

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3月2日（火）

14：00～17：00

場所：航空会館703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

- ・ピリプロキシフェン（農薬）
- ・アジムスルフロン（農薬）
- ・クロメプロップ（農薬）
- ・クロフェンセット（農薬）
- ・ピリミスルファン（農薬）
- ・プロパモカルブ（農薬）
- ・コリスチン（飼料添加物及び動物用医薬品）
- ・ラフォキサニド（動物用医薬品）

(2) 農薬等の成分である物質の試験法に係る規格の一部改正等について

3. 閉会

(配付資料)

【ピリプロキシフェン（農薬）】

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）

【アジムスルフロン（農薬）】

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）

【クロメプロップ（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）

【クロフェンセット（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）

【ピリミスルファン（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）

【プロパモカルブ（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）

【コリスチン（飼料添加物及び動物用医薬品）】

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）

【ラフォキサニド（動物用医薬品）】

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）

資料9 農薬等の成分である物質の試験法に係る規格の一部改正等について

【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

農薬評価書

ピリプロキシフェン

(第3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
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) 吸収.....	10
(2) 分布.....	10
(3) 代謝物同定・定量.....	11
(4) 排泄.....	13
2. 植物体内運命試験.....	14
(1) きゅうり.....	14
(2) 土壌からきゅうりへの吸収移行及び代謝試験.....	15
(3) トマト.....	16
(4) オレンジ.....	16
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	17
(2) 土壌表面光分解試験.....	18
(3) 土壌吸着試験.....	18
(4) 土壌溶脱性試験.....	19
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験.....	19
(2) 水中光分解試験.....	19
5. 土壌残留試験.....	20
6. 作物残留試験.....	20
7. 一般薬理試験.....	21

8. 急性毒性試験	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23
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(マウス)	24
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	26
(1) 6カ月間慢性毒性試験(ラット) : 追加提出された試験	26
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ) ①	27
(3) 1年間慢性毒性試験(イヌ) ②	28
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	28
(5) 18カ月間発がん性試験(マウス)	29
12. 生殖発生毒性試験	30
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	30
(2) 発生毒性試験(ラット①、器官形成期投与)	31
(3) 発生毒性試験(ラット②、妊娠前～妊娠初期投与)	32
(4) 発生毒性試験(ラット③、妊娠～分娩期(周産期及び授乳期)投与)	33
(5) 発生毒性試験(ウサギ)	34
13. 遺伝毒性試験	34
III. 食品健康影響評価	36
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	40
・別紙2: 検査値等略称	41
・別紙3: 作物残留試験成績(国内)	42
・別紙4: 作物残留試験成績(海外)	44
・別紙5: 推定摂取量	45
・参照	46

<審議の経緯>

－第1版関係－

－清涼飲料水関連－

- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正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0701015号)
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受(参照1)
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会(要請事項説明)(参照2)
- 2003年 10月 8日 追加資料受理(参照3)
(ピリプロキシフェンを含む要請対象93農薬を特定)
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会(参照4)
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会(参照5)
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会(参照6)

－適用拡大申請関連及びポジティブリスト制度関連－

- 2005年 10月 21日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼(適用拡大:茶)
- 2005年 11月 8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1108001号)、関係書類の接受(参照7~56)
- 2005年 11月 10日 第119回食品安全委員会(要請事項説明)(参照57)
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照58)
- 2006年 7月 18日 厚生労働省より残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請(厚生労働省発食安第0718032号)、関係書類の接受(参照59)
- 2006年 7月 19日 第2回農薬専門調査会総合評価第一部会(参照60)
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会(要請事項説明)(参照61)
- 2006年 8月 2日 第3回農薬専門調査会総合評価第一部会(参照62)
- 2007年 1月 22日 追加資料受理(参照63)
- 2007年 4月 11日 第10回農薬専門調査会総合評価第一部会(参照64)
- 2007年 5月 16日 第17回農薬専門調査会幹事会(参照65)
- 2007年 5月 31日 第192回食品安全委員会(報告)(参照66)
- 2007年 5月 31日 より6月29日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 8月 1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 8月 2日 第201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67)
- 2007年 12月 28日 残留基準告示(参照68)

—第2版関係—

- 2008年 4月 16日 インポートトレランス申請（クランベリー）（参照 69）
2008年 6月 2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 0602003 号）、関係書類の接受（参照 70）
2008年 6月 5日 第 241 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 71）
2008年 8月 19日 第 42 回農薬専門調査会幹事会（参照 72）
2008年 9月 1日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年 9月 4日 第 253 回食品安全委員会（報告）（参照 73）
2008年 10月 6日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年 10月 9日 第 257 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）

—第3版関係—

- 2009年 2月 25日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：茶）
2009年 3月 24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 0324002 号）、関係書類の接受（参照 75~78）
2009年 3月 26日 第 279 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 77）
2009年 8月 21日 第 54 回農薬専門調査会幹事会（参照 76）
2009年 9月 1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 3日 第 300 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>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 真	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

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

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	布柴達男
林 真 (座長代理*)	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明

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

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**

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

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (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 眞 (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

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

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史

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***

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

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

4-フェノキシフェノキシ構造を有する殺虫剤である「ピリプロキシフェン」(CAS No.95737-68-1) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

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

試験結果から、ピリプロキシフェン投与による影響は、主に赤血球系指標の減少、肝細胞肥大及び繊維化、慢性腎症等であった。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験①においては、雄で無毒性量が得られなかった（最小毒性量：30 mg/kg 体重/日）が、追加試験として実施された 1 年間慢性毒性試験②において、無毒性量 10 mg/kg 体重/日 が得られたことから、イヌにおける無毒性量は 10 mg/kg 体重/日 であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 10 mg/kg 体重/日 であったので、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. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピリプロキシフェン

英名：pyriproxyfen (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：4-フェノキシフェニル(*RS*)-2-(2-ピリジルオキシ)プロピルエーテル

英名：4-phenoxyphenyl(*RS*)-2-(2-pyridyloxy)propyl ether

CAS (No. 95737-68-1)

和名：2-[1-メチル-2-(4-フェノキシフェノキシ)エトキシ]ピリジン

英名：2-[1-methyl-2-(4-phenoxyphenoxy)ethoxy]pyridine

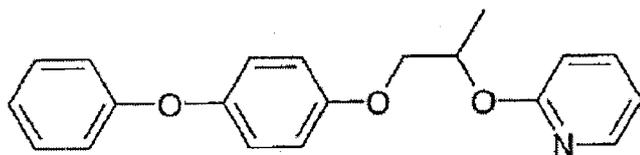
4. 分子式

$C_{20}H_{19}NO_3$

5. 分子量

321.38

6. 構造式



7. 開発の経緯

ピリプロキシフェンは、1981年に住友化学株式会社により開発された4-フェノキシフェノキシ構造を有する殺虫剤である。本剤は、幼若ホルモンとして作用し、蛹化・成虫化の変態阻害作用等によりコナジラミ類、アブラムシ類、アザミウマ類等に対して殺虫効果を発現する。

日本では1995年にラノー乳剤（ピリプロキシフェン10.0%含有）、1997年にラノーテープ（ピリプロキシフェン1.0 g/m²含有）が農薬登録され、海外では韓国、タイ、フランス、アメリカ等で農薬登録されている。

今回、農薬取締法に基づく登録申請（適用拡大：茶）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. 1~6]は、ピリプロキシフェンのフェノキシフェニル基の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの([phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン)及びピリジン環の2、6位の炭素を¹⁴Cで標識したもの([pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェン)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はピリプロキシフェンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

a. 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各3匹）に[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンを2 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。

血中放射能濃度推移は、表1に示されている。（参照10、11）

表1 血中放射能濃度推移

	2 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	4	8	8	8
C _{max} (µg/g)	0.399	0.086	70	12
T _{1/2} (時間)	10	14	12	12

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)b.]の結果、未変化体が胆汁中に検出されなかったことから、糞中に排泄された未変化体は未吸収のものと考えられ、ピリプロキシフェンの低用量投与における吸収率は、63~69%であると推定された。（参照8）

(2) 分布

a. 分布-1

SDラット（一群雌雄各3匹）に[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織内の残留放射能濃度は、表2に示されている。

低用量群では、脂肪以外の組織において投与2~8時間後に最高濃度となり、以後半減期8~35時間で減少し、投与72時間後には0.03 µg/g以下となった。組織別放射能分布量は肝臓において最も高く、8時間後に最高濃度2.13~2.44 µg/g [総投与放射能(TAR)の3.6~4.5%]となった。

高用量群では、脂肪以外の組織において投与2~8時間後に最高濃度となり、以後半減期5~17時間で減少し、投与72時間後には12 µg/g以下となった。腎

臓及び肝臓における最高濃度はそれぞれ雄で 83 及び 323 $\mu\text{g/g}$ 、雌で 34 及び 155 $\mu\text{g/g}$ であった。脂肪においては投与 12 (雄) 及び 24 (雌) 時間後に最高濃度 (170 及び 155 $\mu\text{g/g}$) となり、半減期 23~35 時間で減少し、投与 72 時間後には 46 及び 45 $\mu\text{g/g}$ となった。組織別放射能分布量はすべての組織、測定時点で 1.3%TAR 未満であった。

各投与群において、投与 7 日後の各組織中の残留放射能の総和は 0.3%TAR 以下であった。(参照 8~11)

