

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  
議事次第

日時：平成22年1月27日（水）

14：00～17：00

場所：厚生労働省共用第8会議室

1. 開会

2. 議題

(1) 食品中の残留農薬等に係る残留基準設定について

- ・オラキンドックス（飼料添加物及び動物用医薬品）
- ・セフキノム（動物用医薬品）
- ・アミスルブロム（農薬）
- ・ピリフルキナゾン（農薬）
- ・イプロベンホス（農薬）
- ・フルアクリピリム（農薬）
- ・トリルフルアニド（農薬）
- ・アセタミプリド（農薬）

(2) 報告・確認事項

- ・食品中の農薬の残留基準値の設定について
- ・カカオ豆に係る農薬の残留基準の整備について

3. 閉会

(配付資料)

【オラキンドックス（飼料添加物及び動物用医薬品）】

資料1-1 食品安全委員会における食品健康影響評価結果

資料1-2 農薬・動物用医薬品部会報告（案）

【セフキノム（動物用医薬品）】

資料2-1 食品安全委員会における食品健康影響評価結果

資料2-2 農薬・動物用医薬品部会報告（案）

【アミスルブロム（農薬）】

資料3-1 食品安全委員会における食品健康影響評価結果

資料3-2 農薬・動物用医薬品部会報告（案）

【ピリフルキナゾン（農薬）】

資料4-1 食品安全委員会における食品健康影響評価結果

資料4-2 農薬・動物用医薬品部会報告（案）

【イプロベンホス（農薬）】

資料5-1 食品安全委員会における食品健康影響評価結果

資料5-2 農薬・動物用医薬品部会報告（案）

【フルアクリピリム（農薬）】

資料6-1 食品安全委員会における食品健康影響評価結果

資料6-2 農薬・動物用医薬品部会報告（案）

【トリルフルアニド（農薬）】

資料7-1 食品安全委員会における食品健康影響評価結果

資料7-2 農薬・動物用医薬品部会報告（案）

【アセタミプリド（農薬）】

資料8-1 食品安全委員会における食品健康影響評価結果

資料8-2 農薬・動物用医薬品部会報告（案）

参考資料 パブリックコメント等で寄せられたご意見について

資料9 食品中の農薬の残留基準値の設定について

資料10 カカオ豆に係る農薬の残留基準の整備について

【参考資料】

参考資料1 国民平均、幼小児、妊婦、高齢者別の農産物・畜産物摂取量

参考資料2 食品安全委員会への意見聴取及び食品健康影響評価結果について

動物用医薬品・飼料添加物評価書

オラキンドックス

2009年10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	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況等	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験及び残留試験	7
(1) 薬物動態試験 (ラット)	7
(2) 薬物動態試験 (豚)	7
(3) 代謝 (豚)	7
(4) 残留試験 (豚)	8
2. 急性毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ、ネコ及びイヌ)	8
3. 亜急性毒性試験	9
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	9
(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)	9
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	10
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	10
(5) 6 週間亜急性毒性試験 (豚)	11
(6) 20 週間亜急性毒性試験 (豚)	12
(7) 19 週間亜急性毒性試験 (サル)	12
4. 慢性毒性及び発がん性試験	13
(1) 慢性毒性試験 (マウス)	13
(2) 発がん性試験 (マウス)	14
(3) 慢性毒性/発がん性試験 (ラット)	14
(4) 発がん性試験 (ラット)	15
5. 生殖発生毒性試験	15
(1) 催奇形性試験 (マウス)	15
(2) 催奇形性試験 (ラット)	16
(3) 3 世代繁殖毒性試験 (ラット)	16
(4) 生殖発生毒性試験 (ラット)	17
6. 遺伝毒性試験	17
7. ヒトにおける知見	20
8. 薬効試験	20
9. 刺激性試験及びアレルギー反応	20

(1) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	20
(2) 光アレルギー試験	21
10. 微生物学的影響	21
III. 食品健康影響評価	22
1. JECFA の評価について	22
2. 遺伝毒性及び発がん性について	22
3. 食品健康影響評価について	22
・表 5	23
・表 6	24
・別紙 1	25
・参照	26

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
- 2008年 3月 11日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0311012号）、関係書類の接受
- 2008年 3月 13日 第230回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年 3月 18日 第31回肥料・飼料等専門調査会
- 2009年 6月 19日 第111回動物用医薬品専門調査会
- 2009年 7月 30日 第296回食品安全委員会（報告）
- 2009年 7月 30日 より2009年8月28日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 9月 29日 動物用医薬品専門調査会座長及び肥料・飼料等専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 10月 1日 第303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＞

(2009年6月30日まで)

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

\* : 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

(2009年7月1日から)

小泉 直子 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\* : 2009年7月9日から

＜食品安全委員会動物医薬品専門調査会専門委員名簿＞

(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

＜食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿＞

(2007年10月1日から)

唐木 英明 (座長)  
酒井 健夫 (座長代理)  
秋葉 征夫 西澤 直子  
池 康嘉 深見 元弘  
小野 信一 細川 正清  
下位 香代子 三浦 克洋  
高木 篤也 元井 葭子  
津田 修治 米山 忠克  
戸塚 恭一

## 要 約

抗菌剤である「オラキンドックス」(CAS No.23696-28-8)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、薬物動態(ラット及び豚)、残留(豚)、急性毒性(マウス、ラット、ウサギ、ネコ及びイヌ)、亜急性毒性(マウス、ラット、イヌ、豚及びサル)、慢性毒性(マウス及びラット)、発がん性(マウス及びラット)、生殖発生毒性(マウス及びラット)、遺伝毒性試験等である。

オラキンドックスは、遺伝毒性試験の *in vitro* 試験において、突然変異を誘発すること、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において染色体やDNAの損傷を引き起こすこと、生殖細胞に変異原性を示す可能性が示唆されることから、遺伝毒性を有しているものと考えられた。

発がん性試験においては、腫瘍発生の明らかな増加は認められなかったものの、現時点で評価した知見からは、オラキンドックスが発がん性を有する可能性は否定できないと考えられた。また、ラットを用いた催奇形性試験においても、高用量の投与ではあるが、胎児の奇形発生率が増加した。

以上のことから、現時点で評価した知見からみる限り、オラキンドックスについては、遺伝毒性を有しているものと考えられるほか、発がん性及び催奇形性を有する可能性も否定できないことから、オラキンドックスにADIを設定することは適当でない。



## I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

### 1. 用途

抗菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：オラキンドックス

英名：Olaquinox

### 3. 化学名

CAS (No. 23696-28-8)

和名：N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-2-キノキサリンカルボキサミド  
-1,4-ジオキシド

英名：N-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-2-quinoxalinecarboxamide-1,4-dioxide

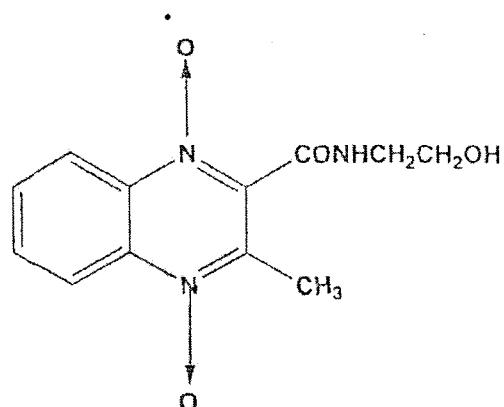
### 4. 分子式

$C_{12}H_{13}N_3O_4$

### 5. 分子量

263.25

### 6. 構造式



### 7. 使用目的及び使用状況等 (参照 2~4)

オラキンドックスは、豚の成長促進や豚赤痢及び細菌性下痢症の防止を目的として使用される抗菌剤である。オラキンドックス製剤は、通常、オラキンドックスとして飼料中に 25~100 ppm になるように添加され、4ヶ月齢までの豚に使用される。(参照 3)

国内では、オラキンドックスは 2001 年に飼料添加物の指定が削除されている。また、動物用医薬品及びヒト用医薬品として承認されたものはない。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>が、オーストラリアの基準値を参考に設定されている。

## II. 安全性に係る知見の概要 (参照 2、3)

本評価書は、JECFA のレポート (1990 年、1994 年) 等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・排泄試験及び残留試験

#### (1) 薬物動態試験 (ラット)

ラットを用いた <sup>3-14</sup>C 標識オラキンドックスの経口投与 (10 mg/kg 体重) 試験が実施された。放射活性のほとんどが投与後 3 時間までに尿中に回収され、残りは糞中に排泄された。最終的に放射活性の約 85 % が尿中に排泄された。また、呼気中の二酸化炭素として回収されたのは 1 % 以下であった。

ラットを用いた <sup>3-14</sup>C 標識オラキンドックスの十二指腸内投与試験では、投与量の約 18 % が胆汁中に排泄され、静脈内投与でも同様の結果であった。

経口投与によるオラキンドックスの体内分布については、放射活性のほとんどが投与 24 時間以内に消失した。投与 4 時間後の腎臓に最大の放射活性が認められ、これは前述した尿中排泄の程度を示したものであると考えられた。肝臓、精巣、副腎及び毛根においても、放射活性のわずかな上昇が認められた。(参照 2)

#### (2) 薬物動態試験 (豚)

豚を用いたオラキンドックスの経口投与 (2 mg/kg 体重) 試験が実施された。投与量の 90 % 以上が投与 24 時間以内に尿中に排泄されたことから、オラキンドックスは吸収がよいものと考えられた。残りは糞中に排泄された。血漿中濃度は、投与 1~2 時間以内に  $C_{max}$  (1~2 µg/mL) に達し、投与後 24 時間までに約 30 ng/mL、投与後 48 時間までに 5~10 ng/mL と急速に減少した。投与 2 日後の全組織に放射活性が残っていたが、組織中濃度は極めて低く、腎臓では 110 ng/g、肝臓では 52 ng/g、筋肉では 9 ng/g であった。投与 8 日後の組織中濃度は、肝臓では 27 ng/g、腎臓では 12 ng/g、筋肉では 2.5 ng/g に低下した。投与 28 日後の腎臓、筋肉及び肝臓における残留は極めてわずかであり、それぞれ 0.9、0.5~0.8 及び 2 ng/g であった。(参照 2)

#### (3) 代謝 (豚)

オラキンドックスの代謝が豚で研究されており、経口投与の大部分 (70 %) が、未変化体で尿中に排泄された。主要代謝物は、還元化合物である 1- 又は 4-mono-N-oxide (16 %) で、残りはカルボン酸誘導体と考えられる 3 種類の

<sup>1</sup> 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

化合物であった。

その後の研究で、これらの代謝物の構造が解明された。経口投与後の尿中の主要代謝物はオラキンドックスの 4-mono-N-oxide (約 7%) で、オメガ酸化により生成される 2-carboxymethylaminocarbonyl 化合物及びその 4-mono-N-oxide 誘導体 (6%)、2-carboxymethylaminocarbonyl に類似する 1-mono-N-oxide 部分 (1%) がみられた。残る代謝物は、2-carboxymethylaminocarbonyl 化合物の di-desoxy 誘導体である 2-carboxymethylaminocarbonyl-3-methyl quinoxaline であった。(参照 2)

#### (4) 残留試験 (豚)

豚を用いた 20 週間混餌投与 (100 ppm まで) 試験が実施された。最終投与 6 時間後では、腎臓に約 2,000 ng/g、肝臓に 300 ng/g の残留が認められた。最終投与 2 日後では、肝臓、腎臓及び筋肉での残留は本試験における検出限界 (50 ng/g) 未満であった。

豚を用いた 4 週間混餌投与 (160、250 ppm) 試験では、初期の残留は腎臓、肝臓及び筋肉で高かったが、投与終了後 2 日までに検出限界未満となった。

同様な結果は、豚を用いた 12~30 週間混餌投与 (100、150 ppm) 試験でも得られた。

豚を用いた肥育期間中の混餌投与 (45 ppm まで) 試験が実施された。最高残留濃度は、投与終了 6 時間後の肝臓 (140 ng/g) 及び腎臓 (280 ng/g) で認められたが、投与終了後 24 時間までに本試験における検出限界 (100 ng/g) 未満となった。(参照 2)

## 2. 急性毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ、ネコ及びイヌ)

表 1 に急性毒性試験をまとめた。

マウス (雄、10 匹/群) を用いたオラキンドックスの経口投与 (2,500~5,000 mg/kg 体重) 試験が実施された。死亡例は、2,500 mg/kg 体重投与群では 1/10 例、5,000 mg/kg 体重投与群では全例で認められた。活動性の低下、眼瞼下垂、不規則呼吸等の毒性症状が認められ、投与 2~14 日後に死亡した。また、肉眼観察から肝臓の変色、黄色~緑色の小腸内容物が認められた。

ラット (雄) を用いた同様なオラキンドックスの経口投与 (1,400~2,000 mg/kg 体重) 試験においても、同様な所見が得られた。

ウサギ (2 匹/群) を用いたオラキンドックスの経口投与試験が実施された。最低用量の 500 mg/kg 体重投与群では死亡例はなかったが、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重では 1/2 例が死亡し、4,000 mg/kg 体重では、全例が死亡した。

ネコ (2 匹/群) を用いたオラキンドックスの経口投与 (500、1,000、2,000 mg/kg 体重) 試験においても同様な所見が得られ、2,000 mg/kg 体重投与群の全例が死亡し、嘔吐が主要な毒性症状であった。

イヌを用いたオラキンドックスの経口投与試験が実施され、100 mg/kg 体重以下投与群では、毒性症状は認められなかった。250~2,000 mg/kg 体重投

与群では、嘔吐が認められたが、死亡例は認められなかった。また、皮下投与の 250 mg/kg 体重投与群では、一時的な食欲不振等が認められた。(参照 2)

表 1 オラキンドックスの急性毒性試験の概要

動物種 (系統)	性	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
マウス (CF1)	雄	経口	3,316
	雄	皮下	2,237
ラット (Wistar)	雄	経口	1,704
	雄	皮下	1,275
	雌雄	吸入	1,751 mg/m <sup>3</sup> (4 時間)
	雌	経口	1,657
ウサギ (雑種)	雌雄	経口	1,000~2,000
	雌雄	皮下	1,000~2,500
ネコ (雑種)	雌雄	経口	1,000
	雌雄	皮下	500

### 3. 亜急性毒性試験

#### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

マウス (NMRI 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたオラキンドックスの 90 日間混餌投与 (0、300、600、1,200、2,400、4,800 ppm ; 0、45、90、180、360、720 mg/kg 体重/日相当) による亜急性毒性試験が実施された。

毒性症状は非特異的で、粗毛、呼吸困難及び活動性の低下であった。4,800 ppm 投与群の雌雄並びに 1,200 及び 2,400 ppm 投与群の雄において、顕著な体重低下が認められた。600 ppm 投与群の雌 1/20 例並びに 1,200 ppm 投与群の雄 18/20 例及び雌 5/20 例が死亡し、2,400 ppm 以上投与群では、全てのマウスが死亡した。対照群及び 300 ppm 投与群では、死亡は認められなかった。

剖検では、肺の出血が主な所見であった。病理組織学的検査は実施されていない。(参照 2)

#### (2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたオラキンドックス (2 % carboxymethylcellulose 水溶液) の 13 週間強制経口投与 (0、20、60、180 mg/kg 体重/日、5 日/週、胃チューブ) による亜急性毒性試験が実施された。

最高用量である 180 mg/kg 体重/日投与群において、投与 6~8 週後に耳及び足底面の発赤、衰弱、鼻出血等の毒性症状が認められ、投与 8 週後から死亡例が認められた。他の投与群では、毒性症状や投与による死亡は認められなかった。

投与 4 週後では、全投与群において血液学的な異常は認められず、生存動

物においては投与 12 週後でも同様であった。投与 4 週後では、全投与群において臨床化学的には正常で、投与 12 週後でも対照群、20 及び 60 mg /kg 体重/日投与群は正常であった。しかし、投与 8 週後の 180 mg/kg 体重/日投与群の死亡例では、死亡前に血糖が顕著に低下し、血清 AST が上昇した。尿検査では、投与 4 週後の全群及び投与 12 週後の 180 mg/kg 体重/日投与群（死亡により検査不可）を除いた全てが正常であった。

絶対臓器重量については、投与 90 日後の 60 mg/kg 体重/日投与群において、精巣及び卵巣重量の増加並びに顕著な脾腫が認められた。また、60 mg/kg 体重/日投与群の雌において、副腎の比重量の顕著な減少が認められた。

剖検では、180 mg/kg 体重/日投与群において、胃幽門部の発赤並びに副腎の退色及び萎縮が認められた。60 mg/kg 体重/日投与群の雌全例及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雌 5/10 例において、多くの点状暗色結節を伴う赤色化した卵巣腫大が認められた。

病理組織学的検査では、60 及び 180 mg/kg 体重/日投与群の皮質領域に退行性変化を伴った副腎萎縮、180 mg/kg 体重/日投与群の雌に甲状腺萎縮、180 mg/kg 体重/日投与群の雌 4/5 例に中程度の卵巣萎縮が認められた。

本試験は、その他の試験条件を同様にして、再度、低用量（0、1、5、20 mg/kg 体重/日）で実施された。試験期間を通じて、臨床症状は認められず、血液学及び臨床化学的な変化も認められず、尿検査も正常であった。5 及び 20 mg/kg 体重/日投与群において、雄では副腎重量、雌では卵巣重量の増加が認められた。また、病理組織学的変化はどの投与群においても認められなかった。

以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 1 mg /kg 体重/日と考えられた。（参照 2）

### （3）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Norway 系、雌雄各 20 匹/群）を用いたオラキンドックスの 90 日間混餌投与（0、50、150、300 ppm；0、5、15、30 mg/kg 体重/日相当）による亜急性毒性試験が実施され、血液学的及び臨床化学的検査が、投与 0、35、63 日後及び投与終了時に行われた。

毒性症状はなく、血液学的及び臨床化学的な変化も認められなかった。剖検及び病理組織学的検査でも、投与による変化は認められなかった。

以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は本試験の最高用量である 30 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 2）

### （4）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 2 匹/群）を用いたオラキンドックス（ゼラチンカプセル入り）の 90 日間強制経口投与（0、20、60、180 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

180 mg/kg 体重/日投与群では、投与 1 週間後における嘔吐のほか、流涎、摂餌量の低下及び衰弱が認められた。60 mg/kg 体重/日投与群では、流涎及び食

欲低下が認められた。20 mg/kg 体重/日投与群では、投与による影響は認められなかった。

180 mg/kg 体重/日投与群の全例が投与 20 日後までに死亡した。60 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が投与 40 日後に死亡し、同群のその他の動物は投与 40 及び 56 日後に切迫殺された。20 mg/kg 体重/日投与群では、死亡は認められなかった。

投与群に顕著な血液学的変化は認められなかった。臨床化学検査では、180 mg/kg 体重/日投与群の全例で血中尿素が増加していたが、他の群では、血中尿素の上昇は一時的であった。

尿検査では、異常は認められなかった。

剖検では、180 mg/kg 体重/日投与群において肺のうっ血及び消化管の刺激作用を示唆する所見のほか、肝臓の変色も認められた。20 mg/kg 体重/日投与群では異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、60 及び 180 mg/kg 体重/日投与群に肝細胞腫大及び尿細管上皮の脂肪変性が認められたが、20 mg/kg 体重/日投与群には異常は認められなかった。

以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 20 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2)

#### (5) 6 週間亜急性毒性試験 (豚)

① 子豚 (交雑種、4 週齢、去勢雄及び雌、7 頭/群) を用いたオラキンドックスの 6 週間混餌投与 (0、25、50、100、200 (2 群) ppm) による亜急性毒性試験が実施された。

投与 2 週後の 100 及び 200 ppm 投与群に乾燥便が認められた。50 ppm 投与群では、豚舎床の飲尿や同居豚の排尿の直接飲尿が認められた。投与 5 週後の 100 及び 200 ppm 投与群、投与 6 週後の 25 ppm 投与群において、腹部容積の減少が認められたが、50 ppm 投与群では認められなかった。投与 2 週後以降の 100 及び 200 ppm 投与群では血清アルブミンの顕著な増加、投与 4 週後以降の 200 ppm 投与群及び投与 5 週後以降の 100 ppm 投与群では、血清尿素値の顕著な上昇が認められた。剖検及び病理組織学的検査は実施されていない。(参照 2)

② 子豚 (交雑種、去勢雄及び雌各 6 頭/群) を用いたオラキンドックスの 6 週間混餌投与 (0、25、50、100、200 ppm) が実施され、血漿アルドステロン、ナトリウム及びカリウム濃度に対する影響が調査された。血漿アルドステロンについては段階的な低下が認められ、投与 5 週後までの 25 ppm 群を除く全群で有意な低下を示し、投与 6 週後では、わずかな上昇が認められた 100 ppm 投与群を除き全群で有意な低下が認められた。投与 0~2 週後の 25 及び 200 ppm 投与群において低ナトリウム血症が認められ、200 ppm 投与群では、投与 3 週後も持続的に低下した。25 及び 100 ppm 投与

群では、2～3週間の持続的な低下が認められたが、50 ppm 投与群では影響は認められなかった。50 及び 100 ppm 投与群において、カリウム濃度が上昇したが、200 ppm 投与群のみ、低カリウム血症であると考えられた。この毒性は、アルドステロンを放出する副腎球状帯に対する特異的効果であると考えられた。(参照 2)

#### (6) 20 週間亜急性毒性試験 (豚)

豚 (German landrace 種、去勢雄及び雌、5 頭/群、体重 9～10 kg) を用いたオラキンドックスの 20 週間混餌投与 (0、100、160、250 ppm) による亜急性毒性試験が実施された。

250 ppm 投与群では、5 例が死亡し、体重増加が有意に抑制された。100 及び 160 ppm 投与群は対照群より高い体重増加を示した。

160 及び 250 ppm 投与群では、血漿クレアチニン及び尿素濃度が上昇した。250 ppm 投与群では、高カリウム血症及び低ナトリウム血症が認められた。尿検査値は正常であった。

250 ppm 投与群では、腎皮質が灰褐色に変色したが、比重量に変化は認められなかった。160 及び 250 ppm 投与群では、腎臓における尿細管拡張及び尿細管上皮の扁平化並びに副腎皮質上皮細胞の腫大が認められた。

以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 100 ppm と考えられた。(参照 2)

#### (7) 19 週間亜急性毒性試験 (サル)

アカゲサル (雌雄各 3 頭/群 : 0、20 mg/kg 体重/日投与群、雄 3 及び雌 5 頭/群 : 5、40 mg/kg 体重/日投与群) を用いたオラキンドックス (ゼラチンカプセル入り) の 19 週間経口投与 (0、5、20、40 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。生存した 40 mg/kg 体重/日投与群の雌については、17 週間の回復期間を追加した。

40 mg/kg 体重/日投与群において、雄 2/3 例及び雌 1/5 例が投与期間中、雌 2/5 例が回復期間の開始後 2 週間までに死亡した。

40 mg/kg 体重/日投与群では、一般状態が悪化し、体重が減少したほか、投与 12 週後以降は食欲抑制が認められた。20 mg/kg 体重/日投与群でも体重増加抑制が認められたが、5 mg/kg 体重/日投与群では成長促進効果が認められた。

膣細胞診では、40 mg/kg 体重/日投与群の雌全例及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雌 1/3 例に排卵抑制が認められたが、40 mg/kg 体重/日投与群では、投与を中断すると回復する徴候が認められた。心電図及び眼科的検査はいずれの群も正常であった。

40 mg/kg 体重/日投与群では、血清 AST 値の上昇 (雄、投与 5 週後)、Ht 及び RBC の低下 (投与 8 週後)、尿糖 (雄全例、投与 8 週後)、尿中グルコース、タンパク質及び総還元物質の陽性 (7/8 例)、RBC の低下 (投与 15 週後)、

血漿グルコース値の低下、尿 pH の低下、血漿尿素値の増加等が認められた。また、20 及び 40 mg/kg 体重/日投与群では、低カリウム血症が認められた。

剖検では、40 mg/kg 体重/日投与群において、腎臓の蒼白化、排卵抑制（雌）及び腹部膿瘍（雄）が認められた。

病理組織学的検査では、40 mg/kg 体重/日投与群において、肝小葉中心部の脂肪変性、尿細管の脂肪沈着及び副腎網状帯の褐色色素沈着が認められた。20 及び 40 mg/kg 体重/日投与群の雄に未成熟精巣、40 mg/kg 体重/日投与群の雌全例及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雌 1/3 例に卵巣機能不良 (inactivity) が認められた。

以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2)

#### 4. 慢性毒性及び発がん性試験

##### (1) 慢性毒性試験 (マウス)

マウス (NMRI 系、雌雄各 75 匹/群) を用いたオラキンドックスの生涯混餌投与 (0、40、120、360 ppm ; 0、6、18、57 mg/kg 体重/日相当) による慢性毒性試験が実施された。

360 ppm 投与群において、対照群と比較し、雄の体重のわずかな低下 (投与 50 日後以降) 及び雌の体重の低下 (投与 200 日後以降) が認められた。

血液学的検査 (投与 4、13、26、52 及び 78 週後) における異常は認められなかった。

生存日数に対する投与の影響はなく、雌雄とも 890 日前後に死亡した。

剖検では、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、精巣及び脳の重量に差はなく、非腫瘍性所見の増加は認められなかった。40 及び 120 ppm 投与群では、腫瘍発生の増加は認められなかったが、360 ppm 投与群では、総腫瘍数及び良性腫瘍数の増加が認められた。これは、雄における肺腺腫及び副腎皮質腺腫の増加並びに雌における肺腺腫及び卵巣の顆粒膜細胞腫の増加によるものであった (表 2)。また、悪性腫瘍数の増加は認められなかった。

以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 18 mg /kg 体重/日と考えられた。(参照 2)

表 2 オラキンドックスを混餌投与されたマウスの腫瘍発生

	0 ppm	40 ppm	120 ppm	360 ppm
雄				
肺腺腫	11(15%)	17(23%)	14(19%)	27(36%)
副腎皮質腺腫	5(7%)	3(4%)	6(8%)	13(17%)
雌				
肺腺腫	8(11%)	5*(7%)	7(9%)	11(15%)
卵巣顆粒膜細胞腫	10(13%)	16(21%)	15(20%)	20(27%)

\*JECFA の評価書では数値が欠落していたため、発生率から換算した値。



## (2) 発がん性試験 (マウス)

マウス (NMRI 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたオラキンドックスの飲水投与 (0、15 (総投与量 6.6 g/kg 体重)、75 (総投与量 32.1 g/kg 体重) mg/kg 体重/日、休日の投与なし) による発がん性試験が、全てのマウスが死亡するまで実施された。

試験終了時、腫瘍の異常な発生は認められなかった。対照群の 1/40 例にリンパ節症、75 mg/kg 体重/日投与群の 2/40 例に胸腺腫及び悪性胸腺細胞腫、15 mg/kg 体重/日投与群の 2/40 例に肺がん及び気管支がんが認められた。

平均生存日数は標準偏差が大きく、75 mg/kg 体重/日投与群の方が対照群よりも長かった (0、15、75 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ  $340 \pm 187$ 、 $338 \pm 224$ 、 $403 \pm 194$  日)。(参照 2)

## (3) 慢性毒性/発がん性試験 (ラット)

ラット (系統不明、雌雄各 75 匹/群) を用いたオラキンドックスの混餌投与 (0、40、120、360 ppm ; 0、3、10、30 mg/kg 体重/日相当) による慢性毒性/発がん性試験が実施された。投与は交配前 1 週間及び 1:1 交配の 3 週間行われ、交配後、雌は児動物が 4 週齢になるまでオラキンドックス含有飼料を投与された。児動物は雌雄各 25 匹/群に分けられ、親動物が最初に投与されたものと同じ飼料を 2 年間投与され、その投与期間中に臨床化学的検査、血液学的検査及び尿検査が、児動物の雌雄各 5 匹/群について実施された。

明らかな毒性症状は投与群に認められなかったが、投与 400 日後の 360 ppm 投与群では、対照群と比較し、有意な体重低下が認められた。

臨床化学的検査では、360 ppm 投与群において血中クレアチニン濃度が上昇したが、全て正常範囲内であった。また、投与群において、尿中アルブミン含量の低下が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、非腫瘍性疾患及び腫瘍の発生増加は認められなかったが、本試験は動物数が少なすぎるため、発がん性について評価できないと考えられた。

上述の慢性毒性/発がん性試験における F<sub>1</sub> 世代ラット (雌雄各 50 匹/群) を用いた同様の手順 (0、40、120、360 ppm ; 0、3、10、30 mg/kg 体重/日相当、混餌投与) による発がん性試験が実施された。

試験期間は約 3 年間 (雄 1,065 日、雌 1,120 日) となり、その時点において、対照群の 20 % が生き残った。

投与 500 日後の 360 ppm 投与群において、体重低下が認められた以外は、投与群に毒性症状は認められなかった。

試験終了時における死亡率は、360 ppm 投与群では雌雄とも 98 %、40 ppm 投与群の雌では 92 % であり、対照群の死亡率 82~86 % と比較すると、生存率が有意に低下したが、他の投与群の死亡率は対照群の死亡率よりわずかに高い程度であった。

剖検では、総腫瘍数、原発腫瘍、悪性腫瘍及び良性腫瘍、転移を伴った悪性腫瘍及び良性腫瘍の総数については、雌雄ともに投与群と対照群の間に差は認められなかった。また、特定の腫瘍部位（悪性腫瘍、良性腫瘍、転移を伴った悪性腫瘍及び良性腫瘍）における発生率の違いは認められなかったが、副腎、網内系及び精囊の腫瘍の発生率はわずかに増加した。これらは、他の器官からの転移又は浸潤に起因するものと考えられた。

以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2)

#### (4) 発がん性試験 (ラット)

① ラット (Wistar 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたオラキンドックスの 560 日間強制経口投与 (総投与量 4.7 g/kg 体重、個々の投与量 50~150 mg/kg 体重、1 回/週、生理食塩水への懸濁、対照群は生理食塩水の腹腔内投与) による発がん性試験が実施された。

投与群の生存日数は対照群より長かった (投与群の雄: 875±105 日及び雌: 818±167 日、対照群の雄: 797±215 日及び雌: 779±187 日)。

投与群の腫瘍発生は、対照群と比較して、差は認められず、腫瘍を発現した動物数も同程度であった。(参照 2)

② ラット (BR46 系、雌雄、80 匹/群) を用いたオラキンドックスの生涯飲水投与 (0、15、75 mg/kg 体重/日、5 日/週) による発がん性試験が実施された。

投与群の生存日数は対照群より長かった (対照群: 554±248 日、15 mg/kg 体重投与群: 704±161 日、75 mg/kg 体重投与群: 655±229 日)。

腫瘍の発生率は乳腺線維腺腫でのみ増加 (対照群: 1/40 例 (2.5 %)、15 mg/kg 体重/日投与群: 3/46 例 (6.5 %)、75 mg/kg 体重/日投与群: 7/46 例 (15 %)) したが、本試験の発がん性に係るデータは雌雄別のデータがなく不十分であり、評価できないと考えられた。(参照 2)

### 5. 生殖発生毒性試験

#### (1) 催奇形性試験 (マウス)

妊娠マウス (NMRI 系、20 匹/群) を用いて妊娠 6~15 日にオラキンドックス (トラガカント溶媒) の強制経口投与 (0、20、60、180 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験が実施された。

試験期間中、母動物の死亡は認められなかったが、180 mg/kg 体重/日投与群において、体重及び体重増加率の低下が認められた。着床数、生存胎児及び胚吸収は全投与群で同程度であった。180 mg/kg 体重/日投与群において、対照群と比較し、胎児体重が減少した。奇形の発生は、全投与群において対照群と同程度であった。

以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 60 mg/kg

体重/日と考えられた。(参照 2)

## (2) 催奇形性試験 (ラット)

妊娠ラット (FB30 系、20 匹/群) を用いて妊娠 6~15 日にオラキンドックス (トラガカント溶媒) の強制経口投与 (0、20、60、180 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験が実施された。

180 mg/kg 体重/日投与群では、対照群と比較し、母動物の体重及び体重増加率の低下が認められた。これらの母動物では、胚吸収率の増加、生存胎児数の減少が認められた。胎児体重については、180 mg/kg 体重/日投与群は対照群よりも減少したが、20 及び 60 mg/kg 体重/日投与群は、対照群と同程度であった。

20 及び 60 mg/kg 体重/日投与群の母動物から生まれた胎児の奇形発生率は対照群と同程度であったが、180 mg/kg 体重/日投与群では、胎児の奇形発生率が増加した。

以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 60 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2)

## (3) 3 世代繁殖毒性試験 (ラット)

ラット (FB30 系、雄 10 匹及び雌 20 匹/群) を用いたオラキンドックスの混餌投与 (0、20、100、500 ppm ; 0、1、5、25 mg/kg 体重/日相当) による 3 世代繁殖毒性試験が実施された。

500 ppm 投与群の雌において、F<sub>0</sub> 世代の体重が対照群と比較してわずかに高かった以外は、投与による影響は認められなかった。

500 ppm 投与群における F<sub>0</sub> 世代の初回及び 2 回目の交配で受胎率は低下したが、同腹児数及び生育率に影響は認められなかった。対照群と比較し、F<sub>1a</sub> 及び F<sub>1b</sub> 動物の出生時体重に差は認められなかったが、有意差はないものの、500 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 出生時体重が増加した。F<sub>0</sub> 世代の 2 回目の交配以降、F<sub>1b</sub> 世代の平均同腹動物数は全投与群で同程度であったが、出生 5 日後時点においては、500 ppm 投与群の 6 児/腹は他の投与群及び対照群の 10~12 児/腹と比較し有意に少なかった。また、F<sub>1b</sub> 世代の出生時体重に影響はなかった。

F<sub>1b</sub> 世代の交配では、他の群の出産率 (90~100 %) と比較し、500 ppm 投与群の出産率 (80~84 %) が低下した。

F<sub>2a</sub> 及び F<sub>2b</sub> 世代の平均同腹児数については、500 ppm 投与群では 8 児/腹と対照群の 11 児/腹よりも少なかったが、F<sub>2</sub> 出生時体重は変わらず、4 週齢までの生育率にある程度の改善が認められた。

F<sub>3</sub> 世代では、500ppm 投与群において、出産率 (70~84 %) の低下 (その他の群 90~100 %) や、平均同腹児数 (5~7 児/腹) の減少 (その他の群 8.5~10.8 児/腹) が認められたが、生育率及び F<sub>3</sub> 出生時体重については、影響は認められなかった。また、試験期間中、奇形は認められなかったとともに、剖検及び病理組織学的検査では、3 週齢の F<sub>3b</sub> 動物に異常は認められなかった。

以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 5 mg /kg 体重/日と考えられた。(参照 2)

#### (4) 生殖発生毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雄 10 匹/群、雌 20 匹/群) を用いた強制経口投与 (0、4、10 mg/kg 体重/日、雄: 交配前 8 週間、雌: 交配前 3 週間) による受胎能試験が実施され、投与群の雄と無処置の雌、無処置の雄と投与群の雌、無処置の雌と雄を交配させた。

体重、性周期、交尾率及び受胎率への投与による影響は認められなかった。4 mg/kg 体重/日投与群の雌と無処置の雄との交配群では、平均着床数が低下した。着床前胚死亡が 4 及び 10 mg/kg 体重/日投与の雌で増加し、10 mg/kg 体重/日投与の雌で着床後胚死亡が増加した。投与群の雄と無処置の雌との交配では、投与の影響は認められなかった。(参照 2)

### 6. 遺伝毒性試験

オラキンドックスに関する遺伝毒性試験を表 3 にまとめた。

*Salmonella typhimurium* を用いた Ames 試験や、*Escherichia coli* を用いた前進突然変異試験、培養ヒト白血球細胞を用いた細胞遺伝学的試験、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験、SOS クロモテストを含む細菌試験などの *in vitro* 試験のいずれにおいても、陽性の結果であった。これらの結果から、オラキンドックスが DNA 損傷を誘発する可能性が示唆された。また、オラキンドックスの代謝物の変異原性についても調べられたが、オメガ酸化産物である 1-及び 4-monodesoxy 誘導体並びにその didesoxy 誘導体は、*S. typhimurium* を用いた Ames 試験において、全て陰性であった。

一方、マウス骨髄細胞やチャイニーズハムスター精原細胞を標的とした *in vivo* 試験では染色体異常を誘発し、経口投与又は吸入暴露されたマウス、腹腔内投与されたラットを用いた小核試験においても陽性結果が得られた。しかし、経皮暴露試験の結果は陰性であり、オラキンドックスの経皮吸収が悪いことが反映されていると考えられた。雄マウスを用いた 3 つの優性致死試験が実施されたが、1 つの試験においてのみ、1,000 mg/kg 体重という高用量で弱い陽性結果を示した。雌マウスは、雄マウスでの陽性結果よりも低い用量 (200 及び 500 mg/kg 体重) で陽性であった。

オラキンドックスの結果は、キンドキシシンやカルバドックスを含む数種の他の quinoxaline di-N-oxide で認められた結果と同じであった。オラキンドックスやキンドキシシンも、DNA に結合せず、電子スピン共鳴法により、キンドキシシンの還元でフリーラジカルが発生することが示され、キンドキシシンの類縁体では DNA 合成の阻害が起こるが、これらの変異原性誘発機序における役割は明らかでない。

