加濃度は、L.A4 で 25.6 µg/L、L.A3 で 48.2 µg/L とした。

L.A4 及び L.A3 の推定半減期は表 21 に示されている。(参照 14)

表 21 L. A4 及び L. A3 の推定半減期 (日)

温度 (°C)	pH	L.A4	L.A3
25	4	75.2	71.6
	7	86.0	71.6
	9	97.1	56.8
37	4	14.8	11.5
	7	36.7	23.5
	9	22.5	11.7
	1.2	5.4	6.2

### (3) 水中光分解試験① (標識体)

[ben-<sup>14</sup>C]L.A4、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 または [ben-<sup>14</sup>C]L.A3 を、滅菌蒸留水 (pH 5.98) 及び自然水 (野洲川河川水、採取地：滋賀、pH 7.12、滅菌) に加え、25°C でキセノンランプ (96~103 W/m<sup>2</sup>、波長範囲：300~700 nm) を 3 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。いずれの供試水も滅菌し、検体の添加濃度は [ben-<sup>14</sup>C]L.A4 で 23 µg/L、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 で 22 µg/L、[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 で 51 µg/L とした。

照射 3 日後には、全標識体添加区で蒸留水及び自然水中の L.A4 または L.A3 の濃度は、検出限界以下となった。分解物として、L.A4 または L.A3-②が照射 3~6 時間後に 25.8~34.4% TAR 生成したが、照射 3 日後にはいずれも検出限界以下となった。照射 3 日後に放射能濃度が最も高かったのは、多成分物質群 (極微量で多成分の化合物群) (94.6~96.7% TAR) であった。その他分解物として L.A4 (L.A3)-③、④、⑤、⑨及び⑩が認められたが、微量のため定量できなかった。照射 3 日後には <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が 0.6~3.2% TAR 検出された。

推定半減期は [ben-<sup>14</sup>C]L.A4 で 3.9~4.0 時間、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 で 2.8 時間、[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 で 2.8~4.1 時間と算出された。太陽光 (北緯 35°、4~6 月) 照射に換算した推定半減期は、[ben-<sup>14</sup>C]L.A4 で 4.9~5.0 時間、[mac-<sup>14</sup>C]L.A4 で 3.5 時間、[ben-<sup>14</sup>C]L.A3 で 3.5~5.1 時間と算出された。また、主分解物 L.A4 (L.A3)-②の推定半減期は 2.8~4.4 時間と算出され、親化合物とほぼ同程度であった。(参照 15)

### (4) 水中光分解試験② (非標識体)

L.A4 または L.A3 を、滅菌蒸留水及び自然水 (野洲川河川水、採取地：滋賀、pH 不明、非滅菌) に加え、25±3°C でキセノンランプ (100 W/m<sup>2</sup>、照射光の波長範囲：300~700 nm) を 24 時間連続照射し、L.A4 及び L.A3 の水中光分解試験が実施された。検体の添加濃度は L.A4 で 25 µg/L、L.A3 で 50.3 µg/L とした。

推定半減期は、L.A4 で蒸留水及び自然水においてそれぞれ約 1 時間及び 1 時間以内、L.A3 はいずれの供試水においても 1 時間以内と算出された。(参照 16)

水中におけるレピメクチンの分解経路は、エステル部分の加水分解で分解物 L.A4 (L.A3)-⑨が、また水酸化後、酸化されてオキソン体 L.A4 (L.A3)-④が生成され、その後、微量の多成分物質群になった。光分解については、オキシム部位の異性化により主要分解物 L.A4 (L.A3)-②を生じた後、微量の多成分物質群を経て、最終的には CO<sub>2</sub> にまで分解されると考えられた。

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土 (茨城) 及び沖積土・埴壤土 (高知) を用いて、レピメクチン、分解物②、③、④及び⑨ (いずれも L.A4 及び L.A3 の混合物) を分析対象とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。

結果は表 22 に示されている。推定半減期は、レピメクチンでは容器内で 79～139 日、圃場では 3～6 日であった。（参照 17）

表 22 土壤残留試験成績

試験	濃度*	土壤	推定半減期（日）	
			レピメクチン	レピメクチン +分解物合計
容器内 試験	0.2 mg/kg	火山灰土・軽埴土	79	138
		沖積土・埴壤土	139	179
圃場試験	120 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	6	7
		沖積土・埴壤土	3	3

注) \*：容器内試験で純品、圃場試験で乳剤を使用

## 6. 作物残留試験

野菜、果実及び茶を用いて、レピメクチン及び代謝物②、⑩を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。なお、代謝物⑨の残留値についても参考として示されている。

結果は別紙 3 に示されている。レピメクチン (L.A3+L.A4) の最高値はいちご (果実) の最終散布 1 日後における 0.117 mg/kg であった。また、代謝物②、⑩及び⑨はいずれも茶 (荒茶) の最終散布 7 日後に最大の残留値を示し、それぞれ 0.036、0.076 及び 0.040 mg/kg であった。（参照 18、19）

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、レピメクチン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 23 に示されている (別紙 4 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からレピメクチンが最大の残留を示す使用条件で、すべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 23 食品中より摂取されるレピメクチンの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1～6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	5.29	3.33	4.35	5.37

## 7. 乳汁移行試験

泌乳期のホルスタイン種乳牛 (雌 2 頭) 及びトカラヤギ (雌 1 頭) を用いて、レピメクチンの 7 日間連続経口投与による乳汁移行試験が実施された。投与量は泌乳牛で



2 mg/頭/日 (カプセル経口投与)、泌乳山羊で 0.005 mg/kg 体重/日 (食パン片混入投与) であった。

投与開始 1 日後から最終投与 5 日後まで、乳牛及びヤギのいずれにおいても、乳汁中のレピメクチンは定量限界未満であった。(参照 20)

## 8. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 24 に示されている。(参照 21)

表 24 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 [Irwin 法]	ICR マウス	雄 3 雌 3	0、200、600、 2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群で雄 3 例、雌 2 例が死亡 雌 1 例で鈍い動き、歩行失調及び異常歩行が認められた。
	一般状態 [FOB]	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	200	600	2,000 mg/kg 体重投与群で 1 例が死亡 600 mg/kg 体重及び 2,000 mg/kg 体重投与群の各 1 例で爪先立ち歩きが認められた。
	ヘキソバルビタール 誘発睡眠	ICR マウス	雄 8	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	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
消化器系	炭末 輸送能	ICR マウス	雄 8	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	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
血液	血液凝固・溶血	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) 検体はレピメクチン原体を 1% Tween80 水溶液に懸濁したものをを用いた。

