

動物用医薬品評価書

リファキシミン

2008年6月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況等	6
II. 安全性に係る試験の概要	6
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験	6
(1) 薬物動態試験（ラット、ヒト及び牛）	6
(2) 経皮投与による吸収及び残留排泄試験	6
(3) 乳房内及び子宮内投与によるリファキシミン残留試験	9
2. 急性毒性試験	9
3. 亜急性毒性試験	9
4. 発生毒性試験	9
5. 遺伝毒性試験	10
6. 微生物学的影響に関する試験	10
(1) <i>in vitro</i> の MIC に関する知見	10
(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)	10
III. 食品健康影響評価	11
1. 毒性学的 ADI について	11
2. 微生物学的 ADI について	11
3. ADI の設定について	12
4. 食品健康影響評価	12
・表2 EMEA における各試験の無毒性量	14
・別紙1 検査値等略称	15
・参照	16

〈審議の経緯〉

2007年 5月 22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 0522008 号）、関係書類の接受
2007年 5月 24日 第 191 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年 1月 29日 第 4 回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2008年 3月 25日 第 90 回動物用医薬品専門調査会
2008年 4月 17日 第 234 回食品安全委員会（報告）
2008年 4月 17日 より 2008年 5月 16日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 6月 3日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2008年 6月 5日 第 241 回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2007年9月30日まで）

三森 国敏 （座長）
井上 松久 （座長代理）
青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 平塚 明
嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士 吉田 緑
津田 修治

（2008年3月31日まで）

三森 国敏 （座長）
井上 松久 （座長代理）
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

（2008年4月1日から）

三森 国敏 （座長）
井上 松久 （座長代理）
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 能美 健彦
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
林 真 (座長代理)
渋谷 淳
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
寺本 昭二
平塚 明

(2007年10月1日から)

三森 国敏 (座長)
林 真 (座長代理)
井上 松久
今井 俊夫
津田 修治
寺本 昭二
頭金 正博

(2008年4月1日から)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
今井 俊夫
津田 修治
寺本 昭二
頭金 正博
能美 健彦

要約

海外で乳牛の乾乳期乳房炎の治療と予防、産後の子宮炎の治療及び牛、羊、山羊、馬、ウサギの足部及び皮膚の細菌感染症の治療に使用される「リファキシミン」(CAS No.80621-81-4)について、各種評価書等(EMEA レポート等)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、投与試験(ラット、ヒト及び牛)、残留試験(経皮:ラット、ウサギ、牛、豚及び羊、経乳房:乳汁、経子宮:牛)、急性毒性試験(ラット)、亜急性毒性試験(ラット及びイヌ)、発生毒性試験(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する試験等である。

リファキシミンは、ナフタリン環状アンサマイシン(リファンピシン、リファマイシン)系の抗生物質でグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを持つ。経口投与及び局所投与でも活性薬物の体内吸収は無視できる程度であり、乾乳期に投与された牛の分娩後の乳汁中からリファキシミンは検出されていない。また、胎児毒性・催奇形性及び *in vitro*、*in vivo* における遺伝毒性は認められていない。

各毒性試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた3ヶ月間亜急性毒性試験における25 mg/kg 体重/日であった。EMEAでは、毒性学的ADIについては、NOEL 25 mg/kg 体重/日に安全係数100を適用しているが、慢性毒性/発がん性試験を欠くことにより追加の係数10とし安全係数1,000とした場合、ADIは0.025 mg/kg 体重/日となる。また、微生物学的影響から導き出されたADIは、現時点において国際的コンセンサスが得られているVICH算出式に基づいて0.00045 mg/kg 体重/日と設定した。この微生物学的ADIは、追加の安全係数を適用した場合の毒性学的ADI(0.025 mg/kg 体重/日)よりも十分小さく、毒性学的安全性を十分に担保していると考えられる。

以上より、リファキシミンの食品健康影響評価については、ADIとして0.00045 mg/kg 体重/日を設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要 (参照 1~4)

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：リファキシミン

英名：Rifaximin

3. 化学名

IUPAC

英名：(2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25-pentahydroxy-27-methoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octamethyl-2,7-(epoxypentadeca-[1,11,13]trienimino)benzofuro[4,5-e]pyrido[1,2-a]-benzimidazole-1,15(2H)-dione,25-acetate

CAS(No.80621-81-4)

英名：(2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26R,27S,28E)-25-(Acetyloxy)-5,6,21,23-tetrahydroxy-27-methoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octamethyl-2,7-(epoxypentadeca-[1,11,13]trienimino)benzofuro[4,5-e]pyrido[1,2-a]benzimidazole-1,15(2H)-dione

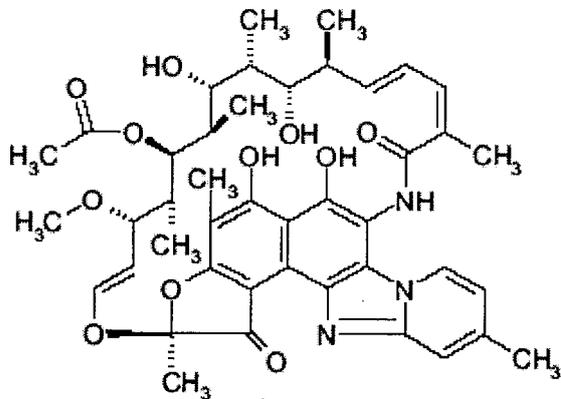
4. 分子式

$C_{43}H_{51}N_3O_{11}$

5. 分子量

785.879

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

リファキシミンは *Streptomyces mediterranei* によって産生されるナフタリン環状アンサマイシン（リファンピシン、リファマイシン）系の抗生物質で、グラム陽性菌（*Staphylococci*、*Streptococci*、*Corynebacterium* sp.）及びグラム陰性菌（*Escherichia coli*、*Pasteurella* sp.、*Pseudomonas* sp.、*Proteus* sp.）に対し広い抗菌スペクトルを持つ。

EU では動物用医薬品として、次のように使用されている。牛の乾乳期乳房炎の治療及び予防に対しては乳房内投与、産後の子宮炎の治療に対しては子宮内投与が適用されている。用量は、乾乳期乳房炎には1分房当たり 100 mg、子宮炎には1頭当たり 50~200 mg の子宮内投与が望ましいとされている。(参照 1-4) また牛、羊、山羊、馬、ウサギの足部及び皮膚の細菌感染にも使用されている。噴霧投与する場合、リファキシミンを動物1頭当たり 2~9 mg を1日 1~2 回、5~10 日間投与（用量範囲：動物種により 0.34~2.44 mg/kg 体重/日）するのが望ましいとされている。(参照 3)

わが国においては、リファキシミンを用いた動物用医薬品は使用されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

本評価書は、EMEA レポート（1995 年、1997 年、1998 年）（参照 1~3）をもとに、毒性に関する主な知見を整理したものである。

1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

(1) 薬物動態試験（ラット、ヒト及び牛）

ラット、ヒトにおいて経口投与、乳牛では乳房内投与における薬物動態試験が実施されている。リファキシミンは経口投与でも局所投与でも活性薬物の体内吸収は無視できる程度である。ラットのリファキシミン経口投与後の血漿濃度は低いレベルを維持し、投与量（10 mg/kg または 100 mg/kg）の 0.1% 未満を示す。投与後 168 時間には、投与量の 95% 以上が糞便中に排泄される。搾乳牛または乾乳期の牛において、1分房当たり 100 mg のリファキシミン（2 または 4 分房に投与）を乳房内投与した場合、血漿中にその痕跡を認めることはできなかった（HPLC、検出限界：搾乳牛-0.02 µg/mL 乾乳牛-0.01 µg/mL）。(参照 1,2)

(2) 経皮投与による吸収及び残留排泄試験

リファキシミン経皮投与後の吸収に関するラット、牛、羊、豚、ウサギのデー

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

タが示されている。(参照 3)

①投与試験 (ラット)

ラット (6 匹/群) を用いて単回投与試験 (用量: 100 mg/kg 体重、投与部位: 剃毛した皮膚) が実施された。局所投与 1、3、6 時間後、血漿中にはリファキシミンは検出されなかった。投与 1、3、6 時間後、適用部位である腹部皮下の間質液のみ、各群 4、3、2 匹においてリファキシミンが微量に検出された。14 日間の連続投与試験 (用量: 100 mg/kg 体重/日) においても同様の結果が得られている。しかし、実験計画や体液中のリファキシミン濃度を測定する微生物学的方法も不十分で、検出限界や定量限界値も得られていないため、これらの結果は注意を持って取り扱う必要がある。(参照 3)

②投与試験 (牛)

搾乳牛 (11 頭) を用いてリファキシミンの単回投与試験 (用量: 5~9 mg/頭、投与部位: 損傷のある皮膚組織 (足部損傷、産後の膻部損傷、皮膚や断尾部の損傷)) が実施された。投与 12、24、36 時間後の血清中にリファキシミンは検出されなかった (HPLC (UV 検出)、定量限界: 10 µg/L、検出限界: 8 µg/L)。

子牛 (5 頭) を用いた連続投与試験 (通常用量: 0.34 mg/kg 体重/日、1 日 2 回 10 日間、投与部位: 皮膚の損傷部位 (表皮の機械的磨耗)) が実施された。投与後、リファキシミンは血漿中に検出されなかった (HPLC、検出限界 8 µg/L)。(参照 3)

子牛 (5 頭) を用いた連続投与試験 (通常用量: 0.34 mg/kg 体重/日、1 日 2 回 10 日間、投与部位: 皮膚の損傷部位 (表皮の機械的磨耗)) が実施された。リファキシミンは、最終投与直後 (2 時間以内) に投与部位の筋肉中から検出されなかった (HPLC (UV/Vis 検出)、検出限界: 10 µg/kg、定量限界: 30 µg/kg)。リファキシミンは、血漿中からも組織中からも検出されなかったため、他の可食組織については分析されていない。(参照 3)

③投与試験 (羊)

羊 (泌乳中雌 3 頭) を用いて単回投与試験 (用量: 5~9 mg/頭、投与部位: 皮膚組織の損傷部位 (腐蹄炎)) が実施された。投与 4、6、12、24 時間後の血清中にリファキシミンは検出されなかった (HPLC (UV 検出)、定量限界: 10 µg/L、検出限界: 8 µg/L)。(参照 3)

④投与試験（豚）

豚（6頭）を用いて連続投与試験（2倍用量：0.9 mg/kg 体重/日、1日2回10日間、投与部位：皮膚の損傷部位（表皮の機械的磨耗））が実施された。投与期間中、血漿リファキシミン濃度は低く定量（HPLC、30 µg/kg 未満）できなかつた。分析した90%の試料においてリファキシミンは検出されていない。（参照3）

豚（6頭）を用いた連続投与試験（2倍用量：0.9 mg/kg 体重/日、1日2回10日間、投与部位：皮膚の損傷部位（表皮の機械的磨耗））が実施された。最終投与30分後に、大量のリファキシミン（ $2,033 \pm 977$ µg/kg）が皮膚中に検出された。最終投与30分後にリファキシミンは被験動物5頭の投与部位の筋肉及び脂肪ではリファキシミンは検出限界未満であった。1頭では、その濃度が定量限界未満であった。リファキシミンはHPLCで分析（定量限界：筋肉-30 µg/kg 脂肪-50 µg/kg、検出限界：筋肉-10 µg/kg 脂肪-20 µg/kg）されている。リファキシミンは血漿、筋肉及び脂肪で検出されなかつたので、他の可食組織においては分析されていない。（参照3）

⑤投与試験（ウサギ）

ウサギ（14匹）を用いたリファキシミンの連続投与試験（通常用量：2.44 mg/kg 体重/日、1日2回10日間、投与部位：損傷した皮膚）が実施された。リファキシミンはウサギ血漿中に検出されなかつた（HPLC、定量限界 12 µg/kg）。（参照3）

ウサギ（14匹）を用いて、連続投与試験が実施された。リファキシミンは損傷した皮膚（表皮の機械的磨耗）へ通常用量（2.31~2.44 mg/kg 体重/日、1日2回10日間）が投与された。最終投与直後（1時間30分以内）、リファキシミンは14匹のうち2匹の脂肪から検出、定量された（56.5及び174.2 µg/kg）。他の全ての脂肪サンプルにおいては、リファキシミン濃度は定量限界未満（50 µg/kg 未満）または検出限界未満であった（20 µg/kg 未満）。筋肉中においてリファキシミン濃度は定量限界未満（30 µg/kg 未満）または検出限界未満であった（10 µg/kg 未満）。

リファキシミンは血漿中、筋肉及び脂肪中で検出されなかつたので、他の可食組織においては分析されていない。（参照3）

(3)乳房内及び子宮内投与によるリファキシミン残留試験

①乳房内投与による乳汁中残留試験

乳汁中リファキシミンの減少について、搾乳牛の治療後のリファキシミン残留量を定量する2試験（用量：100 mg/分房、第1試験では2分房、第2試験では4分房に投与）が実施されている。乳汁中の残留は18回目の搾乳以後検出限界未満となった（HPLC、0.01 µg/mL、微生物学的方法、0.025 µg/mL）。（参照 1,2）

第3試験では、乾乳期に投与された（用量：100 mg/分房）牛の分娩後の乳汁中からはリファキシミンを検出されなかったことが示されている。検出限界は上記2試験と同様である。（参照 1,2）

②子宮内投与による残留試験

分娩直後の牛において、坐薬（1,200 mg/頭）または泡剤（200 mg/頭）による子宮内投与後 96 時間までの血漿及び乳汁中濃度は定量限界（HPLC、0.01 µg/mL）未満である。（参照 1,2）

2. 急性毒性試験

ラットについてのみ、単回経口投与試験が実施され、LD₅₀ は >2,000 mg/kg であった。（参照 1,2）

3. 亜急性毒性試験

ラット及びイヌを用いて、3ヶ月間及び6ヶ月間亜急性毒性試験（0、25、50、100 mg/kg 体重/日）が実施された。最も感受性の高い動物種はラットであった。ラットにおいて、25 mg/kg 以上投与群で肝脂肪症（liver steatosis）が認められた。血液生化学検査では、コレステロールの著しい増加と総コレステロールに対するエステル型コレステロールの割合の減少が50及び100 mg 投与群において認められている。EMEAでは、25 mg/kg 以上投与群で認められた肝脂肪症（liver steatosis）を毒性とは判断していないことからNOELを25 mg/kg 体重/日にしている。（参照 1,2）

4. 発生毒性試験

ラット及びウサギにおいて、器官形成期にリファキシミン（0、50、100 mg/kg 体重/日）投与後の胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。（参照 1,2）

5. 遺伝毒性試験

リファキシミンは *in vitro* における 5 試験 (Ames 試験、酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*, *Saccharomyces cerevisiae*) を用いた染色体異常及び遺伝子変換試験、ヒトリンパ球染色体異常試験、CHO/HGPRT 試験) 及び *in vivo* におけるラットを用いた経口投与後の小核試験の結果、いずれも陰性で遺伝毒性はないと考えられる。(参照 1,2)

6. 微生物学的影響に関する試験

(1) *in vitro* の MIC に関する知見

ヒト腸内細菌叢で感受性のある *Bacteroides fragilis* の平均 MIC 値 (90%信頼限界の下限値) は 0.2 µg/mL であった。

(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

平成 18 年度食品安全確保総合調査 (参照 5)

動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査(平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施)により、ヒト臨床分離株等に対するリファキシミンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている。

表 1 動物用抗菌活性物質の MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		Rifaximin	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	8	4-64
<i>Enterococcus species</i>	30	4	0.25-64
嫌気性菌			
<i>Bacteroides species</i>	30	0.25	0.12-1
<i>Fusobacterium species</i>	20	>128	16->128
<i>Bifidobacterium species</i>	30	1	0.25-4
<i>Eubacterium species</i>	20	≤0.06	≤0.06-2
<i>Clostridium species</i>	30	>128	>128
<i>Peptococcus species/Peptostreptococcus species</i>	30	≤0.06	≤0.06-0.25
<i>Prevotella species</i>	20	0.12	≤0.06-0.5
<i>Lactobacillus species</i>	30	2	≤0.06-32
<i>Propionibacterium species</i>	30	≤0.06	≤0.06

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Eubacterium* species、*Peptococcus* species/*Peptostreptococcus* species 及び *Propionibacterium* species の 0.06µg/mL 以下であった。

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 毒性学的 ADI について

リファキシミンは慢性毒性/発がん性試験は実施されていないが、*in vitro* 及び *in vivo* における各遺伝毒性試験において、リファキシミンはいずれも陰性を示し、遺伝毒性はないと考えられることから、慢性毒性/発がん性試験を欠いていても追加の安全係数を加えることによって ADI を設定することが可能であると判断された。

毒性試験において最も低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標は、EMEA の評価書を参考にするとラット 3 ヶ月間亜急性毒性試験における血中コレステロール値の上昇、及び総コレステロールに対するエステル型コレステロールの割合の減少で NOAEL が 25mg/kg 体重/日であった。EMEA では、NOEL を 25 mg/kg 体重/日とし、毒性学的 ADI を 0.25 mg/kg 体重/日としている（参照 1,2）が、慢性毒性/発がん性試験を欠くことにより追加の係数 10 とし安全係数 1,000 とした場合、ADI は 0.025 mg/kg 体重/日となる。

2. 微生物学的 ADI について

EMEA では、微生物学的影響について現時点で利用可能なものは *in vitro* の MIC のみであり、ヒトの腸内細菌叢で感受性のある *Bacteroides fragilis* の平均 MIC 値（90%信頼限界の下限值）は 0.0002 mg/mL としている。EMEA のレポートでは、これに糞便塊 150 g、細菌が暴露される分面に 1、ヒト体重に 60 kg を適用し、CVMP の算出式により、

$$\begin{aligned} \text{ADI (mg/kg 体重/日)} &= \frac{0.0002 \times 4^{*2}}{1^{*1}} \times \frac{150}{1 \times 60} \\ &= 0.002 \end{aligned}$$

*1: 感受性菌株に対し片側検定 10%以下の信頼限界（90%信頼限界の下限值）で算定された MIC 変動性から、補正值 1 を利用している。

*2: EMEA では接種菌量の影響を考慮して、補正值 4 を利用している。

と算出している。

一方、VICH ガイドラインに基づく新たに試算を行うに足る詳細な知見が、平成 18 年度食品安全確保総合調査（動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査）で得られている。この結果から MIC_{calc} が算出され、国際的コンセンサス²が得られている手法により微生物学的 ADI を算出することができる。

リファキシミンの MIC_{calc} 0.000122 mg/mL、結腸内容物 220 g、細菌が暴露される分画 100%、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式に基づいて微生物学的 ADI を算出した場合、下記の通りとなる。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.000122^{*3} \times 220^{*4}}{1^{*5} \times 60^{*6}} = 0.00045$$

* 3：試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限值

* 4：結腸内容物 220 g

* 5：経口用量として生物学的に利用可能な比率

* 6：ヒト体重 (kg)

微生物学的 ADI については、現時点においては国際的コンセンサスが得られている VICH 算出式を採用するのが適切と考えられる。

3. ADI の設定について

EMEA では、微生物学的 ADI が毒性学的 ADI に比べて十分に低いことを理由に、リファキシミンの ADI として微生物学的 ADI を採用している。VICH 算出式により算出された微生物学的 ADI は、追加の安全係数を適用した場合の毒性学的 ADI (0.025 mg/kg 体重/日) よりも十分小さく、毒性学的安全性を十分に担保していると考えられる。このことから、リファキシミンの残留基準を設定するに際しての ADI としては、0.00045 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

4. 食品健康影響評価

以上より、リファキシミンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

リファキシミン 0.00045 mg/kg 体重/日

² 国内の動物用医薬品の申請ガイドラインについても、平成 18 年 3 月より VICH ガイドラインが採用されている。

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

表2 EMEAにおける各試験の無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
ラット イヌ	3ヶ月、6ヶ月間 亜急性毒性試験	0、25、50、100	25 (ラット：3ヶ月) 血中コレステロール値の上 昇・総コレステロールに対す るエステル型コレステロー ルの割合の低下
ラット ウサギ	胎児毒性・催奇形性 試験 (器官形成期)	0、50、100	— 胎児毒性・催奇形性：な し
毒性学的 ADI		0.25 mg/kg 体重/日 無毒性量:25 mg/kg 体重/日 SF:100	
毒性学的 ADI 設定根拠資料		ラット 3ヶ月間亜急性毒性試験	
微生物学的 ADI		0.002 mg/kg 体重/日	
微生物学的 ADI 設定根拠資料		<i>Bacteroides fragilis</i> の MIC ₅₀ 0.20 µg/mL (CVMP 式)	
ADI		0.002 mg/kg 体重/日	