表 2 主要組織内の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

		T_{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 (168 時間後)
2 mg/kg 体重	雄	肝臓(1.83)、血液(0.399)、腎臓(0.322)、脂肪(0.189)	脂肪(0.010)、肝臓(0.003)、腎臓(0.001)、脾臓(0.001)、骨(0.001)、血液(<0.001)
	雌	肝臓(2.13)、脂肪(0.311)、腎臓(0.151)、卵巣(0.103)、血液(0.086)	脂肪(0.013)、肝臓(0.004)、卵巣(0.002)、腎臓(0.001)、脾臓(0.001)、血液(<0.001)
1,000 mg/kg 体重	雄	肝臓(295)、脂肪(96)、腎臓(70)、血液(70)	脂肪(8.0)、肝臓(1.7)、腎臓(0.4)、筋肉(0.3)、脾臓(0.2)、脳(0.2)、血液(<0.3)
	雌	肝臓(151)、脂肪(124)、腎臓(34)、卵巣(32)、肺(19)、心臓(18)、血液(12)	脂肪(9.5)、肝臓(1.5)、卵巣(0.9)、腎臓(0.4)、子宮(0.3)、脳(0.3)、脾臓(0.2)、血液(<0.3)

1) 低用量群では、雄は 4 時間後、雌は 8 時間後。高用量群では、雌雄とも 8 時間後。

b. 分布-2

SD ラット(一群雌雄各 5 匹)に[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンを、低用量または高用量で単回経口投与、あるいは非標識体を低用量で 14 日間 1 日 1 回連続経口投与し、最終投与 24 時間後に[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンを 1 回経口投与する、体内分布試験が実施された。

各投与群において、投与 7 日後の各組織中の残留放射能の総和は 0.3%TAR 以下であった。最も高濃度の残留放射能が検出されたのは脂肪で、低用量群及び反復投与群で 0.010~0.048 $\mu\text{g/g}$ 、高用量群で 8.0~9.5 $\mu\text{g/g}$ であった。その他の組織では、低用量群及び反復投与群で 0.006 $\mu\text{g/g}$ 以下、高用量群で 2.6 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。(参照 8~11)

(3) 代謝物同定・定量

a. 代謝物同定・定量 (尿、糞及び組織中)

分布試験-2[1. (2)b.]における尿及び糞、分布試験-1[1. (3)a.]における血液、肝臓及び腎臓を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中における代謝物は表 3 に示されている。

[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン投与群では、投与後 2 日間の尿及び糞中の代謝物はそれぞれ 11 及び 17 種類の計 26 種類以上が検出され、[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェン投与群では、尿及び糞中の代謝物は 13 種類以上が検出され、そのうち 10 種類の代謝物を同定し代謝経路を推定した。未変化のピリプロキシフェンは主として糞中に排泄され、21.2~37.2%TAR であった。

主要代謝物は末端フェニル基 4'位が酸化された B であり、その他末端フェニル基 2'位またはピリジン環 5 位の水酸化による G または J、フェニル基 4'位及びピリジン環 5 位の水酸化による E、脱フェニル化による K、プロピルフェニルエーテル結合の開裂による F、B または E の硫酸またはグルクロン酸抱合化を受けた代謝物を同定したが、いずれも 10%TAR 未満であった。

また、血液中の主要代謝物は E の硫酸抱合体であり、最高濃度は雄で 0.358 µg/g、雌で 0.037 µg/g であった。肝臓及び腎臓中の主要代謝物は雌雄とも B の硫酸抱合体、E の硫酸抱合体、C の硫酸抱合体であった。なお、雌の肝臓においては、B も主要代謝物であった。(参照 8~10)

表 3 尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	部位	親化合物	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ピリプロキシフェン	2 mg/kg 体重 単回経口	尿	—	D の硫酸抱合体(0.5~3.1)、B の硫酸抱合体(0.4~1.0)
		糞	31.1~37.2	B(24.5~43.3)、E(2.0~8.5)、C(1.3~3.3)、D(0.4~0.5)、G(0.2)、H(0.2)
	1,000 mg/kg 体重 単回経口	尿	—	D の硫酸抱合体(0.3~1.6)、B の硫酸抱合体(0.5~1.0)
		糞	25.1~31.1	B(35.2~48.3)、B の硫酸抱合体(2.1~3.7)、C の硫酸抱合体(1.1~2.6)、E(1.0~1.5)、C(0.8~1.4)、E の硫酸抱合体(0.4~1.3)、G の硫酸抱合体(0.5~0.7)、G(0.2)、POPA(0.2)
	2 mg/kg 体重 反復経口	尿	—	D(0.8~3.8)、B の硫酸抱合体(0.6~1.4)
		糞	6.5~11.4	B(34.5~54.4)、C(2.7~8.3)、E(0.8~3.0)、D(0.4~0.6)、G(0.2)、H(0.1~0.4)
[pyr- ¹⁴ C] ピリプロキシフェン	2 mg/kg 体重 単回経口	尿	—	F(1.0~1.7)、B の硫酸抱合体(0.3~0.4)
		糞	21.2~34.8	B(23.3~47.2)、E(1.2~7.2)、G(1.8~2.8)、K(0.8~1.1)、B の硫酸抱合体(0.4)、E の抱合体(0.2~0.3)、J(0.3)、B のグルクロン酸抱合体(0.2~0.3)
	1,000 mg/kg 体重 単回経口	尿	1.3~2.7	F(3.0~4.9)、B(1.0~5.6)、B の硫酸抱合体(0.2~0.8)、E の硫酸抱合体(0.1~0.2)
		糞	21.9~32.5	B(38.4~46.4)、B の硫酸抱合体(1.2~1.6)、K(1.2~1.6)、B のグルクロン酸抱合体、E(0.3~0.4)、E の硫酸抱合体(0.3~0.9)、G(0.2)、J(0.1)

注) 数値は 5 匹の平均値を示す。

検出限界未満であったものは計算に用いなかったため一部は 2~4 匹の平均値である。

b. 代謝物同定・定量（胆汁中）

胆汁中排泄試験[1. (4)b.]における胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

胆汁中には、代謝物 B、C、D 及び E の硫酸抱合体が検出されたが、未変化のピリプロキシフェンは検出されなかった

(4) 排泄

a. 糞尿中排泄

分布試験-2[1. (2)a.]における尿及び糞を用いて、排泄試験が実施された。

投与後 7 日間の尿中及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンを単回経口投与した場合、高用量群において、投与後 10 時間または 1 日に軟便・下痢が認められたが翌日以降には回復した。低用量群には影響は認められなかった。

[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンを投与した場合、投与後 2 日に総投与放射能 (TAR) の 87.9~95.8%、投与後 7 日間に 91.6~97.6%TAR が尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は糞 (約 80~90%) 中であり、尿 (約 8%以下) 中は少なかった。

[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンを投与した場合、高用量群において、投与後 1 日以内に軟便・下痢の症状が認められたが、低用量群では認められなかった。投与後 2 日に 88.9~92.9%TAR、投与後 7 日に 92.3~98.5%TAR が尿、糞及び呼気中に排泄された。排泄率は糞中が 84.7~93.2%TAR で高く、尿中が 4.9~11.8%TAR、呼気中が 0.2~0.5%TAR であった。(参照 8、9)

表 4 尿中及び糞中排泄率 (%TAR)

		2 mg/kg 体重 単回経口		1,000 mg/kg 体重 単回経口		2 mg/kg 体重 反復経口	
		尿	糞	尿	糞	尿	糞
[phe- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン	雄	8.3	89.3	6.8	89.6	11.5	81.2
	雌	5.2	91.7	4.8	91.5	8.8	82.8
[pyr- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン	雄	5.7	86.1	7.5	89.0		
	雌	4.9	93.2	11.8	84.7		

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンを低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 2 日間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 2 日の総排泄量は 79.9~90.2%TAR であった。(参照 8)

表 5 尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

	尿	糞	胆汁
雄	2.7	38.4	33.8
雌	1.7	51.3	36.5

2. 植物体内運命試験

(1) きゅうり

きゅうり(品種名:相模半白)に、[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンまたは[py-¹⁴C]ピリプロキシフェンのメタノール溶液が処理され、植物体内運命試験が実施された。

試験条件は、表 6 に示されている。

表 6 試験条件

処理方法	処理量	採取時期 (処理後日数)	処理部位
葉面処理	約 200 µg ai/葉 (塗布)	0、1、3、7、14 及び 21 日後	処理葉、処理葉以外の茎葉及び 果実
果実処理	約 30 µg ai/2 果実 (塗布)	0、3 及び 7 日後	処理果実

葉面処理後のきゅうり試料中放射能分布は表 7 に、果実処理後のきゅうり果実中放射能分布は表 8 に示されている。

葉に処理されたピリプロキシフェンは経時的に消失し (21 日後 29.6~45.4%TAR)、半減期は 12.5~18.4 日であったのに対し、果実に処理されたピリプロキシフェンは速やかに消失し (7 日後 8.2~8.5%TAR)、半減期は 1.9~2.0 日であった。

表 7 葉面処理後のきゅうり試料中放射能分布

	総処理放射能に対する割合 (%TAR)					
	[phe- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン			[py- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン		
	処理後日数 (日)			処理後日数 (日)		
	0	7	21	0	7	21
処理葉	101.8 (18.9)	99.1 (16.2)	101.1 (18.5)	102.4 (19.2)	99.5 (16.6)	95.7 (15.1)
表面洗浄液	100.2 (18.6)	52.7 (8.63)	37.6 (6.87)	101.0 (18.9)	50.5 (8.43)	20.5 (3.23)
抽出液	1.6 (0.30)	43.4 (7.11)	52.5 (9.59)	1.4 (0.26)	44.2 (7.37)	66.4 (10.5)
抽出残渣	<0.1 (<0.02)	3.0 (0.49)	11.0 (2.01)	<0.1 (<0.02)	4.8 (0.80)	8.8 (1.39)