— : 最小毒性量は設定できなかった。

## 9. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験 (原体)

レピメクチン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。  
各試験の結果は表 25 に示されている。(参照 22~25)

表 25 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	984	1,210	自発運動低下あるいは消失、円背位、鎮静、よろめき歩行、呼吸緩徐、体温低下、死亡例で胸腺及び消化管の変化、膀胱の尿うっ滞及び被毛の汚れ 雄：1,210 mg/kg 体重 雌：889 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,870	— <sup>1)</sup>	自発運動低下、円背位、鎮静、死亡例で肺及び消化管の変化、膀胱の尿うっ滞及び外陰部被毛の汚れ 雄：889 mg/kg 体重以上 雌：1,870 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		呼吸緩徐、呼吸異常音、鼻吻部赤色物付着、外陰部被毛湿潤。死亡例で口腔舌表面及び気管内への白色粉末付着、肺の黒色斑散在、肺の暗調化、顎下リンパ節の腫大、胃及び小・大腸内容物空虚、膀胱尿うっ滞及び鼻吻部赤色物付着 雌：5.15 mg/L で死亡例
		— <sup>2)</sup>	>5.15	

1)：雌 (5 匹) に 1,870 mg/kg の投与量でレピメクチンを投与した結果、死亡例は 1 例のみで半数に満たなかったため、著しい性差はないと判断された。

2)：雄 (5 匹) に 5.15 mg/L の投与量でレピメクチンに暴露した結果、検体投与に関連する死亡は確認されなかったため、著しい性差はないと判断された。

### (2) 急性毒性試験 (代謝物及び原体混在物)

レピメクチンの代謝物及び原体混在物の ICR マウス (一群雌 3 匹) を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 26 に示されている。(参照 26)

表 26 急性毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

検体		LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	観察された症状
代謝物	L.A3-②	300~2,000	自発運動低下、腹臥位、昏迷、昏睡、痙攣、鎮静、呼吸緩徐、努力呼吸、体温低下、流涎、流涎、被毛の汚れ 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
	L.A4-②	300~2,000	自発運動低下、腹臥位、昏迷、昏睡、振戦、痙攣、呼吸緩徐、体温低下、被毛の汚れ 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
	L.A3-③	>2,000	削瘦、自発運動低下、よろめき歩行、呼吸緩徐、立毛、被毛の汚れ 2,000 mg/kg 体重で死亡例
	L.A4-③	300~2,000	自発運動低下、痙攣、呼吸緩徐、体温低下、立毛、被毛の汚れ 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
	L.A3-④	>2,000	症状及び死亡例なし
	L.A4-④	>2,000	症状及び死亡例なし
	L.A3-⑤	300~2,000	自発運動低下、よろめき歩行、鎮静、呼吸緩徐、体温低下 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
	L.A4-⑤	>2,000	自発運動低下、努力呼吸、流涎、軽度の体重減少 死亡例なし
	⑨	>2,000	症状及び死亡例なし
	⑩	>2,000	ごく軽度の体重減少 死亡例なし
	L.A3-⑫	>2,000	ごく軽度の体重減少 死亡例なし
	L.A4-⑫	>2,000	死亡例及び症状なし
原体混在物	III	50~300	自発運動低下、腹臥位、横臥位、昏迷、昏睡、鎮静、痙攣、呼吸緩徐、体温低下、立毛、被毛の汚れ、軽度の体重減少 300 mg/kg 体重で全例が死亡
	IV	50~300	自発運動低下、横臥位、腹臥位、呼吸緩徐、眼球突出、鎮静、体重減少 300 mg/kg 体重で全例が死亡
	V	5~50	腹臥位、昏迷、痙攣、努力呼吸、体温低下、体重減少 300 mg/kg 体重で全例が死亡
	VIII	300~2,000	自発運動低下、振戦、痙攣、呼吸緩徐、努力呼吸、被毛の汚れ、腹臥位、昏迷、流涎
	IX	300~2,000	自発運動低下、腹臥位、昏睡、鎮静、呼吸緩徐、努力呼吸、体温低下、流涎、眼脂、流涎、被毛の汚れ 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡

	X	>2,000	被毛の汚れ 死亡例なし
	X I	>2,000	はいずり姿勢、自発運動低下、呼吸緩徐、被毛の汚れ 2,000 mg/kg 体重で死亡例
	X II	>2,000	自発運動低下、呼吸緩徐 死亡例なし
	X III	>2,000	症状及び死亡例なし
	X IV	>2,000	症状及び死亡例なし
	X V	>2,000	症状及び死亡例なし

### (3) 急性毒性試験 (L. A3 及び L. A4)

L.A3 及び L.A4 のラット及びマウス (いずれも一群雌雄各 5 匹) を用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 27 に示されている。(参照 27、28)

表 27 急性経口毒性試験結果概要 (L. A3 及び L. A4)

動物種	検体	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
Fischer ラット	L.A3	506	>506	自発運動低下、円背位、鎮静、よろめき歩行、軟便、肛門周囲部被毛汚れ 雄：400 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：死亡例なし
	L.A4	>2,000	>2,000	軟便、肛門周囲部被毛汚れ(雌) 死亡例なし
ICR マウス	L.A3	671	400	自発運動低下、腹臥位、鎮静、よろめき歩行 雄：640 mg/kg 体重以上 雌：419 mg/kg 体重以上で死亡例
	L.A4	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

### 10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ (雌) を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモット (雌) を用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照 29~31)

#### 11. 亜急性毒性試験

##### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、20、60、170 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施

された。

表 28 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	60 ppm	170 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.15	3.47	9.81	28.6
	雌	1.27	3.88	10.8	32.6

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

一般状態、体重及び摂餌量に検体投与に関連した変化は認められず、死亡例も認められなかった。

本試験において、170 ppm 以上投与群の雌雄で T.Chol 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm（雄：3.47 mg/kg 体重/日、雌：3.88 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 32）