<別紙 1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
HPLC	高速液体クロマトグラフ
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

<参照>

- 1 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS :
RIFAXIMIN REVISED SUMMARY REPORT, 1995
- 2 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS :
RIFAXIMIN SUMMARY REPORT (2), 1997
- 3 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS :
RIFAXIMIN (Extension to topical use) SUMMARY REPORT (3), 1998
- 4 リファンピン、グッドマン・ギルマン薬理書（下）薬物治療の基礎と臨床
第10版、廣川書店、2003, p1621-1624
- 5 食品安全委員会，平成18年度食品安全確保総合調査：動物用抗菌性物質の
微生物学的影響についての調査

リファキシミン (案)

1. 概要

(1) 品目名：リファキシミン(Rifaximin)

(2) 用途：牛の乾乳期乳房炎の治療及び予防、産後の子宮炎等の治療

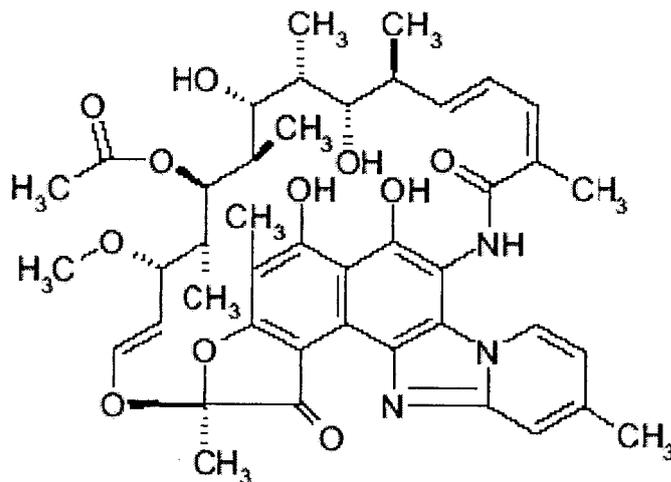
リファキシミンはナフタリン環状アンサマイシン系の抗生物質で、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを持つ。動物用医薬品として我が国では承認されていないが、EUでは牛の乾乳期乳房炎の治療及び予防、産後の子宮炎の治療に対して用いられている。また牛、羊、山羊、馬、ウサギの足部及び皮膚の細菌感染にも用いられている。

今般の残留基準の設定については、厚生労働大臣よりリファキシミンについて食品中の残留基準の設定に係る意見聴取がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

(2*S*, 16*Z*, 18*E*, 20*S*, 21*S*, 22*R*, 23*R*, 24*R*, 25*S*, 26*S*, 27*S*, 28*E*)-5, 6, 21, 23, 25-pentahydroxy-27-methoxy-2, 4, 11, 16, 20, 22, 24, 26-octamethyl-2, 7-(epoxypentadeca-[1, 11, 13]trienimino)benzofuro[4, 5-*e*]pyrido[1, 2-*a*]-benzimidazole-1, 15(2*H*)-dione, 25-acetate (IUPAC)

(4) 構造式及び物性



分子式 : C₄₃H₅₁N₃O₁₁
 分子量 : 785.879

(5) 適用方法及び用量

リファキシミンはEUにおいて、牛の乾乳期乳房炎には1分房当たり100mgの乳房内投与、産後の子宮炎には1頭あたり50~200mgの子宮内投与、また、牛、羊、山羊、馬、ウサギの足部及び皮膚の細菌感染には1頭あたり2~9mgを1日1~2回、5~10日間噴霧投与するのが望ましいとされている。

2. 対象動物における投与試験

・牛における乳房内投与試験

乳牛において乳房内投与における薬物動態試験が実施されている。搾乳牛又は乾乳期の牛において、1分房あたり100mgのリファキシミン(2または4分房に投与)を乳房内投与した場合、血漿中にその痕跡を認めることはできなかった(定量限界:0.02 μ g/mL 検出限界:0.01 μ g/mL)。

なお、併せてラット及びヒトにおいても経口投与により薬物動態試験が実施され、同様に体内吸収は無視できる程度であった。

・牛、羊及びウサギにおける経皮投与試験

①牛における投与試験

搾乳牛(11頭)を用いてリファキシミンの単回投与試験(用量:5~9mg/頭、投与部位:皮膚組織の損傷部位(足部損傷、産後の膻部損傷、皮膚や断尾部の損傷))が実施された。投与12、24、36時間後の血清中にリファキシミンは検出されなかった(定量限界:10 μ g/L、検出限界8 μ g/L)。

子牛(5頭)を用いた連続投与試験(通常用量:0.34mg/kg 体重/日、1日2回10日間、投与部位:皮膚の損傷部位(表皮の機械的摩耗))が実施された。リファキシミンは投与後、血漿中から検出されなかった(検出限界:8 μ g/L)。

子牛(5頭)を用いた連続投与試験(通常用量:0.34mg/kg 体重/日、1日2回10日間、投与部位:皮膚の損傷部位(表皮の機械的摩耗))が実施された。リファキシミンは最終投与直後(2時間以内)、投与部位の筋肉中から検出されなかった(検出限界:10 μ g/kg、定量限界30 μ g/kg)。

なお、血漿中及び組織中ともに検出されなかったため、他の可食組織については分析されていない。

②羊における投与試験

羊(泌乳中雌3頭)を用いて単回投与試験(用量:5~9mg/頭、投与部位:皮膚組織の損傷部位(腐蹄炎))が実施された。投与4、6、12、24時間後の血清中にリファキシミンは検出されなかった(定量限界:10 μ g/L、検出限界:8 μ g/L)。

③ウサギにおける投与試験

ウサギ（14匹）を用いたリファキシミンの連続投与試験（通常用量：2.44mg/kg 体重/日、1日2回10日間、投与部位：皮膚の損傷部位）が実施された。リファキシミンはウサギ血漿中に検出されなかった（定量限界：12 μg/kg）。

ウサギ（14匹）を用いて連続投与試験が実施された。皮膚の損傷部位（表皮の機械的摩耗）へ通常用量（2.31～2.44mg/kg 体重/日、1日2回10日間）が投与された。最終投与直後（1時間30分以内）、14匹のうち2匹の脂肪からリファキシミンが検出、定量された（56.5及び174.2 μg/kg）。他の全ての脂肪サンプルにおいては、リファキシミン濃度は定量限界未満（50 μg/kg未満）または検出限界未満であった（20 μg/kg未満）。筋肉中においてリファキシミン濃度は定量限界未満（30 μg/kg未満）または検出限界未満であった（10 μg/kg未満）。

なお、血漿中、筋肉及び脂肪中で検出されなかったため、他の可食組織については分析されていない。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

①分析対象化合物：リファキシミン

②分析法の概要：HPLC法、バイオアッセイ法により残留性が確認されている。

(2) 組織における残留

①乳房内投与による乳汁中残留試験

乳汁中のリファキシミンの減少について、搾乳牛の治療後のリファキシミン残留量を定量する2試験（用量：100mg/分房、第1試験では2分房、第2試験では4分房に投与）が実施されている。乳汁中の残留は18回目の搾乳以後検出限界未満となった（HPLC:0.01 μg/mL バイオアッセイ法：0.025 μg/mL）。

第3試験では、乾乳期に投与された（用量：100mg/分房）牛の分娩後の乳汁中からリファキシミンが検出されなかった。

②子宮内投与による残留試験

分娩直後の牛において、坐薬（1,200mg/頭）または泡剤（200mg/頭）による子宮内投与後96時間までの血漿及び乳汁中濃度は定量限界（HPLC:0.01 μg/mL）未満であった。

4. 許容一日摂取量（ADI）評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、平成19年5月22日付け厚生労働省発食安第0522008号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたリファキシミンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

①毒性学的ADIについて

リファキシミンは慢性毒性/発がん性試験は実施されていないが、*in vitro*及び*in vivo*における各遺伝毒性試験において、いずれも陰性を示し、遺伝毒性はないと考えられることから、慢性毒性/発がん性試験を欠いていても追加の安全係数を加えることによってADIを設定することが可能であると判断された。

毒性試験において最も低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標は、EMEAの評価書を参考にするとラット3ヶ月亜急性毒性試験における血中コレステロール値の上昇、及び総コレステロールに対するエステル型コレステロールの割合の減少でNOAELが25mg/kg 体重/日であった。EMEAでは、NOELを25mg/kg 体重/日とし、毒性学的ADIを0.25mg/kg 体重/日としているが、慢性毒性/発がん性試験を欠くことにより追加の係数10とし安全係数1,000とした場合、ADIは0.025mg/kg 体重/日となる。

②微生物学的ADIについて

EMEAでは、微生物学的影響について現時点で利用可能なものは*in vitro*のMICのみであり、ヒトの腸内細菌叢で感受性のある*Bacteroides fragilis*の平均MIC値（90%信頼限界の下限值）は0.0002mg/mLとしている。EMEAのレポートでは、これに糞便塊150g、細菌が暴露される分画に1、ヒト体重に60kgを適用し、CVMPの算出式により、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.0002 \times 4^{*2}}{1^{*1}} \times 150 \div \frac{1 \times 60}{1} = 0.002$$

*1：感受性菌株に対し片側検定10%以下の信頼限界（90%信頼限界の下限值）で算定されたMIC変動性から、補正值1を利用している

*2：EMEAでは接種菌量の影響を考慮して、補正值4を利用している。

と算出している。

一方、VICHガイドラインに基づく新たに試算を行うに足る詳細な知見が、平成18年度食品安全確保総合調査（動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査）で得られている。この結果からMIC_{calc}が算出され、国際的コンセンサスが得られている手法により微生物学的ADIを算出することができる。

リファキシミンのMIC_{calc} 0.000122mg/mL、結腸内容物220g、細菌が暴露される分画100%、ヒト体重60kgを適用し、VICHの算出式に基づいて微生物学的ADIを算出した場合、下記のとおりとなる。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.000122^{*3} \times 220^{*4}}{1^{*5} \times 60^{*6}} = 0.00045$$

*3：試験薬に活性のある最も関連のある属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值

*4：結腸内容物220g

- *5：経口用量として生物学的に利用可能な比率
- *6：ヒト体重 (kg)

微生物学的ADIについては、現時点においては国際的コンセンサスが得られているVICH算出式を採用するのが適切と考えられる。

③ADIの設定について

EMEAでは、微生物学的ADIが毒性学的ADIに比べて十分に低いことを理由に、リファキシミンのADIとして微生物学的ADIを採用している。VICH算出式により算出された微生物学的ADIは、追加の安全係数を適用した場合の毒性学的ADI (0.025mg/kg 体重/日) よりも十分小さく、毒性学的安全性を十分に担保していると考えられる。このことから、リファキシミンの残留基準を設定するに際してのADIとしては、0.00045mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

④食品健康影響評価

以上より、リファキシミンの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

リファキシミン 0.00045mg/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況等

EUで牛、羊、山羊、馬及びウサギに対する使用が認められている。

なお、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない (平成21年4月現在)。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象：リファキシミン

(2) 基準値案

別紙のとおり、食品中の残留基準を設定しないこととする。

リファキシミンの残留基準については、ポジティブリスト制度の導入に際し、EUの残留基準を参考に設定したところであるが、残留基準設定の根拠となる試験データ等の詳細な情報が確認できなかったため、食品、添加物等の規格基準 (昭和34年厚生省告示第370号 (以下、告示第370号という。)) 第1食品の部 A 食品一般の成分規格の項7より残留基準を削除することとする。

これに伴い、本剤については、告示第370号第1食品の部 A 食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

(別紙)

リファキシミン (抗生物質)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	国際基準 ppm	EU ppm
乳		0.06		0.06

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

(参考)

これまでの経緯

平成19年 5月22日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年 5月24日	第191回食品安全委員会(要請事項説明)
平成20年 1月29日	第4回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
平成20年 3月25日	第90回動物用医薬品専門調査会
平成20年 4月17日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成20年 6月5日	第241回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
平成21年 3月4日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年 5月20日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●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	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
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)

リファキシミンについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。

動物用医薬品評価書

鶏伝染性気管支炎生ワクチン（4-91 株）（ノビリス
IB 4-91）の再審査に係る食品健康影響評価について

2009年4月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 主剤	5
2. 効能・効果	5
3. 用法・用量	5
4. 添加剤等	5
5. 開発の経緯及び使用状況等	5
II. 再審査における安全性に係る知見の概要	6
1. ヒトに対する安全性	6
2. 安全性に関する研究報告	7
3. 承認後の副作用報告	7
III. 再審査に係る食品健康影響評価	7
・別紙 1: 検査値等略称	8
・参照	9

〈審議の経緯〉

- | | | | |
|-------|-----|-----|---|
| 2008年 | 9月 | 12日 | 農林水産大臣より再審査に係る食品健康影響評価について要請
(20消安第6123号)
厚生労働大臣より残留基準の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0912005号)
関係書類の接受 |
| 2008年 | 9月 | 25日 | 第255回食品安全委員会 (要請事項説明) |
| 2008年 | 12月 | 24日 | 第104回動物用医薬品専門調査会 |
| 2009年 | 2月 | 26日 | 第275回食品安全委員会 (報告) |
| 2009年 | 2月 | 26日 | より2009年3月27日 国民からの御意見・情報の募集 |
| 2009年 | 4月 | 7日 | 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告 |
| 2009年 | 4月 | 9日 | 第281回食品安全委員会 (報告)
(同日付け農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知) |

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2007年4月1日から)

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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2008年4月1日から)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 能美 健彦
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

要 約

鶏伝染性気管支炎生ワクチン（4-91 株）（ノビリス IB 4-91）の再審査について食品健康影響評価を実施した。

提出された資料の範囲において、承認時から再審査申請までの調査期間における本製剤の新たな副作用及び安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられる。鶏伝染性気管支炎は人獣共通感染症とはみなされておらず、本製剤の鶏に対する安全性も確認されている。また、添加剤については、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

以上のことから、本生物学的製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤 (参照 1)

主剤は、発育鶏卵培養弱毒伝染性気管支炎ウイルス 4-91 株である。本製剤 (乾燥ワクチン) 1 バイアル (1,000 羽分) 中に発育鶏卵培養弱毒伝染性気管支炎ウイルス 4-91 株が $10^{6.5}$ EID₅₀ 以上含まれる。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は鶏伝染性気管支炎の予防である。

3. 用法・用量 (参照 1)

鶏に対し以下の要領で散霧接種あるいは飲水投与する。

(1) 散霧接種

小分製品を 250 mL の飲用水で溶解し、散霧器を用いて 1 日齢鶏の頭上 30~40 cm の高さから均等に散霧接種する。

(2) 飲水投与

小分製品を 100 mL の飲用水で溶解した後、日齢に応じた量の飲用水で希釈し、飲水投与する。

4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤 1 バイアル (1,000 羽分) 中に、安定剤として粉末スキムミルク (55.0 mg)、トリプトース (20.0 mg)、チオ尿素 (9.3 mg)、アスコルビン酸ナトリウム (7.0 mg) 及び硫酸ゲンタマイシン (0.1 mg(力価)) が使用されている。

5. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 2~4)

鶏伝染性気管支炎は、鶏伝染性気管支炎ウイルスにより引き起こされる伝染性の高い急性呼吸器性疾病で下痢、腎炎及び産卵率の低下を引き起こす。細菌等の二次感染があると気嚢炎などを起こし、死亡率が高くなる。また、ウイルスの感染力は非常に強く、抗原変異を起こしやすいために多数の抗原型が存在する。鶏伝染性気管支炎は世界的に分布し、日本では 1951 年に初めて発生が報告された。

鶏伝染性気管支炎ウイルスには、多数の抗原型が確認されている。本製剤の主剤ワクチン株 (4-91 株) の抗原型は、西ヨーロッパ、極東、中東、南アフリカ及びメキシコ等の肉用鶏、種鶏及び採卵用鶏に存在し、従来ワクチンとは抗原型が異なることが確認されたことから、弱毒 4-91 株が作出され本製剤が開発された。また、日本においても、抗体調査により 4-91 株タイプの鶏伝染性気管支炎ウイルスが広く浸潤していることが明らかとなった。本製剤は 2007 年 1 月の時点で、ヨーロッパ諸国、南米及び日本を含むアジア諸国等 60 カ国で承認されている。

なお、日本では、2001 年 12 月に動物用医薬品として輸入承認を受けた後、所定 (6 年間¹⁾) の期間が経過したため、再審査申請 (2008 年 2 月) が行われたものである。

¹ 発育鶏卵培養弱毒伝染性気管支炎ウイルス 4-91 株を有効成分とする動物用医薬品は承認されていなかったため、新医薬品として再審査期間は 6 年とされた。

II. 再審査における安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 1、5~7)

鶏伝染性気管支炎は、鶏を主要な宿主とする急性呼吸器性疾病であり、人獣共通感染症とはみなされていない。(参照 1)

本製剤に使用されている添加剤のうち硫酸ゲンタマイシン及びアスコルビン酸ナトリウムについては、過去に動物用医薬品の添加剤あるいは動物用医薬品として食品安全委員会で評価されている(参照 5、6)。

粉末スキムミルク及びトリプトースはいずれも牛乳由来のものであり、粉末スキムミルクは通常食品として摂取され、トリプトースは牛乳中に含まれているタンパク質が加水分解されたものである(参照 1)。

また、チオ尿素は、医薬品原料や界面活性剤原料として用いられる。チオ尿素の遺伝毒性については、細菌を用いた多くの *in vitro* 試験の結果で陰性を示したが、酵母を用いた染色体内遺伝子組換え試験では高濃度の用量で陽性を示し、哺乳動物培養細胞を用いた遺伝子突然変異性試験の 2 試験では弱い陽性及び陰性、不定期 DNA 合成試験では陰性の結果が得られている。*In vivo* 試験のショウジョウバエを用いた体細胞突然変異試験の 3 試験では陽性、弱い陽性及び不明確又は未確定、マウスを用いた宿主経由試験の 2 試験では弱い陽性及び陰性の結果が得られたが、ラットを用いた小核試験では陰性の結果が得られている。チオ尿素は、タンパク質への結合が確認されており、上記の遺伝毒性試験において一部陽性の結果が得られたのは、チオ尿素が DNA に直接作用するというよりもタンパク質と結合することが確認されていることの二次的な影響によるのではないかと考えられる。また、本製剤の投与量から換算すると、チオ尿素は鶏 1 羽当たり 9.3 μ g であり、遺伝毒性試験において陽性が認められた試験の用量より極めて少ない量である。これらのことから、チオ尿素は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。チオ尿素の発がん性については、実験動物において甲状腺に対する影響が認められているが、チオ尿素の既知の作用機序、すなわち甲状腺刺激ホルモン (TSH) レベルを上昇させる各種ホルモンの不均衡が生じることによる発がんプロモーション作用によると考えられる(参照 7)。また、ヒトに対して発がん性を示す疫学研究等の報告はなく、チオ尿素は現時点ではヒトの健康に影響を及ぼすことはない判断するとの報告がある(参照 7)。先述のように本製剤におけるチオ尿素の含有量は鶏 1 羽分当たり 9.3 μ g であり、本製剤の接種によりチオ尿素が全量残留した鶏 1 羽を毎日摂取したと仮定しても、チオ尿素の 1 日摂取量は 0.155 μ g/kg 体重/日とラットで甲状腺濾胞の過形成が認められた 2 年間混餌投与試験の NOAEL である 35 mg/kg 体重/日(参照 7) より十分低く、ヒトへの影響は無視できると考えられる。

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、当該物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮するとヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

2. 安全性に関する研究報告 (参照 8)

調査期間中の MEDLINE を含むデータベース検索の結果、安全性に関する報告は認められなかった。

3. 承認後の副作用報告 (参照 8)