以上の結果から、各種試験系において、オラキンドックスに遺伝毒性があ

ることが示され、細菌で突然変異を誘発することや、*in vitro* 及び *in vivo* で染色体や DNA の損傷を引き起こすこと、生殖細胞に変異原性を示す可能性があること等が示された。(参照 2)

表 3 *in vitro* 試験

試験系	試験対象	用量等	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA 98、100	3.8~0.5 nmol/plate、±S9	陽性
Ames 試験	<i>S. typhimurium</i> TA 100	1.9~57 nmol/plate、-S9、好気性及び嫌気性条件下	陽性
Ames 試験	<i>S. typhimurium</i> TA 98、100	1.25~15 µg/ plate、±S9	陽性
Ames 試験	<i>S. typhimurium</i> TA 98、100	0.01~0.1 mmol/L、-S9	陽性
Ames 試験	<i>S. typhimurium</i> TA 98、100	0~50 µg/ plate、±S9	陽性
フラクチュエーションテスト	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	$2 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^{-2}$ mmol/L、±S9	陽性
フラクチュエーションテスト	<i>K. pneumoniae</i>	$2 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-2}$ mmol/L、-S9	陽性
前進突然変異試験	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> /pKM101	0~20 µg/ plate、±S9	陽性
細胞遺伝学的試験	培養ヒト白血球細胞	3~300 µg/mL	陽性
SOS クロモテスト (DNA 損傷)	<i>E. coli</i> GE94	0~10 µg/ plate、-S9	陽性
SOS クロモテスト (DNA 損傷)	<i>E. coli</i> PQ37	0.001~0.1 mmol、-S9	陽性
DNA 損傷試験	<i>S. typhimurium</i>	100 µg/ディスク、 <i>uvr B</i> 及び <i>recA</i>	陽性
DNA 損傷試験	<i>S. typhimurium</i>	1~100 µg/ディスク	陽性
酵母遺伝子変換試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	0.05 % w/v、-S9	陽性
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	0~200 µg/mL、V79 細胞	陽性

表4 *in vivo* 試験

試験系	試験対象	用量等	結果
細胞遺伝学的試験	マウス骨髄細胞	20、500、800 mg/kg 体重、経口投与	陰性
細胞遺伝学的試験	マウス骨髄細胞	200~800 mg/mL 体重、経口投与	陰性
細胞遺伝学的試験	マウス骨髄細胞	20~500 mg/kg 体重、4 及び 12 週間混餌投与	陽性
細胞遺伝学的試験	チャイニーズハムスター骨髄細胞	20 mg/kg 体重、5 回経口投与	陽性
細胞遺伝学的試験	チャイニーズハムスター精原細胞	2×30~2×1,000 mg/kg 体重、経口投与	陽性
小核試験	マウス骨髄細胞	500 mg/kg 体重、経口投与、(24、48、72 時間後)、10~300 mg/kg 体重、経口投与 (24 時間後)	陽性
小核試験	チャイニーズハムスター骨髄細胞	20 mg/kg 体重、4.2、100 mg/kg 体重、単回経口投与	陽性
小核試験	マウス骨髄細胞	6.7、161 mg/m <sup>3</sup> 、6 時間/日、2 日間、吸入	陽性
小核試験	マウス骨髄細胞	2,034 mg/kg 体重、30 時間経皮暴露	陰性
小核試験	マウス骨髄細胞	100 mg/kg 体重、経口、腹腔内投与	陽性
小核試験	マウス骨髄細胞	100 mg/kg 体重、経口、腹腔内投与	陽性
優性致死試験	マウス (雄)	2×1,000 mg/kg 体重、1 週間、経口投与	陽性
優性致死試験	マウス (雄)	40、120、360 ppm (6、18、54 mg/kg 体重相当)、35 日間混餌投与	陰性
優性致死試験	マウス (雄)	100、300、500 mg/kg 体重、4 週間混餌投与 20、40、100、200、500 mg/kg 体重、12 週間混餌投与	陰性
優性致死試験	マウス (雌)	30、100、300、1,000 mg/kg 体重、単回経口投与、1,000 mg/kg 体重のみ陽性	陽性
優性致死試験	マウス (雌)	20、40、100、200、500 mg/kg 体重、4 週間混餌投与	陽性
DNA 結合	ラット	500 mg/kg 体重、経口投与	陰性

## 7. ヒトにおける知見

ヒトがオラキンドックスに暴露される主要な経路の 1 つは、飼料調製及び豚への給餌作業時であると考えられる。オラキンドックス 50 ppm 含有飼料の充填作業時における作業場（豚舎）の空気には、オラキンドックスは検出されなかった。10 %プレミックスから、0.1 %プレミックス飼料及び 50 ppm 最終飼料の調製作業では、大気中に低レベルのオラキンドックスが検出され、大気中レベルは 0.1~0.4 µg/m<sup>3</sup>air 以下と算出された。同様な調製及び給餌作業に従事している作業員（1 人）の尿から、オラキンドックスは検出されなかった（検出限界 40 ppb）。

ボランティア 2 人の皮膚に、オラキンドックス 2 g 含有ペースト（約 30 mg/kg 体重）を塗布（密閉包帯使用、6 時間）した場合、48 時間以内の尿中にオラキンドックスは検出されなかった（検出限界 0.12 µg/mL）。

職業的なオラキンドックス暴露に伴うアレルギー性接触皮膚炎及び光接触皮膚炎の報告があるが、いずれも、養豚飼育作業員が家畜舎内で飼料中のオラキンドックスに暴露されたものであった。また、オラキンドックス暴露に伴う全身的毒性の報告はない。（参照 2）

## 8. 薬効試験

ラット及びマウスにおいて、抗痙攣、防御反応の抑制、運動協調、鎮痛、降圧作用、胃液分泌、胆汁分泌、利尿、血糖、血中脂肪、血小板凝集（牛血漿）などの薬理学的スクリーニングが数多く試験されたが、薬理学的活性は認められなかった。（参照 2）

## 9. 刺激性試験及びアレルギー反応

### （1）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

#### ①眼に対する刺激性（ウサギ）

ウサギ（ニュージーランドホホワイト種、6 匹/群）の右結膜（6 匹）及び左結膜囊（6 匹）に、オラキンドックス微粉末（15 mg）を塗布する試験が実施され、1 分後に生理的食塩水で左眼を洗浄し、塗布 24、48、72 時間及び 7 日後に、眼刺激性が調べられた。

オラキンドックスを直接塗布した群では、軽度の結膜発赤（4/6 眼）、軽度の浮腫（2/6 眼）、オラキンドックスを結膜囊に塗布し洗浄した群では、軽度の浮腫（1/6 眼）が認められたが、全ての反応が 24 時間以内に正常に戻った。

この結果から、オラキンドックスは軽度の刺激性を持つことが示唆されたが、粉塵による物理的な影響は除外することはできないと考えられた。（参照 2）

#### ②皮膚に対する刺激性（ウサギ）

ウサギ（ニュージーランドホホワイト種、6 匹/群）の毛剃りした正常及び擦過背部の皮膚に、オラキンドックス微粉末（溶媒なし）を 24 時間塗布（閉鎖包帯使用）する試験が実施され、処理 48、72 時間及び 7 日後に皮膚から包帯

をはがして検査した。処理 24 時間後、正常及び擦過皮膚に軽度の紅斑が認められたが、それ以降は認められなかった。また、浮腫は認められなかった。

この結果から、オラキンドックスは刺激性が少ないことが示唆された。(参照 2)

### ③皮膚感作性試験 (モルモット)

モルモット (Pirbright-White 種、10 匹/群) を用いたオラキンドックス (dimethyl sulfoxide 溶液又は生理的リン酸バッファー懸濁液) の皮内投与 (1、3、6、9、13 日、頸部) による皮膚感作性試験が実施された。最終投与 4 日後、オラキンドックス懸濁液 (1:1 アセトン/アーモンド油) を除毛した脇腹に塗布し、軽くマッサージした。光の影響を考慮し、モルモットの各群に対する処理は暗いケージの中で実施した。

皮膚の剖検と病理組織学的検査において、感作性は認められなかった。(参照 2)

### ④皮膚に対する試験 (ウサギ)

ウサギ (ニュージーランドホワイト種、雌雄各 3 匹/群) の毛剃りした正常背部皮膚及び擦過皮膚の表面に、オラキンドックス (ルトロール溶液) を 3 週間塗布 (0、50、250 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週、閉鎖包帯なし) する試験が実施された。

オラキンドックス処理による皮膚反応は、擦過皮膚及び正常皮膚のどちらにも認められなかった。死亡は認められなかったとともに、その他、投与に起因すると考えられる影響も認められなかった。(参照 2)

## (2) 光アレルギー試験

オラキンドックスは、ヒトと動物に光アレルギー反応を引き起こす。オラキンドックスが光に暴露されると、反応性の高い oxaziridine 誘導体が生じる。この imino-N-oxide は、タンパク質と反応して光アレルギーを生成する。

ラットを用いて紫外線暴露 (長波長紫外線 UVA に 12 時間) と併せてオラキンドックスを 4 日間経口投与 (60 mg/kg 体重/日) する試験が実施された。体重低下、重度の紅斑、浮腫及び耳の壊死などの特徴的な光アレルギー反応が認められたが、光毒性に対する NOAEL は設定できなかった。(参照 3)

## 10. 微生物学的影響

JECFA は「オラキンドックスによる微生物学的影響は、オラキンドックスが動物用医薬品として適切に使用される場合の残留による毒性学的影響より明らかに小さい」と結論付けている。(参照 3)



### Ⅲ. 食品健康影響評価

#### 1. JECFA の評価について

JECFA では、オラキンドックスには遺伝毒性があると考え、以下のように評価している。

オラキンドックスは生殖細胞に対する遺伝毒性が示唆されており、哺乳類を用いたさらなる試験データが必要である。オラキンドックスの発がん性については、マウスにおいて腫瘍発生率が増加したが良性であったという試験結果が報告されている。このような遺伝毒性及び発がん性に対する懸念から、オラキンドックスの ADI を設定することはできなかった。しかしながら、オラキンドックスについては、家畜に対し動物用医薬品として適切に使用される場合の残留及び現時点における毒性学的な知見から、temporarily acceptable（暫定的に現在の使用を認める）と結論付け、さらなる試験データを要求している。（参照 2、3）

#### 2. 遺伝毒性及び発がん性について

オラキンドックスは、遺伝毒性試験の *in vitro* 試験において、突然変異を誘発すること、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において染色体や DNA の損傷を引き起こすこと、生殖細胞に変異原性を示す可能性が示唆されることから、遺伝毒性を有しているものと考えられた。

発がん性試験においては、腫瘍発生 of 明らかな増加は認められなかったものの、現時点で評価した知見からは、オラキンドックスが発がん性を有する可能性は否定できないと考えられた。また、ラットを用いた催奇形性試験においても、高用量の投与ではあるが、胎児の奇形発生率が増加した。

#### 3. 食品健康影響評価について

以上のことから、現時点で評価した知見からみる限り、オラキンドックスについては、遺伝毒性を有しているものと考えられるほか、発がん性及び催奇形性を有する可能性も否定できないことから、オラキンドックスに ADI を設定することは適当でない。

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5 JECFAにおける各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	90日間亜急性毒性試験	0、45、90、180、360、720 (混餌)	— 体重低下、死亡
	慢性毒性試験	0、6、18、57 (混餌)	— 肺腺腫及び副腎腺腫増加(雄)、肺腺腫及び卵巣顆粒膜細胞腫増加(雌)
	催奇形性試験	0、20、60、180 (経口)	— 体重及び体重増加率の低下(母動物)、胎児体重の低下
ラット	13週間亜急性毒性試験	0、1、5、20 (経口)	1 副腎重量増加(雄)、卵巣重量増加(雌)
	90日間亜急性毒性試験	0、5、15、30 (混餌)	30
	慢性毒性試験/発がん性試験	0、3、10、30 (混餌)	— 体重低下
	催奇形性試験	0、20、60、180 (経口)	60 体重及び体重増加率の低下(母動物)、胚吸収率の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の減少、胎児の奇形
	3世代繁殖毒性試験	0、1、5、25 (混餌)	— F <sub>0</sub> : 受胎率低下 F <sub>1</sub> 、F <sub>2</sub> 、F <sub>3</sub> : 平均同腹児数減少 F <sub>3</sub> : 出産率低下
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、20、60、180 (経口)	20 死亡、肝細胞腫大、尿細管上皮の脂肪変性、食欲低下、流涎
豚	6週間亜急性毒性試験	0、25、50、100、200 ppm (混餌)	— 飲尿
	6週間亜急性毒性試験	0、25、50、100、200 ppm (混餌)	— 血漿アルドステロンの低下
	20週間亜急性毒性試験	0、100、160、250 ppm (混餌)	100 ppm 血漿クレアチニン及び尿素濃度の上昇、尿細管拡張及び尿細管上皮

			の扁平化、副腎皮質上皮細胞の腫大
サル	19 週間亜急性毒性試験	0、5、20、40 (経口)	5 体重増加抑制、排卵抑制、低カリウム血症、未熟精巣（雄）、卵巣機能不良（雌）
毒性学的 ADI			設定できず。 (遺伝毒性及び発がん性に対する懸念)
ADI			

表 6 オーストラリアにおける評価 (参照 4)

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	慢性毒性試験/発がん性試験	0、40、120、360 ppm (混餌)	120 ppm (雄: 6 mg/kg 体重/日、 雌: 8 mg/kg 体重/日) 体重低下、精巣重量の減少
毒性学的 ADI			0.06
ADI			0.06

<別紙1：検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD <sub>50</sub>	半数致死量
NOAEL	無毒性量
RBC	赤血球数

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) Olaquinox (WHO Food Additives Series 27), 1990
- 3 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) Olaquinox (WHO Food Additives Series 33), 1994
- 4 Australian Government , Japanese Positive List Response in Support of Australian MRLs for: OLAQUINOX

## 合同食品規格委員会

国際連合食糧農業機関 (FAO)

世界保健機構 (WHO)

議題 3

CX/MMP 10/9/3 Add. 1  
2009年12月

FAO/WHO 合同食品規格計画  
コーデックス委員会 乳・乳製品部会

### 第9回部会

場所：オークランド（ニュージーランド） 日時：2010年2月1日～5日

発酵乳を基にした飲料（Drinks Based on Fermented Milk）に係る  
発酵乳コーデックス規格基準（CODEX STAN 243-2003）修正案

ステップ6でのコメント

（オーストラリア、イラン、マレーシアおよびベトナムから提出）

### オーストラリア

オーストラリアは、Alinorm 08/31/11の付属文書IVに記載されている、発酵乳を基にした飲料（DBFM）に係るコーデックス発酵乳規格修正案を一般に支持する。オーストラリアは、DBFMに係る発酵乳中の発酵乳最低含量40%を支持する、そして故に第2.4項で提案された40%に付けられた角括弧は取り除くことができると信じる。

### イラン

DBFMに係るイランのコメントを、関連のコーデックス規格の部分に関して、以下のよう示す。下線部と実線（取り消し）部をそれぞれ文書に添加および削除することを要求する。

#### 2.4. 発酵乳を基にした飲料

----- 第2.1項で示されているように、発酵乳を飲用水、以下、添加の有無を問わず、（乳清のような）他の付加的な乳成分、他の非乳成分および香料のような成分と混合することによって製造される。 DBFMにおける、発酵乳乳成分（乳部分）の最小含有量を [40]%[50]% (m/m) とする。

コーデックス発酵乳規格（CODEXSTAN243-2003）の2.1項に明記されているように、スターターカルチャーに使用する特定の微生物以外に、他の適切で無害な微生物を使用してもよ

い。

#### \* [50]%の正当性

1. [50]は[40]よりもより妥当である。理由は、“発酵乳を基にした飲料（DBFM）”の名称の中で“基にした”という用語は、製品処方において量的に“不可欠の部分”を意味し、後者は乳用語の使用に係るコーデックス一般規格（CODEX STAN 206-1999）の2.3項に“複合乳製品”の定義に関して記載されている。合理的に見て、[50]に満たない量は、乳用語の使用に係るコーデックス一般規格（CODEX STAN 206-1999）に記載の複合乳製品の定義にある、“不可欠の部分”あるいは“基とした”を意味しない。

2. 乳用語の使用に係るコーデックス一般規格（CODEX STAN 206-1999）では、複合乳製品としての“フレーバード発酵乳”の定義において、“-----最大50% (m/m) の非乳成分を含む-----”と明記されている。故に、もし[40]の量が受け入れられるならばフレーバード発酵乳のようなコーデックス規格中の他の複合乳製品とは良く一致しないことになる。

#### \* “発酵乳”を“乳成分”または“乳分”に代える正当性

“発酵乳”という用語は、最終製品中にどれだけ乳成分または非乳成分が含まれているか示すには良い表示方法ではない。例えば、コーデックス発酵乳規格（CODEX STAN 243-2003）2.3項に記載されているように、幾つかの乳成分および/又は非乳成分が発酵前（初発の乳）又は希釈水の中で（発酵後に）加えてもよい。故に、“発酵乳”を“乳成分”で置き換えることを薦める。他方、“発酵乳”は工程手順、即ち混合を表しており、その上“乳成分”という用語は処方の概念、即ち成分混合後の最終処方における個々の成分の成分比（%）を示している。

後者（乳成分）を用いることによって、組成の数量化の点で、DBFMの管理点は混合の実践から、むしろ最終製品に移る。

#### 3.2. 許可成分

\* コーデックス発酵乳規格（CODEXSTAN243-2003）の2.1項に明記されている微生物以外の、適切で無害な微生物（2.4項でカバーされる製品）

\* 乳および乳製品（2.4項でカバーされる製品中）

#### \* 正当性

乳および乳製品は、複合発酵乳とDBFMを製造するためにのみではなく、プレーンを含む如何なる種類の乳製品をも製造するために使用し得る。何故ならば、“発酵乳”の定義（CODEX STAN 243-2003）によれば、この概念および前記の説明が含まれている（発酵乳とは、乳の発酵によって得られる乳製品であり、乳から得られる製品を用いて製造したものであって-----）

【訳者注：イランは下線部を挿入したとあるがコーデックス発酵乳規格に記載されている】

言い換えれば、3.2項は発酵乳の範囲全体に属するものであり、2.4 (DBFM) だけに属するものではない。

\* フレーバード発酵乳で：ゼラチンおよび澱粉

#### \* 提案

DBFM中の二酸化炭素又は他の適切で無害のガスの添加について確認している、下記のような文章を追加することを提案する。発酵及び/又はコールドインジェクション法によって加えられた二酸化炭素、あるいは窒素ガスのように、その他の適切で無害なガス。

### 3.2. 許可成分

フレーバード発酵乳及びDBFMにおいて-----

### 3.3. 許可成分

発酵乳の成分に関係する表中で、DBFMの実際の成分属性と適合性のある数値及び量の規格限界（制限）を作るために、修正しなければならない。これらの修正のいくつかは、下記のように表示される：

1. 乳蛋白質含量の最小限度を極めて低くしなければならない（明確な数値は世界的に広範囲の調査後に調整しなければならない）
2. DBFMのpHは4.5を超過してはならない（最大4.5）

#### \* 正当性

発酵乳においては、品質評価のためにはpHは非常に重要な因子であり、定められた値に達したことによって発酵工程は正しく終了する。衛生上の観点から、pHはまた、最終製品に対し滴定酸度よりも確定しやすい。衛生上の観点から、pH4.5以上では製品は問題となりやすい。

3. “スターターに使用する微生物”及び“表示微生物”の生菌数規格は修正の必要がある；DBFMのpHはヨーグルトのような発酵乳に比べて極めて低いことから、微生物、特にプロバイオティクス（もしそれが用いられている場合には）の生菌性が極めて、そして劇的に低くなるからである。実際の生菌数は総合的に考慮して決定しなければならない。もし製品中にプロバイオティクスが含まれている場合には、総菌数よりもむしろそれぞれの菌株の生菌数を表示しなければならない。

4. DBFMの脂肪濃度は、製品中の無脂乳固形分総量の50%(m/m)を超えてはならない  
（最大で製品の総無脂乳固形分の50% (m/m)）

#### \* 正当性

DBFM中では無脂乳固形分が希釈工程で大きく減少することから、脂肪量を増加させることは製品の無脂乳固形分の増加と釣り合っていないなければならない。故に、この制限を働かせることは、このバランス（特に、最終製品の蛋白質と脂肪含量の）を維持する助けになるであろう。

5. DBFMの塩化ナトリウム含量は1% (m/m) を超えてはならない(最大 1%(m/m))。

#### \* 正当性

塩濃度に対する制限は住民の血圧不調を回避するためと考えられる。

### マレーシア

マレーシアは、2.4項の最終文章中の角括弧を取り除き、次のようにするべきと考える：“DBFMの発酵乳最低含量は40% (m/m) である。”

第9回CCMMPは発酵乳の最低含量40%とし、DBFMに係るコーデックス発酵乳規格（CODEX STAN 243-2003）修正案を、ステップ8での採択を求めて第33回コーデックス委員会に送付することを合意されたい。

### ベトナム

#### 背景

第8回CCMMP（2008年2月、ニュージーランド）において、部会はDBFMに係るコーデックス発酵乳規格修正原案を、ステップ5での採択を求めて第31回コーデックス委員会に送付することに合意した。次回部会での討議、また以後のステップ手続き作業の進展を促進させるため、またステップ6で申請された文書を検討するために、インドネシアのリーダーシップの下、物理的作業部会が設定された。

ベトナムは、作業部会の部会長としてのインドネシアに対し、またこの文書に関して意見を提出する機会を得たことに対し感謝する。

#### 問題点

発酵乳含量はベトナムの関心事である。ベトナムの市場には発酵乳飲料のような、様々な製品が販売されており消費者にとって大変一般的である。

これらの製品の発酵乳含量は40%から50%である。

しかしながら、色々な発酵乳飲料の中でも40%の含量が圧倒的で、発展途上国にとっては50%は貿易障害になるであろう。

#### 勧告

コーデックスの大きな目的の一つは、食品貿易の公正な実施の促進である。従って、ベトナムは発酵乳の最低含量40%を強力に支持する。我々はこれが、特にこのタイプの製品を生産し、貿易している発展途上の国々にとって受け入れられるものと信じている。

従って、ベトナムは乳成分の最低含量40%を支持する。



## 合同食品規格委員会

国際連合食糧農業機関 (FAO)  
議題 3

世界保健機構 (WHO)  
CX/MMP 10/9/3 Add.3  
2010年1月

FAO/WHO 合同食品規格計画

コーデックス委員会 乳・乳製品部会

第9回部会 日時：2010年2月1日～5日

発酵乳を基にした飲料 (Drinks Based on Fermented Milk) に係る  
発酵乳コーデックス規格基準 (CODEX STAN 243-2003) 修正案

物理作業部会の討議資料

2010年1月31日(日) 9:00、オークランド・ランドナーホテルのタスマニア1にて開催  
物理作業部会長であるインドネシアによって作成された

### I. はじめに

1. コーデックス乳・乳製品部会はその第9回部会の議題3において、ステップ7で、発酵乳を基にした飲料に係る発酵乳コーデックス規格修正案の最終採択を検討する。その第8回部会において、修正案の討議を促進する目的で、インドネシアをリーダーとする物理作業部会が設立された。
2. インドネシア代表団は、ステップ6で受け取った全てのコメントを考慮に入れ、この作業部会の会議での討議を促進する目的で、この討議資料を作成した。

### II. 背景

3. 2003年、第26回コーデックス委員会総会(CAC)は、コーデックス乳・乳製品部会(CCMMP)に発酵乳飲料についての新規作業を検討するよう勧告し、これを既存の規格に追加するか、あるいは新規規格<sup>1</sup>とするか決定する必要があると言及した。
4. 2004年、CCMMPはその第6回部会において、発酵乳飲料に関する新規作業の展開をどのように進行するか検討し、次回部会<sup>2</sup>における検討のための提案を準備するために、インドネシアをリーダーとする作業部会を設立することを合意した。
5. 部会のメンバー間では、発酵乳飲料に関する新規作業の進め方をどのように決定するかに係らず、コーデックス発酵乳規格の中に既に含まれる条項に関する如何なる論議も再開しないということが合意された。
6. CCMMPは、CX/MMP 04/6/2-Add.1に含まれるようにIDFコメントの一部である、

<sup>1</sup> ALINORM03/41,paras.98及び141

<sup>2</sup> ALINORM04/27/11,para.146

発酵乳飲料規格条項テンプレートを、ステップ3でコメントを求めて回送し、次回部会で検討することに合意した。また文書を回送し、その内容のみに限定し、現行発酵乳規格に対して追加をしたり、あるいは別規格として発展させることなく、コメントをすることを求めることが了解された<sup>3</sup>。

7. CCMMPは、2006年、その第7回部会において、この作業の適用は、コーデックス発酵乳規格中に現在含まれる条項に関する論議の再開なしに、この規格中に含めるための発酵乳飲料のための条項についての発展に限られるという明確な理解のもとに、インドネシアをリーダーとする作業部会によって提案されたとおり、この作業を進めることを合意した<sup>4</sup>。
8. CCMMPは規格によってカバーされていない発酵乳飲料が市場に存在していることに注目した。この作業によってカバーされるべき製品のタイプをよりよく理解するために、部会は国際酪農連盟(IDF)に対し、市場にあって、コーデックス発酵乳飲料規格でカバーされていない飲料タイプの発酵乳飲料の性質を再調査することを要請した<sup>5</sup>。
9. 条項は、その内容や言語及び表示に関して修正され、またこの規格に現在含まれる条項と明らかに区別するという方法で提示する必要があるということが記録された。
10. 部会は、「複合発酵乳飲料に関するコーデックス発酵乳規格修正案」と名称変更した提案を、インドネシアをリーダーとする電子作業部会にステップ2で差し戻すことに合意した。作業部会は、草案の再起草に際して、上記討議およびIDFから提供された情報を考慮することが合意された。修正案はステップ3としコメントを求めて回送され、次回の部会で検討される<sup>6</sup>。
11. 部会は、この作業が2010年(題9回部会)までで完了することを示した<sup>7</sup>。
12. IDFの再調査は、世界の市場には規格によってカバーされない100以上の飲用可能な発酵乳が存在し、そのほとんどが蛋白質濃度の下限を1.1%、上限を1.3%とするものであった。IDFによって示されたように、最終製品において、乳または乳成分が量的に不可欠の部分である<sup>8</sup>。
13. 2008年、第8回CCMMPは、部会によって名称変更された、「発酵乳を基にした飲料に係るコーデックス発酵乳規格修正案」を、討議資料の付属書としてALINORM08/31/11のAPPENDIX IVを付して、採択を求めてステップ5で第31回コーデックス委員会総会に送付すること、および、食品添加物の部分を、承認を求めてコー

<sup>3</sup> ALINORM 04/27/11,para.148

<sup>4</sup> ALINORM 06/29/11,para.89

<sup>5</sup> ALINORM 06/29/11,para.93

<sup>6</sup> ALINORM 06/29/11,para.96

<sup>7</sup> ALINORM 06/29/11,para.97

<sup>8</sup> Review of the nature of drinkable fermented milk products that exist in the market and which were not covered by the Codex Standard for Fermented Milks (Codex STAN 243-2003), By International Dairy Federation (IDF), 070112

デックス食品添加物部会に提出することを合意した（添付資料参照）。次回部会における討議を促進させ、この作業を更に次のステップに進めるするために、部会はインドネシアをリーダーとする物理作業部会を設定し、ステップ6で提出されたコメントを加えて文書を検討することを合意した。作業部会は全ての政府、オブザーバーに対して開かれ、英語でのみ作業され、次回部会の直前に開催される<sup>9</sup>。

14. 部会は、この作業がその第9回会議を持って完了することを示した。
15. 第48回コーデックス食品添加物部会は修正規格案<sup>10</sup>の食品添加物の項を承認し、コーデックス委員会はその第31回総会においてCCMMPの提案どおり、修正規格案をステップ5で採択し、ステップ6に進めた。規格案の記述（即ち乳成分含量の最小値）、組成および他の側面についてコメントを作成した国は、更に検討するために、それを部会に送付することを求められた<sup>11</sup>。
16. ステップ5での採択に引き続き、コーデックス委員会事務局は回送状C L 2008/23-MMPを全てのコーデックスメンバー国およびオブザーバーに送付し、2009年9月末までに規格案に対するコメントを提出するよう求めた。受け付けられたコメントは、最近コーデックス事務局から回送されたC X/MMP 10/9/3 Rev. December 2009 及 C X/MMP/10/9/3 Add. 1 December 2009 で見ることができる。

### III. 前回CCMMP会議における進展

17. 第8回CCMMP会議では大きな進展があり、部会は修正規格原案をステップ5に進めることを支持した。特に部会は下記項目<sup>12</sup>を合意した。

- 既存の規格で既にカバーされた製品と区別するために、表題を「発酵乳を基にした飲料」と変更する。

- 第2.4項の記述を修正する：

- 「ホエー」のような他の成分を含めるため、そして
- 「乳成分」最低含量を「発酵乳」最低含量で置き換える。それによってこれらの製品中の主成分が発酵乳であることを強調し、いかなる定義も使用できない「乳成分」という用語の使用を避ける

- 使用のための現在の実践を反映させるため、2.4項に次の結論を挿入する。- 「特定のスターターカルチャーを構成するもの以外の微生物」

- 記述の修正に沿って許可成分のリストに追加するため、以下を第3.2項許可成分に以下を加える：、「（第2.4項でカバーされた製品に対し）その他の適切で無害な微生物」、及び「（第2.4項でカバーされた製品中の）乳および乳製品」（para. 40-41 参照）

<sup>9</sup> ALINORM 08/31/11, para. 48

<sup>10</sup> ALINORM 08/31/12, para. 56 and Appendix III

<sup>11</sup> ALINORM 08/31/REP, para. 68

<sup>12</sup> ALINORM 08/31/11, para. 39-47

- in-session の食品添加物作業部会において示されたCRD14（勧告書5）によって勧告された（para. 4）とおり、第4項食品添加物に、製品への使用の科学技術的正当性が証明された機能クラスを含める。部会はまた、発酵乳や加熱処理発酵乳に使用される幾つかの食品添加物が、発酵乳を基にした飲料への使用に関しても適切であることを合意した。

- 一方で様々な名称あるいは国の法規制に従って一般的に使用される名称の使用を許しながら、これらの製品が発酵乳を基にした飲料と命名されるべきであるということを示し、また、これらの製品が味付けされた時には命名には、添加した主要賦香物質あるいは香料を含むべきであることを更に示すことができるよう、この段落を修正するために、発酵乳を基にした飲料に関する7.1.3項の提案を新規の7.1.4項に移す。

18. CCMMPは、修正規格案本文の記述、表示及び他のセクションに関する大多数の項目を解決することを合意する一方、大多数の国が40%の採択に賛成しているにもかかわらず、7か国が懸念を表明したために、発酵乳含量の最低量40%を角括弧で囲んで残しておくことに合意した。

19. 特に、部会はこれらの製品において必要とされる発酵乳の最低含量について長時間にわたり討議した。IDFからのオブザーバーは、第7回CCMMPの要請に応じて実施したIDF調査では、調査した製品の大多数が40-50%の発酵乳に相当する蛋白質含量であったことを示したことを報告した。調査結果から見て、多くの代表団は発酵乳含量の最低値40%を提案した。7代表団が、乳用語の使用に関するコーデックス一般規格（CODEX STAN 206-1999）に特定されている複合発酵乳製品の定義に合致させるために、そして主成分が発酵乳であることを確実なものとするために、発酵乳含量の最低値50%を提案した。部会は、定義には様々な解釈がある事に留意した<sup>13</sup>。

20. 部会は更に、現在の規格の他の条項についての討議を再開しないという決定を回想した<sup>14</sup>。

### IV. 論点(?)の議論と受け取ったコメントQ

21. 物理作業部会の命令は、ステップ6で提出されたコメントに沿って、部会における討議を促進し、更に作業のステップを進めるために、発酵乳を基にした飲料に係わるコーデックス発酵乳規格修正案を検討することである<sup>15</sup>。

22. メンバー国およびオブザーバーは、第2.4項の、発酵乳の最低含量に付された角括弧に焦点を当ててコメントすることを求められている。これは前回CCMMPで合意に達しなかった唯一の事項である。角括弧以外の修正案の要素は全て部会によって討

<sup>13</sup> ALINORM 08/31/11, para. 42.

<sup>14</sup> ALINORM 08/31/11, para. 33.

<sup>15</sup> ALINORM 08/31/11, para. 48.