表 29 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
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・空中立ち直り反射における着地姿勢の乱れ</li> <li>・Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少</li> <li>・ALT、AST、T.Bil 及びカリウム増加、ALP 及び TG 減少</li> <li>・腎比重量<sup>1</sup>増加</li> <li>・副腎束状帯細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・空中立ち直り反射における着地姿勢の乱れ</li> <li>・尿量増加</li> <li>・RBC、WBC 及び Lym 増加、Neu 減少</li> <li>・Ht、Hb 及び MCHC 減少</li> <li>・ALT 及び AST 増加、ALP 減少</li> <li>・副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・胸腺比重量減少</li> <li>・副腎束状帯細胞肥大</li> </ul>
170 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Neu、Eos 減少</li> <li>・骨髓好酸球百分比減少</li> <li>・T.Chol 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Eos 減少</li> <li>・MCV、MCH 減少</li> <li>・骨髓好酸球百分比減少傾向</li> <li>・T.Bil 増加、T.Chol 及び TG 減少</li> </ul>
60 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、100、250 及び 550 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>1</sup> 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

表 30 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	250 ppm	550 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.94	12.1	30.8	67.7
	雌	7.16	14.3	37.5	76.6

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

550 ppm 投与群の雌雄各 1 例が死亡した。また同群の雄 2 例が切迫と殺され、これらの動物で自発運動低下、呼吸緩徐、腹臥位等の症状が認められた。550 ppm 投与群雄の死亡及び切迫と殺動物では、肉眼的病理検査時に尿による膀胱膨満が認められた。550 ppm 投与群の雌雄で切歯の伸長が観察されたが、組織学的検査では異常は認められなかった。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雌雄で T.Bil の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：12.1 mg/kg 体重/日、雌：14.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 33）

表 31 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
550 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡（1 例）、切迫と殺（2 例）</li> <li>・ 自発運動低下、呼吸緩徐、腹臥位、外陰部被毛湿潤化、痙攣、低体温、流涙（切迫と殺例）</li> <li>・ 切歯伸長（3 例）</li> <li>・ 体重増加抑制傾向</li> <li>・ 食餌効率低下</li> <li>・ AST 増加</li> <li>・ 腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脾比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡（1 例）</li> <li>・ 切歯伸長（2 例）</li> <li>・ T.Chol 減少</li> </ul>
250 ppm 以上	・ T.Bil 増加	・ T.Bil 増加
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### （3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 700 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 32 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	700 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.37	5.52	17.5
	雌	1.37	5.40	18.7

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

雌雄とも死亡例は認められなかった。700 ppm 投与群の雌雄で様々な臨床症状が認められた。そのうち雄 2 例は、投与期間中何度か明瞭な自発運動量の低下を示し、衰弱した状態に陥った。700 ppm 投与群の雄及び 200 ppm 以上投与群の雌で APTT の短縮が観察されたが、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で T.Bil 及び I.Bil の増加が、700 ppm 投与群の雌で消瘦等がみられたので、無毒性量は雄で 50 ppm (1.37 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (5.40 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34)

表 33 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
700 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・消瘦、自発運動量低下、眼球結膜充血、嘔吐、歯肉退色</li> <li>・流涎、流涙、眼脂</li> <li>・異常姿勢、歩様異常、振戦、筋緊張の低下、衰弱</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・尿潜血反応及び尿沈渣中赤血球の出現</li> <li>・TP 及び Glob 減少、A/G 比上昇</li> <li>・ALT 及びリン増加</li> <li>・肝小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・消瘦、自発運動量低下、眼球結膜充血、嘔吐</li> <li>・流涎</li> <li>・歩様異常、振戦、筋緊張の低下</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・尿潜血反応及び尿沈渣中赤血球の出現</li> <li>・TP 及び Glob 減少、A/G 比上昇</li> <li>・Glu、T.Bil 及び I.Bil 増加、T.Chol 減少</li> <li>・肝小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
200 ppm 以上	・ T.Bil 及び I.Bil 増加	200 ppm 以下毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

#### (4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、60、170 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 34 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 34 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		60 ppm	170 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.49	10.0	29.3
	雌	4.04	11.6	35.0

死亡例は認められなかった。また、一般状態の検査、機能検査、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において検体投与の影響は認められず、ラットにおける 90 日間亜急性毒性試験[11. (1)]で観察された、空中立ち直り反射における着地姿勢の乱れは、本試験では認められなかった。

500 ppm 投与群の雌で体重の有意な増加が認められた。また、同群の雌雄で摂餌量の増加もみられたことから、これらの変化は検体投与に関連した変化と考えられたが、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、最高用量投与群においても、雌雄で神経学的検査及び一般毒性に関して投与の影響は認められなかった。無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 ppm (雄: 29.3 mg/kg 体重/日、雌: 35.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 35)

## 1 2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、20、60、170 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 35 1 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	60 ppm	170 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.791	2.38	6.69	19.5
	雌	0.976	2.87	8.16	24.8

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

一般状態及び機能検査において投与に関連した変化はみられず、90 日間亜急性毒性試験[11. (1)]で観察された空中立ち直り反射における着地姿勢の乱れは本試験では認められなかった。

体重及び摂餌量はいくつかの投与群及び測定時期で有意な増加がみられたが、毒性学的な意義があるとは考えられなかった。

500 ppm 投与群の雌雄で溶血性貧血を疑わせる所見として、MCV 及び MCH の減少を伴う Ht 及び Hb 減少等が認められ、骨髓細胞形態検査では骨髓における赤



血球系造血亢進を示す所見もみられた。病理組織学的検査においても 500 ppm 投与群の雌で骨髓での造血亢進及び脾臓のうっ血あるいは充血が認められた。

本試験において、170 ppm 以上投与群の雌雄で Eos 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雄：2.38 mg/kg 体重/日、雌：2.87 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 36)

表 36 1 年間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿中ビリルビン増加</li> <li>・尿中潜血増加</li> <li>・Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少</li> <li>・骨髓における赤芽球数増加、顆粒球系/赤芽球系比低下</li> <li>・ALT、AST、GGT、T.Bil、I.Bil 増加、カルシウム減少</li> <li>・心及び腎の絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎皮質束状帯細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿比重減少、尿量増加</li> <li>・尿中ウロビリノーゲン増加</li> <li>・RBC、WBC、網状赤血球数増加、Neu 減少</li> <li>・Ht、Hb、MCHC 減少</li> <li>・骨髓における赤芽球数、有核細胞、リンパ球数及び形質細胞数増加</li> <li>・ALP、カルシウム減少</li> <li>・腎、脾及び副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・心及び肝比重量増加</li> <li>・骨髓造血亢進、脾臓うっ血/充血</li> <li>・副腎皮質束状帯細胞肥大</li> <li>・肝細胞脂肪化</li> <li>・変異肝細胞巣</li> </ul>
170 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Neu 及び Eos 減少</li> <li>・ALP、T.Chol 減少、D.Bil 増加、TG 減少</li> <li>・肝細胞脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Lym 増加、Eos 減少</li> <li>・MCV、MCH 減少</li> <li>・骨髓における顆粒球系/赤芽球系比低下</li> <li>・ALT、AST、GGT、T.Bil、D.Bil、I.Bil 増加、Glu、TG、T.Chol 減少</li> </ul>
60 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体：0、20、100 及び 500 ppm : 平均検体摂取量は表 37 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 37 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.50	2.51	12.2
	雌	0.51	2.58	12.5