鶏の安全性について、調査期間中に種鶏農場 3 施設、肉用鶏農場 2 施設及び採卵用鶏農場 2 施設の計 7 施設 (825,266 羽) において調査が実施され、鶏に対する副作用は認められなかったとされている。

III. 再審査に係る食品健康影響評価

上記のように、提出された資料の範囲において、承認時から再審査申請までの調査期間における本製剤の新たな副作用及び安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられる。鶏伝染性気管支炎は人獣共通感染症とはみなされておらず、本製剤の鶏に対する安全性も確認されている。また、添加剤については、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

以上のことから、本生物学的製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

<別紙 1 : 検査値等略称>

略称	名称
NOAEL	無毒性量

<参照>

- 1 株式会社インターベット. 動物用医薬品再審査申請書: ノビリス IB 4-91 (未公表)
- 2 野牛一弘. “伝染性気管支炎”, 動物の感染症. 小沼操, 明石博臣, 菊池直哉, 澤田拓士, 杉本千尋, 宝達勉編. 第二版, 近代出版, 2006, p.206
- 3 株式会社インターベット. 再評価調査会資料 ノビリス IB 4-91 添付資料: 1 使用成績等の調査概要
- 4 株式会社インターベット. 再評価調査会資料 ノビリス IB 4-91 添付資料: 4 外国における承認状況等に関する資料
- 5 食品安全委員会. 15消安第6562号に係る食品健康影響評価の結果の通知について (平成16年3月25日付け, 府食第358号の1): 鳥インフルエンザ不活化ワクチンを接種した鳥類に由来する食品の食品健康影響評価について, 2006年
- 6 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成20年6月19日付け, 府食第674号): 対象外物質評価書 アスコルビン酸, 2008年
- 7 財団法人 化学物質評価研究機構, 独立行政法人 製品評価技術基盤機構. 化学物質の初期リスク評価書 No.49 チオ尿素, 2005年 (独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業)
- 8 株式会社インターベット. 再評価調査会資料 ノビリス IB 4-91 添付資料: 3 効能又は効果及び安全性についての調査資料

鶏伝染性気管支炎（4-91 株）生ワクチン（案）
（ノビリス IB4-91）

1. 概要

（1）品目名：鶏伝染性気管支炎（4-91 株）生ワクチン
商品名：ノビリス IB4-91

（2）用途：鶏伝染性気管支炎の予防

本剤は、発育鶏卵培養弱毒鶏伝染性気管支炎ウイルス 4-91 株を主剤とし、安定剤として粉末スキムミルク、トリプトース、チオ尿素、アスコルビン酸ナトリウム及び硫酸ゲンタマイシンを使用した生ワクチンである。

今般の残留基準の検討は、本ワクチンが動物用医薬品として承認を受けた後、再審査申請がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことによるものである。

（3）有効成分：発育鶏卵培養弱毒鶏伝染性気管支炎ウイルス 4-91 株

（4）適用方法及び用量

①散霧接種：小分製品を 250mL の飲用水で溶解し、散霧器を用いて 1 日齢鶏の頭上 30～40cm の高さから均等に散霧接種する。

②飲水投与：小分製品を 100mL の飲用水で溶解した後、日齢に応じた量の飲用水で希釈し、飲水投与する。

（5）諸外国における使用状況

本ワクチンは、我が国を含めアジア及び欧州等で承認されている。

2. 残留試験結果

対象動物における主剤等の残留試験は実施されていない。

3. 許容一日摂取量（ADI）評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 20 年 9 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0912005 号により、食品安全委員会あて意見を求めた鶏伝染性気管支炎（4-91 株）生ワクチンに係る食品健康影響評価については、食品安全委員会において、以下のとおり食品健康影響評価が示されている。

提出された資料の範囲において、承認時から再審査申請までの調査期間における本製剤の新たな副作用及び安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられる。鶏伝染性気管支炎は人獣共通感染症とはみなされておらず、本製剤の鶏に対する安全性も確認されている。また、添加剤については、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

以上のことから、本生物学的製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

4. 残留基準の設定

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。

(参 考)

これまでの経緯

平成20年 9月12日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成21年 4月9日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成21年 5月19日	厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設定について諮問
平成21年 5月20日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議

●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所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	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
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)

鶏伝染性気管支炎（4-91 株）生ワクチンについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。

農薬評価書

アセキノシル

2008年9月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿.....	3
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1)ラット.....	7
① 血中濃度推移.....	7
② 排泄.....	7
③ 胆汁中排泄.....	8
④ 体内分布.....	8
⑤ 代謝物同定・定量.....	9
⑥ アセキノシル処理なすで生成された極性物質のラットにおける吸収・排泄.....	9
(2)畜産動物.....	10
2. 植物体内運命試験.....	10
(1)なす.....	10
① 植物体内への移行・分布試験.....	10
② 根からの吸収・移行試験.....	11
③ 代謝物同定・定量.....	11
(2)りんご.....	11
(3)オレンジ.....	12
3. 土壌中運命試験.....	13
(1)好氣的土壌中運命試験(非滅菌土壌).....	13
(2)好氣的土壌中運命試験(滅菌土壌).....	14
(3)土壌浸透性試験.....	14
(4)土壌表面光分解試験.....	14

(5) 土壌吸着・脱着試験	15
4. 水中運命試験	15
(1) 加水分解試験	15
(2) 水中光分解試験	15
5. 土壌残留試験	16
6. 作物残留試験	16
7. 一般薬理試験	16
8. 急性毒性試験	17
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	18
10. 亜急性毒性試験	19
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	19
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	19
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	19
(4) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	20
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	20
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	20
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	21
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	22
12. 生殖発生毒性試験	23
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	23
(2) 発生毒性試験(ラット)	23
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	23
13. 遺伝毒性試験	24
14. その他の試験	25
(1) 原体混在物 ADsNQ の毒性確認試験	25
(2) AKM-05 の毒性について	26
III. 食品健康影響評価	27
・別紙 1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	30
・別紙 2: 検査値等略称	31
・別紙 3: 作物残留試験成績	32
・参照	39

<審議の経緯>

- 1999年 4月 19日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照1)
- 2007年 6月 21日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び
基準設定依頼(適用拡大:温州みかん、なす、茶、さんしょう、あずき等)
- 2007年 7月 13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0713005号)、関係書類の
接受(参照2~5)
- 2007年 7月 19日 第199回食品安全委員会(要請事項説明)(参照6)
- 2007年 11月 26日 第9回農薬専門調査会確認評価第二部会(参照7)
- 2008年 7月 15日 第41回農薬専門調査会幹事会(参照8)
- 2008年 7月 31日 第249回食品安全委員会(報告)
- 2008年 7月 31日 より8月29日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 9月 8日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 9月 11日 第254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)	三枝順三	布柴達男
林 真(座長代理)	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史

大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

出川雅邦
長尾哲二
中澤健一
納屋聖人
西川秋佳

山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤健一

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

要 約

ナフトキノン骨格を持つキノリン系殺ダニ剤であるアセキノシル (CAS No. 57960-19-7) について、各種評価書 (農薬抄録及び米国) 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 (ラット及びヤギ)、植物体内運命 (なす、りんご及びオレンジ)、土壤中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性 (ラット及びマウス)、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、アセキノシル投与による影響は主に血液凝固系に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.25 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.022 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（殺ダニ剤）

2. 有効成分の一般名

和名：アセキノシル

英名：acequinocyl (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-ドデシル-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフチル=アセタート

英名：3-dodecyl-1,4-dihydro-1,4-dioxo-2-naphthyl acetate

CAS (No. 57960-19-7)

和名：2-(アセチルオキシ)-3-ドデシル-1,4-ナフタレンジオン

英名：2-(acetyloxy)-3-dodecyl-1,4-naphthalenedione

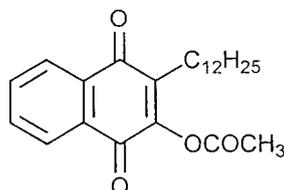
4. 分子式

$C_{24}H_{32}O_4$

5. 分子量

384.5

6. 構造式



7. 開発の経緯

アセキノシルは、米国デュポン社及びアグロカネショウ株式会社によって開発された、ナフトキノン骨格を持つキノリン系殺ダニ剤である。ハダニ、サビダニ、ホコリダニ類の卵から成虫に対し、接触によりダニの体内に吸収された後、脱アセチル化されて殺ダニ活性を示すと考えられている。作用機構はミトコンドリアの電子伝達系における酵素複合体Ⅲの阻害である。

日本では、1999年にりんご、なし、かんきつ等のダニ類防除剤として農薬登録され、海外では韓国、台湾、北米、中南米等で農薬登録されている。

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。また、アグロカネショウ株式会社により農薬取締法に基づく適用拡大申請（温州みかん、なす、茶、さんしょう、あずき等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）及び米国（2004年）評価書を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2～4）

各種運命試験（II.1～4）は、アセキノシルのフェニル環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（[phe-¹⁴C]アセキノシル）及びドデシル基の1位炭素を¹⁴Cで標識したもの（[dod-¹⁴C]アセキノシル）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はアセキノシルに換算した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各15匹）に[phe-¹⁴C]アセキノシルを低用量（10 mg/kg 体重）または高用量（500 mg/kg 体重）単回経口投与、低用量反復経口投与（10 mg/kg 体重、1日1回14日間）、[dod-¹⁴C]アセキノシルを低用量（10 mg/kg 体重）単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿及び血液中放射能濃度推移は表1に示されている。

血漿中放射能濃度推移は、低用量群では二相性の減衰を示し、標識部位、性別及び投与回数による差は認められなかった。高用量群では一相性の減衰を示した。

血液中放射能は、いずれの投与群も血漿中より低い濃度推移を示したことから、いずれの標識体も主に血漿中に存在し、血球とは結合しないことが示唆された。

（参照2、3）

表1 血漿及び血液中放射能濃度推移

標識体		[phe- ¹⁴ C]アセキノシル				[dod- ¹⁴ C]アセキノシル				
		低用量単回		高用量単回		低用量反復		低用量単回		
投与群		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
血漿	T _{max} (時間)	3.0	3.0	24.0	24.0	6.0	2.0	2.0	3.0	
	C _{max} (µg/mL)	12.9	16.9	51.1	56.1	7.71	9.78	8.25	9.55	
	T _{1/2} (時間)	α相	4.4	4.7	—	—	4.6	3.3	5.1	5.3
		β相	33.6	37.5	20.9	19.6	56.8	48.8	42.5	47.8
全血	T _{max} (時間)	4.0	6.0	24.0	24.0	6.0	2.0	2.0	3.0	
	C _{max} (µg/mL)	5.55	6.29	31.4	36.7	5.36	7.11	5.36	5.76	
	T _{1/2} (時間)	α相	5.7	6.5	—	—	4.7	2.8	5.2	5.8
		β相	46.5	57.8	19.5	19.9	47.2	40.5	64.2	108

—：二相性を示さなかった。

② 排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-¹⁴C]アセキノシルを低用量または高用量単回経口投与、低用量反復経口投与、[dod-¹⁴C]アセキノシルを低用量単回経口投与し、排泄試験が実施された。

いずれの投与群においても、主要排泄経路は糞中であつた。低用量群では、投与後 48 時間（単回投与群）または最終投与後 48 時間（反復投与群）で総投与放射能（TAR）の 80.4～89.7%が糞中に、11.2～14.2%TAR が尿中に排泄された。高用量群では排泄速度がやや遅くなり、投与後 72 時間の糞中に 77.8～89.6%TAR、尿中に 7.3～8.0%TAR が排泄された。

また、いずれの投与群でも、投与後または最終投与後 120 時間の糞尿中に 91.6～104%TAR が排泄され、消化管及びカーカス中の放射能は極めて少量（0.01～0.06%TAR 及び 0.06～0.18%TAR）であつた。反復投与による排泄速度への影響及び蓄積性は認められなかつた。（参照 2）

③ 胆汁中排泄

胆管カニューレを施した SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe-¹⁴C]アセキノシルを低用量または高用量単回経口投与、[dod-¹⁴C]アセキノシルを低用量単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

低用量群では、両標識体とも投与後 48 時間の糞中に 50.1～66.4%TAR、胆汁中に 19.7～33.3%TAR、尿中に 5.2～8.9%TAR が排泄され、体内残留放射能は 1.7～6.0%TAR であつた。消化管からの吸収率（尿中排泄量+胆汁中排泄量）は 25～42%であると推定された。

高用量の[phe-¹⁴C]アセキノシル投与群では、投与後 48 時間の糞中に 94.1～96.5%TAR、胆汁中に 2.5～4.6%TAR、尿中に 2.0～2.1%TAR が排泄された。また、体内残留放射能は 0.2%TAR 以下であり、消化管からの吸収率は 5～7%であると推定された。（参照 2）

④ 体内分布

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）に[phe-¹⁴C]アセキノシルを低用量または高用量単回経口投与、低用量反復経口投与、[dod-¹⁴C]アセキノシルを低用量単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

いずれの投与群も、ほとんど全ての組織で T_{max} 付近の放射能濃度が最も高く、その後減衰した。

低用量単回投与群では、T_{max} 付近（[phe-¹⁴C]アセキノシル投与群：投与 4 時間後、[dod-¹⁴C]アセキノシル：投与 2 時間後）で最も高かつたのは消化管¹（35.6～61.0 μg/g）であり、次いで肝（7.3～13.6 μg/g）、リンパ節（4.0～7.2 μg/g）、腎（3.0～5.1 μg/g）等で高かつた。標識部位及び性別による差はみられなかつた。

¹ 内容物は含まない。

高用量群では低用量群とほぼ同じ放射能分布を示し、 T_{max} 付近（投与 24 時間後）で最も高かったのは消化管（209～239 $\mu\text{g/g}$ ）であったが、次いで高かったのは脂肪（58.7～76.1 $\mu\text{g/g}$ ）、肝（48.7～55.4 $\mu\text{g/g}$ ）、リンパ節（33.3～42.3 $\mu\text{g/g}$ ）であった。

低用量反復投与群では、単回投与群と同様、 T_{max} 付近（最終投与 3 時間後）の放射能濃度は消化管、肝、リンパ節で高かった。単回投与群と比べて明らかな放射能濃度の増加は認められず、蓄積性は示唆されなかった。

また、これらの結果は全身オートラジオグラフとほぼ一致していた。（参照 2）

⑤ 代謝物同定・定量

前述の排泄試験[1.(2),(3)]で得られた尿、糞、胆汁（それぞれ投与後 48、72、24 時間採取）及び血漿（低用量単回投与群の投与 2～4 時間後採取）を試料として、代謝物同定・定量が実施された。

尿中に親化合物は認められず、AKM-14 及び AKM-15 がそれぞれ 2.4～6.0 及び 1.5～2.7% TAR 検出された。AKM-14 及び AKM-15 を酸化すると赤褐色に変化することが確認された。その他に未同定代謝物及び極性物質が認められたが、10% TAR 以上を占める代謝物はなかった。

糞中には親化合物が 0.5～8.3% TAR 認められ、主要代謝物は AKM-05 及び AKM-18 であった（それぞれ 12.4～35.6 及び 19.1～39.6% TAR）。また、尿中に認められた AKM-15 も検出され、その他に数種類の未同定代謝物もみられたが、いずれも 10% TAR 以下であった。

胆汁中には親化合物が 0.8% TAR 以下認められた。主要代謝物は AKM-05 のグルクロン酸抱合体（0.8～8.2% TAR）であり、他に AKM-05、AKM-18、AKM-14 及び AKM-15 がそれぞれ 0.2～4.2% TAR 認められた。10% TAR 以上を占める代謝物は認められなかった。高用量群では、胆汁中放射能排泄率の低下に伴う各代謝物量の低下が認められた。

血漿中に親化合物は認められず、AKM-05、AKM-18、AKM-14 及び AKM-15 の他、少量の未同定代謝物 4 が認められた。

いずれの試料においても、未同定代謝物を含めた代謝物の生成には、標識部位、投与量及び投与回数による量的及び質的变化は認められなかった。

アセキノシルのラット体内における推定代謝経路は、加水分解により AKM-05 が生成し、その後の酸化により AKM-18 になる経路、AKM-05 の β 酸化を経て AKM-14 または AKM-15 になる経路及び AKM-05 がグルクロン酸抱合を受ける経路が考えられた。（参照 2、3）

⑥ アセキノシル処理なすで生成された極性物質のラットにおける吸収・排泄

[phe- ^{14}C]アセキノシルを 340 g ai/ha の割合で散布した人工栽培のなす（品種：千両）の葉を、処理 14 及び 28 日後に採取し、葉面上の放射能から非極性物

質を除いた極性物質試料を SD ラット（雄 3 匹）に経口投与し、吸収・排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿中に 19.2%TAR、糞中に 73.6%TAR が排泄され、投与 120 時間後の体内残留放射能は 1%TAR 以下であった。糞尿中に排泄された化合物を分析した結果、大部分は未変化のまま速やかに糞中に排泄され、一部は腸管から吸収されて、未変化のまま、あるいはさらに分解されて、投与された物質より極性の高い物質として尿中に排泄されたことが示唆された。（参照 2）

（2）畜産動物

ヤギを用いた動物体内運命試験が実施された。ヤギ体内で認められた主な残留物は親化合物及び AKM-05 であった。微量代謝物として AKM-18（肝で 1.8%TRR、腎で 6.2%TRR）及び AKM-15（肝で 9%TRR、腎で 9.1%TRR）が認められた。（参照 3）

2. 植物体内運命試験

（1）なす

① 植物体内への移行・分布試験

室内の人工気象制御室で栽培されたなす（品種：千両）に、フロアブル製剤化した [phe-¹⁴C]アセキノシルまたは [dod-¹⁴C]アセキノシルを 600 g ai/ha の割合で散布処理し、植物体内への移行・分布試験が実施された。

処理後のなす試料における放射能分布は表 2 に示されている。

処理直後の果実及び葉から 0.12～0.37 及び 14.0～26.6 mg/kg の残留放射能が検出され、ほとんどが表面洗浄液中から回収された。処理 7 及び 14 日後には、表面洗浄液中の放射能は減少し、果皮、果肉及び葉の抽出物及び残渣中放射エネルギーが増加した。

表 2 なす試料における放射能分布(%TRR¹⁾)

処理後 日数	[phe- ¹⁴ C]アセキノシル					[dod- ¹⁴ C]アセキノシル				
	果実			葉		果実			葉	
	表面 洗浄液	果皮 ²⁾	果肉 ²⁾	表面 洗浄液	抽出物+ 残渣	表面 洗浄液	果皮 ²⁾	果肉 ²⁾	表面 洗浄液	抽出物 +残渣
0 日	95.1	4.7	0.5	98.1	1.9	94.3	1.6	4.1	97.9	2.2
7 日	52.3	21.2	26.4	70.3	29.8	49.7	44.6	5.8	88.2	11.9
14 日	58.4	29.3	12.4	67.0	33.0	60.0	35.8	4.6	80.1	19.9

¹⁾：果実または葉における総残留放射能（TRR）に対する割合 ²⁾：果皮及び果肉の数値は、抽出物と残渣の合算値。

また、処理時にポリエチレン袋で覆い、散布液の付着を防止した果実及び葉では、果肉及び果皮から微量の放射能(果肉、果皮合わせて 0.025 mg/kg 以下)が検出され、植物体内におけるわずかな移行性が示唆されたが、その量は同時期に処理

葉から回収された総放射エネルギーの 0.5%以下であった。

② 根からの吸収・移行試験

ポット栽培のなす（品種：千両）の土壌表面に、[phe-¹⁴C]アセキノシルまたは [dod-¹⁴C]アセキノシルを 600 g ai/ha の割合で処理し、吸収・移行試験が実施された。

処理 14 日後の果皮、果肉及び葉から微量の放射能（それぞれ 0.003～0.032 mg/kg）が検出され、果実及び葉洗浄液からはほとんど放射能が検出されなかった（0.001 mg/kg 未満）。アセキノシルの根部吸収移行性は極めて低いと考えられた。