- 議され、合意を得た。更に、現在の規格中の他の条項に対する討議を再開しないという部会の決定を回想することは重要である。
23. 21 カ国からのコメントは C X/MMP 10/9/3Rev. December 2009 及 C X/MMP /10/9/3 Add.1 December 2009 で見ることができる。
24. コメントの大多数 (16) は角括弧を取り除き、発酵乳含量の最低量 40% を残すことを支持している。
25. 発酵乳含量の最低含量 40% に言及した修正規格案の現在の文言は、規格によってカバーされていない 100 以上の飲用タイプ発酵乳が世界の市場に存在し、その大多数の蛋白質含量が 1.1% を下限とし、1.3% を上限としており、それは発酵乳含量として下限 40%、上限 50% に相当していると結論付けている、2007 年の国際酪農連盟 (IDF) の再調査の結果と同意見であるということを示している、追加的なコメントによって、これらのコメントのいくつかが支持されている。そしてまた、この市場の現実がコーデックスメンバー国にこの製品カテゴリーに場所を与える作業を開始させ、特に発酵乳の最低含量 40% の採択が IDF 再調査の結果に沿って活発に支持されたときには 2008 年の前回 CCMMP に参加した国の大多数に認められた。
26. 更に、乳用語の使用に係るコーデックス一般規格 (GSUDT) 2.3 項には、「複合乳製品 (Composit Milk Products) とは、消費される最終製品において、乳、乳製品又は乳成分が量的に不可欠な部分をなしている製品であって、乳由来ではない成分がいかなる乳成分の一部又は全部と置換することを目的にしていない製品を言う。」と記載されているが、パーセントの記載はないことが示された。発酵乳を基にした飲料は伝統的な飲料であって、乳を不可欠な主要成分とする、最適化された生産工程によって得られる。非乳成分は如何なる乳成分とも置き換えることはなく、故に、「発酵乳」がこれらの製品の不可欠な成分である。非乳成分は 製品に対し、おいしさ飲みやすさ、香りや甘さ等の付加的な特徴を付与するものである。
27. 更に、この製品カテゴリーを挿入することは、発酵乳を基にした飲料が、ごく幅の狭い特徴の範囲で定義づけられることを許し、現在規格中に含まれている唯一の複合乳製品カテゴリーであるプレーバード発酵乳と区別されることになることと述べられた。
- これは、各国が、発酵乳を基にした飲料を、現在規格の中に含まれているカテゴリーに適合しなければならない、と間違えて考え得ることを避けるであろう。コーデックス発酵乳規格中に飲用タイプの DBFM 製品カテゴリーを位置付けることは、このカテゴリーの更なる発展、成長、革新、消費者のより良き理解と、このタイプの製品に対する公正な貿易に貢献するであろう。
28. 他のコメントは、様々な発酵乳を基にした飲料の中でも発酵乳含量の最低値は 40% が優勢であり、50% の水準は発展途上国の貿易の障害になるであろうと強調した。
- コーデックスの主要目的の一つは公正な食品貿易の促進であり、最低含量 40% はこのタイプの製品の製および貿易に関して、各国、特に発展途上国に受け入れることが可能であろう。

29. 修正規格案の採択を支持している国の中で、2 か国が追加的な特別の要求を策定した。キューバは 3.3 項に関して、DBFM の評価を行う全ての基準が、成分表 (Table of content) 中に統合されるべきとし、タイは、食品添加物の項の食品添加物適用表の中で、プレーン発酵乳及び発酵乳を基にした飲料に関して、実績に鑑みて、包装充填ガスの使用を許容することを提案した。
30. 他方 5 カ国のコメントは、発酵乳の最低含量として、より高レベルの 50% を提案した。
31. 特にアルゼンチンは、パラグアイの支持を得て、乳成分の最低含量が乳用語の使用に係るコーデックス一般規格 (CODEX STAN 206-1999) に従って乳成分が主要成分であることを保証するために 51% とするべきであり、また、発酵乳含量の最低値を 40% とすることを提案した。アルゼンチンは、セクション 2.4 の最初の段落中の最後の文章を下記のように修正することを提案した：「発酵乳を基にした飲料は最低 50% (m/m) の乳組成を有し、最低 40% (m/m) の発酵乳を含む」
32. 更にウルグアイはまた、乳用語の使用に係るコーデックス一般規格 (CODEX STAN 206-1999) 中に明記されている複合乳製品の適切な定義に適合させるため、最低含量 50% を支持した。更に、「最低『乳成分』含量」を「『発酵乳』最低含量」に置き換えることに賛成したが、どのようにして発酵乳の最小含有量を調べるのかという疑問を呈した。また、セクション 3.2 に「その他の適切で無害な微生物」を追加することに同意したが、それには承認された微生物のリストを明示することを要求しているが、最終製品の特性に関与するのは乳酸菌であることから、添加する微生物の種類を開示することに関しては同意していない。消費者の混乱を避けるため、発酵乳と発酵乳を基にした飲料との区別を明確にする必要があることを繰り返した。
33. コスタリカはコーデックス発酵乳規格に、「発酵乳を基にした飲料」を組み入れることを支持したが、「発酵乳を基にした飲料」という名称の下で提案された 40% には同意せず、場合によって使用する下記の代替案を提案した。
- i) 「DBFM」の名称を用いた場合、発酵乳含有量は 50% 以上でなくてはならない。
- ii) この含有割合が 25% 以上 50% 未満の場合は、「発酵乳を添加した飲料 (Drink with fermented milk)」の名称を使用することを提案する。
34. イランはまた、「発酵乳を基にした飲料」の名称中で「基とする」は製品処方において量的に「不可欠な部分」を意味し、後者は、乳用語の使用に係るコーデックス一般規格 (CODEX STAN 206-1999) の 2.3 項に「複合乳製品」の定義に関して記載されていることから、下限を 50% とすることを提案した。合理的に見て、乳用語の使用に係るコーデックス一般規格 (CODEX STAN 206-1999) 中の複合乳製品の定義を尊重するならば、[50%] 未満の量は「不可欠な部分」あるいは「基とする」を意味しない。加えてイランは、「発酵乳」に代えて「乳成分」あるいは「乳分」を使用することや 3.2 許可成分のような他の分野に関してもコメントを提供した。

35. 受け取られたコメントに基づき、16カ国（オーストラリア、キューバ、ドミニカ共和国、グアテマラ、インド、インドネシア、日本、ラオス人民民主共和国、マレーシア、メキシコ、ニュージーランド、フィリピン、シンガポール、タイ、アメリカ、ベトナム）からのコメントの大多数は発酵乳の最低含量を40%とし、その結果40%に付された角括弧を取り除くという修正案の採択を支持した。5カ国（アルゼンチン、コスタリカ、イラン、パラグアイ、ウルグアイ）はレベルを修正し、50%とすることを提案した。

#### V. 結論および次の段階

36. インドネシアは2004年の第6回CCMMP部会以来数年間にわたり、発酵乳を基にした飲料の作業に関する作業部会の討議や、CCMMP会議期間中（in-session、作業部会討議）あるいは電子作業部会を通して、議長を務める機会を得たことを光榮に思う。
37. 2004年以来、作業部会の討議には、メンバー国および組織が積極的に参加してきた。インドネシア代表団は、この過程を通じて建設的な討議や重要な前進をリードしてきた、作業部会メンバーの抜群の貢献に対し、深く感謝する。特に、インドネシア代表団は、その技術的支援や、現在の規格修正案の基礎となった最初のテンプレートおよび世界の市場に存在しながら発酵乳規格ではカバーされない発酵乳を基にした飲料製品の完璧な再調査結果を提示して論議に貢献してくれた国際酪農連盟（IDF）に対して感謝する。IDFによって提示されたこれらの作業の全ては、作業部会に対しては今日ここまで前進させ、そしてCCMMPには、特に2008年の第8回CCMMPにおいて進展させる大きな助けとなった。
38. 発酵乳を基にした飲料の作業は討議の最終段階を迎え、現在残された、発酵乳の最低含量（40%）の角括弧に集中しているところである。物理作業部会の会議の目的は、修正案の最終採択に向けてどのように動き、そしてそれによって本文から角括弧を取り除くか、CCMMPに対し勧告を提供するという見解をもってこの作業の進捗を助けることである。
39. CCMMPはその第9回までにこの作業を完了させることを示した<sup>16</sup>、そして故に作業部会は発酵乳を基にした飲料のカテゴリーを適応させて発酵乳規格中に含めるといふ、CCMMPの命令を遂行することを目的としなければならない。
40. 上記のおよび、特にステップ6でメンバー国から提出されたコメントを考慮し、インドネシア代表団は物理作業部会が下記を反映させることを提案する：
- i. 発酵乳を基にした飲料を適応させるという、2003年のCAC命令は、発酵乳の最低含量を40%あるいは50%に設定することによって遂行されたかどうか。このタイプの製品に関する市場の現実を考慮しながら、この命令を遂行するのに最

も適した接近に関するメンバー国およびオブザーバーの見解は何か？

- ii. 乳用語の使用に係るコーデックス一般規格2.3項は複合乳製品を、「消費される最終製品において乳、乳製品又は乳成分が量的に不可欠な部分をなしている製品であって、乳由来ではない成分が如何なる乳成分の一部又は全部と置換することを目的としていない製品」と定義している。しかしながら、パーセントは明記していない。乳含量が製品中のその量に関して不可欠な部分でなければならないとしているが、作業部会は40%発酵乳の量が発酵乳を基にした飲料に関して「不可欠」であるとみなすということを受け入れるか？
- iii. 発酵乳最低含量を設定するとき、作業部会は反映させなければならない：
  - a) 現時点で 調和した条項のない、この製品のカテゴリーをよりよく理解することが消費者にとっての利益
  - b) 市場にある「発酵乳を基にした飲料」の大部分が、1.1%を下限とし1.3%を上限とする乳蛋白質濃度である（発酵乳含量の下限が40%、上限が50%に相当する）ということ結論付けた、IDFの再調査によって確認された市場の現実
  - c) 最低含量は食品貿易における公正な実施の促進というコーデックスの目的に沿っており、この場合はこれらの製品の公正な貿易である。

以上

<sup>16</sup> ALINORM 08/31/11, para. 49.

(別添)

## オラキンドックス (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の動物医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：オラキンドックス (Olaquinox)

(2) 用途：豚の成長促進、豚赤痢及び細菌性下痢症の防止

オラキンドックスは、豚の成長促進や豚赤痢及び細菌性下痢症の防止を目的として使用される抗菌剤であり、通常、オラキンドックスとして飼料中に 25～100ppm になるように添加され、4ヶ月齢までの豚に使用される。

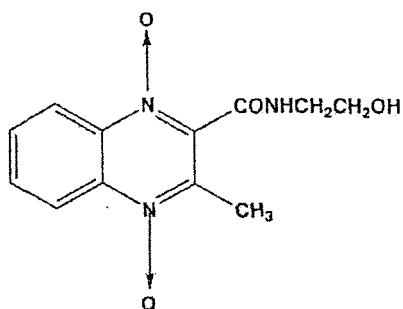
我が国では、平成 13 年に飼料添加物の指定が削除されている。また、動物用医薬品及びヒト用医薬品としての承認はされていない。

(3) 化学名：

CAS (No. 23696-28-8)

N-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-2-quinoxalinecarboxamide-1,4-dioxide

(4) 構造式及び物性



分子式：C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

分子量：263.25

常温における性状：淡黄色結晶

融点(分解点)：209℃(分解)

溶解性：水にわずかに溶け、ほとんどの有機溶媒に溶けない。

## 2. 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20年3月11日付け厚生労働省発食安第0311012号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたオラキンドックス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) JECFAの評価について

JECFAでは、オラキンドックスには遺伝毒性があると考え、以下のように評価している。

オラキンドックスは生殖細胞に対する遺伝毒性が示唆されており、哺乳類を用いたさらなる試験データが必要である。オラキンドックスの発がん性については、マウスにおいて腫瘍発生率が増加したが良性であったという試験結果が報告されている。このような遺伝毒性及び発がん性に対する懸念から、オラキンドックスのADIを設定することはできなかった。しかしながら、オラキンドックスについては、家畜に対し動物用医薬品として適切に使用される場合の残留及び現時点における毒性学的な知見から、temporarily acceptable（暫定的に現在の使用を認める）と結論付け、さらなる試験データを要求している。

### (2) 遺伝毒性及び発がん性について

オラキンドックスは、遺伝毒性試験の*in vitro* 試験において、突然変異を誘導すること、*in vitro* 及び*in vivo* 試験において染色体やDNAの損傷を引き起こすこと、生殖細胞に変異原性を示す可能性が示唆されることから、遺伝毒性を有しているものと考えられた。

発がん性試験においては、腫瘍発生率の明らかな増加は認められなかったものの、現時点で評価した知見からは、オラキンドックスが発がん性を有する可能性は否定できないと考えられた。また、ラットを用いた催奇形性試験においても、高用量の投与ではあるが、胎児の奇形発生率が増加した。

### (3) 食品健康影響評価について

以上のことから、現時点で評価した知見からみる限り、オラキンドックスについては、遺伝毒性を有しているものと考えられるほか、発がん性及び催奇形性を有する可能性も否定できないことから、オラキンドックスにADIを設定することは適当でない。

## 3. 諸外国における使用状況等

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、オーストラリアにおいて豚への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、平成6年に評価されているが、3 (1)に記載のとおり、ADI は設定されていない。

## 4. 基準値案

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、オラキンドックスは食品に含有されるものであってはならないものとする。

なお、JECFA においては、オラキンドックスは、

- ①速やかに吸収され、投与 48 時間後には 70%が親化合物として尿中に排泄されること
- ②放射性同位体を用いた残留試験において親化合物、代謝物の割合は不明であるが、100ppm 投与群において、投与 28 日後には筋肉中の総放射活性が 8ppb 程度となっていること (表 1)
- ③代謝経路は図 1 のとおりと考えられること
- ④代謝物 3-methylquinoxaline-2-carboxylic acid (MQCA) の筋肉中での残留は表 2 のとおりであること

から、MQCA を分析マーカーとすることが適当であると評価していることを踏まえ、MQCA を規制対象物質とすることとし、これが指定の分析方法により検出しないこととする。

また、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(いわゆる暫定基準：別紙)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。

表 1 豚にオラキンドックス (50 mg/kg、100mg/kg) を飼料添加して投与した際の組織中の残留濃度

投与後日数 (日)	投与量 ( mg/kg )	組織中の残留濃度 (ppb)			
		筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
14 日	50	11.6	31.7	23.9	2.4
	100	21.7	59.7	49.3	5.7
28 日	50	4.1	8.2	6.7	0.9
	100	8.0	13.3	11.3	2.7

図 1 オラキンドックスの代謝経路

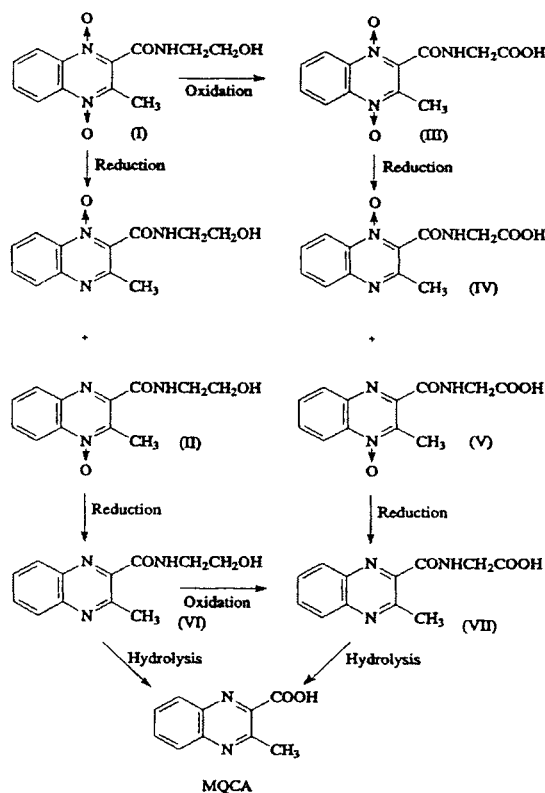


表2 豚(25頭)にオラキンドックス (100mg/kg) を飼料添加して投与した際のMQCAの筋肉中の残留濃度 (ppb)

投与後日数 (日)	試験頭数	MQCA の残留濃度
7	4	16.4±1.4
10	4	9.7±1.3
14	4	8.7±0.2
17	4	8.8±1.1
25	4	3.9±0.7
36	5	3.0±0.6

GC/MS 法による。検出及び定量限界：1ppb



(別紙)

オラキンドックスの現行基準

食品名	基準値現行 ppm	豪州 ppm
豚の筋肉	0.3	0.3
豚の脂肪	0.3	
豚の肝臓	0.3	0.3
豚の腎臓	0.3	0.3
豚の食用部分*1	0.3	0.3
鶏の筋肉	0.3	0.3
鶏の脂肪	0.3	
鶏の肝臓	0.3	0.3
鶏の腎臓	0.3	0.3
鶏の食用部分	0.3	0.3
その他の家きんの筋肉	0.3	0.3
その他の家きんの脂肪	0.3	
その他の家きんの肝臓	0.3	0.3
その他の家きんの腎臓	0.3	0.3
その他の家きんの食用部分	0.3	0.3

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

\*1：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
平成20年3月11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20年3月13日	第230回食品安全委員会(要請事項説明)
平成20年3月18日	第31回肥料・飼料等専門調査会
平成21年6月19日	第111回動物用医薬品専門調査会
平成21年7月30日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成21年10月1日	第303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22年1月15日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年1月27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

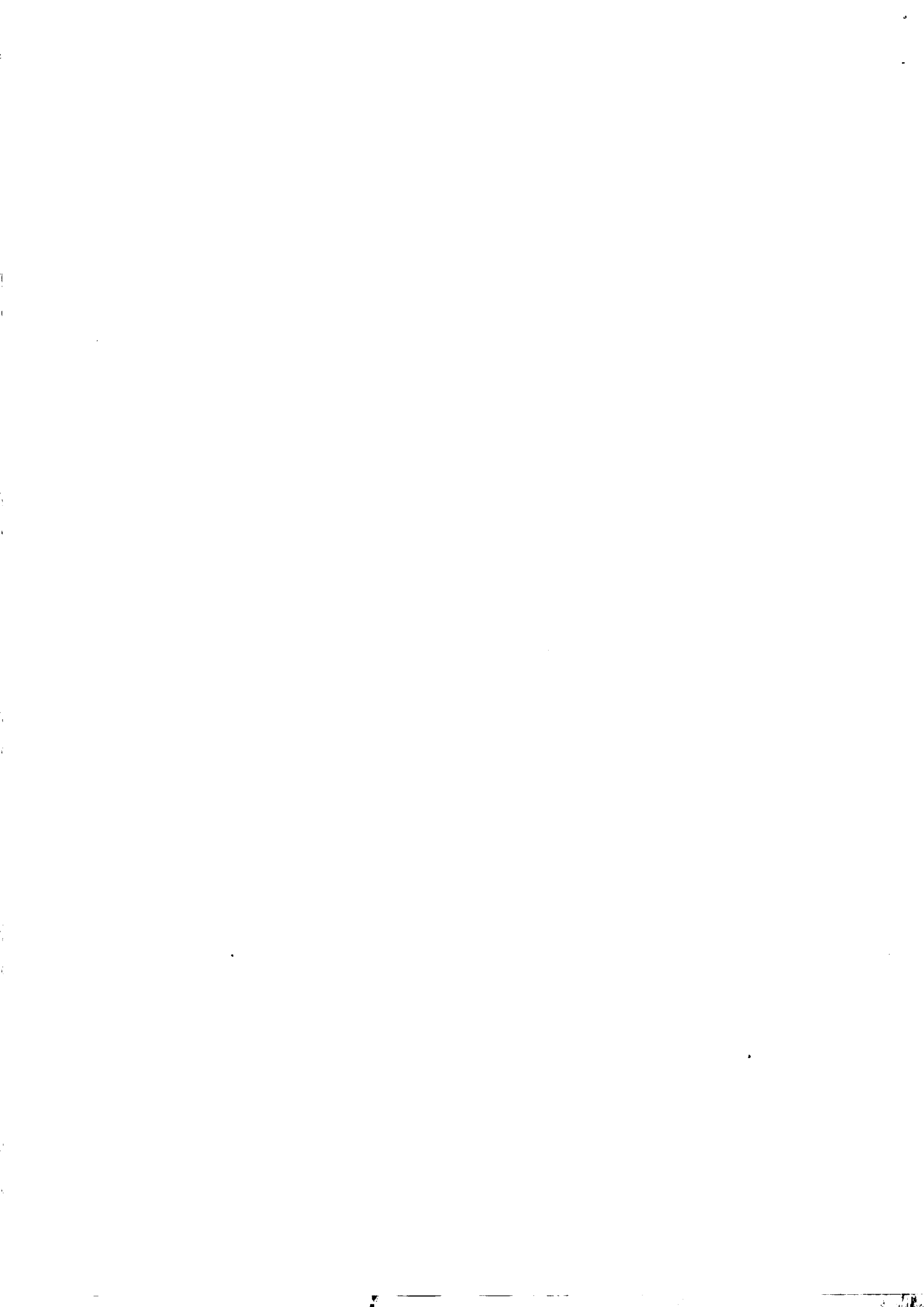
[委員]

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
鱒淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

(答申案)

オラキンドックスについては、食品に含有されるものであってはならないとする食品規格を設定することが適当である。



動物用医薬品評価書

セフキノム

2008年12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
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 .....	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会委員名簿 .....	4
○要約 .....	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要 .....	6
1. 用途 .....	6
2. 一般名 .....	6
3. 化学名 .....	6
4. 分子式 .....	6
5. 分子量 .....	6
6. 構造式 .....	6
7. 使用目的及び使用状況等 .....	6
II. 安全性に係る知見の概要 .....	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験 .....	7
(1) 投与試験(ラット及びイヌ) .....	7
(2) 投与試験(牛) .....	9
(3) 投与試験(豚) .....	10
(4) 尿中及び血漿中代謝物(ラット、イヌ及び牛) .....	11
(5) 尿中及び血漿中代謝物(豚) .....	12
(6) 残留試験(牛) .....	13
(7) 残留試験(乳汁) .....	13
(8) 残留試験(豚) .....	14
2. 急性毒性試験 .....	14
3. 亜急性毒性試験 .....	15
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) .....	15
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) .....	16
4. 慢性毒性／発がん性試験 .....	16
5. 生殖発生毒性試験 .....	16
(1) 2世代繁殖試験(ラット) .....	16
(2) 催奇形性試験(ラット) .....	16
(3) 催奇形性試験(ウサギ) .....	16
6. 遺伝毒性試験 .....	17
7. 微生物学的影響に関する特殊試験 .....	17
(1) ヒト腸内細菌叢に対する影響 .....	17
(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度(MIC) .....	17
III. 食品健康影響評価 .....	18
1. 毒性学的 ADI について .....	18
2. 微生物学的 ADI について .....	19

3. ADIの設定について .....	19
4. 食品健康影響評価について .....	19
▪ 表 14 .....	20
▪ 別紙 1 検査値等略称 .....	21
▪ 参照 .....	22

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照1)  
2006年 12月 18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1218009号)  
2006年 12月 19日 関係書類の接受  
2006年 12月 21日 第172回食品安全委員会(要請事項説明)  
2008年 4月 23日 第5回動物用医薬品専門調査会確認評価部会  
2008年 6月 25日 第6回動物用医薬品専門調査会確認評価部会  
2008年 7月 16日 第96回動物用医薬品専門調査会  
2008年 10月 30日 第260回食品安全委員会(報告)  
2008年 10月 30日 より11月28日 国民からの御意見・情報の募集  
2008年 12月 16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  
2008年 12月 18日 第267回食品安全委員会(報告)  
(同日付けで厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年12月20日まで)  
寺田 雅昭 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理)  
小泉 直子  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
本間 清一

(2006年12月21日から)  
見上 彪 (委員長)  
小泉 直子 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄\*\*  
本間 清一

\*: 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2007年2月11日まで)  
三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 津田 修治  
明石 博臣 寺本 昭二  
江馬 眞 長尾 美奈子  
大野 泰雄 中村 政幸  
小川 久美子 林 眞  
渋谷 淳 藤田 正一  
嶋田 甚五郎 吉田 緑  
鈴木 勝士

(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 眞 (座長代理)  
渋谷 淳  
嶋田 甚五郎  
鈴木 勝士  
寺本 昭二  
平塚 明

(2008年4月22日まで)

三森 国敏 (座長)  
林 眞 (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23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

「セフキノム」(CAS No. 84957-30-2) 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。

セフキノムは、セフェム系抗生物質で、牛の肺炎及び乳房炎、豚の呼吸器感染症等の治療薬として使用されている。

評価に供した試験成績は、吸収・分布・代謝・排泄試験 (ラット、イヌ、豚及び牛)、急性毒性試験 (マウス及びラット)、亜急性毒性試験 (ラット及びイヌ)、生殖発生毒性試験 (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特殊試験等である。

慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、セフキノムは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられることから、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。

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 90 日間亜急性毒性試験及び催奇形性試験の 25 mg/kg 体重/日であった。

毒性学的 ADI については、NOAEL 25 mg/kg 体重/日に、安全係数 1,000 (種差 10、個体差 10、慢性毒性及び発がん性試験を欠いていることによる追加の 10) を適用することが適切と考えられ、0.025 mg/kg 体重/日と設定された。

一方、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 0.0014 mg/kg 体重/日と設定された。この微生物学的 ADI は、毒性学的 ADI 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、セフキノムの食品健康影響評価については、ADI として 0.0014 mg/kg 体重/日を設定した。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

抗菌剤

### 2. 一般名

和名：セフキノム

英名：Cefquinome

### 3. 化学名 (セフキノム)

CAS (No.84957-30-2)

英名：1-[[[(6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-(2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-5,6,7,8-tetra

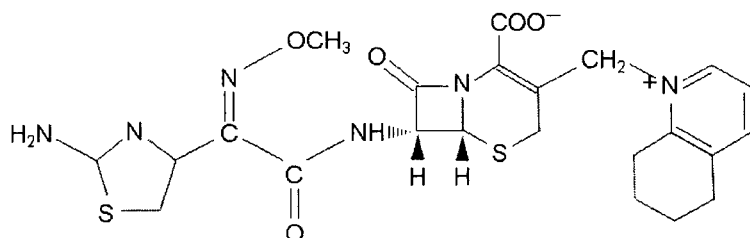
### 4. 分子式

$C_{23}H_{24}N_6O_5S_2$

### 5. 分子量

528.60

### 6. 構造式



### 7. 使用目的及び使用状況等 (参照 1、2、4、5)

セフキノムは、牛の *Pasteurella multocida*, *Pasteurella(Mannheimia) haemolytica* による肺炎の治療剤として旧ヘキスト社 (現、インターベット インターナショナル社、ドイツ) で開発された動物専用のセフェム系抗生物質であり、その後、牛の趾間腐爛及び大腸菌性急性乳房炎あるいは子牛の大腸菌性敗血症の治療と効能拡大を行った。また、豚へも効能拡大されており、*P. multocida*, *Haemophilus parasuis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis* 及びその他セフキノム感受性菌による豚呼吸器感染症並びに乳房炎—子宮炎—無乳症症候群にも使用されている。

本製品が最初に承認されたのはイギリスで、現在日本を含め 50 カ国以上で動物用医薬品として承認されている。わが国では、2000 年 11 月に牛の肺炎 (有効菌種 *Pasteurella multocida*, *Pasteurella (Mannheimia) haemolytica*) を適応症として、動物用医薬品の輸入承認を受けている。

EUにおけるセフキノムの投与方法及び用量は、牛において1 mg/kg 体重を1日1回、3~5日間筋肉内投与あるいは泌乳牛では搾乳直後に75 mg/分房を3回(搾乳)連続乳房内投与、豚においては2 mg/kg 体重を1日1回、3~5日間筋肉内投与とされている。

日本におけるセフキノムの投与方法及び用量は、牛において1 mg/kg 体重を1日1回、3~5日間筋肉内投与とされている。休薬期間については、牛は食用に供するためにと殺する前7日間、牛乳では食用に供するために搾乳する前36時間である。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>が設定されている。

## II. 安全性に係る試験の概要 (参照 2~6)

本評価書は、動物用医薬品「コバクタン」、「セファガード」の承認申請資料概要、EMEAレポート(1995年、1998年、1999年、2003年)等を基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 (参照 3)

セフキノムの経口投与による吸収はわずかで、実験動物、牛ともに数%であり、筋肉内及び皮下投与による吸収では30分から2時間以内に $C_{max}$ となる。乳房内投与されたセフキノムのごく一部は全身に吸収される。

セフキノムは酸解離定数が2.51と2.91で脂溶性の低い有機酸であり、その分布は狭い。イヌでは見かけの分布容は定常状態で約0.2 L/kg 体重である。血漿タンパクとは約5~15%程度で結合している。非経口投与の場合、標識した未変化体セフキノムの高い放射活性が注射部位、腎臓、肝臓において認められる。

血漿におけるセフキノムの消失半減期はイヌで1~2時間、牛では1.5~3時間で用量依存的ではない。

非経口投与されたセフキノムの大部分は腎臓から排泄される。子牛では尿中から投与量の50~80%が4時間以内に回収され、24時間以内には90%が回収された。一方、糞中からは投与量の約5%が回収された。乳房内投与されたセフキノムは主に乳汁から排泄される。

セフキノムはほとんど代謝されない。放射標識したセフキノムの牛への投与試験では、初回投与後8時間に排泄される尿中放射活性の90%が未変化体のセフキノムであった。

#### (1) 投与試験(ラット及びイヌ)(参照 2)

Wistar系ラット(雌雄各6匹)及びイヌ(ビーグル犬、雄3頭)に対する<sup>14</sup>C 硫酸セフキノム<sup>2</sup>の単回静脈内投与(5 mg(力価)/kg 体重)試験が実施され、全血中及び血漿中濃度、排泄、組織中残留濃度について調べられた(液体シンチレーション法)。

硫酸セフキノムの投与後の薬物動態パラメーターは表1のとおりである。

硫酸セフキノムは、ラット及びイヌのいずれにおいても全血中からは二相的に排泄された。また、血漿中濃度は全血中濃度の約2倍に達し、硫酸セフキノムの血液成分への結合は顕著ではないと考えられた。

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> チアゾール環のC(2)の位置に標識(以下、同様)

排泄では、ラット及びイヌともに腎臓から急速及び優先的に排泄された（ラット：約 88 %、イヌ：約 95 %）。また、両被験動物において尿中でも二相的に排泄された。

投与 168 時間後の組織中残留濃度は表 2 のとおりであった。腎臓（雄：0.58±0.11 µg 当量/g、雌：0.93±0.07 µg 当量/g）及び脾臓（雄：0.16±0.02 µg 当量/g、雌：0.19±0.02 µg 当量/g）で高い残留が認められた。

表 1 ラット及びイヌにおける <sup>14</sup>C 硫酸セフキノムの単回静脈内投与後の薬物動態パラメーター

パラメーター	雄ラット (平均値±SD)	雌ラット (平均値±SD)*			イヌ (平均値±SD)
C <sub>max</sub> (µg 当量/g)	19.36±16.49	28.50	9.92	10.55	16.15±0.62
T <sub>max</sub> (h)	0.083	5.0	0.083	0.083	0.083
T <sub>1/2α</sub> (h)	0.8±0.1	0.9±0.1			1.8±0.2
T <sub>1/2β</sub> (h)	45.6±5.0	44.3±2.6			113.9±8.5
AUC <sub>168</sub> (µg 当量×h/g)	35.53±17.66	35.58±12.19			57.51±6.51
AUC <sub>∞</sub> (µg 当量×h/g)	36.90±17.23	37.22±12.05			82.21±12.73

\* C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>については個体値を示した。

表 2 ラットにおける <sup>14</sup>C 硫酸セフキノムの単回静脈内投与 168 時間後（7 日後）の各組織の組織中残留量（µg 当量/g）

組織	雄ラット (平均値±SD)	雌ラット (平均値±SD)
膀胱	0.0159±0.0039	0.0258±0.0038
脾臓	0.1631±0.0151	0.1856±0.0186
副腎	0.0337 <sup>1)</sup>	0.0430 <sup>1)</sup>
腎臓	0.5764±0.1081	0.9274±0.0683
生殖腺	0.0131±0.0017	0.0499±0.0014
肝臓	0.0586±0.0072	0.0671±0.0056
心臓	0.0185±0.0031	0.0304±0.0018
肺	0.0364±0.0057	0.0734±0.0056
骨格筋	0.0086±0.0008	0.0128±0.0004
平滑筋	0.0266±0.0016	0.0347±0.0038
皮下脂肪	0.0359±0.0036	0.0515±0.0031
後腹膜脂肪	0.0201±0.0044	0.0289±0.0008
骨髄	0.0297 <sup>1)</sup>	0.0279 <sup>1)</sup>
眼	0.0099±0.0011	0.0161±0.0008
子宮	—	0.0578±0.0164
全血	0.0206±0.0019	0.0252±0.0029
血漿	0.0172±0.0006	0.0289±0.0070
大脳	<0.0020	0.0034 <sup>2)</sup>
小脳	<0.0040	<0.0054
前立腺	0.0237±0.0018	—

1) 1 匹のみで測定した。

2) 3 匹中 1 匹で検出された。

(2) 投与試験 (牛) (参照 2)

① 5 日間筋肉内投与試験

牛 (牛 C1 : 体重 162.0 kg、牛 C2 : 体重 172.5 kg、2 頭) に  $^{14}\text{C}$  硫酸セフキノムの 5 日間筋肉内投与 (約 1 mg(力価)/kg 体重/日) 試験が実施され、全血中及び血漿中濃度、排泄、組織中残留濃度について調べられた (液体シンチレーション法)。

投与後のセフキノムの薬物動態パラメーターは表 3 のとおりである。

全血中の濃度は、投与後速やかに上昇し、約 1 時間後に最高に達した。また、投与回数増加に比例して投与後の  $C_{\max}$  は高くなった (初回投与後 : 平均 1.37  $\mu\text{g}$  当量/g、5 回投与後 : 平均 1.83  $\mu\text{g}$  当量/g)。血漿中濃度は平均で全血中より約 40 % 高く、全血中と同様の推移を示した。

硫酸セフキノムは、主に尿中に排泄され、5 回目投与後 24 時間までには総投与量の約 95 % が排泄された。なお、糞便中の排泄は、牛 C1、牛 C2 それぞれで総投与量の 4.03 %、5.02 % であった。

表 3 牛における  $^{14}\text{C}$  硫酸セフキノムの 5 日間筋肉内投与後の全血中薬物動態パラメーター

パラメーター	牛 C1		牛 C2	
	初回投与後	5 回目投与後	初回投与後	5 回目投与後
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}$ 当量/g)	1.32	1.72	1.43	1.95
$T_{1/2}$ (hr) phase I	1.24	0.97	1.39	1.19
$T_{1/2}$ (hr) phase II	—*	—*	—*	49.2

—\* : 投与から採取までの時間が短かったため分析を実施していない。

最終投与 24 時間後 (牛 C1) 及び 48 時間後 (牛 C2) の硫酸セフキノムの残留濃度は表 4 のとおりであった。投与部位筋肉が最も高い値を示し (牛 C1 : 5.01  $\mu\text{g}$  当量/g、牛 C2 : 1.96  $\mu\text{g}$  当量/g)、腎臓、肝臓がこれに次ぐ濃度で検出された。

表 4 牛における  $^{14}\text{C}$  硫酸セフキノムの 5 日間筋肉内投与 24 又は 48 時間後の各組織の残留量 ( $\mu\text{g}$  当量/g)

組織	牛 C1 (最終投与 24 時間後)	牛 C2 (最終投与 48 時間後)
腎臓	1.290	1.097
肝臓	0.5226	0.4782
心臓	<0.0322	0.0414
肺	0.1004	0.0816
骨格筋	<0.0352	<0.0352
皮下脂肪	<0.0579	<0.0579
後腹膜脂肪	<0.0515	<0.0515
注射部位筋肉	5.009	1.957
注射部位皮膚	0.7293	0.6382

## ② 単回皮下及び筋肉内投与試験 (参照 2)

牛 (12 頭、平均体重約 185 kg) に硫酸セフキノムを単回皮下及び筋肉内投与 (1 mg(力価)/kg 体重) 後、3 週間以上の休薬期間を設けた後、単回筋肉内投与 (1 mg(力価)/kg 体重) 試験が実施され、それぞれの投与 0、3、5、10、15、20、30、45 及び 60 分後及び 1.5、2、3、4、5、6、8、12、及び 24 時間後に採取し、薬物動態パラメーターが調べられた (HPLC)。

皮下投与における  $C_{max}$  は平均 2.955  $\mu\text{g}$  (力価) /mL (平均 1.453 時間後)、 $AUC_{0-\infty}$  は 16.362  $\mu\text{g}$  (力価)  $\cdot\text{hr}/\text{L}$  となり、筋肉内投与では、 $C_{max}$  は平均 2.981  $\mu\text{g}$  (力価) /L (平均 2.014 時間後)、 $AUC_{0-\infty}$  は 19.061  $\mu\text{g}$  (力価)  $\cdot\text{hr}/\text{L}$  となった。(表 5)

表 5 牛における硫酸セフキノムを単回皮下及び筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与経路	AUC 0→最終 採取時点 ( $\mu\text{g}$ (力価) $\cdot\text{hr}/\text{L}$ )	AUC 0→ $\infty$ ( $\mu\text{g}$ (力価) $\cdot\text{hr}/\text{L}$ )	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}$ (力価)/mL)	$T_{max}$ (hr)
皮下注射	14.528 $\pm$ 1.515	16.362 $\pm$ 2.12	0.648 $\pm$ 0.519	2.612 $\pm$ 0.826	2.955 $\pm$ 0.638	1.453 $\pm$ 0.643
筋肉内注射	16.234 $\pm$ 2.434	19.061 $\pm$ 2.689	1.024 $\pm$ 0.679	2.509 $\pm$ 0.687	2.981 $\pm$ 0.461	2.014 $\pm$ 0.832

## ③ 子牛及び泌乳牛における単回筋肉内投与試験 (参照 2)

子牛 (ホルスタイン種 $\times$ 黒毛和種、雌 7 頭、体重 206~234 kg) 及び泌乳牛 (ホルスタイン種、7 頭、体重 587~747 kg) に硫酸セフキノムを頸部に単回筋肉内投与 (1 mg(力価)/kg) し、投与前、投与 1、2、3、6、9、12 及び 24 時間後に血液を採取し、微生物学的定量法により薬物動態パラメーターが調べられた。

表 6 のとおり、子牛及び泌乳牛とも同様の薬物動態パラメーターを示した。

表 6 子牛及び泌乳牛における硫酸セフキノムを単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

試験群	AUCt ( $\mu\text{g}$ (力価) $\cdot\text{hr}/\text{g}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}$ (力価) /g)	$T_{max}$ (hr)
子牛	5.22 $\pm$ 0.62	1.3 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.5
泌乳牛	6.26 $\pm$ 1.70	1.8 $\pm$ 0.3	1.4 $\pm$ 0.5

## (3) 投与試験 (豚) (参照 2)

豚 (2 頭) に対する  $^{14}\text{C}$  硫酸セフキノムの 5 日間筋肉内投与 (1.17、1.10 mg(力価)/kg/日) 試験が実施され、排泄、組織内残留濃度について調べられた (液体シンチレーション法)。

排泄は主に尿を介して行われ、最終投与後 24 時間に、個体番号 P1 では総投与量の 72.42 % を排泄した。個体番号 P2 では、最終投与後 24 時間に 82.23 %、その後 24 時間 (最終投与後 48 時間) で 83.16 % の排泄となった。また、代謝畜舎から乾燥尿を採るための洗浄液を含めると、2 頭の動物の尿排泄は総投与量の 82.62 %、86.25 % と近似していた。なお、試験期間中の糞便からの排泄は総投与量の 6.52 % (P1)、8.70 % (P2) とわずかな量しか排泄されなかった。(表 7)

表7 豚における<sup>14</sup>C硫酸セフキノムを5日間筋肉内投与後の尿及び糞便中排泄結果

採取試料	個体番号	総投与量 (mg 当量)	採取時間* (時間)	排泄量 (mg 当量)	割合 (%)
尿	P1	134.6731	0~120	97.5348	72.42
	P2	126.1645	0~144	104.9124	83.16
糞	P1	134.6731	0~120	8.7753	6.52
	P2	126.1645	0~144	10.9739	8.70

\*：採取時間は1回目投与後の時間を示す。

組織中濃度では、最高濃度が投与部位の筋肉で認められ、最終投与24時間後で7.81 µg 当量/g、最終投与48時間後で7.52 µg 当量/gであった。投与部位の皮下脂肪組織を含む皮膚は0.22及び0.81 µg 当量/gで筋肉より低濃度であった。以下、腎臓(2.25及び2.16 µg 当量/g)、肝臓(0.69及び0.57 µg 当量/g)、血漿(0.23及び0.19 µg 当量/g)、血液(0.13及び0.14 µg 当量/g)、肺(0.12及び0.10 µg 当量/g)の順で、その他の組織は0.10 µg 当量/g未満であった。(表8)

表8 豚における<sup>14</sup>C硫酸セフキノム5日間筋肉内投与後の組織内濃度(µg 当量/g)

個体番号	P1	P2
最終投与後時間(時間)	24	48
腎臓	2.2450	2.1570
肝臓	0.6876	0.5695
心臓	0.0672	0.0612
肺	0.1172	0.0998
骨格筋	0.0239	0.0202
皮下脂肪	0.0457	0.0397
腹膜後脂肪	検出限界(0.035)未満	検出限界(0.035)未満
血液	0.1305	0.1367
血漿	0.2288	0.1912
注射部位(筋肉)	7.8100	7.5230
注射部位(皮膚・皮下脂肪)	0.2205	0.8149