雌雄とも死亡はみられず、また、体重及び摂餌量に検体投与に関連する有意な変化は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

500 ppm 投与群の雄では、APTT の短縮が観察されたが、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、500 ppm 投与群の雌雄で歩行異常等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：2.51 mg/kg 体重/日、雌：2.58 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 37）

表 38 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
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・よろめき歩行、後肢引きずり歩行</li> <li>・TP 及び Glob 減少、T.Bil 及び I.Bil 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・よろめき歩行、後肢引きずり歩行、流涎、自発運動量低下</li> <li>・Glob 減少傾向、A/G 比上昇</li> <li>・T.Bil 及び I.Bil 増加、T.Chol 減少</li> </ul>
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### （3）2年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、60、170 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 39 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 39 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	170 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.02	5.73	16.9
	雌	2.57	7.28	22.7

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

一般状態に検体投与の影響は認められなかった。摂餌量は、500 ppm 投与群の雄で投与期間前半に有意な減少が、また、他の群の雌雄で有意な増加が散見されたが、最終的な平均摂餌量は対照群と差がなかった。

腫瘍性病変においては、対照群と投与群の間で発生頻度の有意な増加はみられな

かった。500 ppm 投与群では雌雄で下垂体の前葉腺腫、雄で精巣間細胞腫の発生頻度の減少が認められ、これらの所見の毒性学的意義は乏しいと考えられたが、検体投与に関連した変化である可能性が示唆された。

本試験において、170 ppm 以上投与群の雌雄で Eos 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雄：2.02 mg/kg 体重/日、雌：2.57 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 38)

表 40 2年間発がん性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Neu、Mon 減少</li> <li>・ 心、腎比重量増加</li> <li>・ 精巣上体絶対及び比重量増加</li> <li>・ 網膜萎縮</li> <li>・ 肝細胞脂肪化</li> <li>・ 肝細胞小増殖巣</li> <li>・ 精巣間細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ WBC、Lym 増加</li> <li>・ 心絶対及び比重量増加、肝比重量増加</li> <li>・ 子宮腔拡張</li> <li>・ 骨髓造血亢進</li> <li>・ 脾臓うっ血/充血</li> <li>・ 肝細胞脂肪化</li> <li>・ 胆管過形成</li> </ul>
170 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ WBC、Eos 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Eos 減少</li> <li>・ 副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 網膜萎縮</li> <li>・ 副腎皮質束状帯細胞肥大</li> </ul>
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (4) 18 カ月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 52 匹)を用いた混餌(原体：0、50、150 及び 450/300<sup>2</sup> ppm：平均検体摂取量は表 41 参照)投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 41 18 カ月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	450/300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.99	14.7	37.5
	雌	4.69	13.9	36.5

450/300 ppm 投与群の雌雄で、450 ppm で投与していた試験開始後 13 週で、死亡率が有意に高かった。投与量を 300 ppm とした後(39 週、52 週)でも同群の雌

<sup>2</sup> 450 ppm 投与群で投与開始間もない時期から雌雄で死亡率の増加がみられたため、雄では 35 週以降、雌では 34 週以降に投与量を 450 ppm から 300 ppm に変更した。

で死亡率が有意に高かったが、試験終了時には、雌雄とも対照群と各投与群間の死亡率に有意差は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

150 ppm 以上投与群の雌で、肝比重量の増加が認められたが、増加幅は 150 ppm 投与群において大きく、用量相関性は認められなかった。

病理組織学的検査において、450/300 ppm 投与群の雌でアミロイド腎症の発生頻度の増加がみられたが、これは死亡または切迫と殺動物での発生、特に 450 ppm 投与時にみられた発生の増加が原因であった。同群の雄でも、2 例だけであったが、450 ppm 投与時の死亡または切迫と殺動物においてアミロイド腎症が認められた。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、450/300 ppm 投与群の雌雄で自発運動の低下等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 150 ppm (雄：14.7 mg/kg 体重/日、雌：13.9 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 39)

表 42 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
450/300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動低下、呼吸緩徐、腹臥位 (切迫と殺例)</li> <li>・切歯伸長 (2 例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動低下、呼吸緩徐、腹臥位 (切迫と殺例)</li> <li>・切歯伸長 (1 例)</li> <li>・アミロイド腎症</li> </ul>
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### 13. 生殖発生毒性試験

#### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体：0、25、50 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 43 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 43 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			25 ppm	50 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.56	3.09	6.16
		雌	2.45	4.96	9.87
	F <sub>1</sub> 世代	雄	1.71	3.40	6.86
		雌	2.51	4.98	9.85

親動物では、100 ppm 投与群 (P 雌) で腎比重量の増加がみられたが、病理組織学的検査で異常は認められず、F<sub>1</sub> 世代で再現されなかったもので、偶発的な変化と考えられた。

児動物では、脳絶対重量の低下が散見されたが、脳比重量には有意な差がみられないこと等から、検体投与に関連のない変化と考えられた。

本試験において、最高用量である 100 ppm 投与群でも親動物及び児動物に明らかな毒性所見がみられなかったので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 100 ppm (P 雄 : 6.16 mg/kg 体重/日、P 雌 : 9.87 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 6.86 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 9.85 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。なお、本試験に先立って実施された用量設定試験では、150 ppm 投与群において、親動物の副腎の変化 (肉眼的所見として暗調化、病理組織学的所見として副腎皮質束状帯細胞肥大及び副腎皮質球状帯細胞の脂肪滴減少) 及び児動物の哺育期間中の生存率の低下が認められており、100 ppm は親動物及び児動物いずれに対しても、ほぼ最大無毒性量であると考えられた。(参照 40)