③ 代謝物同定・定量

室内の人工気象制御室で栽培されたなす（品種：千両）に、フロアブル製剤化した [phe-¹⁴C]アセキノシルまたは [dod-¹⁴C]アセキノシルを 600 g ai/ha 及び 3,000 g ai/ha の割合で散布処理し、代謝物同定・定量試験が実施された。

果実及び葉のいずれの試料においても、大部分は親化合物として存在していた。代謝物として AKM-05 及び AKM-18 が検出されたが、10%TRR を超えるものはなかった。

果皮抽出物及び葉表面洗浄液からは、極性物質がそれぞれ 2.7～8.2 及び 3.1～10.3%TRR 検出され、フタル酸が含まれていることが確認されたが、その他の成分については構造解明できなかった。未同定代謝物の性質及び含有量を含めて、標識部位による有意な放射能濃度、放射能分布、親化合物の比率、代謝物の種類及び割合の差は認められなかった。また、果皮及び葉の抽出残渣を酵素処理した結果、果実中放射能の 5～6%、葉抽出残渣の 7～17%が抽出された。（参照 2）

(2) りんご

りんご（品種：ゴールドデンデリシャス）に、フロアブル製剤化した [phe-¹⁴C]アセキノシルまたは [dod-¹⁴C]アセキノシルを 750 g ai/ha の割合で散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理後のりんご試料における放射能分布は表 3 に示されている。

処理直後の放射能濃度は、果実及び葉でそれぞれ 1.30～1.39 及び 53.9～54.1 mg/kg であったが、その後急激に減少し、それぞれ 0.384～0.698 mg/kg（処理 14 日後）及び 4.60～23.7 mg/kg（処理 30 日後）となった。

処理直後では、放射能の大部分（98.0～98.7%TRR）が果実及び葉の表面洗浄液から回収された。果皮、果肉及び葉内部から回収される放射能の割合は経時的に増加したが、処理 30 日後でも果実及び葉の表面洗浄液から 39.9～63.2%TRR の放射能が回収され、残留する放射能の多くが果実及び葉の表面に付着していた。

表3 りんご試料における放射能分布(%TRR¹⁾)

処理後 日数	[phe- ¹⁴ C]アセキノシル					[dod- ¹⁴ C]アセキノシル				
	果実			葉		果実			葉	
	表面 洗浄液	果皮 ²⁾	果肉 ²⁾	表面 洗浄液	抽出物+ 残渣	表面 洗浄液	果皮 ²⁾	果肉 ²⁾	表面 洗浄液	抽出物 +残渣
0日	98.7	1.0	0.2	98.5	1.4	98.2	1.3	0.3	98.0	2.0
14日	56.1	34.7	9.1	/	/	73.7	21.2	5.1	/	/
30日	45.4	44.1	10.5	39.9	60.1	63.2	28.6	8.2	48.9	51.1

/: 試料なし。¹⁾: 果実または葉における総残留放射能 (TRR) に対する割合。²⁾: 果皮及び果肉の数値は、抽出物と残渣の合算値。

また、処理時にポリエチレン袋で覆い、散布液の付着を防止した果実及び葉では、処理30日後の放射能濃度は0.014~0.016 mg/kgと極めて低かったが、わずかに果皮、果肉及び葉から検出された。吸収されたアセキノシルにはわずかであるが体内移行性があった。これらの果実及び葉における収穫時の総放射エネルギーは処理果実及び葉の3%以下であった。

果実及び葉のいずれの試料においても、大部分は親化合物として存在していた。代謝物としてAKM-05及びAKM-18が検出されたが、10%TRRを超えるものはなかった。果皮では、親化合物の割合は処理30日後には低下し、極性物質が相対的に増加した。処理30日後の葉では大部分が極性物質であった。極性物質中にはフタル酸及び2-CBAAが含まれていることが確認された。果皮及び葉の抽出残渣はアルカリで大部分が抽出され、その主要成分はフタル酸であった。(参照2)

(3) オレンジ

オレンジ (品種: ネーブル) に、フロアブル製剤化した[phe-¹⁴C]アセキノシルを1,050 g ai/haの割合で散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理後のオレンジ試料における放射能分布は表4に示されている。

処理直後の放射能濃度は、果実及び葉でそれぞれ0.633及び53.7 mg/kgであったが、収穫時(処理30日後)にはそれぞれ0.228及び25.9 mg/kgに減少した。処理直後の放射能は大部分(97.8~99.6%TRR)が表面洗浄液から回収され、その後減少した。これに伴い、果皮及び葉中の放射能はほぼ経時的に増加した。特に、抽出残渣中放射能は、処理直後ではほとんど検出されなかったが、収穫時には26.4及び35.6%TRRに増加した。しかし、果肉抽出残渣では収穫時に2.7%TRRが検出されたに過ぎなかった。

表4 オレンジ試料における放射能分布(%TRR¹⁾)

処理後 日数	[phe- ¹⁴ C]アセキノシル				
	果実			葉	
	表面 洗浄液	果皮 ²⁾	果肉 ²⁾	表面 洗浄液	抽出物 +残渣
0日(処理直後)	97.8	2.2	<0.03	99.6	0.43
30日(収穫期)	46.9	50.5	2.7	55.3	44.8

¹⁾: 果実または葉における総残留放射能 (TRR) に対する割合。

²⁾: 果皮及び果肉の数値は、抽出物と残渣の合算値。

果実では、親化合物が処理直後に 95.1%TRR を占め、収穫時には 41.4%TRR に減少した。いずれも洗浄液中から検出され、果実内からは検出されなかった。洗浄液及び果皮抽出液からは代謝物として AKM-18 及び AKM-05 が同定されたが、いずれも収穫期で <0.6%TRR (<0.001 mg/kg) であった。極性代謝物が洗浄液及び果皮抽出液から合計約 30%TRR 検出されたが、これらは少なくとも未同定の 4 成分から構成されていた。

葉では、親化合物が処理直後に 97.9%TRR を占め、収穫時には 27.7%TRR に減少した。これらは洗浄液から検出され、葉の内部からは検出されなかった。収穫時には、代謝物として AKM-18 及び AKM-05 が同定され、葉でそれぞれ 1.8%TRR 及び 3.3%TRR が検出された。その他、極性代謝物が 19%TRR 検出されたが、これらは未同定 4 成分から構成されていた。

また、処理時にポリエチレン袋で覆い、散布液の付着を防止した果実及び葉では、果実全体から 0.043 mg/kg の放射能が検出された。そのうち 0.016 mg/kg (約 37%) は果皮洗浄液から検出され、処理時に飛散した被験物質が果実に付着した可能性も考えられたが、処理放射能の吸収及び果実への移行性を完全に否定することも出来なかった。(参照 2)

以上、2.(1)~(3)から、アセキノシルの植物体内における推定代謝経路は、加水分解による AKM-05 の生成と、その後の酸化による AKM-18 の生成または極性物質を経由した 2-CBAA とフタル酸の生成であると考えられた。(参照 2、3)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験 (非滅菌土壌)

[phe-¹⁴C]アセキノシルまたは[dod-¹⁴C]アセキノシルを砂壤土及びシルト質壤土 (いずれも英国) に 0.5 mg/kg の濃度で添加し、20°C で 180 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

処理直後の抽出放射能は 95.8~99.3%TRR であったが、その後は経時的に減少し、試験終了時には 12.0~17.4%TRR になった。一方、揮発性物質が経時的に増加し、試験終了時には 43.9~57.7%TRR になった。抽出残渣は 30~90 日に最高値 (33.9~56.2%TRR) に達した後、徐々に減少した。土壌中放射能推移に土壤

の種類及び標識部位による差は認められなかった。

主要分解物は二酸化炭素であった。次いで AKM-05 及び AKM-18 が処理 2～10 日後に最高値（それぞれ 22.1～33.8 及び 4.3～9.2% TAR）を示した。親化合物は、処理 180 日後には 1.8～2.3% TAR となった。主要分解経路は、加水分解による AKM-05 の生成、その後の酸化による AKM-18 の生成を経て、腐植質に取り込まれ、さらに分解されて二酸化炭素となり大気中に放出される経路と考えられた。

非滅菌土壌における推定半減期は 0.6～1.3 日であった。（参照 2）

（2）好氣的土壌中運命試験（滅菌土壌）

[phe-¹⁴C]アセキノシルをオートクレーブで滅菌した砂壤土(英国)に 0.5 mg/kg の濃度で添加し、20℃で 90 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

抽出放射能は処理 90 日後にも 97.7% TAR 存在し、揮発性物質がほとんど認められなかった。抽出残渣の増加速度も、3.(1)の非滅菌土壌に比べて著しく遅かった。主要分解物は AKM-05 及び AKM-18 であり、処理 60～90 日後に最高値（それぞれ 20.6 及び 6.8% TAR）を示した。親化合物は、処理 90 日後に 46.8% TAR 存在した。

滅菌土壌における推定半減期は 89.5 日であった。これは非滅菌土壌と比べて著しく長いことから、アセキノシルは土壌中で主に微生物によって分解されることが示唆された。（参照 2）

（3）土壌浸透性試験

[phe-¹⁴C]アセキノシルまたは[dod-¹⁴C]アセキノシルを砂壤土及びシルト質埴壤土（いずれも英国）、砂土及びシルト質砂壤土（いずれもドイツ）の非熟成及び熟成土壌に 500 g ai/ha の施用量で処理し、土壌浸透性試験が実施された。

いずれの土壌カラムにおいても、大部分の放射能が土壌カラム最上部から検出された。浸透水中には砂土で 4.0% TAR の放射能が検出されたが、他の土壌では 1% TAR 以下であった。その他、揮発性成分による放射能の消失が最大 4% TAR 観察された。非熟成土壌及び熟成土壌における放射能の移動性にもほとんど差がみられなかった。土壌カラム上部の土壌における主要分解物は、好氣的土壌中運命試験と同様 AKM-05 及び AKM-18 であった。アセキノシル及び分解物の好氣的土壌における移動性は非常に小さいと考えられた。（参照 2）

（4）土壌表面光分解試験

[phe-¹⁴C]アセキノシルを砂壤土(英国)に 500 g ai/ha の施用量で処理し、25℃でキセノンアークランプ（光強度：0.41～0.47 W/m²）を連続照射する土壌表面光分解試験が実施された。

親化合物は照射区及び暗所対照区とも速やかに減少し、13 日後にはそれぞれ 13.8 及び 7.2% TAR になった。親化合物の減衰速度、分解物の種類及び生成速度に、光照射の影響はみられなかった。また、主な分解物は AKM-18 及び二酸化炭素で、好氣的土壤中運命試験で検出された生成物と同じであった。(参照 2)

(5) 土壌吸着・脱着試験

4 種類の土壌（砂壤土及びシルト質埴埴土：英国、砂土：ドイツ、シルト質砂壤土：茨城）を用いた土壌吸着・脱着試験が実施された。なお、本剤は極めて水溶性が低く通常の試験方法が困難なため、[phe-¹⁴C]アセキノシルを用い、平衡期間中に分解された放射能化合物も含めた吸着性及び脱着性について検討された。

アセキノシルは土壌中で速やかに分解されるため、親化合物及び分解物を合わせた全放射エネルギーを ¹⁴CO₂ にして測定した。吸着係数 K_a は 678~1,620、有機炭素含量により補正した吸着係数 K_{aoc} は 33,900~123,000 であり、脱着係数 K_d は 785~3,220、有機炭素含量により補正した脱着係数 K_{doc} は 38,600~198,000 であった。

アセキノシルの土壌吸着性は極めて高く、土壌中での移動性は低いことが示唆された。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]アセキノシルを pH 1.2 (塩酸)、pH 4 (酢酸)、pH 7 (リン酸) 及び pH 9 (ホウ酸) の各滅菌緩衝液に 0.3 µg/L の濃度で添加し、25 または 37°C (pH 1.2 のみ) の暗所でインキュベートする加水分解試験が実施された。

アセキノシルは水中で容易に加水分解された。酸性条件下では比較的安定であり、pH の上昇と共に分解速度が速くなった。主要分解物は AKM-05 であり、最高で 23.2~54.7% TAR 検出された。他に AKM-18 が検出されたが、この化合物は水中の酸素による AKM-05 の酸化物であると考えられた。その他、pH の上昇とともに未同定分解物の生成量が増加し、pH 9 では 180 分後に親化合物が 17.3% TAR、AMK-05 が 38.9% TAR、AMK-18 が 10.9% TAR、未同定分解物が 33.1% TAR 生成した。

推定半減期は、pH 1.2、4、7 及び 9 でそれぞれ 19 日、74 日、53 時間及び 76 分であった。(参照 2)

(2) 水中光分解試験

[phe-¹⁴C]アセキノシルを pH 5.0 の滅菌酢酸緩衝液及び pH 7.8 の滅菌河川水（静岡）に 3 µg/L の濃度で添加し、25 ± 1°C でキセノンランプ光（光強度：18.6 W/m² または 144 W/m²、波長：290~800 nm）を 24 時間照射し、水中光分解試験が実施された。

緩衝液及び河川水ともに、照射区における主要分解物は AKM-05 及び AKM-08 であり、それぞれ最大で 4.4～11.6 及び 8.8～12.9% TAR 認められた。他に AKM-A1、AKM-B2 及び AKM-B3 がいずれも 10% TAR 以下で認められた。暗所対照区における主要分解物は AKM-05 であり、最高で緩衝液に 13.8% TAR、河川水に 70.2% TAR 認められた。

アセキノシルは水中で加水分解ならびに光分解により極めて急速に AKM-05 に分解される他、親化合物と AKM-05 のいずれもが主に直接的な光分解によりドデシル側鎖 2 位メチレン基に酸化を受け、AKM-08、AKM-A1、AKM-B2、AKM-B3 等の中間体を生成すると考えられた。また、これらの中間体は光に不安定であり、フタル酸、フェノール等を経て、最終的に二酸化炭素にまで光分解されると考えられた。

推定半減期は、緩衝液及び河川水でそれぞれ 14.0 及び 12.0 分であった。(参照 2)

5. 土壌残留試験

洪積・埴壌土（福島）及び火山灰・軽埴土（茨城）を用い、アセキノシル、分解物 AKM-05 及び AKM-18 を分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場及び容器内）が実施された。

推定半減期は表 5 に示されている。(参照 2)

表 5 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	濃度*	土壌	アセキノシル	アセキノシル +分解物
圃場 試験	1,050 g ai/ha 2 回施用	洪積・埴壌土	約 3 日	約 3 日
		火山灰・軽埴土	約 2 日以内	2 日以内
容器内 試験	1.0 mg/kg	洪積・埴壌土	1 日以内	約 3 日
		火山灰・軽埴土	1 日以内	約 2 日

*圃場試験ではフロアブル、容器内試験では純品を使用

6. 作物残留試験

アセキノシル及び代謝物 AKM-05 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。アセキノシル及び代謝物 AKM-05 の最高値は、それぞれ最終散布（2 回散布）7 日後に収穫した茶（荒茶）の 14.6 及び 18.9 mg/kg であった。(参照 2) (抄録 17～24 頁)

7. 一般薬理試験

マウス、イヌ、ラット、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 6 に示されている。(参照 2) (抄録 166～176 頁)

表6 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量* (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 4	0、200、600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし	
呼吸循環器系	ビーグル犬	雌 3	2,000 (十二指腸内)	2,000	—	影響なし	
抗痙攣作用 (メトラゾール)	ICR マウス	雄 10	0、200、600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし	
体温	Wistar ラット	雄 8	0、200、600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし	
ヘキソ バルビタール 睡眠	ICR マウス	雄 10	0、200、600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし	
協調歩行 (加速回転棒法)	ICR マウス	雄 10	0、200、600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし	
局所麻酔作用	Hartley モルモット	雄 5	0、0.02、 0.06、0.2% (0.1mL、皮内)	0.2%	—	影響なし	
尿・電解質	Wistar ラット	雄 8	0、200、600、2,000 (経口)	—	200	尿量低下、Na ⁺ 、 K ⁺ 、Cl ⁻ 及び 蛋白排泄量低下	
腸管炭末輸送能	ICR マウス	雄 10	0、200、600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし	
自律 神経 系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 15	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ M (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁵ M	—	影響なし
	摘出子宮	Wistar ラット	雌 6	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ M (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁵ M	—	影響なし
血液	溶血性	ウサギ (系統不明)	雄 3	0、0.03、0.1、 0.3、1.0 mg/mL (<i>in vitro</i>)	0.03 mg/mL	0.1 mg/mL	溶血作用あり
	血液凝固	Wistar ラット	雄 10	0、200、600、2,000 (経口)	—	200	血液凝固時間延長
	血液凝固に 対する ビタミンKの 影響	SD ラット	雄 3	[アセキノシル] 0、600 (経口) [ビタミンK] 0、2.5、5、10、20 (静脈内)	—	—	ビタミン K 静脈内 投与により凝固時 間が正常に回復

*：経口及び十二指腸内投与では1%MC、皮内投与及び *in vitro* の試験ではDMSO、静脈内投与では生理食塩水を溶媒に用いた。

8. 急性毒性試験

アセキノシル（原体）、代謝物及び原体混在物のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 7 及び表 8 に示されている。（参照 2、3）

表 7 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	全例に水様便
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	全例に水様便
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		暴露中に不整呼吸、閉眼、鼻部湿潤、脊椎後弯及び喘ぎ動作、暴露終了後には不整呼吸、鼻口部の褐色の汚れ、鼻部周辺の湿潤、0.84 mg/L 群では喘ぎ動作、腹部被毛湿潤等（すべて暴露 3 日後には消失） 0.69 mg/L 群雌 1 例、0.84 mg/L 群雄 1 例が死亡
		>0.84	>0.84	

※経口投与の溶媒には 0.5%MC を使用

表 8 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 AKM-05	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	下痢、排泄物付着による被毛の汚れ
	経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状なし
代謝物 AKM-18	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	眼瞼下垂、水様便、活動性低下
原体混在物 ADsNQ	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	2,580	2,280	下痢及び自発運動低下（後に消失）、被毛の汚れ、2,960 mg/kg 体重以上で出血による皮膚の紫斑 1,750 mg/kg 体重以上で急死、切迫と殺（自発運動低下、蒼白、麻痺による歩行異常、腹臥位等の重篤な症状を示したため）
	経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状なし

※経口投与の溶媒には、AKM-05 及び ADsNQ ではコーン油、AKM-18 では 0.5%MC を使用

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対してごく軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法及び Buehler 法) が実施された。Maximization 法では軽度な陽性、Buehler 法では陰性であった。（参照 2）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、400、1,600 及び 3,200 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。なお、3,200 ppm 投与群では、雌雄全例が全身性の出血性変化により死亡・切迫と殺されたため、同群では血液・生化学的検査は実施されていない。

400 ppm 以上投与群の雌雄全例で尿の黄褐色化が認められたが、検体の代謝物に起因する着色と考えられた。

本試験において、1,600 ppm 投与群の雌雄で APTT 延長等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄: 30.4 mg/kg 体重/日、雌: 32.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~4)

表 9 90日間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡または切迫と殺 (全例) ・赤色尿、消瘦、眼球周囲や四肢の腫張、体温低下、鼻出血等 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・筋肉及び多臓器の出血 ・眼球出血 ・造血亢進 (骨髄及び脾) ・脾の濾胞萎縮、胸腺萎縮、肝の単細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡または切迫と殺 (全例) ・赤色尿、消瘦、眼球周囲や四肢の腫張、体温低下、鼻出血等 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・眼球出血 (1 例) ・筋肉及び多臓器の出血 ・造血亢進 (骨髄及び脾) ・脾の濾胞萎縮、胸腺萎縮、肝の単細胞壊死
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC 増加 (Neu 減少、Lym 増加) ・PLT 増加 ・PT 及び APTT 延長、Fib 減少 ・FFA 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球腫大 (2 例) ・APTT 延長 ・眼球出血・網膜萎縮 (1 例)
400 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)

マウス (系統、匹数不明) を用いた混餌 (0、100、500 及び 1000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、500 ppm 以上投与群で肝細胞空胞化が認められたことから、無毒性量は 100 ppm (雄: 16 mg/kg 体重/日、雌: 21 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、4)

(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、40、160、640 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 10 に示されている。なお、1,000 mg/kg