茎葉部	—	0.1 (<0.01)	0.2 (<0.01)	—	<0.1 (<0.01)	0.6 (<0.01)
果実	—	<0.1 (<0.01)	0.2 (<0.01)	—	0.3 (<0.01)	2.1 (<0.01)

() 内は残留放射濃度、—：分析せず

表 8 果実処理後のきゅうり果実中放射能分布

	総処理放射能に対する割合 (%TAR)					
	[phe- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン			[py- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン		
	処理後日数 (日)			処理後日数 (日)		
	0	3	7	0	3	7
処理果実	104.2 (2.24)	98.1 (0.381)	98.7 (0.101)	103.9 (1.26)	97.1 (0.546)	91.0 (0.071)
表面洗浄液	91.9 (1.98)	6.6 (0.026)	2.1 (0.002)	92.5 (1.12)	6.8 (0.038)	1.4 (0.001)
抽出液	12.3 (0.265)	85.1 (0.331)	83.9 (0.086)	11.3 (0.137)	83.4 (0.469)	80.7 (0.063)
抽出残渣	<0.1 (<0.001)	6.4 (0.025)	12.7 (0.013)	0.1 (0.001)	6.9 (0.039)	8.9 (0.007)

() 内は残留放射濃度

葉及び果実の表面洗浄液及び抽出液中の代謝物は、遊離体の B、H、J、K、L 及び極性代謝物であった。葉における極性代謝物は、B、C、H、I、J、K 及び M のグルコース抱合体であった。また、果実における極性代謝物は、B、C、D、H、J、K 及び M のグルコース抱合体であった。

きゅうりにおけるピリプロキシフェンの主要代謝経路は、エーテル結合の開裂による H の生成、フェニル基 4 位の水酸化及びピリジン環 5 位の水酸化による B 及び J の生成であった。主要代謝物は B、H、J 及び K であり、いずれもほとんどがグルコース抱合体の形で存在していた。(参照 12)

(2) 土壌からきゅうりへの吸収移行及び代謝試験

開花期のきゅうり (品種名：相模半白) を栽培したワグネルポットの土壌表面に、[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンのアセトニトリル溶液を、それぞれ 511 µg または 498 µg で添加した 100 g の土壌が処理された (250 g ai/ha 相当)。処理直後に土壌、処理 7 日後に土壌及びきゅうりが採取され、土壌からきゅうりへの吸収移行及び代謝試験が実施された。

処理 7 日後の土壌中の残留放射能は 91.5~100%TAR であり、多くは土壌表面から 10 cm まで (土壌 I) に存在し、それ以下の層 (土壌 II) には 0.3%TAR

未満存在した。土壌 I には、ピリプロキシフェンが 53.9~55.6%TAR 存在し、他に B、J 及び K 微量検出された。土壌抽出残渣には 30.7~34.8%TAR が残存した。

きゅうりに存在する放射能は [phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンの場合、0.1%TAR 未満であった。[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンの場合、果実に 0.5%TAR、茎葉部に 0.3%TAR 存在したが、ピリプロキシフェンは検出されず、残留放射能の大部分は F (0.1~0.4%TAR) であった。(参照 13)

(3) トマト

[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンのアセトン溶液と空製剤の希釈混合液を、トマト (品種: Bush Beefsteak) の果実に 1 回につき約 150g ai/ha で、収穫前約 35、21 及び 7 日の 3 回散布された。最終処理 7 日後に果実が収穫され、植物体内運命試験が実施された。

成熟トマト果実中の残留放射能の分布は表 9 に示されている。総残留放射能濃度は 0.259~0.335 mg/kg で、表面洗浄液、搾りかす (残渣を除く) 及び果汁から合計で総残留放射能 (TRR) の約 95%が抽出された。主要成分として、ピリプロキシフェンが 49.8~67.6%TRR (0.132~0.237 mg/kg)、その他に代謝物として、B、C、D、F、K、L 及び M が遊離体あるいは抱合体¹として 1.9~6.8%TRR 検出された。特に、果実の抽出液中の M は抱合体を含むと 10.9%TRR 検出された。果汁では、ピリプロキシフェンと B は検出されなかった。また、果汁及び搾りかすには代謝物の遊離体及び抱合体の両方が検出された。トマトにおける主要代謝経路はフェニル基 4'位の水酸化及びエーテル結合の開裂であると考えられた。(参照 14)

表 9 成熟トマト果実中の残留放射能の分布

	[phe- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン		[pyr- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
表面洗浄液	3.3	0.011	1.8	0.005
搾りかす	82.4	0.276	65.3	0.169
果汁	14.3	0.048	32.9	0.085
総計	100	0.335	100	0.259

(4) オレンジ

[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンを水で希釈し、バレンシアオレンジ (品種: Cutter Valencia) の果樹に 225 g ai/ha で茎葉散布された。処理 28 日後に果実及び葉を収穫し、植物体内運命試験が実

¹ どの成分の抱合体かは同定されていない。

施された。

果実及び葉中の残留放射能の分布は表 10 に示されている。

果実における総残留放射能濃度は 0.087~0.203 mg/kg であり、ピリプロキシフェンが 45.1~47.9%TRR (0.039~0.097 mg/kg) で、その大部分は果皮に存在した。主要代謝物は、B (4.1~6.5%TRR) であり、抱合体は検出されなかった。未同定代謝物が多数認められたが、いずれも 7%TRR 未満 (合計では 26.1~37.1%TRR) であった。

葉における総残留放射能濃度は 7.22~9.14 mg/kg であり、ピリプロキシフェンが 22.1~28.1%TRR (2.02~2.03 mg/kg)、B とそのグルコース抱合体が 10.9~11.4%TRR (0.784~1.04 mg/kg) であった。また、ピリプロキシフェンの 6.4~7.2%TRR 及び B の 2.1~2.5%TRR が結合残留物として残留した。未同定代謝物が多数認められたが、いずれも 5%TRR 未満 (合計では 20.7~28.9%TRR) であった。

オレンジの果実及び葉における主要代謝経路はエーテル結合の開裂及び水酸化であり、さらに各代謝物の抱合体化により多数の極性代謝物が生成したと考えられた。(参照 15)

表 10 果実及び葉中の残留放射能の分布

		[phe- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン		[pyr- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
果実	表面洗浄液	7.1	0.006	9.9	0.020
	果皮	91.9	0.080	86.3	0.175
	果肉残渣	0.6	<0.001	1.6	0.003
	果汁	0.4	<0.001	2.2	0.004
	総計	100	0.087	100	0.203
葉	表面洗浄液	5.6	0.406	5.8	0.532
	葉	94.4	6.81	94.2	8.61
	総計	100	7.22	100	9.14

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンのアセトン溶液が、容器内の砂質埴壌土(高知)にそれぞれ乾土当たり 0.51 及び 0.48 mg ai/kg 添加され、25°Cの暗条件下で、30 日間インキュベーションし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌中における残留放射能は、処理後徐々に減少し、30 日後に 64.1~77.2%TRR、また、土壌残渣中及び揮散した放射能は処理後増加し、30

日後では[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンはそれぞれ 33.9~45.7 または 16.9~28.2% TAR であった。好氣的条件下において、ピリプロキシフェンは速やかに分解し、標識位置の違いによる差はなく、30 日後にいずれも 25.3% TAR で、推定半減期は 6.3 日であった。

分解経路としては、ピリプロキシフェンのフェニル基 4'位の水酸化により B が生成され、さらにエーテル結合の開裂により C が生成、C はフェニル基の開裂を受け最終的には ¹⁴CO₂ にまで分解される経路が考えられた。また、ピリプロキシフェン及び B のジフェニルエーテル結合の開裂により K が生成、アルキル鎖とフェニル基のエーテル結合の開裂により M が生成、さらにアルコールの酸化により F が生成され、最終的には CO₂ にまで分解される経路もあると考えられた。(参照 16)

(2) 土壤表面光分解試験

[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンが砂壤土(愛知)及びシルト質壤土(茨城)に 100 mg ai/m² で添加され、自然太陽光(兵庫県宝塚市の屋外、1988 年 7 月)により、土壤表面光分解試験が実施された。

光照射区における処理 8 週後の残留放射能は 54.5~61.2% TAR で、暗所対照区(87.5~88.7% TAR)に対し分解が進んでおり、ピリプロキシフェンの推定半減期は 11~13 週であった。主要分解物の ¹⁴CO₂ は、[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンで、最大 13.3% TAR 生成された。また、土壤残渣中の放射能は、暗所対照区の 3.4~6.0% TAR に対して、[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンの場合、最大 26.1% TAR に達した。

処理 8 週後、[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン処理区の主要分解物は、H(1.3~3.0% TAR)であり、[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェン処理区では、M(0.7~4.7% TAR)及び L(0.2~2.0% TAR)、さらに B、K 及び N がわずかに検出された。

ピリプロキシフェンの土壤表面光分解の主な経路は、エーテル結合の開裂の後、環開裂等を受けて最終的に CO₂ まで分解される経路であると考えられた。(参照 17)