#### (4) 尿中及び血漿中代謝物(ラット、イヌ及び牛)(参照2)

上記「(1)投与試験(ラット及びイヌ)」及び「(2)投与試験(牛)」で得られたイヌの尿、牛の尿、血漿、組織及び「(1)投与試験(ラット及びイヌ)」と同様の方法で新たに採取したラットの尿を用いてラット、イヌ、牛の尿中における代謝物、牛の血漿中の総放射活性に占める硫酸セフキノムの割合及び牛の組織内残留物を検索した。

##### ①尿中の代謝物(ラット、イヌ及び牛)

ラット、イヌ、牛の尿をTLCを用いて分析した。さらにイヌの尿についてはHPLCによる分析を行い、「(1)投与試験(ラット及びイヌ)」の試験で得られた尿中総放射活性濃度との比較を行った。



分析の結果、牛では尿中の主要な排泄物は未変化の硫酸セフキノムであった(89~95%)。ラット及びイヌでも尿中の主要な排泄物は未変化の硫酸セフキノムであった(ラット:89~92%、イヌ:89~93%)。また、イヌの尿をHPLCで測定した結果、(1)の試験で得られた総放射活性中の硫酸セフキノムの割合は、多くの検体で90%以上であった。

### ②血漿中の総放射活性に占める硫酸セフキノムの割合(牛)

「(2)投与試験(牛)」で得られた牛の血漿を用い、HPLCによる分析を行い、同試験で得られた放射活性濃度との比較を行った。

分析の結果、総放射活性中の硫酸セフキノムの割合は約80%であった。

### ③組織内残留物

「(2)投与試験(牛)」の牛の組織内残留分析で高い残留が認められた投与24時間後の注射部位筋肉、肝臓及び腎臓の硫酸セフキノム濃度をHPLC(検出限界0.1µg(力価)/mL)により測定した。また、この材料について微生物学的定量法(検出限界0.02µg(力価)/mL)により、抗菌活性を測定した。

HPLCでは硫酸セフキノムは検出されなかった。また、微生物学的定量法による分析では抗菌活性は検出されなかった。

### (5)尿中及び血漿中代謝物(豚)(参照2、4、5)

「(3)投与試験(豚)」で得られた尿を用いて尿中における硫酸セフキノムの代謝について検討した。(表9)

被験動物(2頭)を用いて最終投与後0~2時間及び最終投与後2~8時間の尿中における総セフキノム量に対する親化合物の割合をTLCにより調べた。その結果、投与後0~2時間の割合はそれぞれ45%及び63%であったが、投与後2~8時間の割合はそれぞれ84%及び80%であった。残りの放射活性は2、3種類の代謝物と思われたが、それ以上のことは不明であった。

表9 豚における尿中代謝結果(TLC法)

個体番号	採材時期 (最終投与後時間)	硫酸セフキノムの割合(%)	代謝物の割合(%)
P1	96~98時間(0~2)	45	55
	98~104時間(2~8)*	84	16
P2	96~98時間(0~2)	63	37
	98~104時間(2~8)*	80	20

\*:98~102時間は排尿なし(検体なし)

豚における硫酸セフキノムの尿排泄は遅く、投与後8~48時間経過しないと投与量の大部分が排泄されないことから、5回目の投与後0~2時間の検体は4回目の投与量の残余が主な排泄物であり、長時間アルカリ性環境である尿路に滞留していたため部分的に分解したものと判断された。一方、投与後8~48時間に排泄された尿は主として親化合物を含んでいたことから、豚における硫酸セフキノムの代謝速度は遅く、また、未変化

体の排泄が多いが、尿路のアルカリ性環境に長く停滞するために分解が起こるものと考えられた。

#### (6) 残留試験 (牛) (参照 2, 3)

ホルスタイン種牛 (試験 I : 雌子牛 25 頭、平均体重 150 kg、試験 II : 雌子牛 25 頭、平均体重 132 kg、臀部及び頸部筋肉内に投与)<sup>3</sup>を用いて硫酸セフキノムの 1 日 1 回 5 日間連続筋肉内投与 (常用量 : 1 mg (力価) /kg 体重/日、2 倍量 : 2 mg (力価) /kg 体重/日) 試験が実施された。被験動物は経時的 (最終投与 4、5、6、7 日後) に血漿、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、注射部位筋肉、注射部位周辺筋肉の残留性について微生物学的定量法により検討された。

注射部位筋肉及び注射部位周辺筋肉を除くすべての組織では、常用量、2 倍量とも最終投与 4 日後において検出限界 (0.02 µg (力価) /g) 未満であった。注射部位筋肉及び注射部位周辺筋肉では、最終投与 5 日後に試験 I の常用量投与群 1 例で 0.02 µg (力価) /g が検出されたものの、最終投与 6 日後以降は両投与群の全例で検出限界未満となった。

牛を用いて放射標識セフキノムの消失試験が実施された (筋肉内投与、1 mg/kg 体重、24 時間毎に 5 回投与)。投与部位で放射活性が最も高く (最終投与 12 時間後に約 40 µg eq/g 組織)、腎臓と肝臓は、それぞれ 3~5 µg eq/g と 1~1.5 µg eq/g であったが、その後 8~9 日以内に一次速度的に減少し、それぞれ 2~5、1.5、0.5 µg eq/g となった。全試験において 12 時間後の抽出可能な残留量 (抗菌活性残留量) は総セフキノム量の 1/3 未満であった。投与部位組織については、消化処理後 (すなわち塩酸あるいは消化酵素で処理)、ごくわずかな抗菌活性残留量 (3~4 %) しか認められなかった。一方、腎臓及び肝臓のサンプルでは、消化処理後により高い抗菌活性が残った (腎臓で約 10 %、肝臓ではほぼ 100 %)。しかしながら、12 時間以降の調べられた全ての組織において、消化処理後の抗菌活性と同様に抽出可能な残留は検出限界 (0.01~0.02 µg eq/g) 未満であった。

#### (7) 残留試験 (乳汁) (参照 2)

ホルスタイン種泌乳牛 (試験 I : 6 頭、体重 505~572 kg、試験 II : 6 頭、体重 582~730 kg)<sup>4</sup>を用いて硫酸セフキノムの 1 日 1 回 5 日間連続筋肉内投与 (常用量 : 1 mg (力価) /kg 体重/日、2 倍量 : 2 mg (力価) /kg 体重/日、臀部筋肉内に投与) 試験が実施された。被験動物は経時的 (投与 12 時間前、最終投与 12、24、36、48、60、72、84、96、108 及び 120 時間後) に搾乳した乳汁での残留性について微生物学的定量法により検討された。

常用量投与群では、試験 I においては最終投与 12 時間後及び 24 時間後の全例が検出限界 (0.02 µg (力価) /g) 未満であり、試験 II においては最終投与 12 時間後に 3 例中 2 例から 0.02 µg (力価) /g が検出されたものの、最終投与 24 及び 36 時間後には全例が検出限界未満となった。

2 倍量投与群では試験 I において最終投与 12 時間後の全例で 0.02 µg (力価) /g が検

<sup>3</sup> 試験 I、試験 II とも共通の方法により試験を実施している。

<sup>4</sup> 試験 I、試験 II とも共通の方法により試験を実施している。

出され、試験Ⅱにおいては最終投与 12 時間後の 3 例中 2 例から 0.03 及び 0.04  $\mu\text{g}$  (力価)/g が検出されたが、いずれも最終投与 24 及び 36 時間後では検出限界未満となった。

#### (8) 残留試験 (豚) (参照 2、4、5)

LWD 種子豚 (試験Ⅰ：去勢雄 6 頭、雌 13 頭、概ね 2 ヶ月齢、体重 30.7~37.2 kg、試験Ⅱ：去勢雄 13 頭、雌 6 頭、2~3 ヶ月齢、体重 35.2~42.5 kg)<sup>5</sup>を用いて硫酸セフキノムの 1 日 1 回 3 日間連続筋肉内投与 (臨床予定最高用量：2 mg (力価) /kg 体重/日、大腿部筋肉内に投与) 試験が実施された。被験動物は経時的 (最終投与 6、12 時間及び 1、2、3、4 日後) に血漿、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、注射部位筋肉、注射部位周辺部筋肉の残留性について微生物学的定量法により検討された。

注射部位筋肉及び注射部位周辺筋肉を除く筋肉ではいずれの採取時点でも定量限界 (0.016  $\mu\text{g}$  (力価) /g) 未満であった。脂肪、小腸、血漿では最終投与 6 時間後まで、肝臓では最終投与 12 時間後まで、腎臓及び注射部位周辺部筋肉では最終投与 1 日後まで検出されたが、最終投与 2 日後には注射部位筋肉を除き全例で定量限界 (0.016  $\mu\text{g}$  (力価) /g) 未満となった。

注射部位筋肉では、試験Ⅱにおいて最終投与 3 日後に 1 例で 0.016  $\mu\text{g}$  (力価) /g 検出されたが、最終投与 4 日後には定量限界未満となった。

豚を用いて臨床用量の非放射標識セフキノムによる消失試験が実施された (2 mg/kg 体重を 5 回 24 時間間隔)。最初の 4 回は同じ部位に投与し、最終投与は別の部位に投与された。最終投与 24、48、72、96、120 及び 144 時間後に 4 頭/群の動物が屠殺され残留濃度が測定された (HPLC)。

24 時間後では、すべての注射部位サンプルでセフキノムが検出された。1~4 回目及び 5 回目の投与部位の最小及び最大濃度は、それぞれ、18 及び 34  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、100 及び 208  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった。それ以降は 5 回目に投与した注射部位のみが検査された。48 時間後のサンプルはすべて 13  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上であった。72 及び 96 時間後では 4 例中 2 例のみ検出された (それぞれ、16、19  $\mu\text{g}/\text{kg}$  及び 14、20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )。120 時間後では、注射部位の 1 例のみが定量限界を上回った (14  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) が、144 時間後では、すべて定量限界未満となった。

24 時間後のすべての腎臓サンプルで定量限界を上回り、最小及び最大濃度は 88 及び 293  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった。48、72 及び 120 時間後の腎臓からセフキノムは測定されなかったが、96 時間後の 4 例中 1 例のみが定量限界を上回った (40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )。肝臓、脂肪、皮膚及び筋肉組織 (非投与部位) については、最終投与 72 時間後まで調べられた。72 時間後の脂肪 1 例に 27  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の残留が認められた以外は、未変化体セフキノムは検出されなかった。

## 2. 急性毒性試験 (参照 2)

ICR 系マウス及び SD 系ラット (6 週齢、いずれも雌雄各 5 匹/群) に硫酸セフキノムを経口、皮下及び腹腔内投与した。それぞれの投与経路における LD<sub>50</sub> は表 10 のとおりである。

<sup>5</sup> 試験Ⅰ、試験Ⅱとも共通の方法により試験を実施している。

表 10 硫酸セフキノム投与によるマウス及びラットのLD<sub>50</sub>

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	
		雄	雌
マウス	経口	>2,000	>2,000
	皮下	>5,000	>5,000
	腹腔内	4,524	4,322
ラット	経口	>2,000	>2,000
	皮下	>5,000	>5,000
	腹腔内	>5,000	>5,000

経口投与ではマウス、ラットともに一般状態に異常は見られなかった。皮下投与では、マウスの 5,000 mg/kg 体重投与群で一過性の自発運動減少及び呼吸数減少、ラットでは一過性の自発運動の減少、投与部位の腫脹、硬化、びらん及び潰瘍等が認められた。腹腔内投与では、マウスの 5,000 mg/kg 体重投与群で一過性の自発運動減少、呼吸数の減少、腹臥、振戦及び跳躍が認められ、ラットでは全群で下痢、2,500 mg/kg 体重以上投与群で一過性の自発運動減少、呼吸数減少、腹臥、振戦及び跳躍が認められた。剖検所見ではラットの皮下投与において投与部位の痂皮形成、脱毛及びびらんが認められた。また、ラットの腹腔内投与における死亡例では腹水の貯留が認められた。

### 3. 亜急性毒性試験

#### (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)(参照2、3)

Hoe 系統 : WISKf (SPF71) ラット (雌雄各 15 匹/群) を用いた経口 (0、25、250、2,500 mg (力価) /kg 体重/日) 投与による 90 日間の亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった

本試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、250 mg (力価) /kg 体重/日以上投与群で流涎の増加、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群で、腹部膨満、眼の淡色化が認められた。

摂餌量では、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群の雌雄でわずかな減少が認められた。

血液学的検査では、250 mg (力価) /kg 体重/日以上投与群の雌で赤血球の減少、雄で好中球の増加、リンパ球の減少が認められ、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少、好中球の増加、リンパ球の減少、雌で網状赤血球の増加が認められた。

血液生化学的検査では、250 mg (力価) /mg 体重/日以上投与群の雌雄で BUN の増加、雌で尿酸値の増加が認められ、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群の雌雄でビリルビン値の増加が認められた。

臓器重量では、250 mg (力価) /kg 体重/日以上投与群の雄で腎臓の重量の増加が認められ、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群の雌で腎臓の重量の増加が認められた。

剖検では、被験物質の抗菌作用による二次的変化 (腸内細菌叢の変化) と思われる盲腸の拡張が、25 mg (力価) mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例、250 mg (力価) /kg 体重/日以上投与群の雌雄で認められた。2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群の雄で腎臓に軽度の斑点が認められた。

病理組織学的検査では、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群の雄で近位尿管の空胞変性が認められた。

本試験の NOAEL は、雌雄とも 25 mg (力価) /kg 体重/日であると考えられた。

#### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 2、3)

ビーグル犬 (雌雄各 4 匹/群) を用いた経口 (0、3.2、32、320 mg (力価) /kg 体重/日) 投与による 90 日間の亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりである。

本試験期間中に死亡例は認められなかった。また、投与に関連した異常は認められなかった。

本試験の NOAEL は、雌雄とも 320 mg (力価) /kg 体重/日であると考えられた。

#### 4. 慢性毒性試験及び発がん性試験

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

#### 5. 生殖発生毒性試験

##### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット) (参照 3)

ラットを用いた経口 (0、25、250、2,500 mg (力価) /kg 体重/日) 投与による 2 世代繁殖試験が実施され、生殖に対する影響は認められなかったと評価されている。

##### (2) 催奇形性試験 (ラット) (参照 2)

Wistar 系ラット (雌 20 匹/群) を用いた経口 (0、25、250、2,500 mg (力価) /kg 体重/日) 投与による試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、妊娠 7 日から 16 日までの間 1 日 1 回行い、妊娠 21 日に剖検して胎児への影響を検査した。

母動物では、250 mg (力価) /kg 体重/日投与群で摂餌量のわずかな減少、尿量の増加が認められ、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群で摂餌量の減少、体重増加抑制、尿量増加が認められた。

胎児では、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群でわずかな発育遅延、第 14 肋骨の発現頻度の増加が認められた。

本試験の NOAEL は母動物で 25 mg (力価) /kg 体重/日、胎児で 250 mg (力価) /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。

##### (3) 催奇形性試験 (ウサギ) (参照 2)

ロシアウサギ (雌 15 匹/群) を用いた経口 (0、0.10、0.32、1.0 mg (力価) /kg 体重/日) 投与による試験が実施されている。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日まで行なった。

母動物では、1.0 mg (力価) /kg 体重/日投与群で軟便や排糞量の減少、摂餌量及び飲水量の減少、体重増加抑制が認められ、試験途中に一般状態の悪化した 2 匹と流産の徴候を示した 1 匹を殺処分した。これらの所見は、より高用量を用いて実施された予備試験でも観察されており、ウサギに抗菌剤を経口投与した場合に通常認められている消化

管影響を介した二次的作用によると考えられることから、催奇形性試験にウサギを用いるのは適切ではないと考えられた。

## 6. 遺伝毒性試験 (参照 2、3)

遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 11 及び表 12 にまとめた。

表 11 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
不定期 DNA 合成試験	ヒト株細胞 A549	1、3、10、30、100、300、1,000 µg/mL (±S9)	陰性
染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター V79 細胞	626.7、3,133.5 µg/mL (±S9;18h)	陰性
		6,267.0 µg/mL (±S9;7、18、28h)	陰性

表 12 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	マウス骨髄細胞	5,000 mg (力価) /kg 体重を単回経口投与	陰性

上記のように、*in vitro* の不定期 DNA 合成試験、染色体異常試験及び *in vivo* の小核試験はいずれも陰性であり、セフキノムは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

## 7. 微生物学的影響に関する特殊試験

### (1) ヒト腸内細菌叢に対する影響 (参照 3)

EMEA の評価では、*Escherichia coli*、*Proteus sp.*、*Bacteroides sp.*、*Bifidobacterium sp.*、*Clostridium sp.*、*Peptostreptococcus sp.*、*Peptococcus sp.*、*Eubacterium* などで代表される 68 株のバクテリアに関するセフキノムの感受性データが得られ、ヒトの大腸の濃度と一致する菌濃度 ( $1.5 \times 10^9$  CFU/mL) における幾何平均 MIC<sub>50</sub> が求められている。

その結果、最も感受性が高かったのは、*Bacteroides sp.*、*Bifidobacterium sp.*、*Peptococcus sp.*、*Clostridium sp.*、*Eubacterium* で、その幾何平均 MIC<sub>50</sub> は 1.5 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) (参照 7)

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 (平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施) においてヒト臨床分離株等に対するセフキノムの約  $5 \times 10^6$  CFU/spot における MIC が調べられている。結果は、表 13 に示されている。

表 13 セフキノムの各菌種に対する MIC

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

調査された菌種のうち、最も低い MIC<sub>50</sub> が報告されているのは *Bifidobacterium* sp. で ≤0.06 µg/mL であり、MIC<sub>calc</sub><sup>6</sup> は 0.000376 mg/mL (0.376 µg/mL) であった。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

#### 1. 毒性学的 ADI について

セフキノムは慢性毒性及び発がん性試験が実施されていないが、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられること、EMEA の評価でセフキノムの化学構造が既知の発がん性物質と関連がないとしていることから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、最も用量の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、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験における雌の赤血球の減少、雄の好中球増加等及びラット催奇形性試験における母動物の摂餌量減少及び尿量増加で NOAEL 25 mg/kg 体重/日であった。

毒性学的 ADI については、この NOAEL 25 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 (種差 10、個体差 10、慢性毒性及び発がん性試験を欠いていることによる追加の 10) を適用するのが適切と考えられ、0.025 mg/kg 体重/日と設定された。

#### 2. 微生物学的 ADI について (参照 3、4、5、7)

EMEA の評価では、セフキノムの持つ毒性は低いいため、セフキノムのヒト腸内細菌叢への影響に基づき ADI を設定することが適切であるとされている。ヒト腸内細菌叢への影響については *Bacteroides* sp.、*Bifidobacterium* sp.、*Peptococcus* sp.、*Clostridium* sp.、

<sup>6</sup> 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90%信頼限界の下限值

*Eubacterium* から算出された幾何平均 MIC 0.0015 mg /g に 1 日糞便量 150 g、腸内細菌のセフキノム利用率 10 %、安全係数 10 を適用して ADI 0.0038 mg /kg 体重 (0.225 mg / ヒト(体重 60 kg)) と評価されている。

一方、VICH ガイドラインに基づく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) から得られており、この結果から微生物学的 ADI を算出することができる。

セフキノムの MIC<sub>calc</sub> に 0.376 µg/mL、細菌が暴露される分画は 実験動物における経口からの吸収が数%でほとんど吸収されないことを根拠に 100 %、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.000376 \text{ (mg/mL)}^{*1} \times 220^{*2}}{1^{*3} \times 60^{*4}} = 0.001379$$

と算出された。

\*1: 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限值

\*2: 結腸内容物(g)

\*3: 経口用量として生物学的に利用可能な比率 (実験動物の経口における吸収率が数%との知見をもとに推定した。)

\*4: ヒト体重 (kg)

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

### 3. ADI の設定について

微生物学的 ADI (0.0014 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.025 mg/kg 体重/日) よりも十分低く、セフキノムが動物用医薬品として用いられたときのセフキノムの食品中における安全性を担保していると考えられる。

### 4. 食品健康影響評価について

以上より、セフキノムの食品健康影響評価については、ADI として次の値を設定した。

セフキノム 0.0014 mg /kg 体重/日

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 14 各試験における無毒性量等の比較

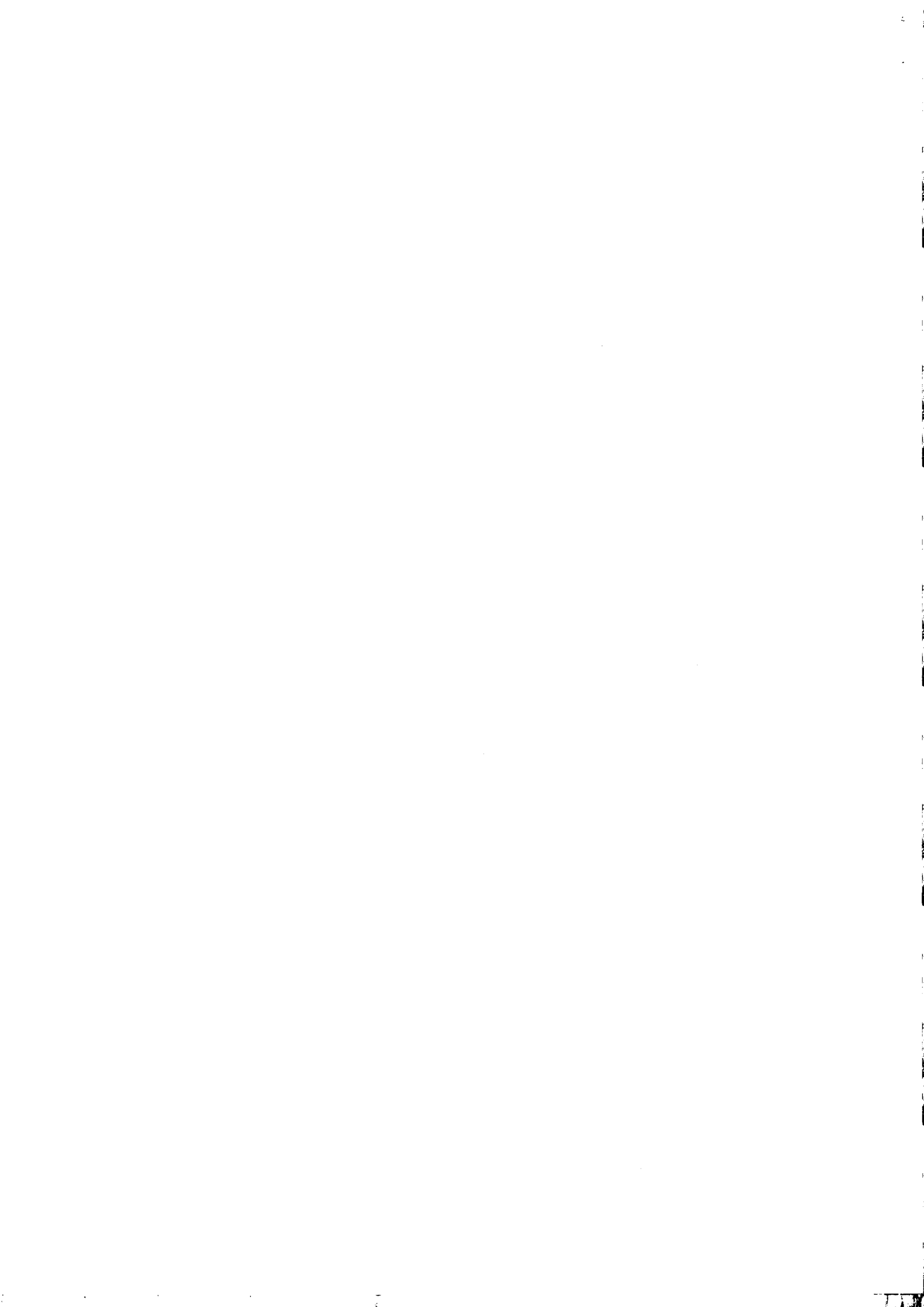
動物種	試験	投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMEA	承認時概要
ラット	90 日間 亜急性毒性 試験	25、250、2,500 (経口)	—  用量依存的な溶血性貧血 用量依存的に腎臓の機能障害	25  雌：赤血球の減少、尿酸値 の増加 雄：好中球の増加、リンパ 球の減少、腎臓の重量増加 雌雄：BUN の増加
	2 世代繁殖 試験	25、250、2,500 (経口)	— 毒性なし	
	催奇形性試 験	25、250、2,500 (経口)	— 催奇形性なし	
		25、250、2,500 (経口)		母動物：25 胎児：250  母動物：摂餌量の低下、尿 量の増加 胎児：発育遅延、第 14 肋骨 の発現頻度増加 催奇形性なし
イヌ	90 日間 亜急性毒性 試験	3.2、32、320 (経口)	320 毒性なし	320 毒性なし
毒性学的 ADI			—	
微生物学的 ADI			0.0038	
微生物学的 ADI 設定根拠			<i>Bacteroides</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Peptococcus</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Eubacterium</i> の幾何 平均 MIC 0.0015 mg/kg 体重/日、結腸内 内容物 150g、腸内細菌のセフキノム利用 率 10%、安全係数 10、ヒト体重 60kg	
ADI			0.0014 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
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
EMA	欧州医薬品庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
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 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 三共ライフテック株式会社, 川崎三鷹製薬株式会社. 硫酸セフキノム 食品健康影響評価に関する資料（申請資料概要の抜粋）
- 3 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “CEFQUINOME”, SUMMARY REPORT, 1995
- 4 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “CEFQUINOME (extension to pigs)”, SUMMARY REPORT(1), 1998
- 5 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “CEFQUINOME (Extension to pigs)”, SUMMARY REPORT(2), 1999
- 6 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “CEFQUINOME (Extension to horses)”, SUMMARY REPORT(3), 2003
- 7 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



## セフキノム (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：セフキノム(Cefquinome)

(2) 用途：牛、豚及び馬の肺炎、乳房炎等の治療

セフキノムは、牛の *Pasteurella multocida*, *Pasteurella (Mannheimia) haemolytica* による肺炎の治療剤として開発された動物専用のセフェム系抗生物質であり、その後、牛の趾間腐爛及び大腸菌性急性乳房炎あるいは子牛の大腸菌性敗血症の治療と効能拡大が行われた。また、豚へも効能拡大されており、*P. multocida*, *Haemophilus parasuis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis* 及びその他セフキノム感受性菌による豚呼吸器感染症並びに乳房炎—子宮炎—無乳症症候群にも使用されている。

本剤の作用機序は細菌の細胞壁を変性させ細胞分裂を阻害することで、細菌の増殖を抑え静菌作用を示す。硫酸塩として使用されることもある。

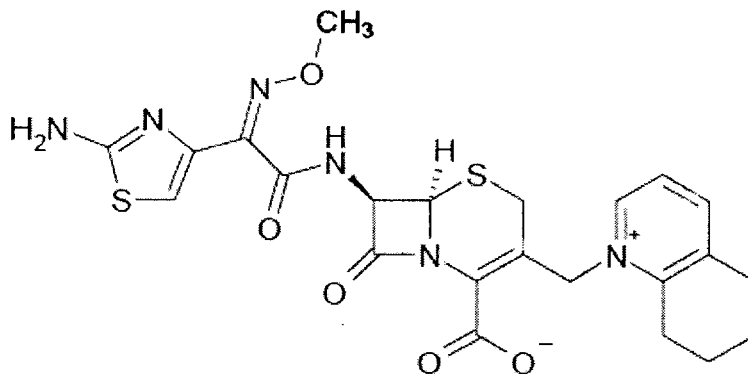
現在日本を含め 50 カ国以上で動物用医薬品として承認されており、我が国では硫酸塩が平成 12 年 11 月に牛の肺炎を適応症として、輸入承認を受けている。

(3) 化学名：

CAS (No.84957-30-2)

1-[[ (6*R*, 7*R*)-7-[[ (2*Z*)-(2-Amino-4-thiazolyl) (methoxyimino) acetyl] amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-5, 6, 7, 8-tetrahydroquinolinium inner salt

(4) 構造式及び物性



分子式： $C_{22}H_{24}N_6O_5S_2$

分子量：528.60

常温における性状：白色～淡黄白色の結晶性粉末（硫酸セフキノムとして）

溶解性：水に溶けにくく、メタノールには極めて溶けにくい。

（硫酸セフキノムとして）

## (5) 適用方法及び用量

セフキノムの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	1mg/kg 体重/日を3～5日間筋肉内投与	日本	7日間
		E U、ニュージーランド	5日
泌乳牛	1mg/kg 体重/日を3～5日間筋肉内投与	日本	36時間
	1mg/kg 体重/日を2日間筋肉内投与	E U	24時間
		ニュージーランド	12時間
75mg/分房を3回（搾乳）連続乳房内投与	E U、ニュージーランド	96時間	
豚	2mg/kg 体重/日を3～5日間筋肉内投与	E U	3日
	1-2mg/kg 体重/日を3日間筋肉内投与	ニュージーランド	2日
馬	1mg/kg 体重/日を1日2回6～14日間筋肉内投与	E U	4日

## 2. 対象動物における分布、代謝

### (1) 牛における投与試験

牛2頭（C1、C2）を用いた $^{14}C$ 硫酸セフキノム（約1mg（力価）/kg 体重/日）の5日間連続筋肉内投与試験が実施され、全血中及び血漿中濃度、排泄、組織中残留濃度が調べられた。

投与後の薬物動態パラメーターを表1に示す。

全血中の濃度は、投与後速やかに上昇し、約1時間後に最高に達した。また、投与回数の増加に比例して投与後の $C_{max}$ は高くなった（初回投与後：平均 $1.37\mu g$  当量/g、5回目投与後：平均 $1.83\mu g$  当量/g）。血漿中濃度は平均で全血中濃度より約40%高く、全血中と同様の推移を示した。

硫酸セフキノムは、主に尿中に排泄され、5回目投与後24時間後には平均で総投与量の約95%が尿中に排泄された。当該尿を分析した結果、尿中の主要な排泄物は未変化の硫酸セフキノムであった（89～95%）。なお、糞便中の排泄はそれぞれの牛で総投与量の4.03%、5.02%であった。

表1 牛における $^{14}C$ 硫酸セフキノムの5日間筋肉内投与後の全血中薬物動態パラメーター

パラメーター	牛 C1		牛 C2	
	初回投薬後	5回目投薬後	初回投薬後	5回目投薬後
$C_{max}$ ( $\mu g$ 当量/g)	1.32	1.72	1.43	1.95
$T_{1/2}$ (hr) phase I	1.24	0.97	1.39	1.19
$T_{1/2}$ (hr) phase II	—*	—*	—*	49.2

—\*：投与から採取までの時間が短かったため分析を実施していない。

最終投与の24時間後(C1)及び48時間後(C2)の硫酸セフキノムの残留濃度は表2のとおりであった。検体中で投与部位筋肉が最も高い値を示し(C1: 5.01  $\mu$ g 当量/g、C2: 1.96  $\mu$ g 当量/g)、腎臓、肝臓がこれに次ぐ濃度で検出された。

表2 牛における<sup>14</sup>C硫酸セフキノムの5日間筋肉内投与24又は48時間後の各組織の残留量( $\mu$ g当量/g)

組織	牛 C1 (最終投与 24 時間後)	牛 C2 (最終投与 48 時間後)
腎臓	1.290	1.097
肝臓	0.5226	0.4782
心臓	<0.0322	0.0414
肺	0.1004	0.0816
骨格筋	<0.0352	<0.0352
皮下脂肪	<0.0579	<0.0579
後腹膜脂肪	<0.0515	<0.0515
注射部位筋肉	5.009	1.957
注射部位皮膚	0.7293	0.6382

## (2) 豚における投与試験

① 豚2頭(P1、P2)を用いた<sup>14</sup>C硫酸セフキノム(1.17、1.10mg(力価)/kg/日)の5日間連続筋肉内投与試験が実施され、排泄及び組織中残留濃度について調べられた。

排泄は主として尿を介して行われ、P1は最終投与後24時間で総投与量の72.42%を排泄した。一方、P2は同時間で82.23%を排泄し、その後24時間(最終投与後48時間)で83.16%を排泄した。また、代謝畜舎から乾燥尿を採るための洗浄液を含めると、2頭の尿排泄率は82.62%及び86.25%と近似していた。

なお、試験期間中の糞便からの排泄は総投与量の6.52%(P1)及び8.70%(P2)とわずかの量しか排泄されなかった。

表3 豚における<sup>14</sup>C硫酸セフキノムを5日間筋肉内投与後の尿及び糞便中排泄結果

採取試料	個体番号	総投与量 (mg 当量)	採取時間* (時間)	排泄量 (mg 当量)	割合 (%)
尿	P1	134.6731	0~120	97.5348	72.42
	P2	126.1645	0~144	104.9124	83.16
糞便	P1	134.6731	0~120	8.7753	6.52
	P2	126.1645	0~144	10.9739	8.70

\*: 採取時間は1回目投与後の時間を示す。

組織中濃度では、最高濃度が投与部位の筋肉で認められ、最終投与24時間後で7.81  $\mu$ g当量/g、最終投与48時間後で7.52  $\mu$ g当量/gであった。投与部位の皮下脂肪組織を含む皮膚は0.22及び0.81  $\mu$ g当量/gで筋肉より低濃度であった。以下、腎臓(2.25及び2.16  $\mu$ g当量/g)、肝臓(0.69及び0.57  $\mu$ g当量/g)、血漿(0.23及び0.19  $\mu$ g当量/g)、血液(0.13及び0.14  $\mu$ g当量/g)、肺(0.12及び0.10  $\mu$ g当量/g)の順で、その他の器官・組織は0.10  $\mu$ g当量/g未満であった。

表4 豚における<sup>14</sup>C硫酸セフキノムを5日間筋肉内投与後の組織中の残留濃度(μg当量/g)

個体番号	P1	P2	
最終投与後時間 (時間)	24	48	
腎臓	2.2450	2.1570	
肝臓	0.6876	0.5695	
心臓	0.0672	0.0612	
肺	0.1172	0.0998	
骨格筋	0.0239	0.0202	
皮下脂肪	0.0457	0.0397	
腹膜後脂肪	<0.035	<0.035	
血液	0.1305	0.1367	
血漿	0.2288	0.1912	
注射部位	筋肉	7.8100	7.5230
	皮膚・皮下脂肪	0.2205	0.8149

- ② ①の試験で得られた豚の尿を用いて尿中における硫酸セフキノムの代謝が調べられた。最終投与(5回目)後の0～2時間及び2～8時間の尿中における総セフキノム量に対する硫酸セフキノムの割合を分析した結果、投与後0～2時間の割合はP1、P2それぞれで45%及び63%であったが、投与後2～8時間後の割合は84%及び80%であった。

表5 豚における尿中代謝結果

個体番号	採取時期 (最終投与後時間)	硫酸セフキノム の割合 (%)	代謝物の割合 (%)
P1	96～98 時間 (0～2)	45	55
	98～104 時間 (2～8) *	84	16
P2	96～98 時間 (0～2)	63	37
	96～104 時間 (2～8) *	80	20

\*98～102時間は排尿なし(検体なし)

豚における硫酸セフキノムの尿排泄は遅く、投与後8～48時間経過しないと投与量の大部分が排泄されないことから、5回目の投与後0～2時間の検体は4回目の投与量の残余が主な排泄物であり、長時間アルカリ性環境である尿路に滞留していたため部分的に分解したものと判断された。一方、投与後8～48時間に排泄された尿は主として親化合物を含んでいたことから、豚における硫酸セフキノムの代謝速度は遅く、また、未変化体の排泄が多いが、尿路のアルカリ性環境に長く滞留するために分解が起こるものと考えられた。

### 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：セフキノム
- ② 分析法の概要

微生物学的定量法等により各対象動物組織における残留性が検証されている。



(2) 牛における残留試験

① ホルスタイン種牛 (50頭) を用いた硫酸セフキノム (常用量 : 1mg (力価) /kg 体重/日、2倍量 : 2mg (力価) /kg 体重/日) の5日間連続筋肉内 (臀部及び頸部) 投与試験が実施された。

最終投与後4、5、6、7日後 (各群6頭 対照群2頭) の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度について微生物学的定量法により測定した結果、常用量、2倍量ともに最終投与の4日後において検出限界 (0.02 μg (力価) /g) 未満であった。

表6 牛に硫酸セフキノムを常用量及び2倍量投与した際の食用組織中の硫酸セフキノム濃度 (μg (力価) /g)

試験群	採材時期	各組織における残留濃度				
		筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
1mg (力価) /kg 体重/日投与群 (常用量)	4日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	5日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	6日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	7日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
2mg (力価) /kg 体重/日投与群 (2倍量)	4日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	5日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	6日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	7日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

② ホルスタイン種泌乳牛 (12頭) を用いた硫酸セフキノム (常用量 : 1mg (力価) /kg 体重/日、2倍量 : 2mg (力価) /kg 体重/日) の5日間連続筋肉内 (臀部筋肉) 投与試験が実施された。

投与12時間前、最終投与後12、24、36及び48時間後に搾乳した乳汁での残留濃度について微生物学的定量法により測定した結果、常用量、2倍量ともに最終投与の24時間後において検出限界 (0.02 μg (力価) /g) 未満であった。

表7 牛に硫酸セフキノムを常用量及び2倍量投与した際の乳汁中の硫酸セフキノム濃度 (μg (力価) /g)