体重/日投与群では、雌雄全例が切迫と殺されたため、同群では血液・生化学的検査は実施されていない。

全投与群において着色尿が認められたが、検体の代謝物に起因する着色と考えられた。

本試験において、160 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2~4)

表 10 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	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (全例) ・下痢、着色便、被毛の着色、嘔吐 ・体重及び摂餌量の顕著な低下 ・骨髄の細胞密度減少、消化管うっ血 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (全例) ・下痢、着色便、被毛の着色、嘔吐 ・体重及び摂餌量の顕著な低下 ・骨髄の細胞密度減少、消化管うっ血
640 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量低下 ・T.Chol 及び PL 減少 ・TG 増加 ・尿量低下、蛋白排泄量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (2 例) ・下痢、嘔吐、体重及び摂餌量の顕著な低下、骨髄の細胞密度減少、消化管うっ血 (以上切迫と殺例のみ) ・摂餌量低下 ・WBC 及び Lym 増加 ・T.Chol 及び PL 減少 ・TP、Alb 及び Glob 減少 ・TG 増加 ・尿量低下、蛋白排泄量増加
160 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・着色便、被毛の着色 ・体重増加抑制 ・PLT 増加
40 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で血液凝固因子への影響が認められたことから、無毒性量は 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。皮膚への影響は認められなかった。(参照 2~4)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、5、20、80 及び 320 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 11 に示されている。

20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で尿の着色が認められたが、検体の代謝物

による着色と考えられた。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 80 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で PLT 増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 5 mg/kg 体重/日、雌で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 11 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
320 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (1 例) ・極度の食欲不振及び体重低下 (切迫と殺例) ・TP、Alb 及び Glob 減少 ・TG 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (1 例) ・極度の食欲不振及び体重低下 (切迫と殺例) ・TP、Alb 及び Glob 減少 ・TG 増加
80 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・着色便 ・甲状腺絶対・比重量低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・着色便 ・網状赤血球数増加 ・PLT 増加 ・WBC 及び Neu 増加 ・甲状腺絶対・比重量低下
20 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・PLT 増加 	20 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし
5 mg/kg 体重/日	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)

Fischer ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、200、800 及び 1,600 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

800 ppm 以上投与群の雌雄で黄褐色～赤褐色尿が認められたが、検体の代謝物に起因する着色と考えられた。200 ppm 以上投与群の雄で認められた眼球腫大は眼球内出血に起因すると考えられ、例数は少ないが検体投与の影響と考えられた。

検体投与に関連した腫瘍性病変の発生頻度増加及び早期化は認められなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で眼球腫大、800 ppm 以上投与群の雌で脾のうっ血が認められたことから、無毒性量は雄で 50 ppm (2.25 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (雌 : 11.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2~4)

表 12 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、食餌効率低下 ・APTT 延長、PLT 増加 ・Cre 増加、TG 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・WBC 増加 ・ナトリウム減少
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・PT 延長 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾のうっ血
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球腫大 	200 ppm 以下毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、50、150 及び 500 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

500 ppm 投与群の雌雄で、代謝物に起因すると思われる尿の黄褐色～オレンジ色化が認められた。また、肝マクロファージに認められた色素沈着について、対照群及び 500 ppm 投与群の肝における特殊染色の結果、沈着物質はリポフスチン複合体である可能性が示唆された。また、各投与群の肝について PCNA 染色を実施した結果、雌雄ともに用量相関的な PCNA 陽性細胞発現率の増加が認められ、肝細胞の増殖活性亢進が示唆された。

検体投与による腫瘍性病変の発現率に変化は認められず、特異的な腫瘍の発現も認められなかった。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で肝マクロファージ褐色色素沈着等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄 : 2.7 mg/kg 体重/日、雌 : 3.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2～4)

表 13 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
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・TP 及び Glob 減少 ・肝炎症細胞巣 	<ul style="list-style-type: none"> ・AST 増加 ・肝絶対重量増加
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎比重量²増加 ・肝比重量増加 ・腎糸球体アミロイド変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT 増加 ・肝比重量増加 ・肝炎症細胞巣、門脈周囲脂肪化
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP、ALT 及び AST 増加 ・肝マクロファージ褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝マクロファージ褐色色素沈着
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

² 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、100、800 及び 1,500 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、800 ppm 以上投与群の F₁ 世代雄で出血及び腫脹、1,500 ppm 投与群の P 世代雌で脾絶対重量の軽度な増加が認められた。

児動物では、800 ppm 以上投与群において、F₁ 及び F₂ 世代で離乳直後に出血、腫脹及び死亡がみられ、さらに F₂ 世代では開眼、包皮分離、精巣下降及び膣開口が遅延し、発育遅延が示唆された。

本試験における無毒性量は、親動物の雄で 100 ppm（P 雄：7.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：8.2 mg/kg 体重/日）、雌で 800 ppm（P 雌：69.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：70.4 mg/kg 体重/日）、児動物で 100 ppm（P 雄：7.3 mg/kg 体重/日、P 雌：8.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：8.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：8.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2～4）

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 7～17 日に強制経口（原体：0、50、150、500 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、750 mg/kg 体重/日投与群の 4 例及び 500 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で体表及び眼の褪色、立毛、不整呼吸、膣赤色分泌物（出血）等の所見が認められたため切迫と殺された。これらの動物では、剖検で子宮内出血、消化管内容物の血液混在、血液の希薄化及び淡色化等の所見がみられたが、子宮内には生存胚が認められた。750 mg/kg 体重/日投与群の生存例では、妊娠子宮重量減少、着床後胚死亡増加及び生存胎児数減少がみられた。その他の投与群では、検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、750 mg/kg 体重/日投与群において、母動物に対する毒性に起因すると思われる骨格変異の発生頻度増加が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 150 mg/kg 体重/日、胎児で 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2～4）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 18 例）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、30、60 及び 120 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、120 mg/kg 体重/日投与群の 5 例で著しい体重低下、摂餌量低下及び流産が認められたため、切迫と殺された。同群の生存動物では一過性の摂餌量低下、3 例で羊水の褐色化が認められた。

胎児では、120 mg/kg 体重/日投与群で過剰肋骨の発生頻度に軽度な増加がみ

られたが、母動物に対する毒性に伴う一過性の変化と考えられた。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児で 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2~4)

1 3. 遺伝毒性試験

アセキノシル (原体)、代謝物及び原体混在物を用いた各種遺伝毒性試験が実施された。結果は表 14 及び表 15 に示されている。

アセキノシル原体を用いた試験の結果はいずれも陰性であった。代謝物 AKM-05 のチャイニーズハムスター肺由来培養細胞株 (CHL) を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で染色体構造異常発現率の軽微な増加が認められたが、マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験では陰性であり、ラット及びマウスの試験で発がん性も認められなかったことも考慮すると、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと考えられた。(参照 2~4)

表 14 遺伝毒性試験概要(原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株) 34.4~1,110 µg/disk (-S9) 17.2~550 µg/disk (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) < <i>S. typhimurium</i> > 9.77~625 µg/ plate (-S9) 19.5~2,500 µg/ plate (+S9) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) < <i>E. coli</i> > 156~5,000 µg/ plate (+/-S9)	陰性 ¹⁾
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞株(CHL) 150~1,200 µg/mL (-S9、24 時間及び 48 時間) 481~3,850 µg/mL (+S9、6 時間)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス骨髄細胞 (一群雌雄各 15 匹) 0、1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (1 回経口投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下。¹⁾: *S. typhimurium* では、156 µg/ plate 以上 (-S9) 及び 625 µg/ plate 以上 (+S9) で結晶析出、*E. coli* では 156 µg/ plate (-S9) の 1 回目を除き全ての濃度で結晶析出。

表 15 遺伝毒性試験概要(代謝物及び原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 AKM-05	復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	156~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性 ¹⁾
	染色体異常 試験	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞株(CHL)	8.98~71.9 µg/mL (-S9、24 時間) 4.49~35.9 µg/mL (-S9、48 時間) 575~2,300 µg/mL (-S9、6 時間) 575~2,300 µg/mL (+S9、6 時間)	陽性
	小核試験 (<i>in vivo</i>)	DBF ₁ マウス骨髄細胞 (一群雄 5 匹)	0、2,000 mg/kg 体重 (2 回経口投与)	陰性
代謝物 AKM-18	復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	< <i>S.typhimurium</i> > 3.13~100 µg/plate (-S9) 15.6~500 µg/plate (+S9) < <i>E.coli</i> > 313~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	染色体異常 試験	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞株(CHL)	15~60 µg/mL (-S9、6 時間、24 時間及び 48 時間) 15~60 µg/mL (+S9、6 時間)	陰性
原体混在物 ADsNQ	復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	< <i>S.typhimurium</i> > TA100、TA1535 株 2.44~313 µg/plate (-S9) 39.1~5,000 µg/plate (+S9) TA98 株 9.77~1,250 µg/plate (-S9) 39.1~5,000 µg/plate (+S9) TA1537 株 39.1~5,000 µg/plate (-S9) 2.44~156 µg/plate (+S9) < <i>E.coli</i> > 156~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性 ²⁾
	染色体異常 試験	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞株(CHL)	75.0~600 µg/mL (-S9、24 時間) 25.0~200 µg/mL (-S9、48 時間) 300~4,000 µg/mL (+S9、6 時間)	陰性

1) : 全ての濃度で結晶析出。2) : +/-S9 の全ての菌株において 39.1 µg/plate 以上で結晶析出。

14. その他の試験

(1) 原体混在物 ADsNQ の毒性確認試験

ラットにおいて、10.(1)の 90 日間亜急性毒性試験では高用量群で出血が認められたが、8.の急性毒性試験では認められなかった。しかし、アセキノシル原体中の主要混在物である ADsNQ は、8.の急性毒性試験でラットに出血を誘発した。アセキノシル原体の連続投与で認められた出血に対する ADsNQ の関与について検討するために、Fischer ラット (一群雄 6 匹) に 7 日間混餌 (アセキノシル原体 : 2,500 ppm、ADsNQ : 25 及び 250 ppm) 投与し、検討試験が実施された。

その結果、アセキノシル投与群ではPT及びAPTTの延長傾向が認められたが、ADsNQ投与群ではPT及びAPTTの変化が認められなかった。出血性変化はいずれの投与群でも認められなかった。

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験では、3,200及び1,600 ppm投与群の第1週には出血を示唆する所見が観察された。この試験では純度96.5%のアセキノシル原体が使用された。アセキノシル原体中には通常1%以下のADsNQが含まれるため、本試験で設定した250 ppm投与群のADsNQは、ラットの亜急性毒性試験の最高用量群(3,200 ppm)で投与されたADsNQ濃度よりも高い用量であった。

したがって、原体中に共存する量に相当するADsNQの単独反復投与では、ラットに出血性変化を誘起しないと考えられた。(参照2)

(2) AKM-05の毒性について

EPAではAKM-05は植物体内運命試験で10%TRRを超えなかったものの、ナフトキノン骨格を有していることから、血液凝固に影響するとして、暴露評価対象物質としている。(参照3)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「アセキノシル」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、吸収されたアセキノシルは消化管、肝、リンパ節、腎に比較的高く分布したが、蓄積性は認められなかった。主に糞中から排泄され、親化合物の他、主要代謝物として AKM-05 及び AKM-18 が認められた。尿中の主要代謝物は AKM-14 及び AKM-15 であり、これらは酸化すると赤褐色に変化した。

植物体内運命試験の結果、アセキノシルの植物体への吸収及び果実への移行性は低く、また大部分が親化合物として存在していた。主要代謝物は AKM-05 及び AKM-18 であったが、いずれも 10%TRR 以下であった。

アセキノシル及び代謝物 AKM-05 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、最高値はそれぞれ最終散布（2 回散布）7 日後に収穫した茶（荒茶）の 14.6 及び 18.9 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、アセキノシル投与による影響は主に血液凝固系に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアセキノシル（親化合物）及び代謝物 AKM-05 と設定した。

各試験の無毒性量等は表 16 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.25 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.022 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.022 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.25 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 16 各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			農薬抄録	米国
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、400、1,600、 3,200 ppm 雄：0、7.57、30.4、120、253 ²⁾ 雌：0、8.27、32.2、129、286 ²⁾	雄：30.4 雌：32.2 雌雄：APTT 延長等	雄：30.4 雌：32.2 雌雄：APTT 延長等
		2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、50、200、800、1,600 ppm 雄：0、2.25、9.02、36.4、74.0 雌：0、2.92、11.6、46.2、93.6	雄：2.25 雌：11.6 雄：眼球腫大 雌：脾のうっ血 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、100、800、1,500 ppm P 雄：0、7.3、58.9、111 P 雌：0、8.7、69.2、134 F ₁ 雄：0、8.2、65.5、124 F ₁ 雌：0、8.9、70.4、136	親動物 P 雄：7.3 F ₁ 雄：8.2 P 雌：69.2 F ₁ 雌：70.4 児動物 P 雄：7.3 F ₁ 雄：8.2 P 雌：8.7 F ₁ 雌：8.9 親動物：脾絶対重量増加等 児動物：出血、腫脹及び死亡等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 雄：7.3 雌：134 児動物 雄：7.3 雌：8.7 親動物：雄で出血 児動物：出血、腫脹及び死亡率 増加等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0、50、150、500、750	母動物：150 胎児：500 母動物：着床後胚死亡増加等 胎 児：骨格変異の発生頻度増加 (催奇形性は認められない)	母動物：150 胎児：500 母動物：内出血徴候等 胎 児：吸収胚増加
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、1,000 ppm 雄：0、16、81、151 雌：0、21、100、231	雄：2.7 雌：3.5 雌雄：肝マクロファージ色素沈 着等 (発がん性は認められない)	雄：16 雌：21 雌雄：肝細胞空胞化
		18 ヶ月間 発がん性 試験		0、20、50、150、500 ppm 雄：0、2.7、7.0、20.3、66.0 雌：0、3.5、8.7、26.3、86.0
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、60、120	母動物及び胎児：60 母動物：羊水の褐色化等 胎 児：過剰肋骨の発生頻度増加 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：60 母動物：切迫と殺に至るような 体重低下等 胎 児：完全吸収胚増加
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、40、160、640、1,000	雄：40 雌：40 雌雄：体重増加抑制等	雄：40 雌：40 雌雄：体重増加抑制等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、5、20、80、320	雄：5 雌：20 雌雄：PLT 増加等	雄：80 雌：80 雌雄：切迫と殺 (食欲不振、体 重低下のため)
ADI			NOAEL：2.25 SF：100 ADI：0.022	NOAEL：2.7 UF：100 cRfD：0.027
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性 併合試験	マウス 18 カ月間発がん性試験

NOAEL : 無毒性量 SF : 安全係数 ADI : 一日摂取許容量 UF : 不確実係数 cRfD : 慢性参照用量

1) : 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

2) : 全例が切迫と殺されたため、死亡時までの平均検体摂取量

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

略称	化学名	
代謝物 及び 分解物	AKM-05	3-dodecyl-2-hydroxy-1,4-naphthoquinone
	AKM-08	2-hydroxy-3-(2-oxododecyl)-1,4-naphthoquinone
	AKM-14	2-hydroxy-3-butanoic acid-1,4-naphthalenedione
	AKM-15	2-hydroxy-3-hexanoic acid-1,4-naphthalenedione
	AKM-18	2-(1,2-dioxotetradecyl)-benzoic acid
	AKM-A1	AKM-05 のドデシル側鎖 2 位メチレン基の水酸化体
	AKM-B2	アセキノシルのドデシル側鎖 2 位メチレン基の水酸化体
	AKM-B3	AKM-A1 のケトン体
	2-CBAA	2-carboxy- α -oxo-benzene acetic acid
原体混在物	ADsNQ (原体混在物)	

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
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 _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
DMSO	ジメチルスルホキシド
FFA	遊離脂肪酸
Fib	フィブリノーゲン
Glob	グロブリン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球
MC	メチルセルロース
Neu	好中球
PCNA	増殖性細胞核抗原
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
T _{i/2}	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	経過 日数	残 留 値 (mg/kg)									
				公 的 分 析 機 関					社 内 分 析 機 関				
				アセキノシル		AKM-05		合 計	アセキノシル		AKM-05		合 計
				最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
温州みかん (施設、無袋) (果肉) 平成7年	750	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	7	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03
		2	14	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03
		2	21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	30	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	900	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	7	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	14	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02
		2	21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	30	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
同 (果皮)	750	0	-	<0.02	<0.02	<0.06	<0.06	<0.08	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.07
		2	7	1.80	1.76	<0.06	<0.06	1.82	1.63	1.60	0.14	0.14	1.74
		2	14	1.76	1.76	<0.06	<0.06	1.82	1.82	1.76	0.16	0.16	1.92
		2	21	1.08	1.06	<0.06	<0.06	1.12	0.72	0.67	0.07	0.06	0.73
		2	30	0.50	0.50	<0.06	<0.06	0.56	0.57	0.56	0.06	0.06	0.62
	900	0	-	<0.02	<0.02	<0.06	<0.06	<0.08	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.07
		2	7	1.88	1.85	0.74	0.74	2.59	1.08	1.06	0.50	0.48	1.54
		2	14	2.65	2.62	0.38	0.38	3.00	2.55	2.54	0.47	0.46	3.00
		2	21	2.20	2.20	0.19	0.18	2.38	0.86	0.85	0.21	0.20	1.05
		2	30	1.61	1.60	0.17	0.16	1.76	0.94	0.92	0.18	0.17	1.09
りんご (露地、無袋) (果実) 平成7年	750	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	6	0.18	0.18	<0.02	<0.02	0.20	0.19	0.18	<0.01	<0.01	0.19
		2	14	0.17	0.16	<0.02	<0.02	0.18	0.18	0.18	<0.01	<0.01	0.19
		2	22	0.15	0.14	<0.02	<0.02	0.16	0.20	0.20	<0.01	<0.01	0.21
		2	30	0.17	0.16	<0.02	<0.02	0.18	0.22	0.22	<0.01	<0.01	0.23
	900	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	7	0.25	0.24	0.02	0.02	0.26	0.24	0.24	0.01	0.01	0.25
		2	14	0.17	0.16	0.02	0.02	0.18	0.15	0.14	<0.01	<0.01	0.15
		2	21	0.09	0.08	<0.02	<0.02	0.10	0.10	0.10	<0.01	<0.01	0.11
		2	30	0.06	0.06	<0.02	<0.02	0.08	0.12	0.12	<0.01	<0.01	0.13
夏みかん (露地、無袋) (果肉) 平成7年	600	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	7	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	16	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	21	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	30	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	900	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	14	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	21	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	30	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
2	45	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	経過 日数	残 留 値 (mg/kg)									
				公 的 分 析 機 関					社 内 分 析 機 関				
				アセキノシル		AKM-05		合 計	アセキノシル		AKM-05		合 計
				最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
夏みかん (露地、無袋) (果皮) 平成7年	600	0	-	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
		2	7	2.45	2.42	0.08	0.08	2.50	1.93	1.90	0.16	0.16	2.06
		2	16	1.26	1.24	0.04	0.04	1.28	1.31	1.28	0.12	0.12	1.40
		2	21	1.93	1.88	0.07	0.07	1.95	1.64	1.64	0.12	0.12	1.76
		2	30	1.30	1.26	0.04	0.04	1.30	1.67	1.63	0.16	0.16	1.79
	2	44	0.83	0.80	0.03	0.03	0.83	0.31	0.30	0.05	0.04	0.34	
	900	0	-	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
		2	7	1.36	1.34	0.04	0.04	1.38	1.02	0.98	0.10	0.10	1.08
		2	14	0.80	0.79	0.03	0.03	0.82	0.95	0.92	0.08	0.08	1.00
		2	21	1.15	1.14	0.03	0.03	1.17	0.65	0.62	0.06	0.06	0.68
2		30	0.66	0.66	0.03	0.03	0.69	0.55	0.54	0.06	0.06	0.60	
2	45	0.62	0.60	0.03	0.03	0.63	0.57	0.54	0.05	0.05	0.59		
同 (果実)	600	0	-	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
		2	7	0.88	0.88	0.03	0.03	0.91	0.68	0.68	0.06	0.06	0.74
		2	16	0.45	0.45	<0.03	<0.03	0.48	0.46	0.46	0.04	0.04	0.50
		2	21	0.63	0.63	0.03	0.03	0.66	0.56	0.56	0.04	0.04	0.60
		2	30	0.40	0.40	<0.03	<0.03	0.43	0.55	0.55	0.05	0.05	0.60
	2	44	0.29	0.29	<0.03	<0.03	0.32	0.11	0.11	0.02	0.02	0.13	
	900	0	-	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
		2	7	0.41	0.41	<0.03	<0.03	0.44	0.26	0.26	0.03	0.03	0.29
		2	14	0.24	0.24	<0.03	<0.03	0.27	0.24	0.24	0.02	0.02	0.26
		2	21	0.33	0.33	<0.03	<0.03	0.36	0.16	0.16	0.02	0.02	0.18
2		30	0.21	0.21	<0.03	<0.03	0.24	0.20	0.20	0.02	0.02	0.22	
2	45	0.19	0.19	<0.03	<0.03	0.22	0.14	0.14	<0.02	<0.02	0.16		
夏みかん (露地、無袋) (果肉) 平成9年	750	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	14	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02
		2	21	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03
		2	30	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	45	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	600	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	14	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.05	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.04
		2	21	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03
		2	30	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	45	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
同 (果皮)	750	0	-	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
		2	14	1.83	1.80	0.15	0.15	1.95	1.60	1.54	0.11	0.10	1.64
		2	21	1.42	1.39	0.08	0.08	1.47	1.74	1.58	0.13	0.12	1.70
		2	30	1.90	1.83	0.11	0.11	1.94	1.60	1.60	0.10	0.09	1.69
		2	45	1.29	1.25	0.08	0.07	1.32	1.28	1.18	0.12	0.11	1.29
	600	0	-	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
		2	14	1.12	1.10	0.11	0.11	1.21	1.54	1.49	0.15	0.15	1.64
		2	21	0.97	0.96	0.11	0.11	1.07	1.39	1.34	0.14	0.14	1.48
		2	30	1.24	1.24	0.11	0.11	1.35	0.76	0.74	0.12	0.12	0.86
		2	45	0.53	0.53	0.22	0.22	0.75	0.67	0.64	0.40	0.40	1.04
同 (果実)	750	0	-	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
		2	14	0.60	0.60	0.04	0.04	0.64	0.50	0.50	0.03	0.03	0.53
		2	21	0.45	0.45	0.03	0.03	0.48	0.53	0.53	0.04	0.04	0.57
		2	30	0.54	0.54	0.03	0.03	0.57	0.51	0.51	0.03	0.03	0.54
		2	45	0.40	0.40	0.03	0.03	0.43	0.42	0.42	0.04	0.04	0.46
	600	0	-	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
		2	14	0.35	0.35	0.03	0.03	0.38	0.47	0.47	0.05	0.05	0.52
		2	21	0.31	0.31	0.03	0.03	0.34	0.44	0.44	0.04	0.04	0.48
		2	30	0.34	0.34	0.03	0.03	0.37	0.21	0.21	0.03	0.03	0.24
		2	45	0.16	0.16	0.07	0.07	0.23	0.19	0.19	0.12	0.12	0.31