(3) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤[壤土(東京)、埴壤土(高知)、砂壤土(愛知)及び砂土(兵庫)]を用いた土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 25.1~637、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 13,000~58,000(砂土を除く)であり、ピリプロキシフェンの土壤吸着性は、極めて小さいと考えられた。(参照 18)

(4) 土壤溶脱性試験

2種類の土壤[シルト質壤土(茨城)、砂質壤土(愛知)]カラム(内径3 cm × 30 cm、アルミホイルで遮光)に[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンを乾土あたり1.0 mg/kg 添加し、360 mLの蒸留水を2.0 mL/時間で滴下し、土壤溶脱性試験が実施された。

ピリプロキシフェンは土壤の種類にかかわらず83.5% TAR以上が処理土壤に留まり、溶出液中に0.1または2.8% TARが検出された。(参照19)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンをpH 4.0(酢酸緩衝液)、pH 7.0及び9.0(ホウ酸緩衝液)に0.1 mg/L添加した後、50±0.1°C、暗条件下で7日間インキュベーションし、加水分解試験が実施された。

いずれの条件においてもピリプロキシフェンはほとんど分解されなかった。ピリプロキシフェンの推定半減期は、[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンでpH 4.0で367~718日であったが、その他の条件では算出されなかった。未同定の加水分解物は1.6% TAR以下であった。

以上のことから、ピリプロキシフェンは加水分解に対し安定であると考えられた。(参照20)

(2) 水中光分解試験

蒸留水、ろ過滅菌及びオートクレーブ滅菌した河川水(兵庫県武庫川)に非イオン性界面活性剤 Tween85を加え、[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン及び[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンを0.2 mg/Lとなるように調製後、太陽光(光強度: 21.4 W/m²、測定波長: 300~400 nm)に5週間暴露し、水中光分解試験が実施された。

ピリプロキシフェンの太陽光による分解は速やかであり、暴露5週後の残留放射能は蒸留水で29.9~34.3% TAR、河川水で33.9~45.4% TARと差がなかった。推定半減期は蒸留水及び河川水においてそれぞれ17.5及び21日(東京[春]太陽光換算: 16.0及び19.3日)であった。なお、暗条件では極めて安定であり、5週間においてもほとんど分解は認められなかった。

主要分解物は¹⁴CO₂及びMであり、5週間には、それぞれ11.3~29.4及び15.8~30.4% TARであった。その他の分解物としてH、N及びKが2.1% TAR以下、さらに約15種の未同定光分解物が検出されたが、いずれも3% TAR以下であった。ピリプロキシフェンは、29.9~45.4% TARであった。

ピリプロキシフェンの水中光分解経路は、3つのエーテル結合のいずれにおいても開裂を受け、2系統の分解経路、すなわちH及びNを生成する経路ま

たは K 及び M を生成する経路を経て最終的に CO₂ にまで分解される経路であると考えられた。(参照 21)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壤土（高知）を用いて、ピリプロキシフェンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。推定半減期は、表 11 に示されている。(参照 22)

表 11 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期（日）
			ピリプロキシフェン
容器内試験	5 mg/kg	火山灰土・軽埴土	21
		沖積土・埴壤土	26
圃場試験	250 g ai/ha ×4 回	火山灰土・軽埴土	4
		沖積埴土・壤土	6

※圃場試験では 10% 乳剤を使用。

6. 作物残留試験

野菜（きゅうり、なす、トマト、メロン、ピーマン、ししとう）及び茶を用いて、ピリプロキシフェンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

その結果は、国内での適用作物については別紙 3 に、インポートトレランス申請された作物（クランベリー）については別紙 4 に示されている（試験成績はブルーベリーで代替された）。国内で栽培される農産物におけるピリプロキシフェンの最高値は荒茶の散布 30 日後における 5.2 mg/kg であった（参照 23、75）。ブルーベリーにおける最高値は、散布 7 日後における 0.62 mg/kg であった（参照 69）。

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ピリプロキシフェンを暴露評価対象化合物とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 12 に示されている（別紙 5 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からピリプロキシフェンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された茶を含む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 12 食品中から摂取されるピリプロキシフェンの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	26.16	13.27	25.56	30.83

7. 一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギ、モルモ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 13 に示されている。(参照 24)

表 13 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	ICR マウス	雌雄 3	0、200、1,000、 5,000 (経口)	1,000	5,000	5,000 mg/kg 体重投与群で、軟便・下痢の発現が認められた。
		雄 3	0、30、125、 500、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
		雄 9~10	0、125、500、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
		雄 10	0、125、500、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
		雄 9~10	0、125、500、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
		雄 10	0、125、500、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
		雄 9~10	0、125、500、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
	体温	NZW ウサギ	雄 3	0、200、1,000、 5,000 (経口)	5,000	—
脳波	雄 3		0、10、20、50、 100 (静注)	100	—	影響なし。
呼吸・循環器系	イヌ	雄 3	0、2、10、50 (静注)	10	50	50 mg/kg 体重投与群で、呼吸促進及び一時的な呼吸停止、血圧の軽度な低下及びその後の上昇、血流量の増加が認められた。
	Hartley モルモット	雄 3	10^{-8} 、 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-5} g/mL	—	影響なし。

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
平滑筋	摘出回腸	NZW ウサギ	雄 3	10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁵ g/mL	—	影響なし。
		Hartley モルモット	雄 3	10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL 投与群 で、セトニによる収 縮反応の抑制が認 められた。
	摘出輸精管	Hartley モルモット	雄 3	10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁵ g/mL	—	影響なし。
消化器系	腸管内 輸送能	ICR マウス	雄 10	0、125、500、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
体性 神経系	神経一筋	SD ラット	雄 3	10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁵ g/mL	—	影響なし。
	角膜反射	NZW ウサギ	雄 3	0、1、5、20 % (点眼)	20 %	—	影響なし。
電解質	尿中電解質	SD ラット	雄 10	0、125、500、 2,000 (経口)	500	2,000	2,000 mg/kg 体重 投与群で、Na ⁺ の上 昇及び K ⁺ の低下が 認められた。
血液	血液凝固	SD ラット	雄 4~5	0、125、500、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
	溶血	SD ラット	雄 5	0、125、500、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。

—：最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

ピリプロキシフェン（原体）の ICR マウス及び SD ラットを用いた急性経口毒性試験及び急性経皮毒性試験、SD ラットを用いた急性吸入毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 14 に示されている。（参照 25~29）

表 14 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット	>5,000	>5,000	自発運動減少、軟便、下痢、体重増加抑制
	ICR マウス	>5,000	>5,000	自発運動減少、歩行失調、呼吸不規則、体重増加抑制、 2,000 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 5,000 mg/kg 投与群の雌で死亡例あり
経皮	SD ラット	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット	LC ₅₀ (mg/L)		流涎、尿失禁、体重増加抑制
		>1.3	>1.3	

ピリプロキシフェンの原体混在物(メチル異性体)及び代謝物 B、F、H、J 及び K の ICR マウス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 15 に示されている。(参照 30、31)

表 15 急性毒性試験結果概要（原体混在物及び代謝物）

投与経路	化合物	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	原体混在物 (メチル異性体)	ICR マウス	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経口	B	ICR マウス	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経口	F	ICR マウス	>2,000	>2,000	自発運動減少
経口	H	ICR マウス	>2,000	>2,000	自発運動減少、失調性歩行、 腹臥、側臥、呼吸不規則
経口	J	ICR マウス	>2,000	>2,000	自発運動減少、失調性歩行 2,000 mg/kg 体重投与群の雄で死亡例あり
経口	K	ICR マウス	>2,000	>2,000	自発運動減少、失調性歩行、 腹臥

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ（雌雄）を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験（Draize 法）が実施された。眼に対して非常に軽度の刺激性（結膜潮紅等）が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかった。（参照 33）

Hertlay モルモット（雄）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、皮膚感作性は認められなかった。（参照 34）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、400、2,000、5,000及び10,000 ppm：平均検体摂取量は表16参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表16 90日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	23.5	118	309	642
	雌	27.7	141	356	784

各投与群で認められた毒性所見は表17に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌で死亡（事故死）が1例確認された。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄で400 ppm（雄：23.5 mg/kg 体重/日、雌：27.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照36）

表17 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
10,000 ppm	・ TP 及び Alb 増加	・ TP、Alb 及び PL 増加
5,000 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ MCH 増加 ・ 肝絶対重量増加	・ 体重増加抑制 ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
2,000 ppm 以上	・ RBC、H 及び Ht 減少 ・ T.Chol 及び PL 増加 ・ 肝比重量 ² 増加 ・ 肝細胞肥大	・ 肝細胞肥大
400 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICRマウス（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000、5,000及び10,000 ppm：平均検体摂取量は表18参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

² 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28.2	149	838	2,030
	雌	37.9	197	964	2,350

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で MCH 減少等、雌で T.Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：28.2 mg/kg 体重/日、雌：37.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 35）

表 19 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（6 例） ・RBC 減少 ・腎嚢胞 ・心筋変性 ・腎乳頭壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（9 例） ・体重増加抑制（4 週目） ・心筋変性 ・腎乳頭壊死
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂水量増加 ・Hb、Ht、MCV 及び MCHC（5,000 ppm のみ）減少 ・PLT 増加 ・BUN 増加 ・AST 及び ALT 増加 ・腎褪色、肝暗色化 ・肝及び副腎比重量増加 ・小嚢胞/尿細管拡張、腎盂拡張、尿細管腎症、尿細管石灰沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂水量増加 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・PLT 増加 ・BUN 増加 ・PL 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小嚢胞/尿細管拡張、腎盂拡張、尿細管石灰沈着
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MCH 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 10,000 ppm 投与群についてはデータ数が少ないため統計解析を実施せず。