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群において副腎の暗調化、副腎絶対及び比重量の増加、副腎皮質束状帯及び網状帯の細胞肥大が認められた。

胎児では、外表検査、内臓検査及び骨格検査において、検体投与に起因する奇形は観察されなかった。しかし、300 mg/kg 体重/日投与群において低体重が認められた。また、同群で何らかの骨格変異を持つ胎児の有意な増加がみられ、個別の所見として胸骨分節配列異常、過剰肋骨、仙椎前椎骨数 27 の出現頻度の有意な増加が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 41)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体 : 0、40、100 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群において、摂餌量の減少がみられた。摂餌量の著しい低下や摂餌停止がみられた個体では排糞量及び体重も著しく減少し、うち 2 匹が流産した。また、肉眼的病理検査で盲腸内の水溶性または黒色内容物の貯留の発生頻度が増加した。

胎児では、投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 250 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 42)

#### 14. 遺伝毒性試験

レピメクチンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターの肺由来 (CHL) 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は表 44 に示されており、すべて陰性であった。したがって、レピメクチンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 43~45)

表 44 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①20.6~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②78.1~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来 (CHL) 細胞	①12.5~100 µg/mL (-S9、6 時間処理) ②10~50 µg/mL (-S9、24 時間及び 48 時間処理) ③18.8~150 µg/mL (+S9、6 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	100、200、400 mg/kg 体重/日 (2 日間連続強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 [L.A3 (同 L.A4) -②、③、④、⑤及び⑫、⑨及び⑩]、原体混在物 (Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ、ⅫⅣ及びⅫⅤ)、L.A3 及び L.A4 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、試験結果は表 45 に示されており、すべて陰性であった。(参照 54~59)

表 45 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物、原体混在物、L. A3 及び L. A4)

被験物質	対象	処理濃度	結果
代謝物 L.A3-③ 代謝物 L.A4-②	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	① 61.7~5,000 µg/7° 未満 (+/-S9)	陰性
② 156~5,000 µg/7° 未満 (-S9)			
③ 313~5,000 µg/7° 未満 (+S9)			
代謝物 L.A4-③ 代謝物 L.A3-⑤ 代謝物 L.A4-⑤ 代謝物 L.A3-⑫ 代謝物 L.A4-⑫ 代謝物 L.A3-②		① 20.6~5,000 µg/7° 未満 (-S9)	陰性
② 61.7~5,000 µg/7° 未満 (+S9)			
③ 78.1~5,000 µg/7° 未満 (-S9)			
④ 313~5,000 µg/7° 未満 (+S9)			
代謝物⑨ 代謝物⑩		① 61.7~5,000 µg/7° 未満 (+/-S9)	陰性
		② 313~5,000 µg/7° 未満 (+/-S9)	
代謝物 L.A3-④ 代謝物 L.A4-④	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	① 61.7~5,000 µg/7° 未満 (+/-S9)	陰性
		② 313~5,000 µg/7° 未満 (+/-S9)	
混在物Ⅲ 混在物Ⅴ 混在物Ⅷ	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	① 61.7~5,000 µg/7° 未満 (+/-S9)	陰性
		② 156~5,000 µg/7° 未満 (-S9)	
	③ 313~5,000 µg/7° 未満 (+S9)		
混在物Ⅹ 混在物ⅩⅠ	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)		
混在物Ⅳ	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	① 20.6~5,000 µg/7° 未満 (-S9)	陰性
		② 61.7~5,000 µg/7° 未満 (+S9)	
		③ TA98, TA100, <i>E. coli</i> : 78.1~5,000 µg/7° 未満 (-S9)	
		TA1535 : 39.1~625 µg/7° 未満 (-S9)	
		TA1537 : 39.4~2,500 µg/7° 未満 (-S9)	
		④ 156~5,000 µg/7° 未満 (+S9)	

被験物質	対象	処理濃度	結果
混在物XⅡ	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> φKM101株)	①20.6～5,000 μg/l° V-ト (-S9) ②61.7～5,000 μg/l° V-ト (+S9) ③78.1～5,000 μg/l° V-ト (-S9) ④313～5,000 μg/l° V-ト (+S9)	陰性
混在物IX 混在物XⅢ 混在物XⅣ 混在物XⅤ	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①20.6～5,000 μg/l° V-ト (-S9) ②61.7～5,000 μg/l° V-ト (+S9) ③78.1～5,000 μg/l° V-ト (-S9) ④313～5,000 μg/l° V-ト (+S9)	陰性
L.A3 L.A4		①20.6～5,000 μg/l° V-ト (-S9) ②156～5,000 μg/l° V-ト (+S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下



### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「レピメクチン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、レピメクチンの主要成分である L.A4 及び L.A3 の単回経口投与後、L.A4 及び L.A3 とも投与 2~4 時間後に  $C_{max}$  に達した。 $T_{1/2}$  は L.A4 で 17.6~26.3 時間、L.A3 で 21.1~31.2 時間であり、投与量によって大きな違いはみられなかった。主な排泄経路は糞中であった。

組織内では、L.A4 及び L.A3 とも  $T_{max}$  付近では副腎、肝臓及び消化管に比較的高濃度に認められた。糞及び組織中には親化合物 (L.A4 または L.A3) が多く検出された。主要代謝経路は 26、27 及び 30 位の酸化、オキシム部位の異性化及び側鎖部分のエステル結合の加水分解と考えられた。

茶、みかん、だいこん及びはつかだいこんを用いた植物体内運命試験が実施された。植物間の代謝経路の差は認められず、代謝物として L.A4 (L.A3) -②、⑤、⑨、⑩、⑫が確認されたが、さらにより極性の高い多数の化合物群に代謝されていくことが示された。処理部位から未処理部位への移行、土壌から植物体への移行は認められなかった。

野菜、果実及び茶を用いて、レピメクチン、代謝物②及び⑩ (参考として代謝物⑨) を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。レピメクチンの最高値はいちご (果実) の最終散布 1 日後における 0.117 mg/kg であった。また、代謝物②、⑩及び⑨の最高値はいずれも茶 (荒茶) の最終散布 7 日後であり、それぞれ 0.036、0.076 及び 0.040 mg/kg であった。各種毒性試験結果から、レピメクチン投与による影響は主に血液、腎臓、肝臓及び切歯 (マウス) に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発生毒性試験において、ラットでは骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は認められなかった。ウサギでは胎児に影響は認められなかった。これらのことから、レピメクチンに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をレピメクチン (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 46 に示されている。