試験群	投与開始前 12時間	最終投与後 (時間)			
		12	24	36	48
1mg (力価) /kg 体重/日投与群 (常用量)	<0.02 (6)	<0.02 (4)、 0.02 (2)	<0.02 (6)	<0.02 (3)	—*
2mg (力価) /kg 体重/日投与群 (2倍量)	<0.02 (6)	<0.02 (4)、 0.03、0.04	<0.02 (6)	<0.02 (6)	—

\* 分析せず

※ 括弧内は検体数を示す

(3) 豚における残留試験

豚 (20頭) を用いたセフキノム (2mg/kg 体重/日) の5日間連続筋肉内投与試験が実施された。最初の4回は同じ部位に投与し、最終投与は別の部位に投与された。

最終投与後48、72、96及び120時間後 (各群4頭) の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓の残留濃度についてHPLC法により測定した結果を表8に示す。

表8 豚にセフキノムを(2mg/kg 体重/日)を5日間連続投与した際の食用組織中のセフキノム濃度 (ppb)

投与後時間	各組織における残留濃度			
	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
48 時間	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
72 時間	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
96 時間	—*	—	—	<LOQ
120 時間	—	—	—	<LOQ

\* 分析せず

定量限界値 (ppb)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
LOQ	35.0	44.0	41.3	111.4

#### (4) 馬における残留試験

馬(去勢馬6頭、雌馬6頭)を用いたセフキノム(1mg/kg 体重を1日2回)の14日間連続投与試験が実施された。1~6回を静脈に投与した後、7~28回を筋肉に投与した。

最終投与後24、72及び120時間後(各群4頭)の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓の残留濃度についてHPLC-MS/MS法により測定した結果を表9に示す。

表9 馬にセフキノム(1mg/kg 体重を1日2回)を14日間連続投与した際の食用組織中のセフキノム濃度(ppb)

投与後時間	各組織における残留濃度			
	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
24 時間	<LOQ(4)	<LOQ(4)	<LOQ(3)、86.0	181、260、 315、400
72 時間	<LOQ(4)	<LOQ(4)	<LOQ(4)	<LOQ(4)
120 時間	<LOQ(4)	<LOQ(4)	<LOQ(4)	<LOQ(4)

定量限界値 (ppb)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
LOQ	24.7	24.7	50.9	102.0

#### 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18年12月18日付け厚生労働省発食安第1218009号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたセフキノム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

セフキノムは慢性毒性及び発がん性試験が実施されていないが、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられること、EMEAの評価でセフキノムの化学構造が既知の発がん性物質と関連がないとしていることから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、最も用量の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、

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験における雌の赤血球の減少、雄の好中球増加等及びラット催奇形性試験における母動物の摂餌量減少及び尿量増加でNOAEL 25mg/kg 体重/日であった。

毒性学的ADIについては、このNOAEL 25mg/kg 体重/日に安全係数1,000(種差10、個体差10、慢性毒性及び発がん性試験を欠いていることによる追加の10)を適用するのが適切と考えられ、0.025mg/kg 体重/日と設定された。

## (2) 微生物学的ADIについて

EMAの評価では、セフキノムの持つ毒性は低いため、セフキノムのヒト腸内細菌叢への影響に基づきADIを設定することが適切であるとされている。ヒト腸内細菌叢への影響については*Bacteroides* sp.、*Bifidobacterium* sp.、*Peptococcus* sp.、*Clostridium* sp.、*Eubacterium* から算出された幾何平均MIC 0.0015mg/gに1日糞便量150g、腸内細菌のセフキノム利用率10%、安全係数10を適用してADI 0.0038mg/kg 体重(0.225mg/ヒト(体重60kg))と評価されている。

一方、VICHガイドラインに基づく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)から得られており、この結果から微生物学的ADIを算出することができる。

セフキノムのMICcalclに0.376 µg/mL、細菌が暴露される分画は、実験動物における経口からの吸収が数%でほとんど吸収されないことを根拠に100%、結腸内容物220g、ヒト体重60kgを適用し、VICHの算出式により、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.000376 \text{ (mg/mL)}^{*1} \times 220^{*2}}{1^{*3} \times 60^{*4}} = 0.001379$$

と算出された。

\*1: 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均MIC<sub>50</sub>の90%信頼限界の下限值

\*2: 結腸内容物(g)

\*3: 経口用量として生物学的に利用可能な比率(実験動物の経口における吸収率が数%との知見をもとに推定した)

\*4: ヒト体重(kg)

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

## (3) ADIの設定について

微生物学的ADI(0.0014mg/kg体重/日)は、毒性学的ADI(0.025mg/kg 体重/日)よりも十分低く、セフキノムが動物用医薬品として用いられたときのセフキノムの食品中における安全性を担保していると考えられる。

## (4) 食品健康影響評価について

以上より、セフキノムの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を設定した。

セフキノム 0.0014mg/kg 体重/日

## 5. 諸外国における使用状況等

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、EU及びニュージーランドにおいて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22年1月現在）。

## 6. 基準値案

(1) 残留の規制対象：セフキノム

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) ADI比

各食品において基準値（案）の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量（理論最大摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	7.0
幼小児（1～6歳）	24.2
妊婦	8.0
高齢者（65歳以上）*	6.9

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

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

(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。

(別紙1)

セフキノム

食品名	基準値 (案)	基準値 現行	豪州 ppm	EU ppm	NZ ppm	休薬期間の設定 国及び地域	残留試験成績	
	ppm	ppm					結果(ppm)	試験日
牛の筋肉	0.02	0.04		0.05	0.05	5日：EU, NZ	<0.02	5日
牛の脂肪	0.02	0.04		0.05	0.05	5日：EU, NZ	<0.02	5日
牛の肝臓	0.02	0.04		0.1	0.1	5日：EU, NZ	<0.02	5日
牛の腎臓	0.02	0.04		0.2	0.2	5日：EU, NZ	<0.02	5日
牛の食用部分*1、*2	0.02	0.04				5日：EU, NZ	<0.02	5日
豚の筋肉	0.05	0.05		0.05	0.05	2日：NZ	<0.0350	2日
豚の脂肪	0.05	0.05		0.05	0.05	2日：NZ	<0.0440	2日
豚の肝臓	0.1	0.1		0.1	0.1	2日：NZ	<0.0413	2日
豚の腎臓	0.2	0.2		0.2	0.2	2日：NZ	<0.1114	2日
豚の食用部分*1	0.2	0.1						
その他の陸棲哺乳類に属する動物*3の筋肉	0.05	0.05		0.05		4日：EU	<0.0247	5日
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.05		0.05		4日：EU	<0.0247	5日
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1	0.1		0.1		4日：EU	<0.0509	5日
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2	0.2		0.2		4日：EU	<0.1020	5日
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2	0.1				4日：EU		
乳	0.02	0.02	0.03	0.02	0.03	12時間：NZ	0.02	12時間

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。

\*1：牛については小腸の値を、豚については腎臓の値を参照した。

\*2：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

\*3：その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

## (別紙2)

セフキノムの推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者* <sup>4</sup> (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.02	0.4* <sup>2</sup>	0.2* <sup>2</sup>	0.4* <sup>2</sup>	0.4* <sup>2</sup>
牛の脂肪	0.02				
牛の肝臓	0.02	0.0	0.0	0.0* <sup>3</sup>	0.0
牛の腎臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分* <sup>1</sup>	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の筋肉	0.05	1.8* <sup>2</sup>	1.1* <sup>2</sup>	2.0* <sup>2</sup>	1.8* <sup>2</sup>
豚の脂肪	0.05				
豚の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.05	0.1	0.0	0.1	0.1
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.05				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.1				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.2				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.2				
乳	0.02	2.9	3.9	3.7	2.9
計		5.3	5.4	6.3	5.2
ADI 比 (%)		7.0	24.2	8.0	6.9

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

\*1: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいい、牛については小腸の値を、豚については腎臓の値を参照とした。

\*2: 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

\*3: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

\*4: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参考)

### これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
平成18年12月18日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成18年12月21日	第172回食品安全委員会（要請事項説明）
平成20年4月23日	第5回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
平成20年6月25日	第6回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
平成20年7月16日	第96回動物用医薬品専門調査会
平成20年10月30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12月18日	第267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6月15日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年1月27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)

セフキノム

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.02
豚の筋肉	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05
牛の脂肪	0.02
豚の脂肪	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.02
豚の肝臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1
牛の腎臓	0.02
豚の腎臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2
牛の食用部分 <sup>*1</sup>	0.02
豚の食用部分	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2
乳	0.02

\*1: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



農薬評価書  
アミスルブロム  
(第2版)

2009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	4
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
I. 安全性に係る試験の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) 吸収	8
(2) 分布	9
(3) 代謝物同定・定量	11
(4) 排泄	13
(5) 腸肝循環	14
2. 植物体内運命試験	16
(1) ぶどう	16
(2) ばれいしょ	16
(3) トマト	17
3. 土壌中運命試験	18
(1) 好氣的土壌中運命試験	18
(2) 土壌表面光分解試験	19
(3) 土壌吸着試験 (アミスルプロム)	20
(4) 土壌吸着試験 (土壌中分解物 D)	20
4. 水中運命試験	20
(1) 加水分解試験	20
(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)	21
(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)	21
5. 土壌残留試験	22
6. 作物残留試験	22

7. 一般薬理試験 .....	23
8. 急性毒性試験 .....	23
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	24
10. 亜急性毒性試験 .....	24
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) .....	24
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) .....	26
(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット) .....	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	27
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ) .....	27
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) .....	28
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス) .....	31
12. 生殖発生毒性試験 .....	32
(1) 2世代繁殖試験(ラット) .....	32
(2) 発生毒性試験(ラット) .....	34
(3) 発生毒性試験(ラット・高用量・確認試験) .....	34
(4) 発生毒性試験(ウサギ) .....	35
13. 遺伝毒性試験 .....	35
14. その他の試験 .....	37
(1) 肝における催腫瘍性に関する検討試験 .....	37
(2) 胃における催腫瘍性に関する検討試験 .....	41
(3) 繁殖成績低下に関する検討試験 .....	42
(4) 卵巣機能及び発達への影響確認試験 .....	43
Ⅲ. 食品健康影響評価 .....	49
・別紙1: 代謝物/分解物略称 .....	53
・別紙2: 検査値等略称 .....	54
・別紙3: 作物残留試験成績 .....	55
・別紙4: 推定摂取量 .....	61
・参照 .....	62

## <審議の経緯>

### －第1版関係－

- 2006年 3月 24日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：ばれいしょ、だいず等）
- 2006年 4月 3日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0403001号）
- 2006年 4月 4日 関係書類の接受（参照1～62）
- 2006年 4月 6日 第138回食品安全委員会（要請事項説明）（参照63）
- 2006年 8月 28日 第3回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照64）
- 2007年 6月 28日 追加資料受理（参照65～71）
- 2007年 7月 27日 第13回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照72）
- 2007年 9月 5日 第26回農薬専門調査会幹事会（参照73）
- 2007年 9月 20日 第207回食品安全委員会（報告）
- 2007年 9月 20日より10月19日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 10月 23日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 10月 25日 第212回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照74）
- 2008年 4月 30日 残留農薬基準告示（参照75）、初回農薬登録

### －第2版関係－

- 2008年 12月 24日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ぶどう、てんさい等）
- 2009年 1月 20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0120001号）、関係書類の接受（参照76～78）
- 2009年 1月 22日 第270回食品安全委員会（要請事項説明）（参照79）
- 2009年 2月 13日 追加資料受理（参照80～82）
- 2009年 7月 21日 第53回農薬専門調査会幹事会（参照83）
- 2009年 9月 9日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 9月 10日 第301回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

### <食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭 (委員長)	寺田雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉直子 (委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

\* : 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

(2009年7月1日から)

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

\* : 2009年7月9日から

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	柳井徳磨
上路雅子	津田洋幸	山崎浩史
臼井健二	出川雅邦	山手丈至
江馬 眞	長尾哲二	與語靖洋
大澤貫寿	中澤憲一	吉田 緑
太田敏博	納屋聖人	若栗 忍
大谷 浩	成瀬一郎	
小澤正吾	布柴達男	
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三	林 眞	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理\*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子\*\*\*\*

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎\*\*\*

西川秋佳\*\*

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三\*\*\*

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一\*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦\*\*

吉田 緑

若栗 忍

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

## 要 約

スルファモイルトリアゾール骨格を有する殺菌剤である「アミスルブロム」(CAS No. 348635-87-0) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

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

試験結果から、アミスルブロム投与による影響は、主に肝臓、腎臓及び胃に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで肝細胞腫瘍及び前胃腫瘍、マウスで前胃腫瘍が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験の無毒性量の最小値が、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の10 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

## I. 安全性に係る試験の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：アミスルブロム

英名：amisulbrom (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：3-(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルインドール-1-イルスルホニル)-  
N,N-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド

英名：3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-  
N,N-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

#### CAS (No. 348635-87-0)

和名：3-[(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-1-イル)スルホニル]-  
N,N-ジメチル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド

英名：3-[(3-bromo-6-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-1-yl)sulfonyl]-  
N,N-dimethyl-1*H*-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

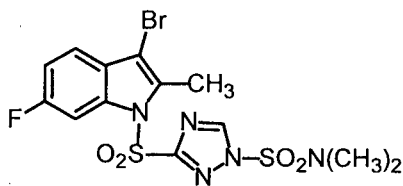
### 4. 分子式

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

### 5. 分子量

466.31

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

アミスルブロムは、1999年に日産化学工業株式会社により開発されたスルファモイルトリアゾール骨格を有する新規殺菌剤である。本剤は、卵菌類に属する疫病菌やべと病菌に低薬量で殺菌活性を示すことが確認された。作用機序は卵菌類のミトコンドリア内電子伝達系複合体 IIIQ<sub>i</sub> サイトの阻害であることから、既存薬剤（フェニルアמיד系、ストロビルリン系殺菌剤等）に耐性を示す系統の菌株にも有効な殺菌剤であることが示唆されている。

今回、日産化学工業株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請（ぶどう、てんさい等）がなされている。



## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II.1~4]は、インドール環の6員環の炭素を均一に<sup>14</sup>Cで標識したもの([ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロム)及びトリアゾール環の5位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの([tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロム)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ミスルブロムに換算した。代謝物/分解物及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) 吸収

##### ① 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）に[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを 10 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）または 1,000 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に、血液中放射能濃度推移は表 2 に示されている。低用量群の血漿中薬物動態は、投与 2~6 時間後に最高濃度(C<sub>max</sub>)に達し、血漿中における消失半減期(T<sub>1/2</sub>)は、18~35 時間であった。高用量群では、6~12 時間後に C<sub>max</sub> に達し、T<sub>1/2</sub> は、8~13 時間であった。血漿中 C<sub>max</sub> は雄よりも雌の方が、[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムより[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムの方が高かった。

血液中では、低用量群で投与 2~6 時間後に C<sub>max</sub> に達し、T<sub>1/2</sub> は、23~121 時間であった。高用量群で 6~24 時間後に C<sub>max</sub> に達し、T<sub>1/2</sub> は 18~121 時間であった。血液中においても、C<sub>max</sub> は雄よりも雌の方が、[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムより[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムの方が高かった。また、[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを投与した場合に、血漿中と比較して T<sub>1/2</sub> が長かったが、C<sub>max</sub> は血漿中とほぼ同様の結果であった。（参照 2）

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与量	10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重			
	[ind- <sup>14</sup> C]アミスル ブロム		[tri- <sup>14</sup> C]アミスル ブロム		[ind- <sup>14</sup> C]アミスル ブロム		[tri- <sup>14</sup> C]アミスル ブロム	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (時間)	2	2	3	6	12	12	6	12
C <sub>max</sub> (mg/L)	4.80	5.96	2.07	3.27	22.0	30.4	12.4	21.8
T <sub>1/2</sub> (時間)	34.5	19.5	25.7	17.5	13.1	12.9*	8.3	8.3

\*：各群の個別データのばらつきにより薬物動態解析のデータ処理で定義した許容範囲に適合していない。

表 2 血液中放射能濃度推移

投与量	10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重			
	[ind- <sup>14</sup> C]アミスル プロム		[tri- <sup>14</sup> C]アミスル プロム		[ind- <sup>14</sup> C]アミスル プロム		[tri- <sup>14</sup> C]アミスル プロム	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (時間)	2	2	4	6	24	24	6	12
C <sub>max</sub> (mg/L)	2.25	2.85	1.38	2.12	14.0	19.7	11.6	17.8
T <sub>1/2</sub> (時間)	53.1*	22.6	121*	32.4*	18.8*	17.5*	121*	63.2*

\*: 各群の個別データのばらつきにより薬物動態解析のデータ処理で定義した許容範囲に適合していない。

## ② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]の結果より、胆汁、尿、肝臓及びカーカス<sup>1</sup>中の残留放射能から算出された低用量群における吸収率は、49.4～49.8% (ケージ洗浄液を含まない)であった。

高用量群における吸収率は4.7～4.9%(ケージ洗浄液を含まない)であった。(参照 2)

## (2) 分布

### ① 単回投与試験

Wistar ラット (一群雌雄各 6 匹) に[ind-<sup>14</sup>C]アミスルプロムを低用量または高用量で単回経口投与し得られた組織、排泄試験[1. (4)①]で得られた尿、糞及び組織 ([tri-<sup>14</sup>C]アミスルプロム投与群は投与 120 時間後に得られた組織のみ) ならびに胆汁排泄試験[1. (4)②]で得られた胆汁を試料として、分布試験が実施された。

低用量及び高用量の単回投与における組織分布は表 3 に示されている。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルプロムの低用量群の T<sub>max</sub> 付近では、体内残留放射能の大部分が消化管 (内容物を含む、109～120 µg/g、85.9～96.7% TAR) に存在した。また、肝臓 (4.52～4.72 µg/g、1.6～1.8% TAR)、腎臓 (1.71～3.40 µg/g、0.1～0.2% TAR) 及び血漿 (1.71～2.47 µg/g、0.7～1.0% TAR) から放射能が検出された。その他の組織中の濃度は、すべて血漿中濃度より低かった。投与 24 時間後、放射能濃度は減衰したが、消化管、肝臓、腎臓及び血漿中の放射能濃度は他の組織と比べると高かった。投与 120 時間後、放射能濃度はさらに減衰したが、肝臓 (0.11～0.22 µg/g、0.06～0.1% TAR) 及び腎臓 (0.07～0.10 µg/g、0.01% TAR) で放射能が認められた。消化管、全血、血球及び血漿からは、低濃度の放射能が検出され、その他の組織はすべて検出限界未満であった。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルプロムの高用量群の T<sub>max</sub> 付近では、体内残留放射能の大

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

部分が消化管 (2,620~6,380  $\mu\text{g/g}$ 、34~50%TAR) に存在した。また、肝臓、腎臓及び血漿から比較的高濃度の放射能が検出された。その他の組織中の濃度は、すべて血漿中濃度より低かった。投与 72 時間後、放射能濃度は減衰したが、肝臓、消化管及び腎臓中の放射能濃度は他の組織と比べると高かった。その他の組織中の濃度は、すべて血漿中濃度より低かった。投与 120 時間後では、特に肝臓及び血球から放射能が認められた。腎臓、全血 (雄) 及び血漿 (雄) からは、低濃度の放射能が検出された。その他の組織はすべて検出限界未満であった。[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムの低用量群で投与 120 時間後では、[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムと同様に、肝臓 (0.28~0.49  $\mu\text{g/g}$ 、0.1~0.2%TAR) 及び腎臓 (0.09~0.1  $\mu\text{g/g}$ 、0.01%TAR) において放射能濃度が高かった。また、全血及び血球中における濃度が[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロム投与の場合より高かった。

[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムの高用量群で投与 120 時間後では、肝臓、全血及び血球における放射能濃度が高かったが腎臓では検出限界未満であった。(参照 2)

表 3 [ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロム投与後の主要組織中の残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与量	性別	$T_{\text{max}}$ 付近 <sup>1)</sup>	最終試料採取時間 <sup>2)</sup>
10 mg/kg 体重	雄	消化管 (109)、肝臓 (4.52)、腎臓 (1.71)、血漿 (1.71)、副腎 (1.54)、下垂体 (1.19)、全血 (0.94)	肝臓 (0.222)、腎臓 (0.068)、血漿 (0.025)、全血 (0.016)、血球 (0.014)、消化管 (0.010)、その他検出せず
	雌	消化管 (120)、肝臓 (4.72)、血漿 (2.47)、腎臓 (3.40)、副腎 (1.14)、全血 (1.27)	肝臓 (0.110)、腎臓 (0.102)、血漿 (0.024)、全血 (0.011)、消化管 (0.009)、肺 (0.007)、血球 (0.004)、その他検出せず
1,000 mg/kg 体重	雄	消化管 (2,620)、肝臓 (33.4)、血漿 (11.7)、腎臓 (10.9)、全血 (7.05)	肝臓 (6.63)、血球 (1.87)、腎臓 (0.705)、血漿 (0.358)、全血 (0.900)、その他検出せず
	雌	消化管 (6,380)、肝臓 (39.5)、血漿 (28.0)、腎臓 (26.9)、全血 (14.2)	肝臓 (2.07)、腎臓 (1.24)、その他検出せず

注) 消化管は内容物を含む。

1) 低用量群は 2 時間後、高用量群は 12 時間後。

2) 120 時間後。

## ② 反復投与試験

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に非標識体を低用量で 13 日間反復強制経口投与し、14 日目に[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムを低用量で経口投与し、分布試験が実施された (単回投与試験において投与 120 時間後の血液中放射能濃度は[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムよりも[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムの方が高かった。トリアゾール環のみを有する代謝物の血液への残留性を明らかにすることも考慮し、本試験では[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムが使用された)。試験期間中、

定期的に尿、糞及びケージ洗浄液が採取された。最終投与 120 時間後に採血後、供試動物を解剖し、臓器・組織中の放射能濃度が測定された。

投与 120 時間後における主要な臓器・組織中における放射能の分布は表 4 に示されている。放射能濃度は、血球、肝臓、全血及び腎臓で高かった。次いで、副腎、カーカス、脂肪、消化管、心臓、腎臓、肺、卵巣、皮膚、脾臓、子宮及び血漿から低濃度の放射能が検出された。各組織中の濃度及び分布率は、単回投与と類似しており、投与 120 時間後における組織残留は、0.4% TAR 未満と少なかった。(参照 3)

表 4 投与 120 時間後の主要組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	性別	最終投与後 120 時間
[ind- <sup>14</sup> C]アミ スルブロム	雄	血球(0.449)、肝(0.388)、全血(0.207)、腎(0.078)、脾(0.044)、肺(0.038)、血漿(0.032)、消化管(0.015)、カーカス(0.012)、皮膚(0.011)、心臓(0.008)、その他検出せず
	雌	血球(0.315)、肝(0.246)、全血(0.148)、腎(0.109)、血漿(0.053)、肺(0.031)、脾(0.030)、カーカス(0.023)、消化管(0.022)、脂肪(0.014)、心臓(0.012)、卵巣(0.010)、子宮(0.010)、その他検出せず

### (3) 代謝物同定・定量

#### ① 単回投与試験

分布試験 [1. (3) ①] で得られた尿、胆汁、糞、肝臓及び血漿について代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、胆汁、糞、肝臓及び血漿中における代謝物は表 5 に示されている。

尿中からは H 及び J が同定されたが、いずれも 0.8% TAR 以下であった。H 及び J について酵素 (β-グルクロニターゼ) 処理を行ったが、実質的な変化はなかった。これにより、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体は存在しないことが示唆された。

胆汁からは主に X (D の N-グルクロン酸抱合体) 及び V (B の抱合体) が検出された。酵素処理の結果、C が増加したことから、W (C の抱合体) の存在が示唆された。

糞抽出液中の代謝物プロファイルは、いずれの投与群でも質的には類似しており、性別及び標識位置の違いによる差は実質的には認められなかった。糞中の主要成分はアミスルブロムであり、低用量及び高用量群でそれぞれ 40.5~52.4 及び 83.2~89.3% TAR を占めていた。その他 B、C、D、E、F、H 及び M が検出されたが、すべて 3% TAR 以下であった。

肝臓抽出液中の代謝物プロファイルはいずれの投与群でも質的には類似しており、性差は実質的には認められなかった。肝臓中の主要成分は D 及び E であり、それぞれ肝臓中放射能の 10.4~19.6% を占めた。その他 F (2.6

～2.7%) が微量検出された。

血漿中の代謝物プロファイルは、いずれの用量群でも質的には類似しており、性差は実質的には認められなかった。血漿中の主要成分は D 及び E であった。D は低用量及び高用量群でそれぞれ血漿中放射能の 20.5～21.8 及び 13.8～18.2%、E は 21.9～23.1 及び 42.5～55.7% を占めた。その他、F (1.6～2.2%) 及び H (1.1～4.0%) が微量検出された。

以上より、ラットにおけるアミスルブロムの代謝反応は、主にトリアゾール環側鎖の脱離 (D)、インドール環 2 位のメチル基の水酸化 (B)、これらの両反応 (E)、インドール環の酸 (I) /水酸化 (C) 及びグルクロン酸抱合化 (V、W 及び X) と考えられた。また、インドール環の開裂 (H、M 及び T)、トリアゾール環の転位 (J) 等の反応も推定された。(参照 2)

表 5 尿、胆汁、糞、肝臓及び血漿中における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	部位	アミスル ブロム	代謝物	
[ind- <sup>14</sup> C] アミスル ブロム	10 mg/kg 体重	雄	尿	—	H(0.6)、J(0.6)	
			胆汁	—	Y(2.5)、成分 29(1.4)、V(5.3)、B(0.3)、C(0.5)、D(0.3)、X(3.4)、E(0.4)、I(<0.1)	
			糞	52.4	B(1.8)、C(1.4)、D(1.9)、E(1.6)、F(1.4)、M(0.4)	
			肝臓	—	D(13.6)、E(11.6)、F(2.6)、その他(41.8)	
			血漿	—	D(21.8)、E(21.9)、F(2.2)、H(4.0)、その他(12.4)	
		尿	—	H(0.5)、J(0.8)		
	雌	胆汁	—	Y(3.7)、成分 29(1.3)、V(5.3)、B(<0.1)、C(0.2)、D(<0.1)、X(3.4)、E(0.4)、I(<0.1)		
		糞	44.7	B(3.0)、C(1.5)、D(2.8)、E(2.1)、F(1.3)、M(0.1)		
		肝臓	—	D(19.6)、E(14.7)、F(2.7)、その他(42.2)		
		血漿	—	D(20.5)、E(23.1)、F(1.6)、H(1.1)、その他(10.1)		
		1,000 mg/kg 体重	雄	糞	88.0	B(<0.5)、C(<0.5)、D(<0.5)、E(<0.5)
				肝臓	—	D(10.4)、E(≤19.3)、F(≤12.3)、その他(23.5)
血漿	—			D(18.2)、E(42.5)、F(<0.1)、H(<0.1)、その他(2.9)		
雌	糞	89.3	B(1.3)、C(<0.9)、D(<0.9)、E(<0.9)			
	肝臓	—	D(15.5)、E(≤36.3)、F(≤11.8)、その他(≤18.0)			
	血漿	—	D(13.8)、E(55.7)、F(<0.1)、H(<0.1)、その他(<0.1)			
[tri- <sup>14</sup> C] アミスル ブロム	10 mg/kg 体重	雄	尿	—	H(≤0.4)、J(0.1)	
			糞	40.5	B(1.0)、C(1.3)、D(2.3)、E(1.2)、F(1.2)、H(<0.3)	
		雌	尿	—	H(0.1)、J(0.1)	
	糞		42.5	B(2.1)、C(1.1)、D(2.1)、E(1.7)、F(0.9)、H(<0.3)		
	1,000 mg/kg 体重	雄	糞	86.0	B(0.5)、C(<0.5)、D(<0.5)、E(<0.5)	
		雌	糞	83.2	B(0.4)、C(<0.4)、D(<0.4)、E(<0.4)	

— : 検出されず

## ② 反復投与試験

分布試験[1. (3)②]で得られた尿及び糞について代謝物同定・定量試験が実施された。

14日間反復投与後の尿及び糞中における代謝物は表6に示されている。アミスルブロムが主要な成分であり、その他の代謝物として、B、C、D、E、F、H及びJが同定された。また、Tが暫定的に同定された。尿試料を酵素処理したが、HPLCプロファイルには実質的に変化がなく、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体は尿中に存在しないことが示唆された。これらの定量値は単回投与での結果と類似しており、連続投与しても代謝速度及びパターンに大きな変化はないことが示唆された。(参照3)

表6 14日間反復投与後の尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	部位	アミスルブロム	代謝物
[ind- <sup>14</sup> C] アミスル ブロム	10 mg/kg 体重	尿	—	F(0.2)、H(1.1)、J(0.4-0.5)、T(0.1)
		糞	38.4~42.3	B(1.0-1.5)、C(1.5-2.3)、D(1.5-1.9)、 E(1.4-1.8)、F(3.2)

注) 数値の幅は雌雄の値を示す。

## (4) 排泄

### ① 尿及び糞中排泄 (単回投与)

Wistarラット(一群雌雄各4匹)に[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを低用量または高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。投与後120時間の尿、糞及びケージ洗浄液を採取し、放射能濃度が測定された。

投与後120時間の尿及び糞中排泄率は表7に示されている。

両標識体を低用量で投与した時の尿及び糞中への排泄率は、それぞれ10.1~15.0及び79.7~97.8%であった。総回収率は93%TAR以上であった。両標識体の高用量投与時の、投与後120時間の尿及び糞中への排泄率は、それぞれ0.9~2.8及び88.9~99.8%TARであった。全体の回収率は90%TAR以上であった。性別及び標識位置の違いによる大きな差は認められなかった。(参照2)

表7 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞
[ind- <sup>14</sup> C]アミスルブロム	10.1	97.8	13.1	85.3	2.8	99.8	1.4	96.8
[tri- <sup>14</sup> C]アミスルブロム	14.0	79.7	15.0	81.8	0.9	91.2	1.4	88.9

※) ケージ洗浄液を含む。

## ② 胆汁中排泄(単回投与)

胆管カニュレーション処置を施した Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを低用量または高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の排泄率及び残存放射能は表 8 に示されている。(参照 2)

表 8 投与後 48 時間の排泄率及び残存放射能 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	胆汁	尿及び ケージ洗浄液	糞	消化管 (内容物を含む)	肝臓	カーカス	計
[ind- <sup>14</sup> C] アミスル ブロム	10	雄	40.8	9.3	44.0	0.2	0.2	0.3	94.8
		雌	39.5	9.9	44.0	2.7	0.09	0.6	96.8
	1,000	雄	2.9	1.2	84.6	2.8	0.03	0.8	62.3
		雌	1.2	3.3	86.1	4.8	0.02	0.7	96.1

## ③ 尿及び糞中排泄(反復投与)

分布試験 [1. (3)②] で得られた尿及び糞について排泄試験が実施された。

14 日間反復投与後 120 時間の尿、糞及び投与 120 時間後のカーカス中放射能は表 9 に示されている。投与後 120 時間に雄及び雌の尿中に排泄された放射能は 11~13%TA (ケージ洗浄液含まず)、糞中に排泄された放射能は 82.5~84.0%TAR であり、投与 120 時間後のカーカス中放射能は 0.2%TAR 未満であった。全体の回収率は 94%TAR であった。72 時間以内に 90%TAR 以上が排泄された。性差は認められなかった。

表 9 14 日間反復投与後の尿、糞及びカーカス中放射能 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	尿*	糞	カーカス
[ind- <sup>14</sup> C] アミスルブロム	10	雄	11.9	82.5	0.09
		雌	14.3	84.0	0.16

※：ケージ洗浄液を含む。

## (5) 腸肝循環

胆管カニュレーション処置を施した Wistar ラット (雄、匹数不明) に [ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを経口投与し(達成投与量 11.3~11.5 mg/kg 体重、投与放射エネルギー 0.94 MBq/匹)、投与後 6 時間に排泄された胆汁が採取された。この採取した胆汁を投与液とし、約 1 g (32-37 kBq) の胆汁が胆管カニュレーション処置したラットの十二指腸内に注入された。その後 24 時間に排泄された、胆汁、尿及び糞を採取し、投与 24 時間後にと殺、消化管及び肝臓が採取された。

投与後 6 時間に排泄された胆汁は 16~19%TAR であった。

投与後 24 時間の胆汁、尿、糞中排泄率及び投与 24 時間後の消化管、肝臓、カーカス中残存率は表 10 に示されている。

表 10 胆汁、尿、糞中排泄率及び消化管、肝臓、カーカス中残存率 (%TAR)

標識体	試料	時間	平均値	±	標準偏差
[ind- <sup>14</sup> C]アミ スルブロム	胆汁	0-24	34.1	±	6.6
	尿	0-24	9.5	±	1.6
	糞	0-24	14.2	±	4.7
	消化管	24	39.0	±	10.1
	肝臓	24	0.9	±	0.1
	カーカス	24	3.6	±	1.0

投与後 24 時間の胆汁に 34%TAR が排泄され、尿及び糞中にはそれぞれ 9.5%TAR 及び 14%TAR が排泄された。肝臓、消化管及びカーカス中の残存率はそれぞれ 0.9%TAR、39.0%TAR 及び 3.6%TAR であり、全体で 101%TAR が回収された。胆汁中排泄、尿中排泄、肝臓中残存及びカーカス中残存の合計より、消化管からの胆汁の再吸収率は 48%と計算された。

胆汁、尿及び糞中代謝物は表 11 に示されている。

<sup>14</sup>C-胆汁投与後の胆汁中に確認された代謝物は、I、V、X 及び Y であった。また、酵素処理によりアグリコンとして B、C、D、E、F 及び I が検出された。これらの代謝物の組成は、[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロム投与後の胆汁とほぼ同様であった。糞では B、C、D、E 及び F が、尿では F 及び H が検出された。

表 11 胆汁、尿及び糞中代謝物 (%TAR)

代謝物	[ind- <sup>14</sup> C]アミスルブロム 投与後胆汁		再吸収後胆汁		糞	尿
	無処理	酵素処理	無処理	酵素処理		
B	<0.1	1.3	<0.1	0.7	0.3	<0.1
C	0.1	0.8	<0.1	2.4	0.3	<0.1
D	<0.1	0.6	<0.1	1.7	0.4	<0.1
E	0.2	0.6	<0.1	1.5	0.7	<0.1
F	<0.1	0.2	<0.1	0.8	0.5	0.1
H	—	—	—	—	<0.1	0.1
I	0.6	0.7	0.7	1.0	—	—
V	1.8#	<0.1#	2.8#	<0.1#	—	—
X	0.9#	0.9#	4.7#	3.7#	—	—
Y	1.0	0.5	1.5	0.7	—	—

—：検出されず。

#：HPLC 及び TLC による定量値を基に申請者が算出。



ラットに投与されたアミスルブロムは吸収後代謝を受け、主に胆汁中に B、C、D 及び E の抱合体として排泄されるが、その約半分が消化管より再吸収された後、再び主に胆汁中に排泄された。再吸収後の胆汁中代謝物は概ねアミスルブロム投与後の胆汁中代謝物と類似していたが、B の抱合体が減少して、C、E 及び F の抱合体比率が増加しており、再吸収によりさらに代謝を受けるものと考えられた。(参照 4)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) ぶどう

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを含む 20%フロアブル製剤を水で 2,000 倍に希釈し、ぶどう (品種: Thompson) 試験樹に散布し、植物体内運命試験が実施された。1 回の散布量は 100 g ai/ha で、10 日間隔で計 3 回散布された (実測値は 91.4~96.6 g ai/ha)。最終散布直後及び最終散布 7 日後に果実が、14 日後 (収穫期) に果実及び葉部が採取された。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムのぶどう果実中における総残留放射能 (TRR) は、散布直後にそれぞれ 0.460 及び 0.971 mg/kg、14 日後 (収穫期) に 0.289 及び 0.537 mg/kg であった。放射能の大部分 (89.1~96.9%TRR) は洗浄液中に回収され、洗浄後の果実中の残留放射能はほとんどが抽出された。抽出されなかった放射能は収穫期のぶどう果実の場合で 1.5~2.7%TRR (0.008 mg/kg) であった。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した収穫期の果実の主要成分はアミスルブロム (83.4~84.3%TRR) であった。収穫期の果実中に、B、C、D、E、G、H、J、M 及び R が少量検出された (0.0005~0.006 mg/kg ; <0.05~1.2%TRR)。

葉部では、最終散布 14 日後に 6.08~9.19 mg/kg の残留放射能が検出された。[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した葉部の主要成分はアミスルブロムであり、それぞれ 58.3 及び 52.1%TRR を占めた。果実と同様の代謝物が <0.05~3.0%TRR の範囲で検出された。

散布時に被覆したぶどう果実では、[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロム散布区で 0.0001 mg/kg の残留放射能が抽出残渣から検出され、処理部位から果実への移行性が若干認められた。[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロム散布区の被覆果実からは放射能は検出されなかった。

ぶどうにおける主な代謝反応は、トリアゾール環側鎖の脱離、インドール環 2 位メチル基の水酸化、スルホニル架橋の開裂と考えられた。(参照 5)