(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いたカプセル経口（原体：0、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主な所見は表20に示されている。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加、雌で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照37）

表20 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	・ALP 増加 ・肝細胞肥大（滑面小胞体増加）	
300 mg/kg 体重/日以上	・肝絶対及び比重量増加	・T.Chol、PL 増加 ・肝細胞肥大（滑面小胞体増加）
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

1.1 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 6カ月間慢性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各21匹）を用いた混餌（原体：0、80、400、2,000及び10,000 ppm：平均検体摂取量は表21参照）投与による6カ月間慢性毒性試験が実施された。

表21 6カ月間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	400 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.80	24.0	121	682
	雌	5.36	27.5	136	688

各投与群で認められた毒性所見は表22に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄でRBC、Hb及びHt減少等、雌でナトリウム増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも400 ppm（雄：24.0 mg/kg 体重/日、雌：27.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照78）

表 22 6 カ月間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便、便の黄白色化 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・TP、Alb、BUN、GGT 及びカルシウム増加 ・Glu、TG、カリウム及びクロール減少 ・尿蛋白、黄色あるいは黄褐色尿、尿中カリウム増加、Bil 陽性増加 ・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・肝黒褐色化 ・び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便、便の黄白色化 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・RBC、Hb、Ht、MCHC 及び PLT 減少 ・TP、Alb、T.Chol、BUN、PL 及びカルシウム増加 ・Glu 及び ChE 減少 ・尿蛋白、黄色あるいは黄褐色尿、尿中カリウム増加、Bil 陽性、尿比重高値、尿中ナトリウム増加 ・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・T.Chol、PL 及び A/G 比増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ナトリウム増加 ・下垂体絶対重量減少
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）①

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、30、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 23 に示されている。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で T.Chol の増加、肝絶対重量の増加、100 mg/kg 体重/日投与群の雌で血液系への影響等が認められたので、無毒性量は雄で 30 mg/kg 体重/日未満、雌で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 39）

表 23 1 年間慢性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺（2 例）：一般状態の悪化及び体重減少 ・嘔吐、流涎、下痢 ・摂餌量減少 ・ALT、AST 及び T.Bil 増加 ・肝腫大、表面不整 ・肝臓の小葉中心性線維化、胆管増生、慢性炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、流涎、下痢 ・PLT 増加 ・ALT 及び AST 増加 ・肝臓の小葉中心性線維化、胆管増生、慢性炎症
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・消瘦* ・体重増加抑制 ・Hb 及び RBC 減少* ・MCV 増加、PT 延長 ・ALP 及び TG 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・ALP 及び TG 増加 ・肝絶対及び比重量増加、甲状腺絶対重量増加

100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PCV、RBC 及び Hb 減少 ・ MCV 増加 ・ T.Chol 増加 ・ 甲状腺比重量増加
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対重量増加 (1例) 	毒性所見なし

* : 300 mg/kg 体重/日投与群のみで認められた所見

(3) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ②

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、3 及び 10 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。本試験は、前述の 1 年間慢性毒性試験① (イヌ) [11. (1)] において無毒性量が設定できなかったために、追加試験として行われた。

血液学的検査において、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、PLT 増加が認められたが、用量相関性はなく偶発的なものと考えられた。また、10 mg/kg 体重/日投与群の雌で、PLT 増加が認められたが、1 例を除き試験実施施設の背景データの範囲内であったため、投与に起因する影響とは考えられなかった。

本試験において、毒性学的な変化は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 40)

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、120、600 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 24 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		120 ppm	600 ppm	3,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.42	27.3	138
	雌	7.04	35.1	183

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

腫瘍性病変において、対照群と投与群の間に発生頻度の有意な差は認められなかった。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 600 ppm (雄 : 27.3 mg/kg 体重/日、雌 : 35.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 41)

表 25 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ T.Chol 及び PL 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ T.Chol 及び PL 増加 ・ 肝比重量増加
600 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、120、600 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 26 18 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		120 ppm	600 ppm	3,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.4	81.3	423
	雌	21.1	107	533

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

血液学的検査において、3,000 ppm 投与群の雄で MCV の減少が認められたが、他の検査項目に変化がないので、毒性学的意義は明らかでなかった。また、600 ppm 投与群の雄で WBC 及び補正 WBC に有意な低値が認められたが、用量相関性がなく、生物学的意義は明らかでなかった。

腫瘍性病変において、対照群と投与群の間に発生頻度の有意な差は認められなかった。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌で生存率低下、全身性アミロイドーシス増加等が認められたので、無毒性量は雄で 120 ppm（16.4 mg/kg 体重/日）、雌で 600 ppm（107 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 42）

表 27 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 円背姿勢、自発運動減少 ・ 体重増加抑制 ・ 全身性アミロイドーシス増加（上皮小体、胆嚢に有意差あり） ・ 慢性進行性腎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 生存率低下 ・ 円背姿勢、自発運動減少 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Hb 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 全身性アミロイドーシス増加（副腎皮質、甲状腺、上皮小体、肝臓等に有意差あり） ・ 尿細管石灰化、慢性進行性腎症、皮質萎縮
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 生存率低下 ・ 全身性アミロイドーシス増加（腺胃に有意差あり） 	600 ppm 以下毒性所見なし
120 ppm	毒性所見なし	

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000 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）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm	
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	15.5	76.4	386
		雌	17.7	87.3	442
	F ₁ 世代	雄	19.4	97.3	519
		雌	20.6	105	554

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

性周期、親動物の交尾率及び受胎率、母動物の妊娠期間、出産率、性比等に、投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物では、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝比重量、腎比重量の増加が、5,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm（P 雄：15.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：19.4 mg/kg 体重/日）、雌で 1,000 ppm（P 雌：87.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：105 mg/kg 体重/日）であると考えられた。児動物では、5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（P 雄：76.4 mg/kg

体重/日、F₁雄:97.3 mg/kg 体重/日、P 雌:87.3 mg/kg 体重/日、F₁雌:105 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 43)

表 1 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	投与群	P 世代		F ₁ 世代	
		雄	雌	雄	雌
親動物	5,000 ppm	・体重増加抑制 ・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 ・慢性間質性腎炎 ・肝絶対重量増加	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重増加
	1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・肝比重量増加 ・腎比重量増加	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
	200 ppm			毒性所見なし	
児動物	5,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験 (ラット①、器官形成期投与)

SD ラット (一群雌 36~42 匹) の妊娠 7~17 日に強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

骨格変異については第 7 頸椎横突孔の開存の発現率が 300 mg/kg 体重/日以上投与群で増加したが、腰肋等の変異の出現率に増加傾向が認められなかった。催奇形作用に結びつく所見とは考えられなかった。

出生児では検体投与に起因した影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等、胎児では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で第 7 頸椎横突孔の開存の発現率増加等が認められ、出生児では検体投与による影響が認められなかった。無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日未満、胎児で 100 mg/kg 体重/日、出生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 44)

表 30 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	親（雄）	胎児	出生児
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 ・ 軟便、下痢便、肛門部の発赤・腫脹 ・ 自発運動量減少 ・ 削瘦 ・ 鼻周囲の血性汚れ ・ 耳介及び四肢の蒼白化 ・ 心臓及び胸腺絶対重量減少 ・ 腎及び副腎絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 胚死亡率増加、生存胎児数減少 	毒性所見なし
300 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝及び腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 第 7 頸椎横突孔の開存 	
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量及び摂水量増加 	毒性所見なし	

（3）発生毒性試験（ラット②、妊娠前～妊娠初期投与）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いて、妊娠前から妊娠初期に強制経口（原体：0、100、300、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して発生毒性試験が実施された。投与期間は、雄は同居開始の 9 週間前から交配期間終了までの 12 週間、雌は同居開始の 2 週間前から交配期間を含め妊娠 7 日までとされた。

各投与群で認められた主な所見は表 31 に示されている。

親動物において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で、24 例中 2 例が死亡し、剖検の結果、肝臓のうっ血及び腫大、胸腺及び脾臓の萎縮、副腎の腫大ならびに胃粘膜の潰瘍が認められた。

胎児において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で黄体数が有意な低値を示したが、背景データの範囲内であることから検体投与による影響ではないと考えられた。その他、着床数、生存胎児数の有意な低値、胎児体重の高値を示したが、軽度な変動で、かつ用量依存性がなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝、腎及び副腎絶対重量の増加、雌で腎絶対重量の増加が認められ、胎児では検体投与による影響が認められなかったため、無毒性量は、親動物で雌雄とも 100 mg/kg 体重/日未満、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。繁殖能に対する影響、催奇形性は認められなかった。（参照 46）

表 31 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	親（雄）	親（雌）	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・ 摂餌量減少	・ 死亡（2例） ・ 削瘦、自発運動減少 ・ 副腎、胸腺及び脾絶対重量増加	毒性所見なし
500 mg/kg 体重/日以上	・ 軟便、下痢便、肛門部の発赤・腫脹	・ 摂餌量減少	
300 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制 ・ 肝、腎及び副腎腫大 ・ 胸腺萎縮、絶対重量減少	・ 軟便、下痢便、肛門部の発赤・腫脹 ・ 体重増加抑制	
100 mg/kg 体重/日以上	・ 肝、腎、副腎絶対重量増加	・ 腎絶対重量増加	