表 46 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>3</sup>
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	雄：3.47 雌：3.88	雄：9.81 雌：10.8	雌雄：T.Chol 減少等
	90 日間亜急性 神経毒性試験	雄：29.3 雌：35.0	雄：－ 雌：－	毒性所見なし (神経毒性は認められない。)
	1 年間 慢性毒性試験	雄：2.38 雌：2.87	雄：6.69 雌：8.16	雌雄：Eos 減少等
	2 年間 発がん性試験	雄：2.02 雌：2.57	雄：5.73 雌：7.28	雌雄：Eos 減少等 (発がん性は認められない)
	2 世代繁殖試験	親動物及び児動物 P 雄：6.16 P 雌：9.87 F <sub>1</sub> 雄：6.86 F <sub>1</sub> 雌：9.85	親動物及び児動物 P 雄：－ P 雌：－ F <sub>1</sub> 雄：－ F <sub>1</sub> 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)
	発生毒性試験	母動物：30 胎児：100	母動物：100 胎児：300	母動物：副腎暗調化等 児動物：低体重等
マウス	90 日間亜急性 毒性試験	雄：12.1 雌：14.3	雄：30.8 雌：37.5	雌雄：T.Bil 増加
	18 カ月間 発がん性試験	雄：14.7 雌：13.9	雄：37.5 雌：36.5	雌雄：自発運動の低下等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：100 胎児：250	母動物：250 胎児：－	母動物：摂餌量減少等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	雄：1.37 雌：5.40	雄：5.52 雌：18.7	雄：T.Bil 及び I.Bil 増加 雌：消瘦等
	1 年間 慢性毒性試験	雄：2.51 雌：2.58	雄：12.2 雌：12.5	雌雄：歩行異常等

－：最小毒性量が設定できなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値はイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における 1.37 mg/kg 体重/日であったが、当該試験の最小毒性量が 5.52 mg/kg 体重/日であること、より長期のイヌの 1 年間慢性毒性試験で無毒性量が 2.51 mg/kg 体重/日であり、これは用量設定の違いによるものと考えられることから、イヌにおける無毒性量は 2.51 mg/kg

<sup>3</sup> 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

体重/日であると判断した。

したがって、より小さい値である、ラットの2年間発がん性試験における無毒性量2.02 mg/kg 体重/日を、一日摂取許容量(ADI)の根拠とすることが妥当であると考えられた。

食品安全委員会は、ラットを用いた2年間発がん性試験の2.02 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.02 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	2.02 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物及び原体混在物略称>

代謝物/分解物

上段：L.A3、下段：L.A4

略称	化学名
②	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <del>Z</del> )-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <del>E</del> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <del>Z</del> )-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <del>E</del> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
③	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <del>Z</del> )-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-18,21,24-トリヒドロキシ-12-[(2 <del>Z</del> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <del>Z</del> )-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-6'-エチル-18,21,24-トリヒドロキシ-12-[(2 <del>Z</del> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
④	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <del>Z</del> )-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <del>Z</del> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,18-ジオン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <del>Z</del> )-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <del>Z</del> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,18-ジオン
⑤	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>Z</i> ,22 <del>Z</del> )-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <del>Z</del> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>Z</i> ,22 <del>Z</del> )-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <del>Z</del> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

略称	化学名
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i> )-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-21,24-ジヒドロキシ -22-ヒドロキシメチル-12-[(2 <i>Z</i> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13- テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ -10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑥	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i> )-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-6'-エチル-21,24- ジヒドロキシ-22-ヒドロキシメチル-12-[(2 <i>Z</i> )-2-メトキシイミノ-2- フェニルアセトキシ]-5',11,13-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン -2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i> )-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-21,24-ジヒドロキシ -5'-ヒドロキシメチル-12-[(2 <i>Z</i> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-6',11,13,22- テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ -10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑦	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i> )-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-6'-エチル-21,24- ジヒドロキシ-5'-ヒドロキシメチル-12-[(2 <i>Z</i> )-2-メトキシイミノ-2- フェニルアセトキシ]-11,13,22-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン -2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i> )-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-5'-ホルミル-21,24 -ジヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-6',11,13,22- テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ -10,14,16,22-テトラエン-6- スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑧	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i> )-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-6'-エチル-5'- ホルミル-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i> )-2-メトキシイミノ-2- フェニルアセトキシ]-11,13,22-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン -2-オン
⑨	(2 <i>Z</i> )-メトキシイミノ-2-フェニル酢酸
⑩	(2 <i>E</i> )-メトキシイミノ-2-フェニル酢酸
⑪	<i>N</i> -ベンゾイル-グリシン (馬尿酸)
⑫	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>Z</i> ,22 <i>Z</i> )-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-21,24-ジヒドロキシ -12-[(2 <i>E</i> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19- トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ -2'-テトラヒドロピラン-2-オン

略称	化学名
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>Z</i> ,22 <i>Z</i> )-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑬	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i> )-(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,18-ジオン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i> )-(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,18-ジオン
⑭	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,23 <i>E</i> )-(4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-21,22,24-トリヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,18-ジオン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,23 <i>E</i> )-(4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-6'-エチル-21,22,24-トリヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,18-ジオン
⑮	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,23 <i>E</i> )-(4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-21,22,24-トリヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,23 <i>E</i> )-(4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-6'-エチル-21,22,24-トリヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑯	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,23 <i>E</i> )-(4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-18,21,22,24-テトラヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,23 <i>E</i> )-(4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-6'-エチル-18,21,22,24-テトラヒドロキシ-12-[(2 <i>Z</i> )-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 <sup>4,8</sup> .0 <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

略称	化学名
⑰	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i> )-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-12,21,24-トリヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 <sup>4,8,0</sup> <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン -2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i> )-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i> )-6'-エチル-12,21,24-トリヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 <sup>4,8,0</sup> <sup>20,24</sup> ]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン -2-オン
⑱	安息香酸

原体混在物

略称	化学名
Ⅲ	(原体混在物)
Ⅳ	(原体混在物)
Ⅴ	(原体混在物)
Ⅷ	(原体混在物)
Ⅸ	(原体混在物)
X	(原体混在物)
X I	(原体混在物)
X II	(原体混在物)
X III	(原体混在物)
X IV	(原体混在物)
X V	(原体混在物)