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	剤型(a) 希釈倍数 使用方法	使用 回数	経過 日数	残 留 値 (mg/kg)									
				公 的 分 析 機 関					社 内 分 析 機 関				
				アセキノシル		AKM-05		合 計	アセキノシル		AKM-05		合 計
				最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
レモン (露地、無袋) (果実) 平成7年	750	0	-						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	8						0.34	0.34	0.05	0.05	0.39
		2	14						0.35	0.35	0.06	0.06	0.41
		2	22						0.23	0.23	0.04	0.04	0.27
		2	28						0.20	0.19	0.05	0.05	0.24
		2	42					0.15	0.15	0.04	0.04	0.19	
かぼす (露地、無袋) (果実) 平成7年	600	0	-						<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
		2	7						0.22	0.22	0.07	0.07	0.29
		2	14						0.14	0.13	0.04	0.04	0.17
		2	21						0.05	0.05	0.02	0.02	0.07
		2	31						0.05	0.04	0.02	0.02	0.06
		2	43					0.02	0.02	0.02	0.02	0.04	
すだち (露地、無袋) (果実) 平成7年	750	0	-						<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
		2	7						0.39	0.39	0.07	0.07	0.46
		2	14						0.26	0.25	0.04	0.04	0.29
		2	21						0.15	0.14	0.02	0.02	0.16
		2	28						0.14	0.14	0.02	0.02	0.16
		2	44					0.05	0.05	0.02	0.02	0.07	
なし (露地、無袋) (果実) 平成7年	600	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
		2	7	0.49	0.48	0.02	0.02	0.50	0.76	0.75	<0.02	<0.02	0.77
		2	14	0.14	0.14	<0.02	<0.02	0.16	0.33	0.33	0.04	0.04	0.37
		2	21	0.10	0.10	0.02	0.02	0.12	0.14	0.14	0.02	0.02	0.16
		2	28	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.07	0.08	0.08	0.02	0.02	0.10
	750	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
		2	7	0.16	0.16	<0.02	<0.02	0.18	0.26	0.26	0.02	0.02	0.28
		2	14	0.11	0.10	0.02	0.02	0.12	0.19	0.18	0.02	0.02	0.20
		2	21	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.06	0.06	0.06	0.02	0.02	0.08
		2	28	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.06
なし (露地、無袋) (果実) 平成8年	750	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	7	0.33	0.33	0.02	0.02	0.35	0.34	0.32	<0.01	<0.01	0.33
		2	14	0.15	0.15	<0.02	<0.02	0.17	0.16	0.15	<0.01	<0.01	0.16
		2	21	0.08	0.08	<0.02	<0.02	0.10	0.05	0.05	<0.01	<0.01	0.06
		2	28	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.07	0.05	0.04	<0.01	<0.01	0.05
	600	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	7	0.22	0.22	0.02	0.02	0.24	0.31	0.30	<0.01	<0.01	0.31
		2	14	0.20	0.20	0.02	0.02	0.22	0.10	0.10	<0.01	<0.01	0.11
		2	21	0.10	0.10	0.02	0.02	0.12	0.06	0.06	<0.01	<0.01	0.07
		2	28	0.07	0.07	<0.02	<0.02	0.09	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.05
なし (露地、無袋) (果実) 平成13年	750	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
		1	1	0.43	0.42	<0.02	<0.02	0.44	0.32	0.32	<0.02	<0.02	0.34
		1	3	0.32	0.32	<0.02	<0.02	0.34	0.24	0.24	<0.02	<0.02	0.26
		1	7	0.17	0.16	<0.02	<0.02	0.18	0.16	0.16	<0.02	<0.02	0.18
		0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
		1	1	0.16	0.16	<0.02	<0.02	0.18	0.13	0.13	<0.02	<0.02	0.15
		1	3	0.13	0.13	<0.02	<0.02	0.15	0.09	0.09	<0.02	<0.02	0.11
1	7	0.08	0.08	<0.02	<0.02	0.10	0.06	0.06	<0.02	<0.02	0.08		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	剤型(ai) 希釈倍数 使用量 使用方法	使用 回数	経 過 日 数	残 留 値 (mg/kg)									
				公 的 分 析 機 関					社 内 分 析 機 関				
				アセキノシル		AKM-05		合 計	アセキノシル		AKM-05		合 計
				最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
も も (露地、無袋) (果実) 平成 8 年	750	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	1	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	2	14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
	600	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	1	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	3	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.04
2		7	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.03	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02	
2	14	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02		
同 (果皮)	750	0	-	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
		2	1	4.40	4.33	0.72	0.69	5.02	1.89	1.86	0.52	0.52	2.38
		2	3	2.50	2.46	0.66	0.65	3.11	0.93	0.87	0.43	0.41	1.28
		2	7	1.57	1.57	0.49	0.49	2.06	0.88	0.86	0.35	0.34	1.20
	2	14	0.65	0.63	0.19	0.19	0.82	0.55	0.53	0.26	0.26	0.79	
	600	0	-	0.02	0.02	<0.03	<0.03	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
		2	1	6.68	6.54	0.40	0.40	6.94	4.58	4.40	0.39	0.38	4.78
		2	3	4.05	3.92	0.59	0.55	4.49	3.95	3.90	0.49	0.49	4.39
2		7	3.64	3.62	0.39	0.39	4.01	1.53	1.52	0.18	0.17	1.69	
2	14	2.39	2.32	0.25	0.24	2.56	1.09	1.06	0.03	0.03	1.09		
おうとう (施設) (果実) 平成 8 年	750	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	7	0.28	0.27	0.03	0.03	0.30	0.38	0.38	0.06	0.06	0.44
		2	14	0.14	0.14	0.02	0.02	0.16	0.14	0.14	0.03	0.03	0.17
		2	21	0.08	0.08	0.02	0.02	0.10	0.08	0.08	0.01	0.01	0.09
		2	28	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.03	0.02	<0.01	<0.01	0.03
		0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		2	7	0.47	0.47	0.03	0.02	0.49	0.53	0.52	0.05	0.05	0.57
		2	14	0.26	0.25	0.03	0.02	0.27	0.20	0.20	0.04	0.04	0.24
2	21	0.12	0.12	0.02	0.02	0.14	0.09	0.08	0.01	0.01	0.09		
2	28	0.09	0.09	0.02	0.02	0.11	0.07	0.07	0.01	0.01	0.08		
な す (施設) (果実) 平成 7 年	300	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
		2	1	0.44	0.44	0.06	0.05	0.49	0.42	0.41	0.06	0.04	0.45
		2	3	0.28	0.27	0.03	0.02	0.29	0.34	0.34	0.03	0.03	0.37
		2	7	0.10	0.10	0.02	0.02	0.12	0.10	0.10	0.02	0.02	0.12
		0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
		2	1	0.30	0.30	0.03	0.03	0.33	0.33	0.32	0.04	0.03	0.35
		2	3	0.30	0.30	0.04	0.04	0.34	0.26	0.26	0.06	0.06	0.32
		2	7	0.17	0.17	0.02	0.02	0.19	0.14	0.14	0.02	0.02	0.16
な す (施設) (果実) 平成 9 年	300	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
		2	1	0.06	0.06	0.03	0.02	0.08	0.16	0.16	0.07	0.07	0.23
		2	3	0.12	0.12	0.04	0.04	0.16	0.07	0.07	0.02	0.02	0.09
		2	7	0.04	0.04	0.02	0.02	0.06	0.05	0.05	0.02	0.02	0.07
		0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
		2	1	0.29	0.28	0.04	0.04	0.32	0.17	0.16	0.07	0.07	0.23
		2	3	0.19	0.18	0.03	0.03	0.21	0.13	0.13	0.04	0.04	0.17
		2	7	0.15	0.14	0.02	0.02	0.16	0.09	0.08	0.03	0.03	0.11
すいか (施設) (果実) 平成 8 年	300	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
		2	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
		2	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
		2	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
		0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
		2	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
		2	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
		2	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	経過 日数	残 留 値 (mg/kg)										
				公 的 分 析 機 関					社 内 分 析 機 関					
				アセキノシル		AKM-05		合 計	アセキノシル		AKM-05		合 計	
				最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値		
メロン (施設) (果実) 平成8年	300	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
		2	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
		2	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
	525	2	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
		0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
		2	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
		2	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
茶 (露地・ 簡易被覆) (荒茶) 平成7年	600	0	-	<0.05	<0.05	<0.2	<0.2	<0.3	<0.05	<0.05	<0.1	<0.1	<0.2	
		2	7	14.6	14.4	18.9	18.5	32.9	13.4	13.4	14.6	14.4	27.8	
		2	14	3.26	3.19	5.4	5.3	8.5	3.17	3.08	4.1	4.0	7.1	
		2	21	0.19	0.19	0.6	0.6	0.8	0.19	0.19	0.5	0.5	0.7	
		0	-	<0.05	<0.05	<0.2	<0.2	<0.3	<0.05	<0.05	<0.1	<0.1	<0.2	
		2	7	1.24	1.24	3.6	3.6	4.8	1.58	1.52	2.4	2.4	3.9	
		2	14	0.29	0.28	0.7	0.7	1.0	0.23	0.22	0.6	0.6	0.8	
茶 (露地・ 簡易被覆) (荒茶) 平成9年	600	2	21	<0.05	<0.05	<0.2	<0.2	<0.3	<0.05	<0.05	<0.1	<0.1	<0.2	
		0	-	<0.05	<0.05	<0.2	<0.2	<0.3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.1	
		2	7	0.88	0.88	2.7	2.7	3.6	0.80	0.78	1.81	1.78	2.6	
		2	14	0.16	0.14	0.2	0.2	0.3	0.14	0.14	0.15	0.14	0.3	
		2	21	0.09	0.09	0.2	0.2	0.3	0.14	0.14	0.09	0.08	0.2	
		0	-	<0.05	<0.05	<0.2	<0.2	<0.3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.1	
		2	7	5.15	4.93	9.7	9.4	14.3	4.67	4.62	1.55	1.46	6.1	
きゅうり (施設) (果実) 平成10年	300	2	14	3.31	3.28	3.2	3.2	6.5	3.36	3.30	1.19	1.18	4.5	
		2	21	0.79	0.76	0.8	0.8	1.6	0.75	0.74	0.45	0.42	1.2	
		0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
	375	2	1	0.04	0.04	0.02	0.02	0.06	0.09	0.09	0.02	0.02	0.11	
		2	3	0.07	0.07	0.02	0.02	0.09	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.06	
ぶどう (施設) (果実) 平成11年	450	2	7	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	
		0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
		1	7 ^a	0.14	0.14	0.12	0.11	0.25	0.20	0.20	0.15	0.13	0.33	
		1	14	0.06	0.06	0.08	0.07	0.13	0.07	0.07	0.07	0.07	0.14	
		1	21	0.03	0.03	0.02	0.02	0.05	0.04	0.04	0.04	0.04	0.08	
		1	28	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	0.04
		0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03
同 平成12年	450	1	14	0.07	0.07	0.03	0.03	0.10	0.10	0.10	0.04	0.04	0.14	
		1	21	0.03	0.03	0.02	0.02	0.05	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04	
		1	28	0.02	0.02	0.02	0.02	0.04	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	
		0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
すもも (露地) (果実) 平成12年	450	1	3	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.05	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03	
		1	7	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.04	
		1	14	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	
		1	21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
		0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
		1	3	0.23	0.22	<0.02	<0.02	0.24	0.16	0.16	0.02	0.02	0.18	
		1	7	0.26	0.26	0.02	0.02	0.28	0.13	0.12	0.02	0.02	0.14	
		1	14	0.12	0.12	0.02	0.02	0.14	0.10	0.09	0.02	0.02	0.11	
1	21	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.07	0.05	0.04	0.01	0.01	0.05			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	経 過 日 数	残 留 値 (mg/kg)																						
				公 的 分 析 機 関					社 内 分 析 機 関																	
				アセキノシル		AKM-05		合 計	アセキノシル		AKM-05		合 計													
				最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値														
さんしょう (露地) (果実) 平成 16 年	450	0	-	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/				
		1	7 ^a	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
		1	14 ^a	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
		1	21 ^a	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
		1	30	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
		1	44	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
		0	-	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
		1	7 ^a	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
		1	15 ^a	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
		1	21 ^a	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
		1	30	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
		1	45	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
1	60	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
あけび (露地) (果実) 平成 17 年	750	0	-	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
		1	3	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
		1	7	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
		1	14	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
		0	-	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
		1	3	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
		1	7	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
1	14	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
カボチャ (露地) (果実) 平成 15 年	375	0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03												
		1	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03												
		1	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03												
		1	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03												
	300	0	-	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10												
		1	7	0.02	0.02	0.03	0.03	0.05	0.11	0.11	<0.05	<0.05	0.16													
		1	14	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	0.06	0.06	<0.05	<0.05	0.16													
1	21	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10															
ネクタリン (露地) (果実) 平成 16 年	600	0	-	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/												
		1	3	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/												
		1	7	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/												
		1	14	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/												
	900	0	-	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/												
		1	3	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/												
		1	7	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/												
1	14	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/														
やまのいも (露地) (塊茎) 平成 13 年	450	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02													
		1	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02													
		1	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02													
		1	14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02													
	300	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02													
		1	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02													
		1	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02													
1	14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02															
あずき (露地) (子実) 平成 13 年	225	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03													
		1	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03													
		1	14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03													
		1	21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03													
	450	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03													
		1	7	0.07	0.07	0.07	0.07	0.14	0.08	0.08	0.12	0.12	0.20													
		1	14	0.02	0.02	0.03	0.03	0.05	0.02	0.02	0.09	0.09	0.11													
1	21	0.02	0.02	0.02	0.02	0.04	0.03	0.03	0.06	0.06	0.09															

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	剤型(ai) 希釈倍数 使用量 使用方法	使用 回数	経過 日数	残 留 値 (mg/kg)									
				公 的 分 析 機 関					社 内 分 析 機 関				
				アセキノシル		AKM-05		合 計	アセキノシル		AKM-05		合 計
				最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
しそ (施設) (葉) 平成17年	200	0	-	/	/	/	/	/	<0.1	<0.1	<0.2	<0.2	<0.3
		1	7 ^a	/	/	/	/	/	27.7	27.3	2.3	2.3	29.6
		1	14 ^a	/	/	/	/	/	12.3	12.2	1.0	1.0	13.2
		1	21	/	/	/	/	/	4.5	4.4	0.4	0.4	4.8
		0	-	/	/	/	/	/	<0.1	<0.1	<0.2	<0.2	<0.3
		1	7 ^a	/	/	/	/	/	14.2	14.1	1.6	1.6	15.7
		1	14 ^a	/	/	/	/	/	6.5	6.4	0.8	0.8	7.2
		1	21	/	/	/	/	2.0	2.0	0.3	0.2	2.2	
いちご (施設) (果実) 平成18年	300	0	-	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05
		1	1	0.41	0.40	0.03	0.03	0.43	0.39	0.38	0.03	0.03	0.41
		1	3	0.13	0.12	0.03	0.03	0.15	0.36	0.36	0.07	0.07	0.43
		1	7	0.08	0.08	<0.03	<0.03	0.11	0.14	0.14	<0.03	<0.03	0.17
		0	-	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.05
		1	1	0.63	0.62	0.03	0.03	0.65	0.51	0.49	0.03	0.03	0.52
		1	3	0.65	0.65	0.05	0.05	0.71	0.68	0.66	0.04	0.04	0.70
1	7	0.32	0.32	0.03	0.03	0.35	0.35	0.34	0.03	0.03	0.37		
パパイア (施設) (果実) 平成17年	300	0	-	/	/	/	/	/	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	<0.09
		1	3	/	/	/	/	/	0.26	0.26	<0.05	<0.05	0.31
		1	7	/	/	/	/	/	0.40	0.40	<0.05	<0.05	0.45
		1	14	/	/	/	/	/	0.34	0.32	0.07	0.07	0.39
	167	0	-	/	/	/	/	/	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	<0.09
		1	3	/	/	/	/	/	0.34	0.34	0.08	0.08	0.42
		1	7	/	/	/	/	/	0.04	0.03	0.09	0.08	0.12
		1	14	/	/	/	/	0.08	0.08	<0.05	<0.05	0.13	

- ・ 散布にはフロアブル(有効成分量 15%)を用いた。
- ・ 申請された本剤の使用回数は、1回散布のみである。
- ・ 農薬の使用時期が申請された使用方法と異なる場合は、^a印を付した。
- ・ 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録アセキノシル（殺ダニ剤）：アグロカネショウ株式会社、平成 19 年 2 月 14 日改訂、一部公表予定
- 3 US EPA : Health Effects Division (HED) Risk Assessment ACEQUINOCYL (2004)
- 4 US EPA : Federal Register / Vol. 69, No. 139, 43525~43533(2004)
- 5 食品健康影響評価について
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai199/dai199kai-siryou2-1.pdf>)
- 6 第 199 回食品安全委員会
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai199/dai199kai-siryou2-2.pdf>)
- 7 第 9 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会
(URL ; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai9/index.html)
- 8 第 41 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_dai41/index.html)