（4）発生毒性試験（ラット③、妊娠～分娩期（周産期及び授乳期）投与）

SD ラット（一群雌 23～24 匹）を用いて、妊娠 17 日から分娩後 20 日まで強制経口（原体：0、30、100、300 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見は表 32 に示されている。

児動物の感覚機能の発達、情動性・運動協調性、学習能及び繁殖能については検体投与による影響は見られなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物及び児動物に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は母動物及び児動物とも 100 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 47）

表 32 発生毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物
500 mg/kg 体重/日	・ 脾及び胸腺萎縮、副腎腫大、肝鬱血ないし胃底腺部の潰瘍（重篤例・死亡例） ・ 肛門部発赤・腫脹 ・ 自発運動減少、粗毛、体温低下等 ・ 肝腫大	・ 出生率及び生存率低下 ・ 膀胱壁肥厚・充血 ・ 膣開口の遅延
300 mg/kg 体重/日以上	・ 軟便、下痢便、流涎 ・ 体重増加抑制、摂餌量減少、摂水量増加 ・ 肝絶対及び比重量増加	・ 体重増加抑制 ・ 精巣下垂の遅延 ・ 耳介の開展、腹部被毛の発生、眼瞼開裂及び下切歯萌出の遅延 ・ 腎盂拡張
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 発生毒性試験 (ウサギ)

JW-NIBS ウサギ (一群雌 15~18 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群では体重及び摂餌量の減少が認められ、死亡例がみられたので、評価を行う上で十分な数の生存胎児を得られなかった。

母動物では、300 mg/kg 体重/日以上投与群で軟便、削瘦、被毛光沢不良、自発運動減少および呼吸緩徐あるいは呼吸深大等の症状が発現し、流産・早産がみられた。流産・早産、死亡及び衰弱のため強制と殺した母動物の剖検所見として、胃の内出血痕、盲腸の内出血痕、うっ血、内容物の状態 (性状、色及び粘張度) の変化等がみられ、摂餌不良との関連性が疑われた。

胎児では、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、母動物では、300 mg/kg 体重/日以上投与群において自発運動減少、流産・早産等が認められたことから、無毒性量は 100 mg/kg 体重/日、胎児では、評価に十分な生存胎児が得られなかったことから 1,000 mg/kg 体重/日投与群を評価に用いないこととし、無毒性量は 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 45)

1.3. 遺伝毒性試験

ピリプロキシフェン (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰変異試験、チャイニーズハムスターの卵巣由来細胞 (CHO-K1) を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は、表 33 に示すとおり、すべて陰性であった。(参照 48~52)

表 33 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	673~21,500 µg/7 [°] イスク (+/-S9)	陰性
	復帰変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター 細胞 (V79)	10~300 µg/mL (-S9) 3~100 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常 試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1)	9.64~321.4 µg/mL (+/-S9)	陰性
			10~100 µg/mL (-S9) 30~300 µg/mL (+S9)	
	UDS 試験	ヒト培養上皮細胞 (HeLa S3)	0.1~204.8 µg/mL (+/-S9)	陰性

<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス骨髄細胞 (一群雌雄各 5 匹)	5,000 mg/kg 体重 (強制経口投与)	陰性
----------------	------	----------------------------	----------------------------	----

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

ピリプロキシフェンの原体混在物 (メチル異性体) 及び代謝物 (B、F、H、J 及び K) の細菌を用いた復帰変異試験が実施された。試験結果は表 34 に示すとおり、試験結果はすべて陰性であった。(参照 53~54)

表 34 遺伝毒性試験結果概要 (原体混在物及び代謝物)

化合物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体 混在物	復帰変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/7° V- (+/-S9)	陰性
B	復帰変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	2.5~5,000 µg/7° V- (-S9)	陰性
F	5~5,000 µg/7° V- (+S9)			
H	156~5,000 µg/7° V- (+/-S9)		陰性	
J	2.5~5,000 µg/7° V- (-S9)		陰性	
K	5~5,000 µg/7° V- (+S9)			
			62.5~2,000 µg/7° V- (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ピリプロキシフェン」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、吸収されたピリプロキシフェンは速やかに吸収、排泄され、主要排泄経路は糞中であった。T_{max}付近では肝臓で残留放射能濃度が最も高かったが、経時的に減少したことから体内への残留性・蓄積性は認められなかった。主要代謝物は末端フェニル基 4'位が水酸化された B であった。

植物体内運命試験の結果、ピリプロキシフェンを葉面処理されたきゅうりでは、半減期は 12.5~18.4 日、果実処理されたきゅうりでは半減期は 1.9~2.0 日であった。主な代謝経路は、エーテル結合の開裂、フェニル基及びピリジル基の水酸化であり、主要代謝物は B、H、J 及び K であった。

野菜及び茶を用いて、ピリプロキシフェンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。最高値は荒茶の散布 30 日後における 5.2 mg/kg であった。

各種毒性試験の結果から、ピリプロキシフェン投与による影響は、主に赤血球系指標の減少、肝細胞肥大及び繊維化、慢性腎症等であった。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピリプロキシフェン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 35 に示されている。

表 35 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 ³
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、400、2,000、5,000、10,000 ppm	雄：23.5 雌：27.7	雄：118 雌：141	雌雄：肝細胞肥大等
		雄：0、23.5、118、309、642 雌：0、27.7、141、356、784			
	6 カ月間 慢性毒性 試験	0、80、400、2,000、10,000 ppm	雄：24.0 雌：27.5	雄：121 雌：136	雄：RBC、Hb 及び Ht 減少等 雌：ナトリウム増加等
		雄：0、4.80、24.0、121、682 雌：0、53.6、27.5、136、688			
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、120、600、3,000 ppm	雄：27.3 雌：35.1	雄：138 雌：183	雌雄：体重増加抑制、 摂餌量減少、T.Chol 増加等 (発がん性は認めら れない)
		雄：0、5.42、27.3、138 雌：0、7.04、35.1、183			
	2 世代 繁殖試験	0、200、1,000、5,000 ppm	親動物 P 雄：15.5 P 雌：87.3 F ₁ 雄：19.4 F ₁ 雌：105	親動物 雄：76.4 雌：442 児動物 雄：386 雌：442	親動物 雌：肝比重量、腎比重 量増加 雌：体重増加抑制、摂 餌量減少等 児動物 雌雄：体重増加抑制 (繁殖能に対する影 響は認められない)
P 雄：0、15.5、76.4、386 P 雌：0、17.7、87.3、442 F ₁ 雄：0、19.4、97.3、519 F ₁ 雌：0、20.6、105、554		児動物 P 雄：76.4 P 雌：87.3 F ₁ 雄：97.3 F ₁ 雌：105			
発生毒性 試験①	0、100、300、1,000	母動物：－ 胎児：100 出生児：1,000	母動物：100 胎児：300 出生児：－	母動物：体重増加抑制 等 胎児：第 7 頸椎横突孔 開存 出生児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	
発生毒性 試験②	0、100、300、500、1,000	親動物 雄：－ 雌：－ 胎児：1,000	親動物 雄：100 雌：100 胎児：－	親動物 雌雄：腎絶対重量増加 等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	

³ 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

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 ³
	発生毒性 試験③	0、30、100、300、500	母動物：100 出生児：100	母動物：300 出生児：300	母動物：体重増加抑制 等 出生児：体重増加抑制 等 (催奇形性は認めら れない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、200、1,000、5,000、10,000 ppm 雄：0、28.2、149、838、2,030 雌：0、37.9、197、964、2,350	雄：28.2 雌：37.9	雄：149 雌：197	雌：MCH減少 雄：T.Chol増加
	18カ月間 発がん性 試験	0、120、600、3,000 ppm 雄：0、16.4、81.3、423 雌：0、21.1、107、533	雄：16.4 雌：107	雄：81.3 雌：533	雌雄：生存率低下、全 身性アミロイドーシス増加等 (発がん性は認めら れない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：100 胎児：300	母動物：300 胎児：1,000	母動物：自発運動量減 少等 胎児：生存胎児数減少 (催奇形成は認めら れない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、300、1,000	雄：100 雌：100	雄：300 雌：300	雄：肝絶対・比重量増 加 雌：肝細胞肥大等
	1年間 慢性毒性 試験①	0、30、100、300、1,000	雄：— 雌：30	雄：30 雌：100	雄：T.Chol、肝絶対重 量増加 雌：T.Chol増加等
	1年間 慢性毒性 試験② (追加試験)	0、3、10	雄：10 雌：10	雄：— 雌：—	毒性所見なし

—：無毒性量または最小毒性量は設定できなかった。

イヌを用いた1年間慢性毒性試験①においては、雄で無毒性量が得られなかった（最小毒性量：30 mg/kg 体重/日）が、追加試験として実施された1年間慢性毒性試験②において、無毒性量 10 mg/kg 体重/日 が得られたことから、イヌにおける無毒性量は 10 mg/kg 体重/日 であると考えられた。

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 であったので、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）	カプセル経口
（無毒性量）	10 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