### (2) ばれいしょ

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを含む 20%フロア

ブル製剤を、野外のポット栽培のばれいしょ（品種：Maris piper）の茎葉部に7日間隔で5回散布し、植物体内運命試験が実施された。1回の散布量は100 g ai/haとした（実測値は98.9～103 g ai/ha）。最終散布直後、最終散布7及び14日後（収穫期）に茎葉及び塊茎が採取された。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した茎葉部の残留放射能濃度は、最終散布直後の6.03 mg/kgから14日後の3.11 mg/kgへ減少した。収穫期の茎葉部の残留放射能は、洗浄液に72.3%TRR、抽出液に9.9%TRR、残渣に17.8%TRRが検出された。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した収穫期の茎葉の残留放射能（3.11 mg/kg）のうち74.9%TRR（2.33 mg/kg）をアミスルブロムが占め、代謝物としてB、C、D、E、F、G、H、J、M及び多数の未同定代謝物が0.1～1.4%TRR検出された。

[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した茎葉部の残留放射能濃度は最終散布直後で8.48 mg/kg、最終散布14日後で6.04 mg/kgであった。収穫期の残留放射能は、洗浄液に77.0%TRR、抽出液に14.7%TRR、残渣に8.3%TRRが検出された。

[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロム散布区の収穫期の茎葉の残留放射能（6.04 mg/kg）のうち77.8%TRR（4.70 mg/kg）をアミスルブロムが占め、代謝物としてB、C、D、G、H、Iが0.1～1.5%TRR検出されたほか、未同定代謝物群が最大3.4%TRR検出された。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した収穫期の茎葉及び[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロム散布区の収穫期の茎葉抽出液の水溶性画分には、それぞれ2.3及び6.4%TRRの放射能が含まれ、未同定の4～6成分が分離された。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロム及び[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布したばれいしょの塊茎中の残留放射能は、それぞれ0.005～0.008 mg/kg及び0.013～0.022 mg/kgであった。[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布したばれいしょの塊茎中の残留放射能は極めて低かったのでこれ以上の分析は実施されなかった。

[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロム散布区の収穫期塊茎より82.2%TRRが抽出され、そのうち60.1%TRRが水溶性画分に存在した。この画分には極性の高い4つの成分が分離され、このことから、茎葉に散布されたアミスルブロムのトリアゾール環部分が分解代謝されて植物成分中に取り込まれたことが示唆された。非抽出成分（24.9%TRR、0.005 mg/kg）ではデンブン画分に3.1%TRRの放射能が検出された。（参照6）

### (3) トマト

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを含む20%フロアブル製剤を水で希釈して、プラスチックトンネル内のポット栽培トマト（品

種：Moneymaker) に散布し、植物体内運命試験が実施された。1回の散布量は 120 g ai/ha (散布濃度 120 ppm) で、7日間隔で3回散布した。最終散布直後及び最終散布3日後に果実が、7日後(収穫期)に果実及び葉が採取された。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロム及び[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した果実の残留放射能濃度は、アミスルブロム換算で最終散布当日にはそれぞれ 0.300 及び 0.302 mg/kg であったが、7日後に 0.241 及び 0.182 mg/kg に減少した。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロム及び[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した収穫期の果実の残留放射能は 91.5~92.0%TRR が表面洗浄液中に、6.0~6.6%TRR が洗浄後の抽出液中に、1.4~2.5%TRR が残渣中に分布した。収穫期の果実中の残留放射能の化学形態は、アミスルブロムが 91.3~91.9%TRR を占めた。代謝物は B、C、D、F、G、H、I、L 及び M、その他未同定の 10 種類以上の代謝物が検出されたが、いずれも <0.05~1.1%TRR (<0.0005~0.003 mg/kg) であった。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロム及び[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した茎葉の残留放射能濃度は、アミスルブロム換算で最終散布当日にそれぞれ 5.58 及び 5.91 mg/kg であった。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロム及び[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した茎葉の残留放射能は 85.3~88.1%TRR が表面洗浄液中に、8.1~8.9%TRR が洗浄後の抽出液中に、3.8~5.8%TRR が残渣中に分布した。収穫期の茎葉中の残留放射能の化学形態は、アミスルブロムが 86.3~90.1%TRR を占めた。代謝物は B、C、D、F、G、H、I、L 及び M、その他未同定の 10 種類以上の代謝物が検出されたが、いずれも <0.05~1.1%TRR (≤0.0005~0.066 mg/kg) であった。

アミスルブロムの植物における主な代謝反応は、①トリアゾール環のスルホニルアミノ基の脱離、②脱臭素、③酸化/水酸化、④インドール環及びトリアゾール環のスルホニル架橋の開裂、⑤インドール環の開裂であり、多数の代謝物が生成した。(参照 7)

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

森林土壌(砂壤土、米国ノースダコタ州)を用いて好氣的土壌中運命試験が実施された。試験土壌をガラス容器に取り、土壌の水分を圃場容水量(0.33 バール)の 75%に調整された。この土壌の表面に[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを 0.5 mg/kg(乾土換算)の用量で均一に添加し、25±2°Cの暗所で 365 日間インキュベートされた。

アミスルブロムの試験土壌における放射能濃度は 365 日後に 1.8%TRR に減少した。[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロム及び[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロム処理土壌中

で分解物 D が、31 日後に最大 30.8~33.3%TAR に達し、365 日後に 10.9~14.2%TAR に減衰した。E は、273 日後に最大 4.9~5.7%TAR に達した後、365 日後にやや減衰して 4.7~5.0%TAR となった。K は 365 日後に 7.7~8.2%TAR に達した。その他、B、F、G、H 及び I の生成量は 5%TAR 以下であった。極性分解物及び 4 個の未同定分解物を検出したが、その生成量は 1.2%TAR 以下であった。

365 日間の累積  $^{14}\text{CO}_2$  発生量は、[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロム及び[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムで異なり、それぞれ 3.4 及び 0.6%TAR であった。

土壌から抽出された放射能は時間の経過とともに減少し、結合性残留放射能が増加して 365 日後には[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムで 69.4%TAR、[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムで 54.8%TAR となった。

アミスルブロムの推定半減期及び 90%減衰期はそれぞれ 17 及び 56 日であり、D ではそれぞれ 34 及び 114 日であった。

アミスルブロムの主要分解経路は、トリアゾール環上のスルホニルアミノ側鎖の開裂による D の生成であった。それに加え、脱臭素、酸化、メチル化及びインドール環の開裂等の反応の組み合わせの結果、その他の低濃度分解物が生成した。(参照 8)

## (2) 土壌表面光分解試験

[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムまたは[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムを用い、砂壤土(米国ノースダコタ州)における土壌表面光分解試験が実施された。土壌 5 g (乾土換算)をガラス製シャーレに入れ、土壌水分を調節し(最大容水量の 24.9%に相当)、[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムまたは[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムのアセトニトリル溶液の 500 g ai/ha 相当量を均一に処理した。照射区用試料には、キセノンランプ(光強度: 425 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 290~800 nm)の光を 25 ± 2°C で 15 日間照射した。

[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロム又は[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムを添加した土壌中のアミスルブロムは、処理直後にはそれぞれ 93.9%TAR (0.505 mg/kg) 及び 93.8%TAR (0.505 mg/kg) が回収され、分解物 D は処理 15 日後に照射区で最大 21.4~30.7%TAR、暗所区で 33.0~35.9%TAR に達した。その他、照射区から B、E、G、I、Q 及び数種類の未知分解物、暗所区から B、E、G、I、K 及び 2 種類の未知分解物が検出されたが、生成量はいずれも 10%TAR 未満であった。照射によって G 及び I の生成率が若干高くなった。

アミスルブロムの推定半減期は、照射区で 12.5 日、暗所区で 10.9 日であり、光照射による消失速度への影響は小さかった。

分解物 D の生成は光分解に起因しないことが示唆された。光分解経路は脱臭素、酸化/水酸化、インドール環の開裂及び両環の開裂であった。これらの代謝物の更なる分解の結果、フルボ酸、腐植酸及びヒューミン画分への結合、

そして少量（15 日間の累積で 1.2～2.0% TAR）の  $^{14}\text{CO}_2$  が発生した。（参照 9）

### （3）土壤吸着試験（アミスルブロム）

アミスルブロムの土壤吸着試験が 5 種類の土壤 [砂壤土（米国）、壤土（日本）、壤質砂土（英国）、埴壤土（英国）及び埴土（スペイン）] を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{\text{ads}}$  は 147～378、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{\text{oc}}$  は 8,160～44,200 であった。アミスルブロムは 5 種類すべての土壤において非移動性と判断された。（参照 10）

### （4）土壤吸着試験（土壤中分解物 D）

土壤中分解物 D の土壤吸着試験が 4 種類の土壤 [埴壤土（英国）、砂壤土（米国）、壤土（日本）及び壤質砂土（英国）] を用いて実施された。

Freundlich の吸着温等式による吸着係数  $K_{\text{ads}}$  は 25.5～108、有機炭素含有率による補正吸着係数  $K_{\text{oc}}$  は 821～11,400 であった。移動性区分は低移動性～非移動性であった。（参照 11）

## 4. 水中運命試験

### （1）加水分解試験

[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムまたは[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムを 50  $\mu\text{g/L}$  の濃度で pH 4（0.01 M 酢酸緩衝液）、7（0.01 M ホウ酸緩衝液）及び 9（0.01 M ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に添加し、25 $^{\circ}\text{C}$  暗所条件下で、30 日間（pH 9 においては 20 日間）インキュベートする加水分解試験が実施された。

30 日後の pH 4 及び 7 の緩衝液、20 日後の pH 9 の緩衝液におけるアミスルブロムの残存率は、[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムにおいてはそれぞれ 75.3、69.9 及び 5.9% TAR であり、[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムにおいてはそれぞれ 72.6、75.0 及び 6.9% TAR であった。アミスルブロムの推定半減期は pH 4、7 及び 9 の緩衝液において、それぞれ 78.5、76.5 及び 5.0 日であった。pH 4 及び 7 における主要分解物は D であった。pH 9 において 10% 以上検出された分解物は D、L 及び Q であった。以上の結果、pH 4 及び 7 ではトリアゾール環側鎖の開裂による D の生成が主要であり、pH 7 及び 9 では D の生成に加え、インドール環とトリアゾール環の間のスルホニル結合の開裂（L 及び Q の生成）が生じた。pH 9 では L 及び Q の生成速度は D の生成速度よりも高くなり、アミスルブロムの推定半減期が pH 4 及び 7 に比べると著しく短くなった。（参照 12）

## (2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを 50 µg/L の濃度で pH 4 (0.01 M 酢酸緩衝液) の滅菌緩衝液に添加した後、25±2°C でキセノンランプ (光強度: 425 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 290~800 nm) を 48 時間照射する水中光分解試験が実施された。

滅菌緩衝液中において、アミスルブロムは光照射時間の経過とともに速やかに減少し、照射 48 時間後には検出されなかった。10%TAR 以上の主要分解物として、M、O、P、U 及び Q が検出された。M は照射 48 時間後に 52.2%TAR に増加した。O は照射 48 時間後に 19.6%TAR に増加した。P は照射 6 時間後に 21.3%TAR に増加し、48 時間後には 2.8%TAR に減少した。U は照射 6 時間後に 26.8%TAR に増加し、48 時間後には 3.7%TAR に減少した。Q は照射 48 時間後に 67.1%TAR に増加した。少量の分解物として I、J、L、S、T 及び少なくとも 6 個の未知分解物が検出された。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の 48 時間の累積発生量は [ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムの場合 4.5%TAR、[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムの場合 0.4%TAR であった。一方、暗所ではアミスルブロムは安定であり、分解物は検出されなかった。

以上より、アミスルブロムの光分解により、脱臭素と酸化/水酸化による I の生成、転位による J の生成、2 種類の環の間の開裂による置換インドール及び置換トリアゾール系化合物の生成が認められた。L は酸化/水酸化及び二量化により P を生成した他、インドール環が開裂して M 及び O を生成した。また、トリアゾール環上の側鎖は転位や脱離を受け、U 及び Q を経由して S と T が生成し、これらはさらに分解されて極性物質及び <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> を生成した。

アミスルブロム、P 及び U の推定半減期はそれぞれ 6.1、14.1 及び 14.6 時間であり、90%減衰期はそれぞれ 20.4、46.8 及び 48.5 時間であった。また、自然太陽光 (東京、春) 換算値による半減期はそれぞれ 26.2、60.6 及び 62.8 時間と推定された。(参照 13)

## (3) 水中光分解試験（滅菌自然水）

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを 50 µg/L の濃度で滅菌自然水 (河川水、茨城) に添加した後、25±2°C でキセノンランプ (光強度: 425 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 290~800 nm) を 48 時間照射する、水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水中において、アミスルブロムは光照射時間の経過とともに速やかに減少し、照射 48 時間後には検出されなかった。10%TAR 以上の主要分解物として M、Q、S 及び T が検出された。M は照射 24 時間後に 51.7%TAR に増加し、次いで 48 時間後には 44.0%TAR に減少した。Q は照射 9 時間後に 22.8%TAR に増加し、48 時間後には 13.3%TAR に減少した。S は照射 48 時間後に 50.6%TAR に増加した。T は照射 24 時間後に 15.2%TAR に増加し、

48 時間後には 12.8% TAR に減少した。その他の分解物として、D、I、J、L、N、R 及び少なくとも 3 個の未知分解物が検出された。 $^{14}\text{CO}_2$  の 48 時間の累積発生量は[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムの場合 2.9% TAR、[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムの場合 0.1% TAR であった。暗所下ではアミスルブロムが分解し、分解物として D、I、L、Q 及び S (いずれも 6% TAR 未満) が検出された。

アミスルブロムへの光照射により、主に 2 種類の環の間の開裂による L 及び Q が生成した。また、インドール環の脱臭素と酸化/水酸化により I が、トリアゾール環の分子内転位により J が、スルファモイル基が脱離して D が生成した。L は I-5 (推定される分解物) を経由して M へ変換された。M は加水分解反応により N へ変換された。Q はスルホニル基あるいはスルファモイル基の脱離により、R、S 及び T へ変換された。最終的にはいずれの分解物も極性化合物及び二酸化炭素へ変換された。

アミスルブロム、M、Q 及び T の推定半減期は、それぞれ 4.7、103、52.3 及び 97.8 時間であり、自然太陽光 (東京、春) の換算値による半減期は、それぞれ 20.2、442、225 及び 420 時間であった。(参照 14)

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・埴土 (茨城)、沖積土・埴壤土 (高知) 及び沖積土・砂壤土 (埼玉) を用いて、アミスルブロム及び分解物 D を分析対象とした土壌残留試験 (容器内及び圃場試験) が実施された。

推定半減期は表 12 に示されている。(参照 15)

表 12 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期 (日)	
			アミスルブロム	アミスルブロム +分解物 D
容器内試験	0.27 mg/kg	火山灰土・埴土	32.6	146
		沖積土・埴壤土	78.0	210
	1.4 mg/kg	沖積土・砂壤土	7.3	23.4
圃場試験	531 g ai/ha	火山灰土・埴土	28.2	43.8
		沖積土・埴壤土	24.5	32.6

\*: 容器内試験で原体、圃場試験で 17.7%フロアブル剤を使用

## 6. 作物残留試験

野菜及び果実等を用いて、アミスルブロム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。アミスルブロムの最高値は、最終散布 7 日後に収穫したほうれんそうの 22.5 mg/kg であった。(参照 16、78)

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、アミスルブロムを暴露評価対象化合物として農産物から摂取される推定摂取量が表 13 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からアミスルブロムが最大の残留を示す使用条件で、すべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定のもとに行った。

表 13 食品中より摂取されるアミスルブロムの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3kg)	小児（1～6歳） (体重：15.8kg)	妊婦 (体重：55.6kg)	高齢者(65歳以上) (体重：54.2kg)
摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	803	416	667	1,290

## 7. 一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 14 に示されている。（参照 17）

表 14 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経系	一般状態 (Irwin 法)	ラット	雄 5	0, 200, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影 響なし
呼吸・ 循環器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	イヌ	雄 3*	0, 200, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし

\*：最初に 0 及び 200 mg/kg 体重投与群の検査を実施した後、1 週間以上の休薬期間を設けて、同じ動物を 600 及び 2,000 mg/kg 体重投与群として使用した。

## 8. 急性毒性試験

アミスルブロムのラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 15 に示されている。（参照 18～20）



表 15 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	死亡例及び症状なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	死亡例及び症状なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌雄：過呼吸、鼻/顎周囲の汚れ (褐色)
		>2.85	>2.85	

分解物 D 及び代謝物 G のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。各試験の結果は表 16 に示されている。（参照 21、22）

表 16 急性毒性試験概要（代謝物）

投与経路	化合物	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	D	Wistar ラット 雌各 3 匹	—	50～300	50 mg/kg 体重で全動物生存、300 mg/kg 体重で全動物死亡、死亡例のみ軟便、腹側部陥凹、運動失調、呼吸困難
経口	G	Wistar ラット 雌各 6 匹	—	>2,000	1 匹に嗜眠及び円背位

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW 雄ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。（参照 23、24）

Hartley 雌モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。その結果、皮膚感作性は陰性であった。（参照 25）

## 10. 亜急性毒性試験

### （1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、2,000、6,300 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	6,300 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	171	525	1,720
	雌	187	587	1,880

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

眼科学的検査において、20,000 ppm 投与群の雄でゴースト血管の発生数が増加したが、ゴースト血管は血管新生の名残であり、毒性学的意義はないと判断された。

血液学的検査において雄で認められた Hb 及び MCHC の低下及び雌で認められた WBC 及び Lym の増加、血液生化学的検査において雄で認められたナトリウム、塩素、カルシウム の減少、A/G 比の増加、雌で認められた塩素の増加については、その変化が軽微であり、用量あるいは雌雄間で一貫性が認められなかったことから、検体投与による影響ではないと判断された。リンについては、20,000 ppm 投与群の雌雄の他、2,000 及び 6,300 ppm 投与群の雌においても増加したが、用量相関性がないことから検体投与による影響ではないと判断された。

臓器重量測定において、6,300 及び 20,000 ppm 投与群の雌で、肝比重量<sup>2</sup>が増加した。しかし、血液生化学的及び病理組織学的検査等においては肝毒性を示唆する変化が認められないため、これらの変化は検体投与による毒性影響ではないと考えられた。

本試験において、6,300 ppm 以上投与群の雄及び 20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雄で 2,000 ppm (171 mg/kg 体重/日)、雌で 6,300 ppm (587 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 26)

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ ALP、AST、GGT、Ure、リン増加、TP 低下</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大、下顎リンパ節洞赤血球増加/赤血球貪食、腸間膜リンパ節洞血球増加/赤血球貪食</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少、食餌効率低下</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ TG 低下、リン増加、Ure 増加</li> </ul>
6,300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少、食餌効率低下</li> </ul>	6,300 ppm 以下毒性所見なし
2,000 ppm	毒性所見なし	

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

## (2) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、100、300 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 19 に示されている。

血液生化学的検査において、投与 6 週に全投与群の雌雄で T.Bil が有意に増加した。しかし、対照群を含む全動物が背景データを超える異常な高値を示しており、RBC 及び尿中ビリルビンには影響がなかったこと、投与 13 週に同様の変化が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。その他の血液生化学的及び血液学的検査において有意な変化が認められたが、いずれの変化も軽微であり、用量あるいは雌雄間で一貫性が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

尿検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で尿量の有意な減少が投与 6 及び 13 週に認められたが、投与開始前の傾向を反映しており、検体投与の影響ではないと判断された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 28)

表 19 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"><li>・ 体重増加抑制</li><li>・ 摂餌量減少(投与4週まで)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 体重増加抑制</li><li>・ 摂餌量減少(投与4週まで)</li><li>・ ALP 増加</li></ul>
300 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (3) 21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 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与 (1 日 1 回 6 時間、閉塞貼付) による 21 日間亜急性経皮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 20 に示されている。

血液学的及び血液生化学的検査において、いくつかの項目で統計学的に有意な変化が認められたが、いずれの変化も軽微であり、投与量あるいは雌雄間で一貫性が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと判断された。

病理組織学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与部位で表皮過形成の程度の増強が認められたが、検体投与方法に起因した物理的刺激による変化と考えられ、毒性学的意義はないと判断された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において体重増加抑制及び食餌効率低下が認められ、雌では検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 29)

表 20 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制 ・ 食餌効率低下	・ 毒性所見なし
300 mg/kg 体重/日以下	・ 毒性所見なし	

## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、10、100、300 及び 1,000 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 21 に示されている。

一般状態観察において、液状便が 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で投与期間を通じて認められ、300 mg/kg 体重/日投与群においても断続的に認められた。しかし、本所見に関連した消化器の病理組織学的変化 (炎症等) が認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

体重増加量においては、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 1000 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与 0~4 週、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で 0~13 週において有意な低値が認められた。

血液学的、血液生化学的 (TP 及び Alb 以外) 及び尿検査において、いくつかの項目に有意な変化がみられたが、それらの変化は軽微であり、投与前と同様の傾向を示すか、投与量、雌雄あるいは検査時期で一貫性が認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

臓器重量測定において、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で、副腎比重量が有意に増加した。この変化は、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群では病理組織学的検査で認められた皮質細胞肥大と関連していたが、100 mg/kg 体重/日投与群では関連する病理組織学的変化は認められないため、同群における副腎比重量増加には毒性学的意義はないと判断された。

剖検において、食道の退色が 300 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で認められたが、関連する病理組織学的変化は認められなかった。雌雄の投与群で、胸腺の小型化が認められ、病理組織学的検査で認められた退縮/萎縮の程度と関連していた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられ

た。(参照 30)

表 21 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
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ TP 低下、Alb 低下</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TP 低下、Alb 低下</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎比重量増加</li> <li>・ 副腎皮質細胞肥大(2匹)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少(1-4週)(有意差は1,000 mg/kg 体重/日投与群のみ)</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 70 匹、発がん性群; 一群雌雄各 50 匹、慢性毒性群; 一群雌雄各 20 匹)を用いた混餌[原体: 0、200(慢性毒性群のみ)、2,000、10,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照]投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 22 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与群		200 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
慢性毒性群 (1~52 週)	雄	11.1	112	568	1,160
	雌	14.3	147	753	1,500
発がん性群 (1~104 週)	雄	—	96.0	496	1,000
	雌	—	129	697	1,440

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

発がん性群において、最後の 13 週に 10,000 及び 20,000 ppm 投与群の雌で死亡が増加し、20,000 ppm 投与群では生存率が有意に低下した。

血液生化学的検査において、URE、Cre、Glu、T.Chol 及び TG に統計学的に有意な変動が認められたが、いずれの個体値も背景データの範囲内にあり、用量相関性または検査時期間での一貫性が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと判断した。

尿検査において、尿量が 20,000 ppm 投与群の雄で投与 12 週に低下し、投与 51 週に雌の投与群で低下した。これらの変化は、軽度で用量相関性のない変化であり、実施機関の背景データの範囲内の変動であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査の結果、前胃の扁平上皮癌が 20,000 ppm 投与群の雌 1

匹で、扁平上皮乳頭腫が 20,000 ppm 投与群の雌 2 匹及び 10,000 ppm 投与群の雌 1 匹で認められた(表 24 参照)。10,000 ppm 以上投与群の雌では、前胃に炎症性及び過形成性変化が認められており、前胃に認められた腫瘍は、慢性炎症性変化に起因すると考えられた。

非腫瘍性病変のうち、検体投与の影響と考えられる病変が、肝臓、腎臓、前胃、盲腸、十二指腸、甲状腺及び腸間膜リンパ節に認められた。

腎臓の皮質尿細管色素沈着が雌雄で認められ、この色素はシュモール反応陽性であり、リポフスチンであることが証明された。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、肝比重量増加、小葉中間帯肝細胞空胞化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 11.1 mg/kg 体重/日、雌: 14.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。10,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞腺腫が増加し、雌で前胃腫瘍が低頻度ながら発生した。(参照 32)

(肝臓腫瘍の発生機序に関しては[14. (1)]、前胃腫瘍の発生機序に関しては[14. (2)]を参照)

表 23 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	試験群	雄	雌
20,000 ppm	両群	・腎皮質尿細管色素沈着(リポフスチン)	・小葉中心性肝細胞肥大
	慢性毒性	・肝外胆管拡張 ・肝門脈周囲炎症	・肝外胆管拡張
	発がん性	・肝嚢胞 ・甲状腺ろ胞細胞肥大	・生存率低下 ・背部脱毛 ・肝小葉像明瞭化、骨格筋萎縮 ・甲状腺ろ胞細胞肥大、甲状腺嚢胞状ろ胞細胞過形成 ・子宮筋層萎縮、子宮筋層線維化 ・膈上皮粘液分泌低下 ・前胃扁平上皮癌
10,000 ppm 以上	両群	・摂餌量減少 ・食餌効率減少 ・小葉中心性肝細胞肥大	・食餌効率減少 ・肝比重量増加 ・腎比重量増加
	慢性毒性	・腸間膜リンパ節洞赤血球増加/赤血球貪食、肥満細胞症(有意差は 20,000 ppm のみ)	・GGT 増加(26 週時) ・尿 pH 上昇、尿蛋白増加 ・肝内胆管過形成 ・腎皮質尿細管好塩基性化(有意差は 20,000 ppm のみ)
	発がん性	・腹部脱毛 ・肝絶対重量増加	・腸間膜リンパ節洞赤血球増加/赤血球貪食(有意差は 20,000 ppm のみ)、肥満細胞症 ・削瘦、立毛、円背位、過剰咀嚼、歯牙退色

		<ul style="list-style-type: none"> <li>肝嚢胞性変性</li> <li>腎皮質尿細管色素沈着(リポフスチン)、慢性腎症(有意差は20,000 ppmのみ)、皮質尿細管好塩基性化、腎乳頭鉍質沈着</li> <li>腸間膜リンパ節洞赤血球増加/赤血球貪食(有意差は20,000 ppmのみ)、肥満細胞症</li> <li>肝細胞腺腫</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対重量増加</li> <li>腸間膜リンパ節うっ血、子宮非薄化</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大、小葉中間帯肝細胞空胞化</li> <li>慢性腎症、腎乳頭鉍質沈着</li> <li>腸間膜リンパ節洞赤血球増加/赤血球貪食、肥満細胞症(有意差は10,000 ppmのみ)、洞組織球症</li> <li>前胃上皮過形成/角化亢進/潰瘍/粘膜下織炎症/粘膜下織浮腫(有意差は20,000 ppmのみ)、漿膜炎</li> <li>前胃扁平上皮乳頭腫</li> <li>盲腸粘膜下織浮腫(有意差は20,000 ppmのみ)</li> <li>角膜炎</li> <li>肝細胞腺腫</li> </ul>
2,000 ppm 以上	両群	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>肝比重量増加</li> <li>肝内胆管過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>腎皮質尿細管色素沈着(リポフスチン)</li> </ul>
	慢性毒性	<ul style="list-style-type: none"> <li>GGT増加</li> <li>尿pH上昇</li> <li>腎比重量増加</li> <li>小葉中間帯肝細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝比重量増加</li> <li>小葉中間帯肝細胞空胞化(有意差は10,000 ppm以上)</li> </ul>
	発がん性	<ul style="list-style-type: none"> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝内胆管過形成</li> <li>腎皮質尿細管好塩基性化(2,000 ppm群のみ)</li> </ul>
200 ppm	慢性毒性	毒性所見なし	毒性所見なし

表 24 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)において認められた肝臓及び前胃腫瘍発生数

性別	投与群 (ppm)	雄				雌			
		0	2,000	10,000	20,000	0	2,000	10,000	20,000
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
肝・肝細胞腺腫	最終と殺動物	0	2	9↑	12↑	0	1	16↑	10↑
	死亡動物	0	0	1	1	0	0	8↑	18↑
	全動物	0	2	10↑	13↑	0	1	24↑	28↑
肝・肝細胞癌	最終と殺動物	0	0	1	0	0	0	2	1
	死亡動物	0	0	0	0	0	0	0	0
	全動物	0	0	1	0	0	0	2	1
前胃・扁平上皮乳頭腫	最終と殺動物	0	0	0	0	0	0	0	0
	死亡動物	0	0	0	0	0	0	1	2
	全動物	0	0	0	0	0	0	1	2
前胃・扁平上皮癌	最終と殺動物	0	0	0	0	0	0	0	1
	死亡動物	0	0	0	0	0	0	0	0
	全動物	0	0	0	0	0	0	0	1

Fisher 直接確率法、↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

### (3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、800、4,000 及び 8,000 ppm : 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 25 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	800 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.6	97.8	494	1,040
	雌	13.5	121	594	1,260

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

非腫瘍性病変について、盲腸では、粘膜、粘膜下織及び粘膜下織細静脈壁の細胞内色素沈着が、800 ppm 以上投与群の雌雄に認められた。この色素については、ヘモジデリン、リポフスチン、胆汁色素等が疑われ特殊染色を試みたが同定できなかった。

腫瘍性病変については、800 ppm 以上投与群の雄において、肝細胞腺腫の発生数が有意に増加した (表 27 参照)。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雌雄で、盲腸粘膜、粘膜下織及び粘膜下織細静脈壁細胞内色素沈着等が認められたことから、無毒性量は、雌雄とも 100 ppm (雄 : 11.6 mg/kg 体重/日、雌 : 13.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 31)

(肝臓腫瘍の発生機序に関しては[14. (1)]を参照)

表 26 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
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率低下</li> <li>・巣状肝細胞壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎皮質尿管好塩基性化(有意差は 4,000 ppm のみ)</li> </ul>
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・盲腸粘膜細胞内色素沈着、盲腸粘膜下織及び粘膜下織細静脈壁細胞内色素沈着(有意差は 4,000 及び 8,000 ppm)</li> <li>・肝細胞腺腫</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・盲腸粘膜細胞内色素沈着(有意差は 4,000 ppm のみ)、盲腸粘膜下織及び粘膜下織細静脈壁細胞内色素沈着(有意差は 4,000 及び 8,000 ppm)</li> <li>・腎血管周囲性リンパ球細胞集簇(有意差は 8,000 ppm のみ)</li> </ul>
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>



表 27 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた肝細胞腺腫の発生数

性別		雄				
投与群 (ppm)		0	100	800	4,000	8,000
検査動物数		50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	78週最終と殺動物	7	11	12	20↑	17
	死亡動物	1	1	5↑	3	1
	全動物	8	12	17↑	23↑	18↑
	腫瘍数/匹	0.22	0.34	0.50	0.80	0.60

Fisher 直接確率法、↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット [一群雌雄各 28 匹 (P 世代) または 24 匹 (F<sub>1</sub> 世代)] を用いた混餌（原体：0、120、600、3,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 28 2 世代繁殖試験（ラット）における平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与群		120 ppm	600 ppm	3,000 ppm	15,000 ppm
P 世代	雄	9.8	48.5	240	1,200
	雌	10.5	53.0	261	1,290
F <sub>1</sub> 世代	雄	11.7	59.0	307	1,690
	雌	13.0	64.6	338	1,810

各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 29 に示されている。

親動物において P 世代では繁殖性に関する検査項目には検体投与の影響は認められなかったが、F<sub>1</sub> 世代の 15,000 ppm 投与群において性周期延長、交尾率低下、卵巣萎縮、卵胞数減少、子宮筋層非薄化、子宮扁平上皮化生等が観察され、15,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> では妊娠雌が 2 例しか得られず、F<sub>2</sub> 出生児の評価は不可能となった。F<sub>1</sub> 雄の交配実験で繁殖性には異常がみられなかったことから、F<sub>1</sub> 雌に繁殖性の低下の原因があると考えられた。本試験において、3,000 ppm 以上投与群の親動物雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、児動物で体重増加抑制、胸腺絶対及び比重量減少等が認められたことから、親動物及び児動物雌雄の無毒性量は 600 ppm (P 雄：48.5 mg/kg 体重/日、P 雌：53.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：59.0 mg/kg 体重、F<sub>1</sub> 雌：64.6 mg/kg 体重/日) と判断された。繁殖能に対する無毒性量は、3,000 ppm 投与群の雌で卵巣機能低下（萎縮）が認められ、雄では繁殖能に対する影響は認められなかったため、雄では本試験の最高用量 15,000 ppm (P 雄：1,200 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：1,690 mg/kg 体重)、雌では 600 ppm (P 雌：53.0 mg/kg 体

重/日、F<sub>1</sub>雌：64.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 33)

(繁殖成績低下に関する検討試験は[14. (3)]、卵巣の萎縮性変化に関する検討試験は[14. (4)]参照)

表 29 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	15,000 ppm	・体重増加抑制	・卵巣絶対及び比重量減少	・腹部膨満 ・副腎比重量増加	・腹部膨満 ・育成中体重増加抑制及び摂餌量低下(妊娠中及び授乳中は評価せず) ・性周期延長 ・交尾率低下、受胎率低下、繁殖率低下 ・卵巣絶対及び比重量減少、副腎絶対及び比重量増加、腎絶対及び比重量減少、下垂体絶対及び比重量増加、子宮絶対及び比重量減少 ・卵巣小型化 ・原始卵胞数減少 ・子宮へモジデリン沈着減少、血管壁フィブリノイド壊死減少、筋層菲薄化、扁平上皮化生 ・下垂体前葉細胞空胞化
	3,000 ppm 以上	・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・妊娠中体重増加抑制(3,000 ppm 群のみ)(授乳中は体重増加) ・摂餌量減少(妊娠及び授乳中)(3,000 ppm 群のみ) ・卵巣萎縮
	600 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	15,000 ppm	・腹部膨満 ・性成熟遅延	・腹部膨満 ・子宮絶対及び比重量減少	(十分な産児数が得られなかったため評価不可能)	
	3,000 ppm 以上	・低体重及び体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量減少	・低体重及び体重増加抑制 ・性成熟遅延 ・胸腺絶対及び比重量減少	・低体重及び体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量減少	・低体重及び体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量減少、子宮絶対及び比重量減少
	600 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母体ではいずれの群にも死亡は認められず、検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、各群に奇形、変異及び骨化遅延が散見されたが、その発生頻度はいずれも低く、対照群と検体投与群との間に有意差は認められなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の 2 母体の 12 胎児に口蓋裂が認められたが、口蓋裂は実施施設においてこの系統のラットで自然発生奇形として観察されており、本試験における発生頻度は背景データ (0~3.5%) の上限とほぼ同様であることから、口蓋裂発現は検体投与によるものではないと考えられた。さらに、本試験で口蓋裂を有する胎児の母動物と交配した雄ラットは他の試験においても口蓋裂を有する胎児の親であったことから、本試験における口蓋裂発生には遺伝的要素がかかわっている可能性が考えられた。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与の影響が認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 34)

## (3) 発生毒性試験 (ラット・高用量・確認試験)

ラットを用いた発生毒性試験 [12. (2)] において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児に観察された口蓋裂は検体投与によるとは考えられなかったため、Wistar ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 6~19 日に本剤をより高用量で強制経口 (原体: 0 及び 1,500 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して催奇形性が検討された。

母体では、いずれの群においても死亡は認められず、検体投与に起因すると考えられる一般状態の変化も認められなかった。1,500 mg/kg 体重/日投与群において、投与期間中の摂餌量が減少したが、体重変化、剖検所見、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、吸収胚/死亡胎児数、生存胎児数、胎児の性比及び胎児重量に検体投与の影響は認められなかった。

胎児については、いずれの群にも奇形は認められなかった。1500 mg/kg 体重/日投与群の内臓及び骨格の変異を有する胎児の発現頻度には対照群との差は認められなかった。骨化進行度では、本剤投与群で中手骨の骨化数の減少が (左右: 3.4) 認められたが、この変化は背景データ (左: 3.31~3.95、右: 3.31~3.97) の範囲内であったことから、骨化数減少は検体投与の影響ではないと考えられた。

また、胸骨分節、後頭骨、仙尾椎及びその他の四肢骨における骨化状態に、投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,500 mg/kg 体重/日であると考えられた。

ラットを用いた発生毒性試験 [12. (2)] で認められた口蓋裂は本剤投与によるものではないと考えられた。(参照 35)

#### (4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群各雌 24 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体: 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物については 300 mg/kg 体重/日投与群で体重が低値を示し、妊娠子宮重量を除いた補正体重は 300 及び 100 mg/kg 体重/日投与群で低値を示した。摂餌量は 300 mg/kg 体重/日投与群では投与期間を通じて、100 mg/kg 体重/日投与群では投与期間前半に低かった。剖検及び着床所見 (妊娠子宮重量、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎仔数、胎盤重量) に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、胎児体重、生存胎児数、胎児の性比及び奇形を有する胎児の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児で検体投与の影響が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 36)

### 1.3. 遺伝毒性試験

アミスルブロムの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y) を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験、ラット肝細胞を用いた小核試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、マウス肝細胞を用いたコメットアッセイ、ラットの肝、前胃及び腺胃細胞を用いたコメットアッセイが実施された。

試験結果は表 30 に示されている。すべての試験において陰性であったことから、アミスルブロムに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 37~41、54~57、70、71)