アセキノシル (案)

1. 品目名：アセキノシル (Acequinocyl)

2. 用途：殺虫剤

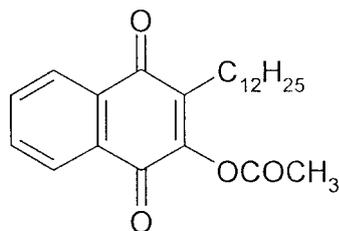
ナフトキノン骨格を有する殺ダニ剤であり、ダニ類のミトコンドリアの電子伝達系における酵素複合体を阻害することにより効果を示すと考えられている。

3. 化学名：

3-dodecyl-1,4-dihydro-1,4-dioxo-2-naphthyl acetate (IUPAC)

2-(acetyloxy)-3-dodecyl-1,4-naphthalenedione (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式	$C_{24}H_{32}O_4$
分子量	384.5
水溶解度	6.7×10^{-6} g/L (25°C)
分配係数	$\log_{10}Pow \geq 6.2$ (25°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方は以下のとおり。

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

(1) 国内での使用方法

15%アセキノシルフロアブル

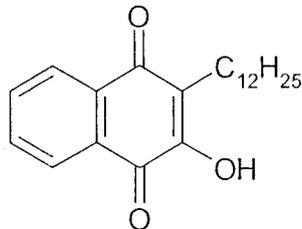
作物名	適用病害虫名	希積数	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アセキノシルを含む農薬の総使用回数
かんきつ	ミカンハダニ チャノホコリダニ ミカンサビダニ	1000～ 1500倍	200～700 L/10a	収穫7日前まで	1回	散布	1回
りんご	ナミハダニ リンゴハダニ			1000倍			
なし	ハダニ類 ニセナシサビダニ	1000～ 1500倍					
もも	ハダニ類	1000～ 1500倍		収穫3日前まで			
	モモサビダニ	1000倍		収穫3日前まで			
ネクタリン	ハダニ類	1000～ 1500倍		収穫3日前まで			
	モモサビダニ	1000倍		収穫7日前まで			
すもも	ハダニ類	1000～ 1500倍		収穫14日前まで			
おうとう				収穫7日前まで			
ぶどう				収穫3日前まで			
きゅうり うり類			収穫7日前まで				
なす	ハダニ類	1000～ 1500倍	150～300 L/10a	収穫前日まで			
	チャノホコリダニ			1000倍			
すいか メロン	ハダニ類	1000～ 1500倍	200～700 L/10a	収穫7日前まで			
かぼちゃ				収穫3日前まで			
あけび (果実)				収穫30日前まで			
さんしょう (果実)				収穫3日前まで			
やまのいも				収穫7日前まで			
あずき				収穫21日前まで			
しそ				1000～ 1500倍	150～300 L/10a	収穫前日まで	
いちご				1000～ 1500倍			
パイナップル				1000倍	200～700 L/10a	収穫3日前まで	
マンゴー						収穫7日前まで	
茶	カンザワハダニ	1000倍	200～400 L/10a	摘採7日前まで			
食用パンジー	ハダニ類	1000倍	150～300 L/10a	収穫21日前まで			

6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ アセキノシル
- ・ 3-ドデシル-2-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン (以下、代謝物 AKM-05 という。)



代謝物 AKM-05

② 分析法の概要

試料をアセトン・塩酸混液と混合攪拌し、濾過してアセキノシル及び主要代謝物を抽出、濃縮した後、ヘキサンに転溶する。このヘキサン溶液を濃縮乾固し、シリカゲルカラムにより酢酸エチル/ヘキサン混合液でアセキノシルを溶出する。次いで水/アセトニトリル混合液で代謝物 AKM-05 を溶出し、C18 カラム及びアルミナカラムで精製し、それぞれ HPLC (UV または MS) で定量する。

定量限界 アセキノシル : 0.01~0.1 ppm
代謝物 AKM-05 : 0.01~0.2 ppm

代謝物 AKM-05 の上記の定量限界と以下に示す残留量については、換算係数 1.12 を用いてアセキノシルに換算した値である。

(2) 作物残留試験結果

各試験結果において、アセキノシル及び代謝物 AKM-05 の残留量の和が最大になったときの合計値をアセキノシルの最大残留量として記載した。また、このときの各分析対象化合物の残留量を参考として示した。

① 温州みかん

温州みかん(果肉)を用いた作物残留試験(2例)において、15%フロアブルの1000倍希釈液を計2回散布(500,600L/10a)したところ、散布後7~30日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル : 0.03、0.03 ppm

(参考) アセキノシル本体 : 0.02、0.01 ppm

代謝物 AKM-05 : <0.01、<0.02 ppm

温州みかん(果皮)を用いた作物残留試験(2例)において、15%フロアブルの1000倍希釈液を計2回散布(500,600L/10a)したところ、散布後7~30日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル : 1.92、3.00 ppm

(参考) アセキノシル本体 : 1.76、2.62 ppm

代謝物 AKM-05 : 0.16、0.38 ppm

②りんご

りんご(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、15%フロアブルの1000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後6~30日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル : 0.23、0.26 ppm

(参考) アセキノシル本体 : 0.22、0.24 ppm

代謝物 AKM-05 : <0.01、0.02 ppm

③夏みかん

夏みかん(果肉)を用いた作物残留試験(2例)において、15%フロアブルの1000倍希釈液を計2回散布(400,600L/10a)したところ、散布後7~45日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル : 0.03、0.05 ppm

(参考) アセキノシル本体 : 0.01、0.03 ppm

代謝物 AKM-05 : <0.02、<0.02 ppm

夏みかん(果皮)を用いた作物残留試験(2例)において、15%フロアブルの1000倍希釈液を計2回散布(400,600L/10a)したところ、散布後7~45日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル : 2.50、1.38 ppm

(参考) アセキノシル本体 : 2.42、1.34 ppm
代謝物 AKM-05 : 0.08、0.04 ppm

夏みかん (果実全体) ^{注3)}を用いた作物残留試験(2例)において、15%フロアブルの1000倍希釈液を計2回散布(400, 600L/10a)したところ、散布後7~45日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル : 0.91、0.44 ppm

(参考) アセキノシル本体 : 0.88、0.41 ppm
代謝物 AKM-05 : 0.03、<0.03 ppm

夏みかん (果肉) を用いた作物残留試験(2例)において、15%フロアブルの1000倍希釈液を計2回散布(500, 400L/10a)したところ、散布後14~45日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル : 0.04、0.05 ppm

(参考) アセキノシル本体 : 0.02、0.03 ppm
代謝物 AKM-05 : <0.02、<0.02 ppm

夏みかん (果皮) を用いた作物残留試験(2例)において、15%フロアブルの1000倍希釈液を計2回散布(500, 400L/10a)したところ、散布後14~45日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル : 1.95、1.64 ppm

(参考) アセキノシル本体 : 1.80、1.49 ppm
代謝物 AKM-05 : 0.15、0.15 ppm

夏みかん (果実全体) ^{注3)}を用いた作物残留試験(2例)において、15%フロアブルの1000倍希釈液を計2回散布(500, 400L/10a)したところ、散布後14~45日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル : 0.64、0.52ppm

(参考) アセキノシル本体 : 0.60、0.47 ppm

代謝物 AKM-05 : 0.04、0.05 ppm

④レモン

レモン (果実) を用いた作物残留試験 (1 例) において、15%フロアブルの 1000 倍希釈液を計 2 回散布 (500L/10a) したところ、散布後 8~42 日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル : 0.41 ppm

(参考) アセキノシル本体 : 0.35 ppm

代謝物 AKM-05 : 0.06 pp

⑤かぼす

かぼす (果実) を用いた作物残留試験 (1 例) において、15%フロアブルの 1000 倍希釈液を計 2 回散布 (400L/10a) したところ、散布後 7~43 日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル : 0.29 ppm

(参考) アセキノシル本体 : 0.22 ppm

代謝物 AKM-05 : 0.07 ppm

⑥すだち

すだち (果実) を用いた作物残留試験 (1 例) において、15%フロアブルの 1000 倍希釈液を計 2 回散布 (500L/10a) したところ、散布後 7~44 日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル : 0.46 ppm

(参考) アセキノシル本体 : 0.39 ppm

代謝物 AKM-05 : 0.07 ppm

⑦なし

なし (果実) を用いた作物残留試験 (2 例) において、15%フロアブルの 1000 倍希釈液を計 2 回散布 (400, 500L/10a) したところ、散布後 7~28 日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル : 0.77、0.28ppm

(参考) アセキノシル本体 : 0.75、0.26 ppm
代謝物 AKM-05 : <0.02、0.02 ppm

なし (果実) を用いた作物残留試験 (2 例) において、15%フロアブルの 1000 倍希
积液を計 2 回散布 (500, 400L/10a) したところ、散布後 7~28 日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル : 0.35、0.31 ppm

(参考) アセキノシル本体 : 0.33、0.30 ppm
代謝物 AKM-05 : 0.02、<0.01 ppm

なし (果実) を用いた作物残留試験 (2 例) において、15%フロアブルの 1000 倍希
积液を計 1 回散布 (500L/10a) したところ、散布後 1~7 日の最大残留量^{注1)}は以下
のとおりであった。

アセキノシル : 0.44、0.18 ppm

(参考) アセキノシル本体 : 0.42、0.16 ppm
代謝物 AKM-05 : <0.02、<0.02 ppm

⑧もも

もも (果肉) を用いた作物残留試験 (2 例) において、15%フロアブルの 1000 倍希
积液を計 2 回散布 (500, 400L/10a) したところ、散布後 7~14 日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル : <0.03、0.03 ppm

(参考) アセキノシル本体 : <0.01、0.01 ppm
代謝物 AKM-05 : <0.02、<0.02 ppm

もも (果皮) を用いた作物残留試験 (2 例) において、15%フロアブルの 1000 倍希
积液を計 2 回散布 (500, 400L/10a) したところ、散布後 7~14 日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル : 2.06、4.01 ppm

(参考) アセキノシル本体 : 1.57、3.62 ppm
代謝物 AKM-05 : 0.49、0.39 ppm

⑨おうとう

おうとう（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、15%フロアブルの1000倍希釈液を計2回散布（500L/10a）したところ、散布後7～28日の最大残留量^{注1}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^{注2}。

アセキノシル：0.44、0.57 ppm

（参考）アセキノシル本体：0.38、0.52 ppm

代謝物 AKM-05：0.06、0.05 ppm

⑩なす

なす（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、15%フロアブルの1000倍希釈液を計2回散布（200L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^{注1}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^{注2}。

アセキノシル：0.49、0.35 ppm

（参考）アセキノシル本体：0.44、0.32 ppm

代謝物 AKM-05：0.05、0.03 ppm

なす（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、15%フロアブルの1000倍希釈液を計2回散布（200L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^{注1}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^{注2}。

アセキノシル：0.23、0.32 ppm

（参考）アセキノシル本体：0.16、0.28 ppm

代謝物 AKM-05：0.07、0.04 ppm

⑪すいか

すいか（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、15%フロアブルの1000倍希釈液を計2回散布（200L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^{注1}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^{注2}。

アセキノシル：<0.03、<0.03 ppm

（参考）アセキノシル：<0.01、<0.01 ppm

代謝物 AKM-05：<0.02、<0.02 ppm

⑫メロン

メロン（果実）を用いた作物残留試験(2例)において、15%フロアブルの1000倍希釈液を計2回散布(200, 350L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル：<0.03、<0.03 ppm

(参考) アセキノシル本体：<0.01、<0.01 ppm

代謝物 AKM-05：<0.02、<0.02 ppm

⑬茶

茶（荒茶）を用いた作物残留試験(2例)において、15%フロアブルの1000倍希釈液を計2回散布(400L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル：32.9、4.8 ppm

(参考) アセキノシル本体：14.4、1.24 ppm

代謝物 AKM-05：18.5、3.6 ppm

茶（荒茶）を用いた作物残留試験(2例)において、15%フロアブルの1000倍希釈液を計2回散布(400L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル：3.6、14.3 ppm

(参考) アセキノシル本体：0.88、4.93 ppm

代謝物 AKM-05：2.7、9.4 ppm

⑭きゅうり

きゅうり（果実）を用いた作物残留試験(2例)において、15%フロアブルの1000倍希釈液を計2回散布(200, 250L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量^{注1)}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^{注2)}。

アセキノシル：0.08、0.11 ppm

(参考) アセキノシル本体：0.06、0.09 ppm

代謝物 AKM-05：0.02、0.02 ppm

⑮ぶどう

ぶどう（果実）を用いた作物残留試験(1例)において、15%フロアブルの1000倍希釈液を1回散布(300L/10a)したところ、散布後14~28日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

アセキノシル：0.14 ppm

(参考) アセキノシル本体：0.07 ppm

代謝物 AKM-05：0.07 ppm

ぶどう（果実）を用いた作物残留試験(1例)において、15%フロアブルの1000倍希釈液を1回散布(300L/10a)したところ、散布後14~28日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

アセキノシル：0.14 ppm

(参考) アセキノシル：0.10 ppm

代謝物 AKM-05：0.04 ppm

⑯すもも

すもも（果実）を用いた作物残留試験(2例)において、15%フロアブルの1000倍希釈液を1回散布(300L/10a)したところ、散布後3~21日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

アセキノシル：0.05、0.28 ppm

(参考) アセキノシル本体：0.03、0.26 ppm

代謝物 AKM-05：<0.02、0.02 ppm

⑰さんしょう

さんしょう（果実）を用いた作物残留試験(2例)において、15%フロアブルの1000倍希釈液を1回散布(300L/10a)したところ、散布後30~60日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

アセキノシル：0.28、0.78 ppm

(参考) アセキノシル本体：0.22、0.72 ppm

代謝物 AKM-05：<0.06、<0.06 ppm

⑱あけび

あけび（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、15%フロアブルの1000倍希釈液を1回散布（500L/10a）したところ、散布後3～14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

アセキノシル：0.69、0.81 ppm

（参考）アセキノシル本体：0.58、0.74 ppm

代謝物 AKM-05：0.11、0.07 ppm

⑲かぼちゃ

かぼちゃ（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、15%フロアブルの1000倍希釈液を1回散布（250, 200L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

アセキノシル：<0.10、0.16 ppm

（参考）アセキノシル本体：<0.05、0.11 ppm

代謝物 AKM-05：<0.05、<0.05 ppm

⑳ネクタリン

ネクタリン（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、15%フロアブルの1000倍希釈液を1回散布（400, 600L/10a）したところ、散布後3～14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

アセキノシル：、0.36、0.30 ppm

（参考）アセキノシル：0.22、0.25 ppm

代謝物 AKM-05：0.14、0.05 ppm

㉑やまのいも

やまのいも（塊茎）を用いた作物残留試験（2例）において、15%フロアブルの1000倍希釈液を1回散布（300, 200L/10a）したところ、散布後3～14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

アセキノシル:<0.03、<0.03 ppm

（参考）アセキノシル本体：<0.01、<0.01 ppm

代謝物 AKM-05：<0.02、<0.02 ppm

⑫ あずき

あずき（子実）を用いた作物残留試験（2例）において、15%フロアブルの1000倍希釈液を1回散布（150, 300L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

アセキノシル：<0.03、0.20 ppm

（参考）アセキノシル本体：<0.01、0.08 ppm

代謝物 AKM-05：<0.02、0.12 ppm

⑬ しそ

しそ（葉）を用いた作物残留試験（2例）において、15%フロアブルの1500倍希釈液を1回散布（200L/10a）したところ、散布後21日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

アセキノシル：4.8、2.2 ppm

（参考）アセキノシル本体：4.4、2.0 ppm

代謝物 AKM-05：0.4、0.2 ppm

⑭ いちご

いちご（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、15%フロアブルの1000倍希釈液を1回散布（200L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

アセキノシル：0.43、0.71 ppm

（参考）アセキノシル本体：0.40、0.65 ppm

代謝物 AKM-05：0.03、0.06 ppm

⑮ パパイア

パパイア（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、15%フロアブルの1000倍希釈液を1回散布（200, 111L/10a）したところ、散布後3～14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

アセキノシル：0.45、0.42

（参考）アセキノシル本体：0.40、0.34 ppm

代謝物 AKM-05：<0.05、0.08 ppm

⑳ マンゴー

マンゴー（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、15%フロアブルの1000倍希釈液を1回散布（300L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

アセキノシル:0.17、0.19 ppm

（参考）アセキノシル：<0.04、<0.04 ppm

代謝物 AKM-05：0.13、0.15 ppm

㉑ 食用パンジー

食用パンジー（花全体）を用いた作物残留試験（2例）において、15%フロアブルの1000倍希釈液を1回散布（178,200L/10a）したところ、散布後21日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

アセキノシル:0.11、0.27 ppm

（参考）アセキノシル本体：0.06、0.22 ppm

代謝物 AKM-05：<0.05、<0.05 ppm

なお、これらの国内で実施された作物残留試験成績の結果の概要を、別紙1—1に、海外で実施された結果の概要を別紙1—2にまとめた。

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、適応範囲内で実施されていない条件を斜線で示した。

注3) 夏みかんの果実全体の値は、果肉及び果皮の平均値から算出している。

7. 乳牛における残留試験結果

乳牛に対して、飼料中濃度としてアセキノシル5、15及び50 ppm相当を含有するゼラチンカプセルを28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓中のアセキノシル及び代謝物 AKM-05 を測定した。また、牛乳については、投与2日前及び1日前並びに投与開始後、1、4、8、12、16、20、24及び28日目に搾乳したものを測定した。（定量限界：アセキノシル及び代謝物 AKM-05 をアセキノシル換算したものの和として0.02 ppm）。結果については表1参照。

表1. 組織中の最大残留 (ppm) ※

	5ppm 投与群	15ppm 投与群	50ppm 投与群
筋肉	<0.02	<0.02	<0.02
脂肪	0.025	0.030	0.084
肝臓	0.029	0.035	0.075
腎臓	<0.02	<0.02	0.034
牛乳	<0.02	<0.02	<0.02

※最大残留量はアセキノシル及び代謝物 AKM-05 をアセキノシル換算したものの和。また、牛乳の残留量は全採取日の平均値。

上記の結果に関連して、米国においては、肉牛及び乳牛における最大理論的飼料由来負荷 (MTDB^注) をそれぞれ 1.22ppm 及び 0.72ppm としている。

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

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

8. ADI の評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第1項第1号及び同条第2項の規定に基づき、平成19年7月13日付け厚生労働省発食安第0713005号により食品安全委員会あて意見を求めたアセキノシルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 2.25 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数 : 100

ADI : 0.022 mg/kg 体重/day

9. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてりんご・なし・かんきつ・いちご等に、EUにおいてりんご・アーモンド・かんきつ等に基準値が設定されている。

10. 基準値案

(1) 残留の規制対象

アセキノシル及び代謝物 AKM-05

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アセキノシル（親化合物）及び代謝物 AKM-05 を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

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

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のアセキノシルが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（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 (%) ^{注)}
国民平均	18.4
幼小児（1～6歳）	40.1
妊婦	18.0
高齢者（65歳以上）	22.2