記号	略称	化学名
B	4'-OH-Pyr	4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル(<i>RS</i>)-2-(2-ピリジルオキシ)プロピルエーテル
C	4'-OH-POPA	4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル(<i>RS</i>)-2-ヒドロキシプロピルエーテル
D	4'-OH-POP	4-4'-オキシジフェノール
E	5'',4'-OH-Pyr	4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル(<i>RS</i>)-2-(5-ヒドロキシピリジル-2-オキシ)プロピルエーテル
F	PYPAC	(<i>RS</i>)-2-(2-ピリジルオキシ)プロピオン酸
G	2'-OH-Pyr	4-(2-ヒドロキシフェノキシ)フェニル(<i>RS</i>)-2-(2-ピリジルオキシ)プロピルエーテル
H	POPA	4-フェノキシフェニル(<i>RS</i>)-2-ヒドロキシプロピルエーテル
I	DPH-POPA	4-ヒドロキシフェニル(<i>RS</i>)-2-ヒドロキシプロピルエーテル
J	5''-OH-Pyr	(<i>RS</i>)-5-ヒドロキシ-2-{1-メチル-2-(4-フェノキシフェノキシ)エトキシル}ピリジン
K	DPH-Pyr	4-ヒドロキシフェニル(<i>RS</i>)-2-(2-ピリジルオキシ)プロピルエーテル
L	2-OH-PY	2-ヒドロキシピリジン
M	PYPA	(<i>RS</i>)-2-(2-ピリジルオキシ)プロピルアルコール
N	POP	4-フェノキシフェノール
	原体混在物	メチル異性体

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PCV	血中血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					ピリプロキシフェン	
					最高値	平均値
トマト (施設・果実) 1995年度	2	250 ^{EC}	2	1	0.03	0.03
				3	0.10	0.10
				1	0.29	0.28
				3	0.23	0.23
			4	1	0.15	0.14
				3	0.11	0.10
				1	0.33	0.33
				3	0.15	0.14
ピーマン (施設・果実) 1991年度	2	250 ^{EC}	2	1	1.07	1.06
				3	1.08	1.06
				7	0.78	0.78
			4	1	1.42	1.40
				3	0.95	0.93
				7	0.55	0.52
なす (施設・果実) 1993年度	2	250~404 ^{EC}	2	1	0.14	0.14
				3	0.08	0.08
				7	0.01	0.01
				1	0.21	0.21
			4	3	0.16	0.16
				7	0.14	0.14
				1	0.14	0.14
				3	0.08	0.08
				7	0.01	0.01
				1	0.29	0.28
ししとう (施設・果実) 2003年度	2	300 ^{EC}	2	1	0.53	0.50
				3	0.84	0.83
				7	0.71	0.68
			4	1	0.79	0.79
				3	0.66	0.66
				7	0.41	0.41
きゅうり (施設・果実) 1993年度	2	250 ^{EC}	2	1	0.03	0.03
				3	0.01	0.01
				7	<0.01	<0.01
			4	1	0.03	0.02
				3	0.02	0.01
				7	0.01	0.01

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					ピリプロキシフェン					
					最高値	平均値				
			4	1	0.03	0.02				
				3	0.01	0.01				
				7	<0.01	<0.01				
				1	0.03	0.03				
				3	0.02	0.02				
				7	<0.01	<0.01				
				メロン (施設・果実) 1996年度	2	250 ^{EC}	4	1	<0.01	<0.01
								3	<0.01	<0.01
7	<0.01	<0.01								
1	<0.01	<0.01								
3	<0.01	<0.01								
7	<0.01	<0.01								
茶 (露地・荒茶) 2004年度	2	900 ^{MC}	1	45	0.07	0.07				
				60	0.03	0.03				
				45	0.03	0.03				
				60	<0.01	<0.01				
茶 (露地・荒茶) 2005年度	1	900 ^{MC}	1	45	0.02	0.02				
				60	0.01	0.01				
茶 (露地・荒茶) 2007年度	2	900 ^{MG}	1	30	5.20	5.10				
				42	2.43	2.38				
				42	4.47	4.46				

注) ・散布にはEC:乳剤、MC:マイクロカプセル剤を使用した。

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					ピリプロキシフェン	
					最高値	平均値
ブルーベリー (果実) 1999年	5	112.2	2	7	0.62	0.44
ブルーベリー (果実) 1999年	1	112.2	2	6	0.33	0.32
ブルーベリー (果実) 1999年	1	112.2	2	8	0.29	0.26
ブルーベリー (果実) 1999年	1	112.2	2	2	0.19	0.16
				7	0.15	0.14
				10	0.22	0.16
				14	0.08	0.08
				21	0.07	0.05

<別紙5：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:53.3 kg)		小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)		妊婦 (体重:55.6 kg)		高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
トマト	0.23	24.3	5.59	16.9	3.89	24.5	5.64	18.9	4.35
ピーマン	1.10	4.4	4.84	2	2.20	1.9	2.09	3.7	4.07
なす	0.18	4	0.72	0.9	0.16	3.3	0.59	5.7	1.03
その他の なす科野菜	0.68	0.2	0.14	0.1	0.07	0.1	0.07	0.3	0.20
きゅうり	0.02	16.3	0.33	8.2	0.16	10.1	0.20	16.6	0.33
茶	5.1	3	15.30	1.4	7.14	3.5	17.85	4.3	21.93
合計			26.92		13.62		26.44		31.91

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

- ・ ff: 平成 10~12 年の国民栄養調査 (参照 81~83) 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ピリプロキシフェンの推定摂取量 (µg/人/日)
- ・ メロンは全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。

<参照>

- 1 食品安全委員会に対し意見を求められた案件 / 清涼飲料水：
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-20.pdf>)
- 2 7月1日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項：第3回食品安全委員会資料
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyousiryoku.pdf>)
- 3 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第1回食品安全委員会農薬専門調査会資料6
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryoku6.pdf>)
- 4 第1回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html>)
- 5 第6回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html>)
- 6 第22回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html>)
- 7 農薬抄録ピリプロキシフェン(殺虫剤)(平成17年9月1日改訂)：住友化学株式会社、2005年、一部公表
(URL : <http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/pyriproxyfen/index.htm>)
- 8 ピリプロキシフェンのラットにおける代謝(吸収・排泄)：住友化学工業株式会社、1988年、未公表
- 9 ピリプロキシフェンのラットにおける代謝(吸収・排泄)：住友化学工業株式会社、1993年、未公表
- 10 ピリプロキシフェンのラットにおける代謝(分布)：住友化学工業株式会社、1988年、未公表
- 11 ピリプロキシフェンのラットにおける代謝(高用量、組織中¹⁴C濃度測定)：住友化学工業株式会社、1993年、未公表
- 12 ピリプロキシフェンのキュウリにおける代謝試験：住友化学工業株式会社、1992年、未公表
- 13 ピリプロキシフェンの土壌からキュウリへの吸収移行および代謝：住友化学工業株式会社、1993年、未公表
- 14 ピリプロキシフェンのトマトにおける代謝試験(GLP対応)：Ricerca、1997年、未公表
- 15 ピリプロキシフェンのかんきつにおける代謝(GLP対応)：Ricerca、2004年、未公表
- 16 畑土壌における代謝：住友化学工業株式会社、1990年、未公表
- 17 ピリプロキシフェンの土壌表面光分解試験：住友化学工業株式会社、1988年、未公表
- 18 水/土壌混濁系におけるピリプロキシフェンの吸・脱着性：住友化学工業株式会社、1989年、未公表
- 19 ピリプロキシフェン土壌溶脱性試験：住友化学工業株式会社、1988年、未公表

- 20 ピリプロキシフェンの 50℃緩衝液中における加水分解：住友化学工業株式会社、1989年、未公表
- 21 ピリプロキシフェンの水中における光分解：住友化学工業株式会社、1988年、未公表
- 22 ピリプロキシフェン 土壌残留試験成績：住友化学株式会社、2005年、未公表
- 23 ピリプロキシフェン 作物残留試験成績：住友化学株式会社、2005年、未公表
- 24 ピリプロキシフェン原体の一般薬理試験：住友化学工業株式会社、1993年、未公表
- 25 ピリプロキシフェン原体のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1987年、未公表
- 26 ピリプロキシフェン原体のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1987年、未公表
- 27 ピリプロキシフェン原体のマウスにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1987年、未公表
- 28 ピリプロキシフェン原体のラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1987年、未公表
- 29 ピリプロキシフェン原体のラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1987年、未公表
- 30 ピリプロキシフェン原体混在物のマウスにおける急性経口毒性試験：住友化学工業株式会社、1993年、未公表
- 31 ピリプロキシフェン代謝物 4'-OH-Pyr、5"-OH-Pyr、DPH-Pyr、POPA 及び PYPAC のマウスにおける急性経口毒性試験：住友化学工業株式会社、1993年、未公表
- 32 ピリプロキシフェンの急性神経毒性試験の省略理由：住友化学株式会社、2005年、未公表
- 33 ピリプロキシフェン原体のウサギの眼および皮膚に対する刺激性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1987年、未公表
- 34 ピリプロキシフェン原体のモルモットにおける皮膚感作性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1987年、未公表
- 35 ピリプロキシフェンのマウスにおける亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：Hazleton Laboratories America, Inc.、1990年、未公表
- 36 ピリプロキシフェン原体のラットにおける亜急性毒性試験（GLP 対応）：Hazleton Laboratories America, Inc.、1989年、未公表
- 37 ピリプロキシフェン原体のイヌを用いた強制経口投与による亜急性毒性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1988年、未公表
- 38 ピリプロキシフェンの反復経口投与神経毒性試験の省略理由：住友化学株式会社、2005年、未公表
- 39 ピリプロキシフェン原体のビーグル犬における 52 週間経口（カプセル）試験（GLP 対応）：Life Science Research Limited、1991年、未公表
- 40 ピリプロキシフェン原体のビーグル犬における 52 週間経口（カプセル）投与試験 [追加試験]（GLP 対応）：Life Science Research Limited、1993年、未公表