表 30 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	5~5,000 µg/7 <sup>+</sup> レト (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y)	2.5~20 µg/mL (-S9) 5~70 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	5.04~123 µg/mL (-S9) 73.4~240 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	小核試験	Fischer ラット (肝細胞) (一群雌 4 匹)	0、500、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	UDS 試験	Fischer ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	0、400、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	コメット アッセイ	Wistar ラット (肝細胞) (一群雌 4 匹)	0、500、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
		ICR マウス (肝細胞) (一群雄 4 匹)	0、500、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
		Wistar ラット (肝細胞) (一群雌雄各 5 匹)	0、20,000 ppm (一週間混餌投与)	陰性
		ICR マウス (肝細胞) (一群雄 5 匹)	0、8,000 ppm (一週間混餌投与)	陰性
Wistar ラット (前胃及び腺胃細胞) (一群雌 4 匹)		0、500、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性	

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

分解物 D 及び代謝物 G について、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。結果は表 31 に示されている。すべての試験において陰性であった。(参照 42~45)

表 31 遺伝毒性試験概要（分解物及び代謝物）

被験物質	試験	対象	投与量	結果
分解物 D	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.064～5,000 µg/7 <sup>レ</sup> ト (+/-S9)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	53.0～210 mg/kg 体重/日 (2 回経口投与)	陰性
代謝物 G	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50～5,000 µg/7 <sup>レ</sup> ト (+/-S9)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 1 4. その他の試験

##### (1) 肝における催腫瘍性に関する検討試験

マウス及びラットを用いた発がん性試験[11. (2) 及び(3)]の結果、高用量群の肝臓において催腫瘍性が認められたため、本剤の催腫瘍性に関する作用機序を解明するため、以下の試験①～⑤ならびにラット及びマウスの肝細胞、ラットの前胃及び腺胃細胞を用いたコメットアッセイ[13. (表 30)]を追加実施した。

その結果、肝小核試験（ラット）及びコメットアッセイ（ラット及びマウス）の結果がいずれも陰性であったことから、本剤の肝臓に認められた催腫瘍性は、本剤の遺伝子障害性に起因するものでなく、プロモーション作用によるものであり、ROS による酸化ストレス及び細胞増殖活性の亢進が関与している可能性が示唆された。よって、本剤は非遺伝毒性発がん物質に分類され、催腫瘍性には閾値が設定できるものと考えられた〔肝腫瘍に関する無毒性量：ラット 2,000 ppm（雄：96.0 mg/kg 体重/日、雌：129.2 mg/kg 体重/日）、マウス 100 ppm（雄：11.6 mg/kg 体重/日）〕。

##### ① 中期肝発がん性試験（ラット）

イニシエーション処理（*N*-ニトロソジエチルアミン（DEN）を 2,000 mg/kg 体重の用量で 1 回腹腔内投与）した Fishcer ラット（一群雄 20 匹、DEN 無処理群は 10 匹）を用いて、6 週間混餌（原体：0、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による肝中期発がん性試験が実施された。

表 32 中期肝発がん性試験（ラット）における検体摂取量

投与群	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm	20,000 ppm
イニシエーション処理	DEN	DEN	DEN	—
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	12.0	120	1,450	1,800

20,000 ppm 投与群及び DEN 無処理 20,000 ppm 投与群で投与期間を通じて有意な体重増加抑制が認められた。20,000 ppm 投与群及び DEN 無処理 20,000 ppm 投与群で投与期間の大半で有意差はない摂餌量の高値傾向が認められた。2,000 以上投与群及び DEN 無処理 20,000 ppm 投与群において、肝絶対重量及び比重量が有意に増加し、検体投与の影響と考えられた。全動物について剖検したが、肉眼的に検体投与に起因する変化は認められなかった。200 ppm 投与群では肝比重量の軽度な増加が認められた。本試験の結果、GST-P 陽性細胞巢の数及び面積は、ともに DEN 処置を施した 2,000 ppm 以上の投与群では、DEN 単独処置群と比較して有意に増加した。なお、DEN 無処置 20,000 ppm 投与群では GST-P 陽性細胞巢の発生は認められなかった。

以上の結果より、本剤は 2,000 ppm (120 mg/kg 体重/日) 以上投与群で肝発がんプロモーション作用を有するが、200 ppm (12.0 mg/kg 体重/日) では作用しないことが示された。(参照 46)

## ② 肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹、肝薬物代謝酵素活性測定用には一群雌雄各 4 匹）に 7 日間混餌（原体：0、200 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与し、肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。陽性対照群として、フェノバルビタール（PB、50 mg/kg 体重/日）を 7 日間強制経口投与する群を設けた。

表 33 肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群		200 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21.1	1,950
	雌	20.6	2,080

20,000 ppm 投与群の雄では、投与開始 3 及び 7 日に体重増加抑制が認められ、摂餌量も有意に低下した。同群においては、剖検時、雌雄で肝絶対重量及び比重量が有意に増加した。肝薬物代謝酵素活性の測定において、20,000 ppm 投与群の雌雄で、PB 投与により特徴的に強く誘導される

PROD 活性の顕著な増加 (13~15 倍) が認められた。また、EROD 活性、MFCOD 活性、T-OH 活性も陽性対照群と同様に有意に増加した。一方、200 ppm 投与群ではすべての測定項目で有意な変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤は 20,000 ppm (雄: 1,950 mg/kg 体重/日、雌: 2,080 mg/kg 体重/日) 投与群の雌雄で PB に類似した肝薬物代謝酵素活性誘導能を示したが、200 ppm (雄: 21.1 mg/kg 体重/日、雌: 20.6 mg/kg 体重/日) 投与群では誘導は認められなかった。(参照 47)

### ③ 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 5 匹、肝薬物代謝酵素活性測定用には一群雌雄各 4 匹) に 7 日間混餌 (原体: 0、100 及び 8,000 ppm: 平均検体摂取量は表 34 参照) 投与し、その後、肝臓の薬物代謝酵素活性を測定する肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。陽性対照群として、PB (50 mg/kg 体重/日) を 7 日間強制経口投与する群を設けた。

表 34 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス) における平均検体摂取量

投与群		100 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.4	1080
	雌	16.9	1310

体重変化において、検体投与群では有意な変化は認められなかった。陽性対照群では雌雄とも有意な体重増加抑制が認められた。摂餌量において、8,000 ppm 投与群の雌雄及び陽性対照群の雌で、投与 3 日目に有意な低下が認められた。剖検時の臓器重量測定において、8,000 ppm 投与群及び陽性対照群の雌雄の肝比重量が有意に増加した。肝薬物代謝酵素活性測定では、8,000 ppm 投与群の雌雄において PB 投与で特徴的に強く誘導される PROD 活性の有意な増加 (1.6~1.9 倍) が認められた。また、雌雄で EROD 活性が有意に増加し、有意差はないものの雄で T-OH 活性が増加した。

以上の結果より、本剤は 8,000 ppm (雄: 1,080 mg/kg 体重/日、雌: 1,310 mg/kg 体重/日) の用量で、雌雄マウスに PB に類似した肝薬物代謝酵素活性誘導能を示したが、100 ppm (雄: 13.4 mg/kg 体重/日、雌: 16.9 mg/kg 体重/日) では誘導は認められなかった。(参照 48)



#### ④ 複製 DNA 合成 (RDS) 試験

Wistar ラット及び ICR マウスを用いて、検体を単回強制経口投与または反復投与(混餌)し、その後、単回投与では投与 24、39 及び 48 時間後、反復投与では 0、3 及び 7 日後に剖検し、肝臓での BrdU 取り込みを指標とした RDS 誘発率を測定した。なお、陽性対照群には、PB (50 mg/kg 体重/日) を投与した。

試験結果は表 35 に示されている。(参照 49~51)

表 35 RDS 試験概要

投与方法 試験期間	供試 動物	一群あたり 供試数	投与量 (mg/kg 体重)	試験成績	結果及び無毒性量 (mg/kg 体重)
単回投与 (強制経口) 48 時間	Wistar ラット  (参照 49)	雌雄 各 4	0、1,000、2,000	2,000 mg/kg 体重投与群の雄 で肝重量増加 1,000 mg/kg 体重以上投与群 の雌雄で RDS 誘発率増加	RDS 誘発能あり
反復投与 (混餌投与) 7 日間	Wistar ラット  (参照 50)	雌雄 各 4	0、200、2,000、 10,000 ppm ----- 雄：14.6、136、572 雌：16.6、150、656	10,000 ppm 投与群の雄で3日 目に体重増加抑制 2,000 ppm 投与群の雄及び 10,000 ppm 投与群の雌雄で3 日に、10,000 ppm 投与群の雄 及び2,000 ppm 投与群の雌は 7日に摂餌量減少 2,000 ppm 以上投与群で3日 目に RDS 誘発率増加	RDS 誘発能あり(3 日をピークとする 一過性の変化)  雄：14.6 (200 ppm) 雌：16.6 (200 ppm)
	ICR マウス  (参照 51)	雌雄 各 4	0、100、8,000 ppm ----- 雄：15.3、1,020 雌：16.6、1,230	8,000 ppm 投与群の雌雄 で3日目に摂餌量減少 8,000 ppm 投与群の雄で RDS 誘発率増加	RDS 誘発能あり(雄 のみ)  雄：15.3 (100 ppm) 雌：16.6 (100 ppm)

#### ⑤ 肝臓での 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) の免疫組織化学染色及び 8-OHdG 測定試験及び活性酸素種測定試験

Wistar ラット(一群雌各 3 匹)に 7 日間を混餌(原体:0 及び 10,000 ppm) 投与した後、剖検し肝臓を用いて酸化ストレスマーカーである 8-OHdG の免疫組織化学染色を行い、8-OHdG 陽性率を算出した。マウスについては、7 日間反復経口投与による RDS 試験[14. (1)④]のホルマリン固定標本を用いて試験が実施された。陽性対照群には、PB をラットには 500 及び 1,500 ppm の濃度で 7 日間混餌投与し、マウスには 50 mg/kg 体重/日を 1 日 1 回、7 日間強制経口投与した。

また、Wistar ラット(一群雌雄各 5 匹)及び ICR マウス(一群雌雄各 5 匹)に 7 日間混餌[原体:0 及び 10,000 (ラット)/8,000 (マウス) ppm]

投与した後、各動物から摘出した肝臓の DNA を調製し、HPLC/ECD を用いて 8-OHdG を測定した。さらに、これらの動物の肝臓試料を用いて活性酸素種 (ROS) を測定した。

試験結果は表 36 に示されている。

8-OHdG 免疫染色の結果、雌ラットの 7 日間混餌投与において、10,000 ppm の用量で 8-OHdG 陽性率に変化は認められず、肝臓に酸化ストレスを誘発しなかった。(参照 52)

表 36 肝臓での酸化ストレス解析試験概要

投与方法 試験期間	供試動物	一群あたり 供試数	投与量 (mg/kg 体重)	試験成績
反復投与 (混餌) 7 日間	ラット (参照 52)	雌 3	0、10,000 ppm 雌：1,010	10,000 ppm 投与群で 3 日に摂餌量減少 10,000 ppm 投与群の雌で 8-OHdG 陽性率変化なし。(免疫染色法)
	マウス (参照 53)	雌雄各 4	0、8,000 ppm 雄：1,020 雌：1,230	8,000 ppm 投与群の雌雄で 8-OHdG 陽性率変化なし。(免疫染色法)
	ラット (参照 67)	雌雄各 5	0、10,000 ppm 雄：1,240 雌：1,050	8-OHdG 誘発なし。(HPLC/ECD 法)
	マウス (参照 68)	雌雄各 5	0、10,000 ppm 雄：1,423 雌：1,570	8-OHdG 誘発なし。(HPLC/ECD 法)
	ラット (参照 69)	雌雄各 5	0、10,000 ppm 雄：1,240 雌：1,050	雄で ROS 産生増加。
	マウス (参照 70)	雄 5	0、8,000 ppm 雄：1,420	ROS 産生増加。

## (2) 胃における催腫瘍性に関する検討試験

前胃において認められた催腫瘍性の作用機序解明のため、ラットの前胃及び腺胃細胞を用いたコメントアッセイを追加実施した[13. (表 30)]。

その結果コメントアッセイ陰性であり、その他の変異原性試験においても陰性であったことから、本剤には遺伝子障害作用のないことが確認された。

ラットにおける 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において、前胃腫瘍は雌の 10,000 ppm 以上投与群でのみ認められ、これらの群では前胃粘膜の炎症、潰瘍及び過形成が多発していた。これに対し、前胃腫瘍が認められなかった雌 2,000 ppm 投与群及び雄投与群では、これらの変化は認めら

れなかった。したがって、本剤の投与により誘発された前胃腫瘍は慢性的な炎症性刺激に起因した二次的作用によるものであると考えられた。

前胃におけるびらん・潰瘍は、化学物質や絶食等により極めて短期間で発現することが知られている。本試験において 52 週間投与の慢性毒性群ではこれらの病変が認められていないことから、発がん性群において認められた前胃の非腫瘍性病変は本剤の直接作用によるものとは考えられなかった。

以上の結果から、ラット前胃における催腫瘍性は、遺伝子障害性に起因するものではなく、本剤の長期間投与により動物の前胃に潰瘍等が誘発され、それによる二次的なものと考えられた。

### (3) 繁殖成績低下に関する検討試験

2 世代繁殖試験[12. (1)]の 3,000 ppm 以上投与群において、雌雄の性成熟遅延及び雌の卵巣機能低下が認められ、15,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雌では繁殖能の顕著な低下が認められた。これらの動物では哺育期に明瞭な体重増加抑制が認められたことなどから、これらの影響は発育抑制に関連した変化と考えられた。一方、性成熟及び生殖器の発達には各種性ホルモンも関連することから、本剤の性ホルモンへの影響が検討された。また、卵巣影響時期を推定するため、発生毒性試験（高用量・確認試験）[12. (3)]で得られた胎児卵巣の組織学的検査を実施した。

試験結果は表 37 に示されている。

試験結果から、本剤には抗エストロゲン及び抗アロマターゼ作用は認められず、器官形成期のラット胎児卵巣に対し、卵胞形成には影響を与えないことから、生殖器、性ホルモン及び胎児卵胞に直接影響しないことが確認された。したがって、2 世代繁殖試験における F<sub>1</sub> 動物の性成熟及び雌性生殖器への影響は、出生後に上記（検体による抗エストロゲン及び抗アロマターゼ作用）以外の要因によりもたらされたものと推察された。すなわち、哺育期における著明な体重増加抑制により正常な発育が抑制された結果発現したものと判断された。（参照 58～61）

表 37 繁殖成績低下に関する検討試験概要

試験の種類 期間	供試 動物	一群あた り供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg 体重)	試験成績及び 無毒性量(mg/kg 体重)
ホルモン測 定 28 日間  (参照 58)	ラット	雌雄各 8	混餌	0、600、20,000 ppm  雄：47.7、1,510 雌：54.0、1,760	20,000 ppm 投与群の雌雄で体重 増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減 少、雌肝比重量増加。 生殖器及び性ホルモンに影響なし。  雄：47.7、雌：54.0
子宮肥大 抑制 4 日間  (参照 59)	ラット	雌 6	経口	0、60、300、 1,500	1,500 ppm 投与群で体重増加抑制。 子宮絶対及び比重量、子宮粘膜上皮 細胞増殖活性(RDS 誘発性)に変化 なし。 抗エストロゲン作用なし。  雌：300
アロマター ゼ活性阻害 5 日間 (参照 60)	ラット	雌 6	経口	0、300、1,500	抗アロマターゼ活性なし  雌：1,500
胎児卵巣へ の影響  (参照 61)	ラット	雌 20	経口	0、1,500	原始卵胞数及びアポトーシス小体 数に変化なし。 胎児の卵巣の卵胞形成に影響なし。  雌：1,500

#### (4) 卵巣機能及び発達への影響確認試験

##### ① 出生児卵巣への影響確認試験

ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験[12. (1)]の結果、15,000 ppm 投与群 F<sub>1</sub> 雌で、摂餌量減少及び体重増加抑制とともに卵巣の萎縮性変化が認められたため、アミスルプロムの F<sub>1</sub> 雌卵巣に及ぼす影響を検討する目的で、出生児卵巣への影響確認試験が実施された。

Wistar ラット (一群雌 4 匹) の妊娠 0 日～哺乳 21 日に混餌 (原体：0 及び 15,000 ppm) 投与され、出生児卵巣への影響確認試験が実施された。分娩時、雌児動物 1～7 匹が剖検され、哺乳は 1 腹 6 匹 (うち 1～4 匹は雌) となるように児動物数が調整された。その後、対照群 (C-2) 及び検体投与群 (T-1) について交換里子が実施され、表 38 に示す 5 群が設定された (群構成については表 38 及び 39 を参照)。

表 38 母動物群構成（妊娠期、哺乳期）

群	略称	投与量	母動物数
対照群	C-1 群	0	4
	C-2 群	0	4
検体投与群	T-1 群	15,000	4
	T-2 群	15,000	4
陽性対照群*	—	10 mg/kg	3

\*：妊娠 14 日に Busulphan 10 mg/kg（溶媒：オリーブ油）腹腔内投与

表 39 児動物群構成及び検体暴露状況（妊娠期、哺乳期）

群	投与量 (ppm)		腹数
	妊娠期	哺乳期	
C/C 群	0	15,000	4
T/C 群	15,000	0	4
C/T 群	0	15,000	4
T/T 群	15,000	15,000	4
陽性対照群*	10 mg/kg	0	3

児動物において認められた所見は表 40 に示されている。

母動物において、T-1 及び T-2 群で妊娠期に体重増加抑制、摂餌量減少、T-1 群で哺乳 7 日に体重増加抑制が認められた。

児動物において、哺乳期に検体を投与された群（C/T 及び T/T 群）で哺乳 7 日以降に体重増加抑制が認められた。分娩時に計測された、卵巣の原始卵胞数に検体投与の影響は認められなかった。哺乳 21 日の剖検時に認められた臓器の重量変化は低体重に関連した変化と考えられた。C/T 及び T/T 群においては、卵巣の病理学的検査で単位面積あたりの総卵胞数増加が認められたが、1 次卵胞、2 次卵胞及び閉鎖卵胞の比率に差が認められなかったことから、卵巣容積減少に伴う見かけ上の変化と考えられた。

本試験において、母動物では、検体投与群に妊娠期及び哺乳期間初期に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、検体投与の影響と考えられた。児動物では、妊娠期暴露による卵巣への影響は認められず、哺乳期暴露により低体重に関連した卵巣重量減少が認められた。（参照 80）

表 40 児動物（生後 21～40 日）に認められた所見

群	観察項目			
	体重	肝臓重量	卵巣重量	総卵胞数
C/C 群				
T/C 群				
C/T 群	↓	↑ (比)	(↓) (絶)	
T/T 群	↓	↑ (比)	↓ (絶)	
陽性対照群	↓		↓ (絶・比)	↓

空欄：変化なし、↑：増加、↓：減少、(↓)：減少傾向（有意差なし）、絶：絶対重量、比：比重量

② 卵巣発達影響試験（混餌投与）

ラットを用いた2世代繁殖毒性試験[12. (1)]の結果、15,000 ppm 投与群 F<sub>1</sub> 雌で摂餌量減少及び体重増加抑制とともに卵巣の萎縮性変化が認められたため、本検体及び食餌制限の F<sub>1</sub> 雌卵巣に及ぼす影響を確認する目的で、卵巣発達影響試験が実施された。

Wistar ラット（一群雌 7 匹）の妊娠 0 日～哺乳 21 日、及び離乳後（生後 21 日）は児動物に混餌（原体：0 及び 15,000 ppm）投与された。分娩時、雌児動物 1～7 匹が剖検され、哺乳は 1 腹 6 匹（うち 1～4 匹は雌）となるように児動物数が調整された。その後表 42 に示す群が設定された（群構成については表 41 及び 42 を参照）。また、各群の児動物に認められた所見は表 43 に示されている。

表 41 母動物群構成 [妊娠期、哺乳期（児動物生後 0～21 日）]

群	投与量 (ppm)	母動物数
対照群	0	7
検体投与群	15,000	7
食餌制限群	0	7

表 42 児動物群構成（生後 21～40 日）

群	投与量 (ppm)		食餌制限		児動物数
	妊娠/哺乳期	離乳後	妊娠/哺乳期	離乳後	
C/C 群	0	0	なし	なし	6
C/R50 群	0	0	なし	50%	6
C/R33 群	0	0	なし	33%	6
T/C 群	15,000	0	なし	なし	6
T/T 群	15,000	15,000	なし	なし	6
R/C 群	0	0	あり	なし	6
R/R50 群	0	0	あり	50%	6
R/R33 群	0	0	あり	33%	6

C：基礎飼料、T：検体混合飼料、R：食餌制限、R50 及び R33：50 及び 33% 食餌制限

母動物において、対照群と比べた場合、検体投与群では哺乳 5 及び 12 日に、食餌制限群では哺乳 21 日に体重増加抑制が認められた。妊娠期 0 日と比べた場合、検体投与群で妊娠 6 日以降、哺乳 21 日まで、食餌制限群で哺乳 21 日に体重増加抑制が認められた。摂餌量は、検体投与群で妊娠 6 日及び哺乳 0～21 日に減少し、食餌制限群では哺乳 21 日に増加した。授乳量（1 時間授乳後の児動物の体重増加分）は、検体投与群で哺乳 5 及び 12 日とも減少傾向が認められた。

児動物（生後 0～21 日）において、検体投与群及び食餌制限群とも生後 5 日または生後 0 日（検体投与群の雌）で低体重が認められた。検体投与群及び食餌制限群では眼瞼開裂がわずかに遅延し、検体投与群で胃重量が減少した。生後 4 日に実施された卵巢の病理組織学的検査において、単位面積あたりの総卵胞数及び各種卵胞の比率に検体投与の影響は認められなかった。

離乳後の児動物（生後 21～40 日）において、R/R50 群で生後 25 日以降、自発運動低下及び皮膚温低下が散見され、生後 31 日までに全動物が死亡した。食餌制限を実施した群（C/R50、C/R33、R/C、R/R50 及び R/R33 群）及び検体投与群（T/C 及び T/T 群）で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。C/R50 群、T/T 群及び R/R33 群で膈開口の遅延が認められ、各群とも 1 または 3 匹で膈開口が認められなかった。R/R50 群では膈開口前に全動物が死亡した。食餌制限を実施した群（C/R50、C/R33、R/R50 及び R/R33 群）及び T/T 群で卵巢及び子宮重量が減少した。R/C 群では卵巢の絶対重量が減少傾向を示した。卵巢の病理組織学的検査において、単位面積あたりの総卵胞数の増加が、C/R50 群、C/R33 群、T/T 群及び R/R33 群で認められた。これらの群では 2 次及び成熟卵胞、閉鎖卵胞が増加し、黄体は減少していた。特に、C/R50 群及び R/R33 群では黄体はほとんど認められなかった。

本試験において、母動物の妊娠～哺乳期及び児動物の生後 40 日まで混餌投与した結果（T/T 群）、母動物では哺乳期に体重増加抑制、摂餌量減少及び授乳量減少が認められ、児動物には生後 0～21 日において本剤の直接的な影響または授乳量減少による 2 次的影響に起因した体重増加抑制が認められた。生後 0～21 日のみの暴露（T/C 群）では、離乳後体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、卵巢及び子宮に対する影響は認められなかった。生後 0～40 日の暴露（T/T 群）では、離乳後に体重増加抑制、摂餌量減少、卵巢及び子宮重量減少ならびに卵巢萎縮を誘発することが明らかとなった。また、生後 0～40 日（R/R33 群）及び生後 21～40 日（C/R33 群及び C/R50 群）の食餌制限は、卵巢及び子宮重量減少ならびに卵巢萎縮を誘発することが明らかとなった。

したがって、本検体の投与により認められた卵巢及び子宮に対する影響は、摂餌量減少による 2 次的な影響が大きいと考えられた。（参照 81）

表 43 児動物（生後 21～40 日）に認められた所見

群	観察項目							
	死亡	体重	摂餌量	膣開口	臓器重量		卵巢組織	
					卵巢	子宮	卵胞数*	黄体数
C/C 群								
C/R50 群	1 例死亡	↓	↓	遅延	↓	↓	↑	↓
C/R33 群		↓	↓		↓ <sup>1)</sup>	↓ <sup>2)</sup>	↑	↓
T/C 群		↓	↓					
T/T 群		↓	↓	遅延	↓	↓ <sup>2)</sup>	↑	
R/C 群		↓	↓		(↓)			
R/R50 群	全例死亡	↓	—	—	—	—	—	—
R/R33 群	2 例死亡	↓	↓	遅延	↓	↓ <sup>2)</sup>	↑	↓

空欄：変化なし、—：全動物死亡のため検査せず

↑：増加、↓：減少、(↓)：減少傾向（有意差なし）、臓器重量 1)：絶対重量のみ、2)：絶対重量のみ、比重量は減少傾向（有意差なし）

\*：1 次卵胞数を除く（1 次卵胞数に変化なし）

### ③ 卵巢発達影響試験（強制経口投与）

ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験[12. (1)]の結果、15,000 ppm 投与群 F<sub>1</sub> 雌で摂餌量減少及び体重増加抑制とともに卵巢の萎縮性変化が認められたため、本剤の F<sub>1</sub> 雌卵巢に及ぼす影響を確認する目的で、卵巢発達影響試験が実施された。

Wistar ラット（一群雌 7 匹）の妊娠 0 日～哺乳 21 日、及び児動物の離乳後（離乳後は一群雌 6 匹）、生後 21～40 日に強制経口（原体：0 及び 1,500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC）投与された。児動物は生後 0 日に哺乳動物数を 1 腹 10 匹に調整され、離乳時にさらに、対照群由来の児動物から溶媒を継続投与する C/C 群、検体投与群由来の児動物から溶媒を投与する T/C 群と検体を継続投与する T/T 群の 3 群を設定し、各群に 6 匹の雌児動物が配分された。群構成は表 44 に示されている。

表 44 母動物及び児動物群構成

母動物（妊娠・哺乳期）			児動物（生後 21～40 日）			
群	投与量	母動物数	群	投与量 (mg/kg)		児動物数
				妊娠期・哺乳期	離乳後	
対照群	0	7	C/C 群	0	0	6
検体投与群	1,500	7	T/C 群	1,500	0	6
			T/T 群	1,500	1,500	6

母動物においては、検体投与群で妊娠 6 日に有意な摂餌量の減少が認められた。体重変化及び授乳量に変化は認められなかった。



児動物（生後 0～21 日）において、検体投与群で体重増加抑制（生後 17 日で有意差あり）が認められたが、眼瞼開裂、胃重量及び卵巣（単位面積あたりの総卵胞数及び各種卵胞の比率、アポトーシス卵胞数、生後 4 日に観察）に影響は認められなかった。

離乳後の児動物（生後 21～40 日）において、T/C 群及び T/T 群で生後 22～32 日に体重増加抑制が認められたが、生後 40 日の体重値は C/C 群と同等であった。T/T 群においては摂餌量がわずかに減少したが有意差はなかった。膣開口、臓器重量（卵巣及び子宮）及び卵巣組織において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、ラットの母動物の妊娠期～哺乳期及び児動物に生後 40 日まで本検体を強制経口した結果、母動物及び児動物の卵巣及び子宮に影響は認められなかった。（参照 82）

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「アミスルブロム」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したアミスルブロムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、投与された標識アミスルブロムはラット体内で速やかに吸収され、各組織に分布した後消失し、投与 48 時間以内に主として胆汁を介し（約 40% TAR）、糞中に速やかに排泄された。また、腸肝循環が示唆された。主要代謝反応は、トリアゾール環側鎖の脱離及びインドール環 2 位のメチル基の水酸化と、これらの両反応であった。

ぶどう、ばれいしょ及びトマトを用いた植物体内運命試験が実施された。標識したアミスルブロム散布後の総残留放射能のほとんどは、果実及び（茎）葉の表面洗浄液中から検出された。いずれの作物においても、残留放射能の主要成分は親化合物であった。植物間の代謝様式に大きな差はみられなかった。

野菜及び果実を用いて、アミスルブロムを分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、アミスルブロムの最高値は、最終散布 7 日後に収穫したほうれんそうの 22.5 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、アミスルブロム投与による影響は、主に肝臓、腎臓及び胃に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験でみられた卵巣などに対する影響について各種の追加検討が行なわれ、哺育期間中の児の摂餌量低下による影響が大きいことが推察された。

ラット及びマウスの肝臓における催腫瘍性の作用機序解明のため、各種試験が実施された。肝小核試験及びコメットアッセイで陰性であったことから、本剤には遺伝子障害作用はないことが確認された。ラット中期肝発がん性試験において GST-P 陽性細胞巢の発現が増加したこと、ラット及びマウスの薬物代謝酵素誘導試験において PB で誘導される薬物代謝酵素と類似の薬物代謝酵素活性が誘導されたこと、ラット及びマウスの RDS 試験において肝細胞増殖が認められたことから、本剤は肝発がんプロモーション作用を有することが確認された。さらに 8-OHdG の免疫染色及び測定結果から、本剤はマウス及びラットいずれにおいても 8-OHdG を増加させなかった。一方、ROS 産生の増加が認められ、本剤は肝臓において軽度に酸化ストレスを増加させることが示され、この増加は肝薬物代謝酵素の誘導に関連したものと考えられた。ラット前胃における催腫瘍性の作用機序解明のため、ラットの胃を用いたコメットアッセイを実施したが、陰性であった。本剤は、他の変異原性試験においても陰性であったことから、遺伝子障害作用のないことが確認された。よって、本剤の投与により誘発された前胃腫瘍は慢性的な炎症性刺激に起因した二次的作用によるものであると考えられた。

以上のメカニズム試験及び遺伝毒性試験結果から、ラット及びマウスに認め

られた、肝細胞腺腫、前胃扁平上皮癌及び扁平上皮乳頭腫の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、アミスルブロムの評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から農産物中の暴露評価対象物質をアミスルブロム（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 45 に示されている。

表 45 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、2,000、6,300、 20,000 ppm 雄：0、171、525、 1,720 雌：0、187、587、 1,880	雄：171 雌：587	雄：525 雌：1,880	雌雄：体重増加抑制、 摂餌量減少等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、200 <sup>2)</sup> 、2,000、 10,000、20,000 ppm 慢性毒性群 雄：0、11.1、112、568、 1,160 雌：0、14.3、147、753、 1,500 発がん性群 雄：0、96.0、496、1,000 雌：0、129、697、1,440	雄：11.1 雌：14.3	雄：96.0 雌：129	雌雄：体重増加抑制、 肝比重量増加、小葉 中間帯肝細胞空胞 化増加等
	2世代 繁殖試験	0、120、600、3,000、 15,000 ppm P雄：0、9.8、48.5、 240、1,200 P雌：0、10.5、53.0、 261、1,290 F <sub>1</sub> 雄：0、11.7、59.0、 307、1,690 F <sub>1</sub> 雌：0、13.0、64.6、 338、1,810	親動物及び児動物 P雄：48.5 P雌：53.0 F <sub>1</sub> 雄：59.0 F <sub>1</sub> 雌：64.6 繁殖能 P雄：1,200 P雌：53.0 F <sub>1</sub> 雄：1,690 F <sub>1</sub> 雌：64.6	親動物及び児動物 P雄：240 P雌：261 F <sub>1</sub> 雄：307 F <sub>1</sub> 雌：338 繁殖能 P雄：— P雌：261 F <sub>1</sub> 雄：— F <sub>1</sub> 雌：338	親動物：体重増加抑 制、摂餌量減少 児動物：体重増加抑 制、胸腺絶対及び比 重量低下等 繁殖能 雄：毒性所見なし 雌：卵巣萎縮
	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：— 胎児：—	母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)
	発生毒性 試験 (高用量 のみ)	0、1,500	母動物：1,500 胎児：1,500	母動物：— 胎児：—	母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)
	マウス	18カ月間 発がん性 試験	0、100、800、4,000、 8,000 ppm 雄：0、11.6、97.8、 494、1,040 雌：0、13.5、121、 594、1,260	雄：11.6 雌：13.5	雄：97.8 雌：121

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、300、1,000	雄：300 雌：300	雄：1,000 雌：1,000	雌雄：体重増加抑制、 摂餌量減少等
	1年間 慢性毒性 試験	0、10、100、300、1,000	雄：10 雌：10	雄：100 雌：100	雌雄：体重増加抑制
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、100、300	母動物：30 胎児：300	母動物：100 胎児：-	母動物：体重増加抑制、 摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

—：最小毒性量は設定できなかった。

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

2) 200 ppm は慢性毒性群のみ

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値がイヌを用いた 1年間慢性毒性試験の 10 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	3-(3-プロモ-6-フルオロ-2-ヒドロキシメチルインドール-1-イルスルホニル)- <i>N,N</i> -ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド
C	3-(3-プロモ-6-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルインドール-1-イルスルホニル)- <i>N,N</i> -ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド
D	3-プロモ-6-フルオロ-2-メチル-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)インドール
E	3-プロモ-6-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)インドール
F	3-プロモ-6-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)インドール
G	2-[(1- <i>N,N</i> -ジメチルアミノスルホニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)スルホニルアミノ]-4-フルオロ安息香酸
H	2-[(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)スルホニルアミノ]-4-フルオロ安息香酸
I	3-(6-フルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-3-オキシインドリン-1-イルスルホニル)- <i>N,N</i> -ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド
J	3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)-6-フルオロ-2-メチルインドール
K	3-プロモ-6-フルオロ-2-メチル-1-(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)インドール
L	3-プロモ-6-フルオロ-2-メチルインドール
M	2-アセチルアミノ-4-フルオロ安息香酸
N	2-アミノ-4-フルオロ安息香酸
O	2-アセチルアミノ-4-フルオロ-ヒドロキシ安息香酸
P	2,2'-オキシビス(6-フルオロ-2-メチルインドリン-3-オン)
Q	1-( <i>N,N</i> -ジメチルアミノスルホニル)-1,2,4-トリアゾール-3-スルホン酸
R	1-( <i>N,N</i> -ジメチルアミノスルホニル)-1,2,4-トリアゾール
S	1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-スルホン酸
T	1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール
U	5-( <i>N,N</i> -ジメチルアミノスルホニル)-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール
V	3-(3-プロモ-6-フルオロ-2-ヒドロキシメチルインドール-1-イルスルホニル)- <i>N,N</i> -ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド, <i>O</i> -抱合体
W	3-(3-プロモ-6-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルインドール-1-イルスルホニル)- <i>N,N</i> -ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド, <i>O</i> -抱合体
X	6-(3-(3-プロモ-6-フルオロ-2-メチルインドール-1-イルスルホニル)-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-2-カルボン酸
Y	3-プロモ-6-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)インドール, <i>O</i> -抱合体

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
C <sub>max</sub>	最高血中薬物濃度
Cre	クレアチニン
DEN	ニトロソジエチルアミン
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
Fmoc	9-フルオレニルメチルオキシカルボニル
GGT	$\gamma$ -グルタミルトランスペプチターゼ
Glu	グルコース (血糖)
GST-P	胎盤型グルタチオン <i>S</i> -トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
HPLC/ECD	電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフ
HPLC/UV	UV 検出器付き高速液体クロマトグラフ
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LC/MS	高速液体クロマトグラフ質量分析計
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MFCOD	7-メトキシ-4-トリフルオロメチルクマリン- <i>O</i> -デメチラーゼ
8-OHdG	8-ヒドロキシ 2'-デオキシグアノシン
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン- <i>O</i> -デペンチラーゼ
RBC	赤血球数
RDS	複製 DNA 合成
ROS	活性酸素種
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフ
T <sub>max</sub>	最高血中薬物濃度到達時間
T-OH	テストステロン 6 $\beta$ -水酸化
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
URE	尿素
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験 圃場 数	回数 (回)	PHI (日)	分 析 結 果 (ppm)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
だいず [露地] (乾燥子実) 2004年	133~266 FL	1	3	7	0.08	0.08	0.05	0.05	
			3	14	0.03	0.03	0.02	0.02	
		1	3	7	0.01	0.01	0.01	0.01	
			3	14	0.02	0.02	<0.01	<0.01	
あずき [露地] (乾燥子実) 2005年	266 FL	1	3	7	0.02	0.02	0.02	0.02	
			3	14	<0.01	<0.01	0.01	0.01	
		1	3	7	0.03	0.03	0.02	0.02	
			3	14	0.02	0.02	0.02	0.02	
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2003年	133~221 FL	1	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		1	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2005年	88.5 FL	1	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		1	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
てんさい [露地] (根部) 2007年	15 g ai/m <sup>2</sup> + 500 WDG	1	4	42	0.07	0.07	0.08	0.08	
		1	4	42	0.17	0.16	0.21	0.20	
だいこん [露地] (根部) 2006年	266 FL	1	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			4	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		1	4	7	0.03	0.03	0.06	0.06	
4			14	0.02	0.02	0.02	0.02		
4			21	0.01	0.01	0.02	0.02		
だいこん [露地] (葉部) 2006年		266 FL	1	4	7	14.4	13.8	16.5	15.8
				4	14	10.4	10.2	9.82	9.74
	4			21	4.54	4.54	2.57	2.56	
	1		4	7	17.7	17.6	16.8	16.4	
はくさい [露地] (茎葉) 2007年	1.25 g ai/箱 WDG + 1,500 D + 266 FL	1	6	7	0.99	0.98	2.69	2.68	
			6	14	0.78	0.78	0.72	0.70	
			6	21	0.53	0.53	0.38	0.37	
		1	6	7	3.34	3.30	4.40	4.30	
はくさい [露地] (茎葉) 2007年	1.25 g ai/箱 WDG + 1,500 D + 266 FL	1	6	14	2.12	2.08	1.71	1.68	
			6	21	0.96	0.94	0.96	0.96	