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) )
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) )
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
D.Bil	直接ビリルビン
Eos	好酸球数
FOB	機能観察総合評価
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
I.Bil	間接ビリルビン
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白
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 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ピリメチン		代謝物②		代謝物⑩		代謝物⑨ (参考)	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (葉部) 2003年	2	EC:20	3	3	0.055	0.038	0.029	0.018	0.036	0.032	0.036	0.032
			3	7	0.032	0.023	0.019	0.012	0.028	0.024	0.028	0.024*
			3	14	0.012	0.009	0.006	0.005	0.024	0.024*	<0.020	<0.020
だいこん (根部) 2003年	2	EC:20	3	3	0.002	0.001*	<0.001	<0.001	0.032	0.024	0.024	0.024*
			3	7	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
			3	14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
はくさい (茎葉) 2002年	2	EC: 20~24.2	3	3	0.012	0.006	0.003	0.002*	0.020	0.020*	<0.020	<0.020
			3	7	0.003	0.002	0.001	0.001*	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
			3	14	0.003	0.002*	<0.001	<0.001	0.020	<0.020	<0.020	<0.020
キャベツ (葉球) 2002年	2	EC: 15~20	3	3	0.011	0.005	0.001	0.001*	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
			3	7	0.004	0.002	<0.001	<0.001	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
			3	14	0.003	0.002*	<0.001	<0.001	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
ブロッコリー (花蕾) 2004年	2	EC: 22.7~30	3	3	0.013	0.007	0.004	0.002	0.036	0.024*0	0.024	0.024
			3	7	0.006	0.004	0.002	0.001	0.028	.024	0.024	0.024
			3	14	0.003	0.002*	<0.001	<0.001	0.020	0.020*	0.024	0.024
レタス (茎葉) 2002年	2	EC:20	3	3	0.020	0.017	0.008	0.006	0.020	0.020*	<0.020	<0.020
			3	7	0.014	0.009	0.008	0.004	0.024	0.020*	<0.020	<0.020
			3	14	0.005	0.003*	0.002	0.001*	0.020	0.020*	<0.020	<0.020
ねぎ (茎葉) 2003年	2	EC:20	3	3	0.002	0.002*	<0.001	<0.001	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
			3	7	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.020	<0.020	0.020	0.020*
			3	14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
トマト (果実) 2004年	2	EC:25	3	1	0.007	0.006	0.003	0.002	0.024	0.020	0.024	0.024*
			3	3	0.004	0.002	0.002	0.001*	<0.020	<0.020	0.024	0.024*
			3	7	0.002	0.002	<0.001	<0.001	<0.020	<0.020	0.024	0.024*
トマト (果実) 2004年	2	EC:20	3	1	0.095	0.071	0.014	0.008	0.036	0.024*	0.036	0.024
			3	7	0.046	0.032	0.011	0.009	0.032	0.024	0.028	0.024
			3	14	0.033	0.021	0.009	0.006	0.036	0.032	0.036	0.032
なす (果実) 2004年	2	EC: 20~21.1	3	1	0.029	0.015	<0.001	<0.001	0.036	0.024*	0.032	0.024
			3	3	0.013	0.004	0.001	0.001*	0.036	0.028*	0.028	0.024*
			3	7	0.008	0.003*	<0.001	<0.001	0.048	0.036	0.028	0.024*
みかん (果肉) 2005年	2	EC: 50~55	4	1	0.002	0.002*	<0.001	<0.001	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
			4	3	0.002	0.001*	<0.001	<0.001	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
			4	7	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
みかん (果皮) 2005年	2	EC: 50~55	4	1	0.070	0.052	0.023	0.016	0.040	0.032	0.020	0.020*
			4	3	0.030	0.026	0.017	0.013	0.040	0.032	0.020	0.020*
			4	7	0.019	0.017	0.014	0.012	0.040	0.036	<0.020	<0.020
なつみかん (果実) 2004年	2	EC: 29.7~160	4	3	0.006	0.005	0.003	0.002	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
			4	7	0.003	0.003	0.002	0.002	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
			4	14	0.001	0.002*	<0.001	<0.001	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
ゆず (果実) 2002年	2	EC: 50~67	2	3	0.009	0.006	0.004	0.003	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
			2	7	0.003	0.002	0.002	0.002*	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
			2	14	0.001	0.001*	<0.001	<0.001	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
すだち (果実) 2005年	1	EC:50	4	3	0.015	0.014	0.007	0.007	0.036	0.032	<0.020	<0.020
			4	7	0.012	0.012	0.005	0.005	0.036	0.032	<0.020	<0.020
			4	14	0.008	0.007	0.004	0.004	0.032	0.032	<0.020	<0.020
かぼす (果実) 2005年	1	EC:64	4	3	0.005	0.005	0.003	0.003	0.020	0.020	<0.020	<0.020
			4	7	0.002	0.002	0.001	0.001	0.024	0.024	<0.020	<0.020
			4	14	0.002	0.002	0.001	0.001	0.024	0.024	<0.020	<0.020
りんご (果実) 2004年	2	SC:50	3	1	0.031	0.021	0.011	0.006	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
			3	3	0.021	0.019	0.011	0.006	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
			3	7	0.011	0.008	0.008	0.005	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
3	14	0.009	0.006	0.008	0.005	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020			

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					レピメクチン		代謝物②		代謝物⑩		代謝物⑨ (参考)	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
なし (果実) 2004年	2	SC:35-50	3	1	0.029	0.024	0.011	0.007	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
			3	3	0.021	0.018	0.008	0.005	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
			3	7	0.015	0.012	0.007	0.006	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
			3	14	0.011	0.008	0.006	0.004	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
いちご (果実) 2004年	2	EC: 20~30	3	1	0.117	0.106	0.018	0.013	0.024	0.020*	0.028	0.024*
			3	3	0.093	0.055	0.018	0.013	0.032	0.024*	0.032	0.024*
			3	7	0.078	0.042	0.021	0.012	0.036	0.032	0.036	0.032
ぶどう (果実) 2005年	2	SC:30	3	1	0.073	0.042	0.014	0.007	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
			3	3	0.072	0.036	0.015	0.008	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
			3	7	0.048	0.026	0.013	0.007	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
茶 (荒茶) 2004年	2	EC:20	2	7	0.064	0.038	0.036	0.022	0.076	0.060	0.040	0.036
			2	14	0.008	0.005	0.005	0.003	0.036	0.032	0.024	0.024
			2	21	0.002	0.001*	<0.001	<0.001	0.036	0.024*	0.020	0.020
茶 (浸出液) 2004年	2	EC:20	2	7	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.064	0.056	0.036	0.032
			2	14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.032	0.032	0.028	0.024
			2	21	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.020	0.024	0.024	0.024