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

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

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

アセキノシル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) 注)	各化合物の残留量 (ppm) 【アセキノシル本体/代謝物AKM-05】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
温州みかん (果肉)	2	15%フロアブル	1000倍散布、500L/10a 1000倍散布、600L/10a	2回	7, 14, 21, 30日	圃場A:0.03 (2回7日) (#) 圃場B:0.03 (2回7日) (#)	圃場A:0.02/<0.01 圃場B:0.01/<0.02
温州みかん (果皮)	2	15%フロアブル	1000倍散布、500L/10a 1000倍散布、600L/10a	2回	7, 14, 21, 30日	圃場A:1.92 (2回14日) (#) 圃場B:3.00 (2回14日) (#)	圃場A:1.76/0.16 圃場B:2.62/0.38
りんご (果実)	2	15%フロアブル	1000倍散布、500L/10a	2回	6, 14, 22, 30日 7, 14, 21, 30日	圃場A:0.23 (2回30日) (#) 圃場B:0.26 (2回7日) (#)	圃場A:0.22/<0.01 圃場B:0.24/0.02
夏みかん (果肉)	2	15%フロアブル	1000倍散布、400L/10a 1000倍散布、600L/10a	2回	7, 16, 21, 30, 44日 7, 14, 21, 30, 45日	圃場A:0.03 (2回7日) (#) 圃場B:0.05 (2回7日) (#)	圃場A:0.01/<0.02 圃場B:0.03/<0.02
夏みかん (果皮)	2	15%フロアブル	1000倍散布、400L/10a 1000倍散布、600L/10a	2回	7, 16, 21, 30, 44日 7, 14, 21, 30, 45日	圃場A:2.50 (2回7日) (#) 圃場B:1.38 (2回7日) (#)	圃場A:2.42/0.08 圃場B:1.34/0.04
夏みかん (果実全体)	2	15%フロアブル	1000倍散布、400L/10a 1000倍散布、600L/10a	2回	7, 16, 21, 30, 44日 7, 14, 21, 30, 45日	圃場A:0.91 (2回7日) (#) 圃場B:0.44 (2回7日) (#)	圃場A:0.88/0.03 圃場B:0.41/<0.03
夏みかん (果肉)	2	15%フロアブル	1000倍散布、500L/10a 1000倍散布、400L/10a	2回	14, 21, 30, 45日	圃場A:0.04 (2回45日) (#) 圃場B:0.05 (2回14日) (#)	圃場A:0.02/<0.02 圃場B:0.03/<0.02
夏みかん (果皮)	2	15%フロアブル	1000倍散布、500L/10a 1000倍散布、400L/10a	2回	14, 21, 30, 45日	圃場A:1.95 (2回14日) (#) 圃場B:1.64 (2回14日) (#)	圃場A:1.80/0.15 圃場B:1.49/0.15
夏みかん (果実全体)	2	15%フロアブル	1000倍散布、500L/10a 1000倍散布、400L/10a	2回	14, 21, 30, 45日	圃場A:0.64 (2回14日) (#) 圃場B:0.52 (2回14日) (#)	圃場A:0.60/0.04 圃場B:0.47/0.05
レモン (果実)	1	15%フロアブル	1000倍散布、500L/10a	2回	8, 14, 22, 28, 42日	圃場A:0.41 (2回14日) (#)	圃場A:0.35/0.06
かぼす (果実)	1	15%フロアブル	1000倍散布、400L/10a	2回	7, 14, 21, 31, 43日	圃場A:0.29 (2回7日) (#)	圃場A:0.22/0.07
すだち (果実)	1	15%フロアブル	1000倍散布、500L/10a	2回	7, 14, 21, 28, 44日	圃場A:0.46 (2回7日) (#)	圃場A:0.39/0.07
なし (果実)	2	15%フロアブル	1000倍散布、400L/10a 1000倍散布、500L/10a	2回	7, 14, 21, 28日	圃場A:0.77 (2回7日) (#) 圃場B:0.28 (2回7日) (#)	圃場A:0.75/<0.02 圃場B:0.26/0.02
なし (果実)	2	15%フロアブル	1000倍散布、500L/10a 1000倍散布、400L/10a	2回	7, 14, 21, 28日	圃場A:0.35 (2回7日) (#) 圃場B:0.31 (2回7日) (#)	圃場A:0.33/0.02 圃場B:0.30/<0.01
なし (果実)	2	15%フロアブル	1000倍散布、500L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:0.44 圃場B:0.18	圃場A:0.42/<0.02 圃場B:0.16/<0.02

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注)	各化合物の残留量 (ppm) 【アセキシル本体/代謝物AKM-05】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
もも (果肉)	2	15%フロアブル	1000倍散布、500L/10a 1000倍散布、400L/10a	2回	7, 14日	圃場A:<0.03 (2回7日) (#) 圃場B:0.03 (2回7日) (#)	圃場A : <0.01/<0.02 圃場B : 0.01/<0.02
もも (果皮)	2	15%フロアブル	1000倍散布、500L/10a 1000倍散布、400L/10a	2回	7, 14日	圃場A:2.06 (2回7日) (#) 圃場B:4.01 (2回7日) (#)	圃場A : 1.57/0.49 圃場B : 3.62/0.39
おうとう (果実)	2	15%フロアブル	1000倍散布、500L/10a	2回	7, 14, 21, 28日	圃場A:0.44 (2回7日) (#) 圃場B:0.57 (2回7日) (#)	圃場A : 0.38/0.06 圃場B : 0.52/0.05
なす (果実)	2	15%フロアブル	1000倍散布、200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.49 (2回1日) (#) 圃場B:0.35 (2回1日) (#)	圃場A : 0.44/0.05 圃場B : 0.32/0.03
なす (果実)	2	15%フロアブル	1000倍散布、200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.23 (2回1日) (#) 圃場B:0.32 (2回1日) (#)	圃場A : 0.16/0.07 圃場B : 0.28/0.04
すいか (果実)	2	15%フロアブル	1000倍散布、200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:<0.03 (2回1日) (#) 圃場B:<0.03 (2回1日) (#)	圃場A : <0.01/<0.02 圃場B : <0.01/<0.02
メロン (果実)	2	15%フロアブル	1000倍散布、200L/10a 1000倍散布、350L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:<0.03 (2回1日) (#) 圃場B:<0.03 (2回1日) (#)	圃場A : <0.01/<0.02 圃場B : <0.01/<0.02
茶 (荒茶)	2	15%フロアブル	1000倍散布、400L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:32.9 (2回7日) (#) 圃場B:4.8 (2回7日) (#)	圃場A : 14.4/18.5 圃場B : 1.24/3.6
茶 (荒茶)	2	15%フロアブル	1000倍散布、400L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:3.6 (2回7日) (#) 圃場B:14.3 (2回7日) (#)	圃場A : 0.88/2.7 圃場B : 4.93/9.4
きゅうり (果実)	2	15%フロアブル	1000倍散布、200L/10a 1000倍散布、250L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.08 (2回1日) (#) 圃場B:0.11 (2回1日) (#)	圃場A : 0.06/0.02 圃場B : 0.09/0.02
ぶどう (果実)	1	15%フロアブル	1000倍散布、300L/10a	1回	7, 14, 21, 28日	圃場A:0.14	圃場A : 0.07/0.07
ぶどう (果実)	1	15%フロアブル	1000倍散布、300L/10a	1回	14, 21, 28日	圃場A:0.14	圃場A : 0.10/0.04
すもも (果実)	2	15%フロアブル	1000倍散布、300L/10a	1回	3, 7, 14, 21日	圃場A:0.05 圃場B:0.28 (1回7日)	圃場A : 0.03/<0.02 圃場B : 0.26/0.02
さんしょう (果実)	2	15%フロアブル	1000倍散布、300L/10a	1回	7, 14, 21, 30, 44日 7, 15, 21, 30, 45, 60日	圃場A:0.28 圃場B:0.78	圃場A : 0.22/<0.06 圃場B : 0.72/<0.06
あけび (果実)	2	15%フロアブル	1000倍散布、500L/10a	1回	3, 7, 14日	圃場A:0.69 (1回7日) 圃場B:0.81 (1回7日)	圃場A : 0.58/0.11 圃場B : 0.74/0.07
かぼちゃ (果実)	2	15%フロアブル	1000倍散布、250L/10a 1000倍散布、200L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A:<0.10 圃場B:0.16	圃場A : <0.05/<0.05 圃場B : 0.11/<0.05

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注)	各化合物の残留量 (ppm) 【アセキノシル本体/代謝物AKM-05】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
ネクタリン (果実)	2	15%フロアブル	1000倍散布、400L/10a 1000倍散布、600L/10a	1回	3, 7, 14日	圃場A:0.36 圃場B:0.30	圃場A:0.22/0.14 圃場B:0.25/0.05
やまのいも (塊茎)	2	15%フロアブル	1000倍散布、300L/10a 1000倍散布、200L/10a	1回	3, 7, 14日	圃場A:<0.03 圃場B:<0.03	圃場A:<0.01/<0.02 圃場B:<0.01/<0.02
あずき (子実)	2	15%フロアブル	1000倍散布、150L/10a 1000倍散布、300L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A:<0.03 圃場B:0.20	圃場A:<0.01/<0.02 圃場B:0.08/0.12
しそ (葉)	2	15%フロアブル	1500倍散布、200L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A:4.8 圃場B:2.2	圃場A:4.4/0.4 圃場B:2.0/0.2
いちご (果実)	2	15%フロアブル	1000倍散布、200L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:0.43 圃場B:0.71 (1回3日)	圃場A:0.40/0.03 圃場B:0.65/0.06
パパイヤ (果実)	2	15%フロアブル	1000倍散布、200L/10a 1000倍散布、111L/10a	1回	3, 7, 14日	圃場A:0.45 (1回7日) 圃場B:0.42	圃場A:0.40/<0.05 圃場B:0.34/0.08
マンゴー (果実)	2	15%フロアブル	1000倍散布、300L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A:0.17 圃場B:0.19	圃場A:<0.04/0.13 圃場B:<0.04/0.15
食用パンジー (花全体)	2	15%フロアブル	1000倍散布、178L/10a 1000倍散布、200L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A:0.11 圃場B:0.27	圃場A:0.06/<0.05 圃場B:0.22/<0.05

最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

(#) 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。

注) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、アセキノシル本体及び代謝物AKM-05をアセキノシルに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

アセキノシル 海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ※
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
りんご (果実)	24	15%フロアブル	0.3 lb ai/A (0.6 lb ai/A/season)	2回	14	0.025-0.226
なし (果実)	14	15%フロアブル	0.3 lb ai/A (0.6 lb ai/A/season)	2回	14	0.011-0.049
アーモンド (種実)	5	15%フロアブル	0.3 lb ai/A (0.336 kg/ha)	2回	7~35日	圃場1 : <0.02
						圃場2 : <0.02
						圃場3 : <0.02
						圃場4 : <0.02
						圃場5 : <0.02
ペカン (種実)	5	15%フロアブル	0.3 lb ai/A (0.336 kg/ha)	2回	7~35日	圃場1 : <0.02
						圃場2 : <0.02
						圃場3 : <0.02
						圃場4 : <0.02
						圃場5 : <0.02

※最大残留値は、アセキノシル及び代謝物AKM-05をアセキノシルに換算したものの和

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(玄米)		0.02				
小麦		0.02				
大麦		0.02				
ライ麦		0.02				
とうもろこし		0.02				
そば		0.02				
その他の穀類		0.02				
大豆	0.5	0.02	申			<0.03,0.2
小豆類		0.02				
えんどう		0.02				
そらまめ		0.02				
らっかせい		0.02				
その他の豆類		0.02				
ばれいしよ	0.2	0.02	申			<0.03,<0.03
さといも類		0.02				
かんしよ		0.02				
やまいも		0.02				
こんにやくいも		0.02				
その他のいも類		0.02				
てんさい		0.02				
さとうきび		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む)の根		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉		0.02				
かぶ類の根		0.02				
かぶ類の葉		0.02				
西洋わさび		0.02				
クレソン		0.02				
はくさい		0.02				
キャベツ		0.02				
芽キャベツ		0.02				
ケール		0.02				
こまつな		0.02				
きょうな		0.02				
チンゲンサイ		0.02				
カリフラワー		0.02				
ブロッコリー		0.02				
その他のあぶらな科野菜		0.02				
ごぼう		0.02				
サルシフィー		0.02				
アーティチョーク		0.02				
チコリ		0.02				
エンダイブ		0.02				
しゅんぎく		0.02				
レタス		0.02				
その他のきく科野菜		0.02				
たまねぎ		0.02				
ねぎ		0.02				
にんにく		0.02				
にら		0.02				
アスパラガス		0.02				
わけぎ		0.02				
その他のゆり科野菜		0.02				

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
にんじん パースニップ パセリ セロリ みつば その他のせり科野菜		0.02				
トマト ピーマン		1 0.02				
なす その他のなす科野菜	1	1	○			0.49(#),0.35(#) /0.23(#),0.32(#)
きゅうり かぼちや	0.5 0.5	0.5 1	○ ○			0.08(#),0.11(#)($\$$) 0.16,<0.10
しろうり	0.7	1	○			きゅうりの残留値の2倍 にて緊急登録 (農林水産省からの理 由書による要請)
すいか メロン類果実 まくわり	0.1 0.1 0.1	0.1 0.1 0.1	○ ○ ○			<0.03(#),<0.03(#) <0.03(#),<0.03(#) (メロン参照)
その他のうり科野菜	0.7	1	○			しろうりの緊急登録と同 期化した対応 (農林水産省からの理 由書による要請)
ほうれんそう たけのこ オクラ しょうが 未成熟えんどう 未成熟いんげん えだまめ		0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02				
マッシュルーム しいたけ その他のきのこ類		0.02 0.02 0.02				
その他の野菜	0.7	1	○			0.11/0.27($\$$) (食用パンジー)
みかん なつみかん なつみかんの外果皮	0.2	0.2	○	0.20	アメリカ	0.03(#),0.03(#)
なつみかんの果実全体 レモン	2 1	2 1	○ ○	0.20 0.20	アメリカ アメリカ	0.91(#),0.44(#)/ 0.64(#),0.52(#) 0.41(#)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	2	2	○	0.20	アメリカ	(なつみかん果実全体 参照)
グレープフルーツ	2	2	○	0.20	アメリカ	(なつみかん果実全体 参照)
ライム	2	2	○	0.20	アメリカ	(なつみかん果実全体 参照)
その他のかんきつ類果実	1	1	○	0.20	アメリカ	0.29(#)(かぼす) 0.46(#)(すだち)

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	
りんご	1	1	○		0.40	アメリカ 0.23(#),0.26(#) 【0.025-0.226(n=24)】
日本なし	1	2	○		0.40	アメリカ 0.77(#),0.28(#)/ 0.31(#),0.35(#)/ 0.44,0.18 (日本なし参照)
西洋なし	1	2	○		0.40	アメリカ 【0.011-0.049(n=12)】
マルメロ	0.4	2			0.40	アメリカ 【米国りんご、西洋なし参照】
びわ	0.4	0.1			0.40	アメリカ 【米国りんご、西洋なし参照】
もも	0.1	0.1	○			<0.03(#),<0.03(#)
ネクタリン	1	2	○			0.36,0.30
あんず(アプレコトを含む)		2				
すもも(プルーンを含む)	0.7	1	○			0.05,0.28(\$)
うめ		2				
おうとう(チェリーを含む)	2	2	○			0.44(#),0.57(#)
いちご	2	2	○		0.40	アメリカ 0.43,0.71
ラズベリー		2				
ブラックベリー		2				
ブルーベリー		2				
クランベリー		2				
ハuckleベリー		2				
その他のベリー類果実		2				
ぶどう	0.5	0.5	○		1.6	アメリカ 0.14/0.14
かき		2				
バナナ		2				
キウイ		0.1				
パパイヤ	1	2	○			0.45,0.42
アボカド		2				
パイナップル		2				
グアバ		2				
マンゴー	0.5	2	○			0.17,0.19
パッションフルーツ		2				
なつめやし		2				
その他の果実	2	2	○			0.69,0.81(あけび)
ひまわりの種子		0.02				
ごまの種子		0.02				
べにばなの種子		0.02				
綿実		0.02				
なたね		0.02				
その他のオイルシード		0.02				
ぎんなん		0.02				
くり	0.02	0.02			0.02	アメリカ 【米国ペカン、アーモンド参照】
ペカン	0.02	0.02			0.02	アメリカ 【<0.02(n=5)】
アーモンド	0.02	0.02			0.02	アメリカ 【<0.02(n=5)】
くるみ	0.02	0.02			0.02	アメリカ 【米国ペカン、アーモンド参照】
その他のナッツ類	0.02	0.02			0.02	アメリカ 【米国ペカン、アーモンド参照】
茶	40	50	○			32.9(#),4.8(#) /3.6(#),14.3(#)
コーヒー豆		0.02				
カカオ豆		0.02				
ホップ		0.02				

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のスパイス	5	2	○			0.3,0.8(さんしょう) 1.92(#),3.00(#)(みかんの果皮)
その他のハーブ	10	1	申			4.8,2.2(しそ(葉))
牛の筋肉		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.02				
牛の脂肪	0.02	0.02			0.02	アメリカ
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02	0.02			0.02	アメリカ
牛の肝臓	0.02	0.02			0.02	アメリカ
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02	0.02			0.02	アメリカ
牛の腎臓		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.02				
牛の食用部分		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.02				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 (\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

アセキノシル推定摂取量 (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
小豆類	0.5	0.7	0.3	0.1	1.4
やまいも(長いも)	0.2	0.5	0.1	0.3	0.9
なす	1	4.0	0.9	3.3	5.7
きゅうり(ガーキンを含む)	0.5	8.2	4.1	5.1	8.3
かぼちや(スカッシュを含む)	0.5	4.7	2.9	3.5	5.8
しろうり	0.7	0.2	0.1	0.1	0.6
すいか	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
まくわうり	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のうり科野菜	0.7	0.4	0.1	1.6	0.5
その他の野菜	0.7	8.8	6.8	6.7	8.5
みかん	0.2	8.3	7.1	9.2	8.5
なつみかんの果実全体	2	0.2	0.2	0.2	0.2
レモン	1	0.3	0.2	0.3	0.3
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	2	0.8	1.2	1.6	0.4
グレープフルーツ	2	2.4	0.8	4.2	1.6
ライム	2	0.2	0.2	0.2	0.2
その他のかんきつ類果実	1	0.4	0.1	0.1	0.6
りんご	1	35.3	36.2	30.0	35.6
日本なし	1	5.1	4.4	5.3	5.1
西洋なし	1	0.10	0.10	0.10	0.10
マルメロ	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0
びわ	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0
もも	0.1	0.1	0.1	0.4	0.0
ネクタリン	1	0.1	0.1	0.1	0.1
すもも(プルーンを含む)	0.7	0.1	0.1	1.0	0.1
おうとう(チェリーを含む)	2	0.2	0.2	0.2	0.2
いちご	2	0.6	0.8	0.2	0.2
ぶどう	0.5	2.9	2.2	0.8	1.9
パイナップル	1	0.1	0.1	0.1	0.1
マンゴー	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
その他の果実	2	7.8	11.8	2.8	3.4
くり	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	40	120.0	56.0	140.0	172.0
その他のスパイス	5	0.5	0.5	0.5	0.5
その他のハーブ	10	1.0	1.0	1.0	1.0
陸棲哺乳類の肉類	0.02	1.2	0.7	1.2	1.2
計		215.3	139.4	220.2	265.1
ADI比(%)		18.4	40.1	18.0	22.2

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

(参考)

これまでの経緯

平成19年	6月21日	農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：温州みかん、なす、茶、さんしょう、あずき等）
平成19年	7月13日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年	7月19日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年	11月26日	第9回農薬専門調査会確認評価第二部会
平成20年	7月15日	第41回農薬専門調査会幹事会
平成20年	7月31日	食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成20年	9月11日	食品安全委員会（報告）
平成20年	9月11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	5月19日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年	5月20日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 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)

アセキノシル

食品名	残留基準値※ ppm
小豆類	0.5
やまいも	0.2
かぼちや	0.5
しろうり	0.7
まくわうり	0.1
その他のうり科野菜(注1)	0.7
その他の野菜(注2)	0.7
オレンジ	2
グレープフルーツ	2
ライム	2
日本なし	1
西洋なし	1
マルメロ	0.4
びわ	0.4
ネクタリン	1
すもも	0.7
いちご	2
パパイヤ	1
マンゴー	0.5
その他の果実(注3)	2
くり	0.02
ペカン	0.02
アーモンド	0.02
くるみ	0.02
その他のナッツ類(注4)	0.02
茶	40
その他のスパイス(注5)	5
その他のハーブ(注6)	10
牛の脂肪	0.02
その他の陸棲哺乳類(注7)に属する動物の脂肪	0.02
牛の肝臓	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02

※今回残留基準を設定するアセキノシルとは、アセキノシル及びアセキノシルヒドロキシ体(3-オードデシル-2-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン)をアセキノシル含量に換算したものの和をいうこと。

(注1)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちや、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

(注2)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのご類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

(注3)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

(注4)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

(注5)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

(注6)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

(注7)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。