作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験 圃場 数	回数 (回)	PHI (日)	分 析 結 果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ [露地] (葉球) 2006年	1,500 D	1	1	63	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	1	66	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1,500 D + 133~266FL	1	5	7	0.33	0.32	0.48	0.48
			5	14	<0.01	<0.01	0.02	0.02
			5	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	5	7	0.21	0.20	0.21	0.20
		5	14	0.19	0.19	0.18	0.18	
		5	21	0.09	0.09	<0.01	<0.01	
キャベツ [露地] (葉球) 2007年	1.25 g ai/箱 WDG + 1,500 D	1	6	7	1.49	1.48	1.34	1.31
			6	14	0.54	0.54	0.66	0.66
			6	21	0.10	0.10	0.04	0.04
	+ 70.8~266 FL	1	6	7	0.24	0.24	0.29	0.28
			6	14	0.01	0.01	0.02	0.02
			6	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
こまつな [施設] (茎葉) 2007年度	133~177 FL	1	3	3	8.65	8.62	8.79	8.68
			3	7	6.99	6.94	8.28	8.22
			3	14	1.03	1.02	1.00	0.98
		1	3	3	5.69	5.64	6.81	6.72
			3	7	1.90	1.88	6.68	6.60
			3	14	0.90	0.88	2.00	1.95
みずな [施設] (茎葉) 2007年	177 FL	1	3	3	9.04	8.96	—	—
			3	7	6.14	6.06	—	—
			3	14	5.48	5.47	—	—
		1	3	3	11.2	11.0	—	—
			3	7	6.30	6.30	—	—
			3	14	1.39	1.38	—	—
ブロッコリー [露地] (花蕾) 2006年	1,500 D	1	1	68	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	1	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ブロッコリー [露地] (花蕾) 2006年	1,500 D + 266 FL	1	5	7	0.85	0.84	0.90	0.90
			5	14	0.27	0.26	0.30	0.30
			5	21	0.06	0.06	0.05	0.05

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験 圃場 数	回数 (回)	PHI (日)	分 析 結 果 (ppm)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
ブロッコリー [露地] (花蕾) 2007年	1,500 D + 266 FL	1	5	7	0.42	0.42	0.99	0.98	
			5	14	0.28	0.28	0.34	0.32	
			5	21	0.03	0.03	0.04	0.04	
ブロッコリー [露地] (花蕾) 2007年	1.25 g ai/箱 WDG + 1,500 D + 266 FL	1	6	7	0.39	0.38	0.48	0.46	
			6	14	0.06	0.06	0.07	0.07	
			6	21	0.03	0.03	0.02	0.02	
	1	1	6	7	0.22	0.22	0.31	0.29	
			6	14	<0.01	<0.01	0.02	0.02	
			6	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
のざわな [露地] (茎葉) 2007年	177~187 FL	1	3	3	7.08	6.94	—	—	
			3	7	9.03	8.82	—	—	
			3	14	4.09	4.03	—	—	
		1	1	3	3	2.34	2.34	—	—
				3	7	1.91	1.90	—	—
				3	14	1.03	1.00	—	—
レタス [露地] (茎葉) 2006年	266 FL	1	3	3	0.67	0.66	4.94	4.78	
			3	7	0.77	0.76	1.40	1.34	
			3	14	0.69	0.68	0.70	0.70	
			3	21	0.18	0.18	0.19	0.19	
		1	1	3	3	1.57	1.53	2.28	2.22
				3	7	0.97	0.94	1.64	1.61
				3	14	0.39	0.38	0.76	0.76
				3	21	0.13	0.13	0.04	0.04
トマト [施設] (果実) 2003年	266 FL	1	4	1	0.31	0.30	0.35	0.33	
			4	7	0.39	0.38	0.32	0.32	
			4	14	0.19	0.18	0.22	0.22	
		1	1	4	1	0.26	0.26	0.42	0.42
				4	7	0.10	0.10	0.31	0.30
				4	14	0.11	0.11	0.16	0.16
ミニトマト [施設] (果実) 2004年	266 FL	1	4	1	0.43	0.43	0.36	0.36	
			4	7	0.36	0.36	0.21	0.20	
			4	14	0.27	0.27	0.26	0.26	
		1	1	4	1	0.54	0.54	0.67	0.66
				4	7	0.50	0.49	0.65	0.62
				4	14	0.28	0.28	0.29	0.29
ピーマン [施設] (果実)	133~226 FL	1	3	1	0.58	0.58	0.56	0.54	
			3	7	0.40	0.40	0.47	0.45	
			3	14	0.18	0.18	0.18	0.18	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験 圃場 数	回数 (回)	PHI (日)	分 析 結 果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
2005年		1	3	1	1.09	1.07	0.98	0.95
			3	7	0.50	0.50	0.53	0.53
			3	14	0.23	0.22	0.20	0.20
なす [施設] (果実) 2005年	177 FL	1	3	1	0.31	0.31	0.33	0.32
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	3	1	0.14	0.14	0.13	0.13
			3	7	0.04	0.04	0.01	0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
きゅうり [施設] (果実) 2004年	133~266 FL	1	4	1	0.17	0.17	0.16	0.16
			4	3	0.14	0.14	0.16	0.16
			4	7	0.04	0.04	0.04	0.04
		1	4	1	0.18	0.18	0.22	0.21
			4	3	<0.01	<0.01	0.08	0.08
			4	7	0.02	0.02	0.03	0.02
メロン [施設] (果実) 2003年	235~266 FL	1	4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ほうれんそう [施設] (茎葉) 2003年	133~177 FL	1	2	7	22.5	22.4	22.2	21.3
			2	14	16.1	16.0	15.5	15.2
			2	21	5.23	5.22	5.50	5.45
		1	2	7	7.32	7.02	9.35	9.20
			2	14	0.53	0.52	1.35	1.32
			2	21	0.22	0.22	0.17	0.17
ほうれんそう [施設] (茎葉) 2004年	266 FL	1	1	7	4.54	4.52	5.26	5.16
			1	14	5.32	5.26	5.80	5.60
			1	21	1.60	1.56	2.23	2.21
		1	2	7	8.69	8.68	9.19	9.04
			2	14	2.75	2.74	2.74	2.70
		1	1	7	2.52	2.46	2.94	2.91
			1	14	1.31	1.29	1.92	1.92
			1	21	0.20	0.20	0.36	0.36
		1	2	7	4.22	4.10	5.30	5.14
			2	14	1.38	1.38	1.89	1.88

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験 圃場 数	回数 (回)	PHI (日)	分 析 結 果 (ppm)					
					公的分析機関		社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
えだまめ [露地] (さや) 2006年	177 FL	1	3	3	1.09	1.06	1.02	1.02		
			3	7	1.00	0.96	1.15	1.14		
			3	14	0.96	0.94	0.96	0.96		
		1	3	3	3.45	3.40	4.31	4.28		
			3	7	1.77	1.74	2.21	2.16		
			3	14	1.18	1.16	1.13	1.12		
みょうが [施設] (花穂) 2007年	750 FL	1	3	3	7.98	7.87	—	—		
			3	7	6.40	6.20	—	—		
			3	14	1.93	1.90	—	—		
		1	3	3	3.11	3.09	—	—		
			3	7	1.38	1.37	—	—		
			3	14	0.45	0.44	—	—		
みかん [施設] (果肉) 2007年	620 FL	1	3	1	0.02	0.02	0.01	0.01		
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		1	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		みかん [施設] (果皮) 2007年	620 FL	1	3	1	6.29	5.98	6.08	5.96
					3	7	4.84	4.82	6.63	6.60
					3	14	2.80	2.78	3.80	3.71
					3	28	2.77	2.72	3.09	3.08
1	3			1	2.81	2.79	3.28	3.22		
	3			7	2.96	2.91	2.53	2.42		
	3			14	2.38	2.32	4.16	4.13		
	3			28	2.23	2.13	2.16	2.12		
なつみかん [露地] (果実全体) 2007年	620 FL	1	3	1	0.62	0.60	0.71	0.70		
			3	7	0.36	0.36	0.57	0.57		
			3	14	0.55	0.55	0.78	0.78		
			3	28	0.59	0.58	0.44	0.44		
		1	3	1	0.36	0.36	0.57	0.56		
			3	7	0.30	0.28	0.58	0.58		
			3	14	0.48	0.48	0.49	0.49		
			3	28	0.42	0.40	0.45	0.44		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験 圃場 数	回数 (回)	PHI (日)	分 析 結 果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
すだち [露地] (果実全体) 2007年	295 FL	1	3	1	—	—	0.65	0.64
			3	7	—	—	0.47	0.45
			3	14	—	—	0.13	0.13
			3	28	—	—	0.07	0.07
かぼす [露地] (果実全体) 2007年	325 FL	1	3	1	—	—	0.41	0.41
			3	7	—	—	0.36	0.36
			3	14	—	—	0.39	0.38
			3	28	—	—	0.22	0.22
いちご [施設] (果実) 2007年	12.5 mg ai/ ポット WDG	1	3	101	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	3	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう(大粒) [施設] (果実) 2003年	177 FL	1	3	14	0.23	0.22	0.36	0.36
			3	21	0.23	0.22	0.18	0.18
			3	28	0.25	0.24	0.19	0.18
			3	42	0.10	0.10	0.11	0.11
ぶどう(小粒) [施設] (果実) 2004年	207 FL	1	3	7	0.83	0.82	0.73	0.72
			3	14	1.02	1.00	1.21	1.20
			3	28	0.69	0.68	1.14	1.14
			3	60	0.32	0.32	0.35	0.34
ぶどう(小粒) [施設] (果実) 2006年	207 FL	1	3	14	1.75	1.67	1.98	1.96
			3	28	1.08	1.06	1.11	1.10
			3	42	0.97	0.96	0.75	0.74
ぶどう(大粒) [施設] (果実) 2006年	207 FL	1	3	14	2.48	2.46	2.05	2.04
			3	28	1.00	1.00	1.29	1.25
			3	42	0.40	0.40	0.37	0.37

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数

FL : フロアブル (17.7%)、WDG : 顆粒水和剤 (50%)、D : 粉剤 (0.5%)

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

<別紙 4 : 推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重 : 53.3kg)		小児 (1~6歳) (体重 : 15.8kg)		妊婦 (体重 : 55.6kg)		高齢者(65歳以上) (体重 : 54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)
だいず※加工品	0.08	56.1	4.49	33.7	2.70	45.5	3.64	58.8	4.70
あずき	0.03	1.4	0.04	0.5	0.015	0.1	0.03	2.7	0.081
てんさい	0.20	4.5	0.9	3.7	0.74	3.4	0.68	4.0	0.8
だいこん(根)	0.06	45.0	2.7	18.7	1.12	28.7	1.72	58.5	3.51
だいこん(葉)	17.6	2.2	38.7	0.5	8.8	0.9	15.8	3.4	59.8
はくさい	2.68	29.4	78.8	10.3	27.6	21.9	58.7	31.7	85.0
キャベツ	1.31	22.8	29.9	9.8	12.8	22.9	46.8	19.9	26.1
こまつな	8.68	4.3	37.3	2.0	17.4	1.6	13.9	51.2	444
みずな	11.0	0.3	3.3	0.1	1.1	0.1	1.1	0.3	3.3
その他のアブラナ科野菜	8.82	2.1	18.5	0.3	2.65	0.2	1.76	3.1	27.3
レタス	4.78	6.1	29.2	2.5	12.0	6.4	30.6	4.2	20.1
トマト	0.66	24.3	16.0	16.9	11.2	24.5	16.2	18.9	12.5
ピーマン	1.07	4.4	4.71	2.0	2.14	1.9	2.03	3.7	3.96
なす	0.32	4.0	1.28	0.9	0.29	3.3	1.06	5.7	1.82
きゅうり(含ガーキン)	0.21	16.3	3.42	8.2	1.72	10.1	2.12	16.6	3.49
ほうれんそう	22.4	18.7	419	10.1	226	17.4	390	21.7	486
えだまめ	2.16	0.1	0.22	0.1	0.22	0.1	0.22	0.1	0.22
その他の野菜	7.87	12.6	99.2	9.7	76.3	9.6	75.6	12.2	96.0
みかん	0.02	41.6	0.83	35.4	0.71	45.8	0.92	42.6	0.85
その他のかんきつ	0.64	0.4	0.26	0.1	0.06	0.1	0.06	0.6	0.38
ぶどう	2.46	5.8	14.3	4.4	10.8	1.6	3.94	3.8	9.35
合計			803		416		667		1,290

注)・残留値は、申請されている使用時期・回数による各試験区の平均残留値の最大値を用いた(別紙3参照)。

- ・ff:平成10~12年の国民栄養調査(参照84~86)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)。
- ・摂取量:残留値及び農産物摂取量から求めたアミスルプロムの推定摂取量( $\mu$ g/人/日)。
- ・その他のアブラナ科野菜はのぎわなの値を用いた。
- ・その他の野菜はみょうがの値を用いた。
- ・その他のかんきつはすだちの値を用いた。
- ・トマトの残留値はミニトマトの値を用いた。
- ・ぶどうの残留値は、小粒種の値を用いた。
- ・ばれいしょ、メロン及びいちごについては、残留値が定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。

<参照>

- 1 農薬抄録アミスルブロム：日産化学工業株式会社、2005年、一部公表  
(URL：<http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/amisulbrum/index.htm>)
- 2 ラット体内における代謝試験(単回経口投与)(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 3 ラット体内における代謝試験(反復投与)(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005年、未公表
- 4 ラットにおける腸肝循環：日産化学工業株式会社、2004年、未公表
- 5 ぶどうにおける代謝試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 6 ばれいしょにおける代謝試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 7 トマトにおける代謝試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 8 好氣的土壤中運命試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 9 土壌表面光分解試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 10 NC-224の土壌吸脱着試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 11 土壌中主要分解物IT-4の土壌吸脱着試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005年、未公表
- 12 加水分解運命試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 13 水中光分解運命試験(1)滅菌緩衝液中光分解運命試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 14 水中光分解運命試験(2)滅菌自然水中光分解運命試験(GLP対応)：日産化学工業株式会社、2004年、未公表
- 15 土壌残留試験結果：日産化学工業株式会社、2003、2004年、未公表
- 16 作物残留試験結果：日産化学工業株式会社、2003、2004年、未公表
- 17 ラット及びイヌを用いた生体機能への影響に関する試験(GLP対応)：(財)食品農医薬品安全性評価センター、2005年、未公表
- 18 ラットを用いた急性経口毒性試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 19 ラットを用いた急性経皮毒性試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 20 ラットを用いた急性吸入毒性試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 21 土壌中主要代謝物Dのラットを用いた急性経口毒性試験(GLP対応)：Covance Laboratories Ltd.、2005年、未公表

- 22 植物固有代謝物 G のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Safepharma Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
- 23 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 24 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 25 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Sciences Ltd.、2002 年、未公表
- 26 ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 27 マウスを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 28 イヌを用いたカプセル投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 29 ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 30 イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
- 31 マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
- 32 ラットを用いた 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
- 33 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
- 34 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 35 ラットを用いた催奇形性試験 (高用量・確認試験) : 日産化学工業株式会社、2003 年、未公表
- 36 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 37 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002 年、未公表
- 38 マウス L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2004 年、未公表
- 39 ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2004 年、未公表
- 40 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 41 ラットを用いた *in vivo-in vitro* 肝・不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : (株)



- 三菱化学安全科学研究所、2005年、未公表
- 42 土壤中主要代謝物 D の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
  - 43 植物固有代謝物 G の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
  - 44 土壤中主要代謝物 D のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
  - 45 植物固有代謝物 G のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
  - 46 ラットを用いた肝中期発がん性試験 (GLP 対応) : 株式会社 DIMS 医科学研究所、2005 年、未公表
  - 47 ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験 : 日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
  - 48 マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験 : 日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
  - 49 ラットを用いた単回投与による複製 DNA 合成試験 : 日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
  - 50 ラットを用いた 1 週間反復経口投与による複製 DNA 合成試験 : 日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
  - 51 マウスを用いた 1 週間反復経口投与による複製 DNA 合成試験 : 日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
  - 52 雌ラットを用いた 1 週間反復投与による肝臓での酸化ストレス解析 : 日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
  - 53 マウスを用いた 1 週間反復投与による肝臓での酸化ストレス解析 : 日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
  - 54 幼若ラットを用いた肝小核試験 : 日産化学工業株式会社、2004 年、未公表
  - 55 ラットを用いた肝コメットアッセイ : 日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
  - 56 マウスを用いた肝コメットアッセイ : 日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
  - 57 ラットを用いた胃コメットアッセイ : 日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
  - 58 ラットを用いたホルモン測定試験 : 日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
  - 59 ラットを用いた子宮肥大抑制確認試験 : 日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
  - 60 ラットを用いた抗アロマターゼ活性確認試験 : 日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
  - 61 ラット胎児を用いた卵巣影響確認試験 : 日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
  - 62 食品健康影響評価について  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-amisulbrom-180404.pdf>)
  - 63 第 138 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai138/index.html>)
  - 64 第 3 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai3/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai3/index.html))
  - 65 食品健康影響評価に係る追加資料 : 日産化学工業株式会社、2007 年、未公表

- 66 ラットを用いた1週間反復投与による肝臓での8-OHdG測定試験、日産化学工業株式会社、産業医科大学 産業生態科学研究所 職業性腫瘍学教室、2006年、未公表
- 67 マウスを用いた1週間反復投与による肝臓での8-OHdG測定試験、日産化学工業株式会社、産業医科大学 産業生態科学研究所 職業性腫瘍学教室、2006年、未公表
- 68 ラットを用いた1週間反復投与による肝臓での活性酸素種測定試験、日産化学工業株式会社、2006年、未公表
- 69 マウスを用いた1週間反復投与による肝臓での活性酸素種測定試験、日産化学工業株式会社、2006年、未公表
- 70 ラットを用いた1週間反復投与による肝コメットアッセイ、日産化学工業株式会社、2006年、未公表
- 71 マウスを用いた1週間反復投与による肝コメットアッセイ、日産化学工業株式会社、2006年、未公表
- 72 第13回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai13/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai13/index.html))
- 73 第26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\\_dai26/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai26/index.html))
- 74 食品健康影響評価の結果の通知について  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-amisulbrom-191025.pdf>)
- 75 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20年4月30日付け、厚生労働省告示第296号)
- 76 食品健康影響評価について  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-amisulbrom\\_201209.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-amisulbrom_201209.pdf))
- 77 農薬抄録アミスルブロム：日産化学工業株式会社、2008年、一部公表予定
- 78 アミスルブロムの作物残留試験成績：日産化学工業株式会社、2008年
- 79 第270回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai270/index.html>)
- 80 ラットを用いた出生児卵巣への影響確認試験、日産化学工業株式会社、2005年、未公表
- 81 ラットを用いた卵巣発達影響試験(混餌投与)、日産化学工業株式会社、2005年、未公表
- 82 ラットを用いた卵巣発達影響試験(強制経口投与)、日産化学工業株式会社、2006年、未公表
- 83 第53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\\_dai53/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai53/index.html))
- 84 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000年
- 85 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001年
- 86 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年

## アミスルブロム (案)

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

## 1. 概要

(1) 品目名：アミスルブロム [ Amisulbrom (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

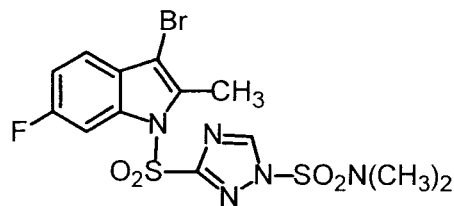
スルファモイルトリアゾール骨格を有する殺菌剤である。作用機構としては、卵菌類のミトコンドリア内電子伝達系複合体ⅢのQ i サイトの阻害であると考えられている。

(3) 化学名：

3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-*N,N*-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide (IUPAC)

3-[(3-bromo-6-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-1-yl) sulfonyl]-*N,N*-dimethyl-1*H*-1,2,4-triazole-1-sulfonamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{13}H_{13}BrFN_5O_4S_2$
分子量	466.31
水溶解度	0.11 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 4.4$ (40°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名、製剤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) 17.7%アミスブルロムフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アミスブルロムを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	疫病	500倍 2000~3000倍	25L/10a		4回以内		4回以内
あずき	茎疫病	2000倍	100~300 L/10a	収穫7日前 まで	3回以内	散布	3回以内
だいず	べと病						
	茎疫病						
えだまめ	べと病						
	茎疫病						
レタス							
はくさい キャベツ ブロッコリー	べと病			収穫7日前 まで	4回以内		6回以内 (土壌混和は 1回以内、灌注 は1回以内、散 布は4回以内)
だいこん	白さび病	2000~4000倍		収穫3日前 まで	3回以内	散布	4回以内
非結球あぶらな 科葉菜類							
ほうれんそう	べと病			収穫7日前 まで	2回以内		2回以内
ピーマン	疫病			収穫前日 まで	3回以内		3回以内
なす	褐色腐敗病						
トマト ミニトマト	疫病				4回以内		4回以内
きゅうり	べと病	3000~4000倍	200~700 L/10a	収穫14日前 まで	3回以内	散布	3回以内
メロン							
ぶどう				収穫前日 まで			
かんきつ	褐色腐敗病	3000倍					

(2) 0.50%アミスルブロム粉剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アミスルブロムを含む農薬の総使用回数
キャベツ はくさい ブロッコリー	根こぶ病	30kg/10a	定植前	1回	全面土壌混和	6回以内 (土壌混和は1回以内、 灌注は1回以内、 散布は4回以内)

(3) 50.0%アミスルブロム顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アミスルブロムを含む農薬の総使用回数
ぶどう	べと病	5000～10000倍	200～700L/10a	収穫14日前まで	3回以内	散布	3回以内
てんさい	黒根病	2000倍	200～300L/10a	収穫30日前まで		株元散布	4回以内 (苗床灌注は1回以内、 株元散布は3回以内)
		100～200倍	3L/m <sup>2</sup>	移植前	苗床土壌灌注		
キャベツ はくさい ブロッコリー	根こぶ病	200～500倍	セル成型育苗トレイ1箱またはペーパーポット1冊(30×60cm、使用土壌約3～4L)当たり500mL	定植前まで	1回	灌注	6回以内 (土壌混和は1回以内、灌注は1回以内、散布は4回以内)
みょうが(花穂)	根茎腐敗病	2000倍	3L/m <sup>2</sup>	生育期 但し、収穫3日前まで	3回以内	土壌灌注	3回以内
みょうが(茎葉)				みょうが(花穂)の収穫3日前まで 但し、花穂を収穫しない場合にあっては開花期終了まで			
いちご	疫病	2000～3000倍	50mL/株	育苗期			

### 3. 作物残留試験

#### (1) 分析の概要

##### ① 分析対象の化合物

- ・ アミスルブロム

##### ② 分析法の概要

磨砕した試料を含水アセトニトリルで振とう抽出する(乾燥子実の場合は粉碎した試料を水で膨潤させた後アセトニトリルで抽出する)。抽出液はミニカラム(C<sub>18</sub>、グラファイトカーボン、陰イオン交換、シリカゲル、フロリジル等)で精製した後、高速液体クロマトグラフ(UV)又は高速液体クロマトグラフ/質量分析計(LC/MS/MS)を用いて定量する。

定量限界 : 0.01~0.05 ppm

#### (2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験結果の概要を、別紙1にまとめた。

### 4. 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21年1月20日付厚生労働省発食安第0120001号により食品安全委員会あて意見を求めたアミスルブロム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 : 10 mg/kg 体重/day

(動物種)	イヌ
(投与方法)	強制経口投与
(試験の種類)	慢性毒性試験
(期間)	1年間

安全係数 : 100

ADI : 0.1 mg/kg 体重/day

### 5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準は設定されていない。米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

## 6. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

アミスルブロム本体のみ

ぶどう、ばれいしょ等を用いた植物代謝試験において、可食部中の残留物の大部分は親化合物であり、代謝物はいずれも微量であったことから、残留の規制対象としてはアミスルブロム本体のみとすることとした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質をアミスルブロム（親化合物のみ）と設定している。

### (2) 基準値案

別紙2のとおりである。

### (3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までアミスルブロム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無いとの仮定の下におこなった。

	TMDI / ADI (%) <sup>注)</sup>
国民平均	25.3
幼小児 (1~6歳)	39.5
妊婦	19.3
高齢者 (65歳以上)	27.7

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

## アミスルプロム 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) <sup>注)</sup> 【アミスルプロム】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ばれいしょ (塊茎)	2	17.7%フロアブル	2000倍希釈散布 150, 250L/10a	4回	7, 14日	圃場A: <0.01 圃場B: <0.01
ばれいしょ (塊茎)	2	17.7%フロアブル	500倍希釈散布 25L/10a	4回	7, 14日	圃場A: <0.01 圃場B: <0.01
あずき (乾燥子実)	2	17.7%フロアブル	2000倍希釈散布 300L/10a	3回	7, 14日	圃場A: 0.02 圃場B: 0.03
だいず (乾燥子実)	2	17.7%フロアブル	2000倍希釈散布 300, 150L/10a	3回	7, 14日	圃場A: 0.08 圃場B: 0.02 (3回、14日)
えだまめ (さや)	2	17.7%フロアブル	2000倍希釈散布 200L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A: 1.14 (3回、7日) 圃場B: 4.28
レタス (茎葉)	2	17.7%フロアブル	2000倍希釈散布 300L/10a	3回	3, 7, 14, 21日	圃場A: 4.78 圃場B: 2.22
はくさい (茎葉)	2	50%顆粒水和剤 +0.5%粉剤 +17.7%フロアブル	200倍苗箱灌注 500mL/箱 +定植時全面土壌混和 30kg/10a +2000倍散布 300L/10a	1+1+4回	7, 14, 21日	圃場A: 2.68 圃場B: 4.30
キャベツ (葉球)	2	0.5%粉剤	定植時全面土壌混和 30kg/10a	1回	63日 66日	圃場A: <0.01 圃場B: <0.01
キャベツ (葉球)	2	0.5%粉剤 +17.7%フロアブル	定植時全面土壌混和 30kg/10a +2000倍希釈散布 150~300, 300L/10a	1+4回	7, 14, 21日	圃場A: 0.48 圃場B: 0.20
キャベツ (葉球)	2	50%顆粒水和剤 +0.5%粉剤 +17.7%フロアブル	200倍希釈 苗箱灌注 500mL/箱 +定植時全面土壌混和 30kg/10a +2000倍希釈 散布 300, 80~300L/10a	1+1+4回	7, 14, 21日	圃場A: 1.48 圃場B: 0.28
ブロッコリー (花蕾)	1	0.5%粉剤	定植時全面土壌混和 30kg/10a	1回	68日	圃場A: <0.01
ブロッコリー (花蕾)	1	0.5%粉剤	定植時全面土壌混和 30kg/10a	1回	76日	圃場A: <0.01
ブロッコリー (花蕾)	1	0.5%粉剤 +17.7%フロアブル	定植時全面土壌混和 30kg/10a +2000倍散布 300L/10a	1+4回	7, 14, 21日	圃場A: 0.90
ブロッコリー (花蕾)	1	0.5%粉剤 +17.7%フロアブル	定植時全面土壌混和 30kg/10a +2000倍散布 300L/10a	1+4回	7, 14, 21日	圃場A: 0.98
ブロッコリー (花蕾)	2	50%顆粒水和剤 +0.5%粉剤 +17.7%フロアブル	200倍希釈 苗箱灌注 500mL/箱 +定植時全面土壌混和 30kg/10a +2000倍希釈 散布 300L/10a	1+1+4回	7, 14, 21日	圃場A: 0.46 圃場B: 0.29
だいこん (根部)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300L/10a	4回	7, 14, 21日	圃場A: <0.01 圃場B: 0.06
だいこん (葉部)	2	17.7%フロアブル	2000倍希釈散布 300L/10a	4回	7, 14, 21日	圃場A: 15.8 圃場B: 17.6
こまつな (茎葉)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 150, 200L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A: 8.68 圃場B: 6.72
みずな (茎葉)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 200L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A: 8.96 圃場B: 11.0
のぎわな (茎葉)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 200, 208L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A: 8.82 (3回、7日) 圃場B: 2.34
ほうれんそう (茎葉)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 150~200, 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: 22.4 圃場B: 9.20
ほうれんそう (茎葉)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A: 5.60 (1回、14日) 圃場B: 2.91
ほうれんそう (茎葉)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300L/10a	2回	7, 14日	圃場A: 9.04 圃場B: 5.14
ピーマン (果実)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 200, 150~170L/10a	3回	1, 7, 14日	圃場A: 0.58 圃場B: 1.07
なす (果実)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 200L/10a	3回	1, 7, 14日	圃場A: 0.32 圃場B: 0.14
トマト (果実)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300L/10a	4回	1, 7, 14日	圃場A: 0.38 (4回、7日) 圃場B: 0.42
ミニトマト (果実)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300L/10a	4回	1, 7, 14日	圃場A: 0.43 圃場B: 0.66
きゅうり (果実)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 150~200, 300L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A: 0.17 圃場B: 0.21
メロン (果実)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300, 265L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A: <0.01 圃場B: <0.01



農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注) 【アミスルプロム】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
大粒種ぶどう (果実)	1	17.7%フロアブル	3000倍散布 300L/10a	3回	14, 21, 28, 42日	圃場A:0.36
小粒種ぶどう (果実)	1	17.7%フロアブル	3000倍散布 350L/10a	3回	14, 28, 60日	圃場A:1.20
大粒種ぶどう (果実)	1	50%顆粒水和剤	5000倍散布 350L/10a	3回	14, 28, 42日	圃場A:2.46
小粒種ぶどう (果実)	1	50%顆粒水和剤	5000倍散布 350L/10a	3回	14, 28, 42日	圃場A:1.96
みかん (果肉)	2	17.7%フロアブル	3000倍散布 700L/10a	3回	1, 7, 14, 28日	圃場A:0.02 圃場B:<0.01
みかん (果皮)	2	17.7%フロアブル	3000倍散布 700L/10a	3回	1, 7, 14, 28日	圃場A:6.60 (3回、7日) 圃場B:4.13 (3回、14日)
なつみかん (果実全体)	2	17.7%フロアブル	3000倍散布 700L/10a	3回	1, 7, 14, 28日	圃場A:0.78 (3回、14日) 圃場B:0.58 (3回、7日)
すだち (果実全体)	1	17.7%フロアブル	3000倍散布 500L/10a	3回	1, 7, 14, 28日	圃場A:0.64
かぼす (果実全体)	1	17.7%フロアブル	3000倍散布 550L/10a	3回	1, 7, 14, 28日	圃場A:0.41
てんさい (根部)	2	50%顆粒水和剤	100倍希釈 定植時苗床灌注 3L/m <sup>2</sup> +2000倍希釈 株元散布 200L/10a	1+3回	28, 42日	圃場A:0.18 圃場B:0.42
みょうが (花穂)	2	50%顆粒水和剤	2000倍土壌灌注 3L/m <sup>2</sup>	3回	3, 7, 14日	圃場A:7.87 圃場B:3.09
いちご (果実)	2	50%顆粒水和剤	2000倍苗灌注 50mL/ポット	3回	101日 76日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01

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

農作物名、剤型等が四角で囲まれ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。

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	
大豆	0.3	0.3	○			0.08(\$),0.02
小豆類	0.2		申			0.02,0.03(\$)
ばれいしよ	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01/<0.01,<0.01
てんさい	1		申			0.18,0.42(\$)
だいこん類(ラディッシュを含む)の根	0.3		申			<0.01,0.06(\$)
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉	25		申			15.8,17.6
はくさい	10		申			2.68,4.30
キャベツ	3		申			<0.01, <0.01 / 0.48,
ケール	20		申			0.20 / 1.48(\$), 0.28
こまつな	15		申			(きょうな参照)
きょうな	20		申			8.68,6.72
チンゲンサイ	20		申			8.96,11.0(\$)
ブロッコリー	2		申			(きょうな参照)
その他のあぶらな科野菜	20		申			<0.01 / <0.01 / 0.90 / 0.98(\$) / 0.46, 0.29
レタス	10		申			8.82,2.34(のざわな) (きょうな参照)
トマト	2	2	○			4.78,2.22
ピーマン	3		申			0.38,0.42(トマト) /0.43,0.66(ミニトマト)
なす	1		申			0.58,1.07(\$)
きゅうり	0.7	0.7	○			0.32(\$),0.14
メロン類果実	0.05	0.05	○			0.17,0.21(\$)
ほうれんそう	30		申			<0.01,<0.01
えだまめ	10		申			22.4(\$), 9.20 / 5.60, 2.91 / 9.04, 5.14
みかん	0.1		申			1.14,4.28(\$)
なつみかんの果実全体	2		申			0.02,<0.01(果肉)
レモン	2		申			0.78,0.58
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	2		申			(なつみかんの果実全体参照)
グレープフルーツ	2		申			(なつみかんの果実全体参照)
ライム	2		申			(なつみかんの果実全体参照)
その他のかんきつ類果実	2		申			0.64(すだち)/0.41(かぼす) (なつみかんの果実全体参照)
いちご	0.05		申			<0.01,<0.01
ぶどう	5	3	○・申			0.36/1.20/2.46(\$)/1.96
その他のスパイス	15		申			6.60(\$), 4.13(みかんの果皮)
その他のハーブ	20		申			7.87,3.09(みょうが) (きょうな参照)

(\$)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。

(別紙3)

アミスルブロム推定摂取量 (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
大豆	0.3	16.8	10.1	13.7	17.6
小豆類	0.2	0.3	0.1	0.0	0.5
ばれいしょ	0.05	1.8	1.1	2.0	1.4
てんさい	1	4.5	3.7	3.4	4.0
だいこん類 (ラディッシュを含む。)の根	0.3	13.5	5.6	8.6	17.6
だいこん類 (ラディッシュを含む。)の葉	25	55.0	12.5	22.5	85.0
はくさい	10	294.0	103.0	219.0	317.0
キャベツ	3	68.4	29.4	68.7	59.7
ケール	20	2.0	2.0	2.0	2.0
こまつな	15	64.5	30.0	24.0	88.5
きょうな	20	6.0	2.0	2.0	6.0
チンゲンサイ	20	28.0	6.0	20.0	38.0
ブロッコリー	2	9.0	5.6	9.4	8.2
その他のあぶらな科野菜	20	42.0	6.0	4.0	62.0
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	10	61.0	25.0	64.0	42.0
トマト	2	48.6	33.8	49.0	37.8
ピーマン	3	13.2	6.0	5.7	11.1
なす	1	4.0	0.9	3.3	5.7
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.7	11.4	5.7	7.1	11.6
メロン類果実	0.05	0.0	0.0	0.01	0.0
ほうれんそう	30	561.0	303.0	522.0	651.0
えだまめ	10	1.0	1.0	1.0	1.0
みかん	0.1	4.2	3.5	4.6	4.3
なつみかんの果実全体	2	0.2	0.2	0.2	0.2
レモン	2	0.6	0.4	0.6	0.6
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	2	0.8	0.2	0.2	1.2
いちご	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	5	29.0	22.0	8.0	19.0
その他のスパイス	15	1.5	1.5	1.5	1.5
その他のハーブ	20	2.0	2.0	2.0	2.0
計		1347.7	624.6	1074.4	1498.7
ADI比 (%)		25.3	39.5	19.3	27.7

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18年 3月24日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（ばれいしょ、大豆等）
- 平成18年 4月 3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18年 4月 6日 食品安全委員会（要請事項説明）
- 平成18年 8月28日 第3回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 平成19年 7月27日 第13回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 平成19年 9月 5日 第26回農薬専門調査会幹事会
- 平成19年 9月20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19年10月17日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
- 平成19年10月23日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
- 平成19年10月25日 食品安全委員会（報告）
- 平成19年10月25日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成19年11月19日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
- 平成20年 3月13日 薬事・食品衛生審議会から答申
- 平成20年 4月30日 残留農薬基準告示
- 
- 平成20年12月24日 農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（ぶどう、てんさい等）
- 平成21年 1月20日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成21年 1月22日 食品安全委員会（要請事項説明）
- 平成21年 7月21日 第53回農薬専門調査会幹事会
- 平成21年 9月10日 食品安全委員会（報告）
- 平成21年 9月10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11月27日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成22年 1月27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so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
鰐渕 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

アミスルブロム

食品名	残留基準値
	ppm
小豆類 <sup>注1)</sup>	0.2
てんさい	1
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.3
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	25
はくさい	10
キャベツ	3
ケール	20
こまつな	15
きょうな	20
チンゲンサイ	20
ブロッコリー	2
その他のあぶらな科野菜 <sup>注2)</sup>	20
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	10
ピーマン	3
なす	1
ほうれんそう	30
えだまめ	10
みかん	0.1
なつみかんの果実全体	2
レモン	2
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	2
グレープフルーツ	2
ライム	2
その他のかんきつ類果実 <sup>注3)</sup>	2
いちご	0.05
ぶどう	5
その他のスパイス <sup>注4)</sup>	15
その他のハーブ <sup>注5)</sup>	20

注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びビーンズを含む。

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

注3)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注4)「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5)「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。