注) SC:フロアブル、EC:乳剤

- 一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、\*印を付した。
- すべ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。
- 代謝物②⑨⑩の残留値はレピメクチンに換算して記載した。換算係数は  
レピメクチン/代謝物②=1.0  
レピメクチン/代謝物⑩=4.0  
レピメクチン/代謝物⑨=4.0
- 代謝物⑨については、社内分析機関のみの分析値であるため、参考として示した

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児（1～6歳） (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者（65歳以上） (体重：54.2 kg)	
		ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)
だいこん類（根）	0.001	45	1.71	18.7	0.71	28.7	1.09	58.5	2.22
だいこん類（葉）	0.038	2.2	0.00	0.5	0.00	0.9	0.00	3.4	0.00
はくさい	0.006	29.4	0.18	10.3	0.06	21.9	0.13	31.7	0.19
キャベツ	0.005	22.8	0.11	9.8	0.05	22.9	0.11	19.9	0.10
ブロッコリー	0.007	4.5	0.03	2.8	0.02	4.7	0.03	4.1	0.03
レタス	0.017	6.1	0.10	2.5	0.04	6.4	0.11	4.2	0.07
ねぎ	0.002	11.3	0.02	4.5	0.01	8.2	0.02	13.5	0.03
トマト	0.071	24.3	1.73	16.9	1.20	24.5	1.74	18.9	1.34
なす	0.015	4	0.06	0.9	0.01	3.3	0.05	5.7	0.09
みかん	0.002	41.6	0.08	35.4	0.07	45.8	0.09	42.6	0.09
なつみかん	0.005	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
その他のかんきつ	0.014	0.4	0.01	0.1	0.00	0.1	0.00	0.6	0.01
りんご	0.021	35.3	0.74	36.2	0.76	30	0.63	35.6	0.75
日本なし	0.024	5.1	0.12	4.4	0.11	5.3	0.13	5.1	0.12
いちご	0.106	0.3	0.03	0.4	0.04	0.1	0.01	0.1	0.01
ぶどう	0.042	5.8	0.24	4.4	0.18	1.6	0.07	3.8	0.16
茶	0.038	3	0.11	1.4	0.05	3.5	0.13	4.3	0.16
みかんの皮	0.052	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
合計			5.29		3.33		4.35		5.37

注）・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた（参照 別紙3）。

- ・ff：平成10～12年の国民栄養調査（参照 54～56）の結果に基づく農産物摂取量（g/人日）
- ・摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたレビメクチンの推定摂取量（μg/人日）
- ・トマトについては、トマト、ミニトマトのうち残留値の高いミニトマトの値を用いた。
- ・その他のかんきつについてはゆず、すだち、かぼすのうち残留値の高いすだちの値を用いた。

<参照>

- 1 農薬抄録レピメクチン（殺虫剤）（平成19年1月15日改訂）：三共アグロ株式会社、2007年、一部公表予定
- 2 <sup>14</sup>C 標識レピメクチンを用いたラット代謝試験（単回経口投与）（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2006年、未公表
- 3 <sup>14</sup>C 標識レピメクチンを用いたラット代謝試験（14日間反復経口投与）（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2006年、未公表
- 4 <sup>14</sup>C 標識レピメクチンを用いたラット代謝試験（静脈投与）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2004年、未公表
- 5 レピメクチンを用いたラット体内分布試験（90日間混餌投与）（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2004年、未公表
- 6 レピメクチンを用いたラット体内分布試験（1年間混餌投与）（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2004年、未公表
- 7 茶における代謝試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2005年、未公表
- 8 みかんにおける代謝試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2005年、未公表
- 9 大根における代謝試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2005年、未公表
- 10 はつか大根における土壌から植物体への移行性試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2005年、未公表
- 11 好気的土壌代謝試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2004年、未公表
- 12 土壌吸着性試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2005～2006年、未公表
- 13 加水分解運命試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2005年、未公表
- 14 加水分解試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2000年、未公表
- 15 水中光分解運命試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2005年、未公表
- 16 水中光分解試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、1999年、未公表
- 17 レピメクチンの土壌残留試験成績：三共アグロ（株）農業科学研究所、2003年、未公表
- 18 レピメクチンの作物残留試験成績：三共アグロ（株）農業科学研究所、2002～2005年、未公表
- 19 レピメクチンの作物残留試験成績：（財）日本食品分析センター、2002～2005年、未公表
- 20 レピメクチン 乳汁への移行試験：三共アグロ株式会社、2003年、未公表
- 21 レピメクチンにおける薬理試験（GLP 対応）：（株）環境バイリス研究所、2004年、未公表
- 22 ラットにおける急性経口毒性試験（資料 No.1）（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
- 23 マウスにおける急性経口毒性試験（資料 No.2）（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
- 24 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
- 25 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2003年、未公表
- 26 マウスにおける急性経口毒性試験（資料 No.28～50）（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2005～2006年、未公表

- 27 ラットにおける急性経口毒性試験（資料 No.85,87）（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 28 マウスにおける急性経口毒性試験（資料 No.86,88）（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 29 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 30 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 31 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 32 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 33 イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 34 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 35 ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 36 ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2005 年、未公表
- 37 イヌを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2005 年、未公表
- 38 ラットを用いた飼料混入投与による発がん性試験試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2005 年、未公表
- 39 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2005 年、未公表
- 40 ラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2005 年、未公表
- 41 ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2005 年、未公表
- 42 ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2005 年、未公表
- 43 細菌を用いた復帰突然変異性試験（資料 No.24）（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 44 チャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 45 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 46 細菌を用いた復帰突然変異試験（資料 No.51~73）（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2005 ~2006 年、未公表
- 47 細菌を用いた復帰突然変異試験（資料 No.89, 90）（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 48 食品健康影響評価について  
（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-lepimectin-190306.pdf>）
- 49 第 181 回食品安全委員会

- (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/index.html>)
- 50 第 11 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1\\_dai11/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai11/index.html))
- 51 レピメクチンの安全性評価資料の追加提出：三共アグロ株式会社、2008 年、未公表
- 52 第 23 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai23/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai23/index.html))
- 53 第 45 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai45/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai45/index.html))
- 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