- 41 ピリプロキシフェン原体のラットにおける慢毒・発癌性試験（GLP 対応）：Hazleton Laboratories America, Inc.、1991 年、未公表
- 42 ピリプロキシフェン原体のマウスにおける発癌性試験（GLP 対応）：Hazleton Laboratories America, Inc.、1991 年、未公表
- 43 ピリプロキシフェン原体のラットにおける 2 世代繁殖性試験（GLP 対応）：Bio-Research Laboratories Ltd.、1991 年、未公表
- 44 ピリプロキシフェン原体のラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：（株）生物科学技術研究所、1988 年、未公表
- 45 ピリプロキシフェン原体のウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 46 ピリプロキシフェン原体のラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験（GLP 対応）：株式会社生物科学技術研究所、1988 年、未公表
- 47 ピリプロキシフェン原体のラットにおける周産期および授乳期投与試験（GLP 対応）：株式会社生物科学技術研究所、1988 年、未公表
- 48 ピリプロキシフェン原体の細菌を用いた DNA 修復試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1992 年、未公表
- 49 ピリプロキシフェン原体の細菌を用いた復帰変異試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 50 ピリプロキシフェン原体のチャイニーズハムスター卵巣由来の培養細胞（CHO-K1）を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 51 ピリプロキシフェン原体のチャイニーズハムスター卵巣由来の培養細胞（CHO-K1）を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1989 年、未公表
- 52 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre Ltd.、1991 年、未公表
- 53 ピリプロキシフェン原体混在物 [4-フェノキシフェニル(*RS*)-1-メチル-2-(2-ピリジルオキシ)エチルエーテル] の細菌を用いる復帰変異原性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1993 年、未公表
- 54 ピリプロキシフェン代謝物 4'-OH-Pyr、5''-OH-Pyr、DPH-Pyr、POPA 及び PYPAC の細菌を用いる復帰変異原性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1993 年、未公表
- 55 ピリプロキシフェンの安全性評価資料の追加資料について：住友化学株式会社、2005 年、未公表
- 56 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-171108-pyriproxyfen.pdf>)
- 57 第 119 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai119/index.html>)
- 58 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平

- 成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号)
- 59 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pyriproxyfen-180718.pdf>)
- 60 第 2 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai2/index.html)
- 61 第 153 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/index.html>)
- 62 第 3 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai3/index.html)
- 63 ピリプロキシフェンの食品健康影響評価資料の追加提出について：住友化学株式会社、
2006 年、未公表
- 64 第 10 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai10/index.html)
- 65 第 17 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/kannjikai_dai17/index.html)
- 66 第 192 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai192/index.html>)
- 67 第 201 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai201/index.html>)
- 68 ピリプロキシフェンのブルーベリーにおける作物残留試験：IR-4 Project、2001 年、
未公表
- 69 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 19 年 12 月 28 日付、厚生労働省告示第 433 号）
- 70 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pyriproxyfen-200603.pdf>)
- 71 第 241 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai241/index.html>)
- 72 第 42 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/kannjikai_dai42/index.html)
- 73 第 253 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai253/index.html>)
- 74 第 257 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai257/index.html>)
- 75 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pyriproxyfen-210324.pdf>)
- 76 農薬抄録ピリプロキシフェン（殺虫剤）（平成 21 年 1 月 20 日改訂）：住友化学株式
会社、2009 年、一部公表予定
- 77 ピリプロキシフェンピリプロキシフェン原体のラットにおける 6 カ月経食慢性毒性試

- 験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1989 年、未公表
- 78 ピリプロキシフェンの作物残留試験成績（H19：茶）：住友化学株式会社、未公表
- 79 第 279 回食品安全委員会
（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai270/index.html>）
- 80 第 54 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/kannjikai_dai54/index.html）
- 81 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
- 82 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
- 83 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

ピリプロキシフェン (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及び関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」(平成16年2月5日付け食安発第0205001号)に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ピリプロキシフェン [Pyriproxyfen (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

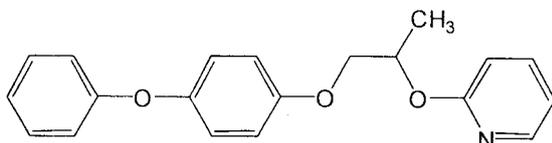
4-フェノキシフェノキシ構造を有する殺虫剤である。作用機構は昆虫体内で幼若ホルモンとして作用し、胚子の発育阻害による殺卵作用、蛹化または成虫化を阻害することによる変態阻害作用等により作用すると考えられている。

(3) 化学名：

4-phenoxyphenyl (*RS*)-2-(2-pyridyloxy)propyl ether [IUPAC]

2-[1-methyl-2-(4-phenoxyphenoxy)ethoxy]pyridine [CAS]

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{20}H_{19}NO_3$

分子量 321.38

水溶解度 0.367 mg/L (25°C)

分配係数 $\log_{10}Pow=5.37$ (25°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は以下のとおり。

使用時期となっているものについては、今回農薬取締法(昭和23年法律第82号)に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。また「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定および改訂に関する指針について」(平成16年2月5日付け食安発第0205001号)に基づき、クランベリーに係る残留基準の設定が要請されている。

(1) 国内での使用方法

① 10.0%ピリプロキシフェン乳剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ピリプロキシフェンを含む農薬の総使用回数
メロン (施設栽培)	コナジラミ類	2000倍	150～ 400L/10a	収穫前日 まで	4回以内	散布	4回以内 (設置は 1回以内)
	ミナキイロアザミヤ	1000～2000倍					
きゅうり (施設栽培)	コナジラミ類						
	ミナキイロアザミヤ						
なす (施設栽培)		2000倍					
トマト (施設栽培)	コナジラミ類						
ピーマン (施設栽培) ししとう (施設栽培)	ミナキイロアザミヤ	1000～2000倍	2回以内	2回以内 (設置は 1回以内)			

② 1.0g/m²ピリプロキシフェン剤

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	ピリプロキシフェンを含む農薬の総使用回数
野菜類 (施設栽培)	コナジラミ類	10～50 m ² /10a	栽培期間中	1回	作物体の 付近に 設置する	きゅうり、トマト、なす及び びんもんは4回以内(設置 は1回以内)、ピーマン及び ししとうは2回以内(設 置は1回以内)、上記以 外の野菜は1回
豆類(種実) (施設栽培)	オンジツコナジラミ					1回

③ 9.0%ピリプロキシフェンマイクロカプセル剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ピリプロキシフェンを含む農薬の総使用回数
茶	クシロカバラムシ	1000倍	1000L/ 10a	1月～3月 (一番茶摘採 30日前まで)	1回	散布	1回

(2) 海外での使用方法 (米国)

作物名	適用病害虫	散布量 (1回)	最大散布量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法
クランベリー	Cranberry Fruitworm, Lecanium Scale	120.5 g a. i. /ha	241 g a. i. /ha	収穫 7 日前まで	2 回	散布

3. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・ピリプロキシフェン

② 分析法の概要

試料を含水メタノールで抽出後、メタノールを留去し、多孔性ケイソウ土カラム及びシリカゲルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) を用いて定量する。

定量限界 0.005~0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

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

4. 乳牛における残留試験

乳牛に対してピリプロキシフェン0、3、9、30ppm を含有する飼料を牧草と共に28日間にわたり摂食させ (それぞれ0、0.13、0.38、1.17mg/kg 体重/day に相当)、牛乳、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるピリプロキシフェン含量を測定したところ、脂肪からのみ9ppm 投与群において0.011~0.025ppm、30ppm 投与群において0.046~0.072ppm 検出された (検出限界: 0.01ppm)。

上記の結果に関連して、JMPRでは、肉牛及び乳牛における最大理論的飼料由来負荷 (MTDB) ^{注)} は2.4ppm と評価している。また、米国では肉牛及び乳牛におけるMTDBはそれぞれ1.91ppm、1.51ppm と評価している。

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

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

5. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成20年6月2日付厚生労働省発食安第0602003及び平成21年3月24日付け厚生労働省発食安第0324002号により食品安全委員会あて意見を求めたピリプロキシフェンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：10 mg/kg 体重/day

（動物種）	イヌ
（投与方法）	カプセル経口投与
（試験の種類）	慢性毒性試験
（期間）	1年間

安全係数：100

ADI：0.1mg/kg 体重/day

6. 諸外国における状況

2001年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準はかんきつ類果実、綿実等に設定されている。米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてアボカド、かんきつ類果実、クランベリー等に基準が設定されている。

7. 基準値案

（1）残留の規制対象

ピリプロキシフェン本体

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質をピリプロキシフェン（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ピリプロキシフェンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、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。

	TMD I / AD I (%) ^{注)}
国民平均	15.1
幼小児 (1~6 歳)	26.5
妊婦	14.2
高齢者 (65 歳以上)	15.2

注) TMD I 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。なお、高齢者については畜産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

ピリプロキシフェン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) (注1) 【ピリプロキシフェン】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
きゅうり (果実)	2	10%乳剤	1000倍散布 250L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.03(2回、1日) 圃場B:0.02(2回、1日)
きゅうり (果実)	2	10%乳剤	1000倍散布 250L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A:0.02 圃場B:0.03
なす (果実)	2	10%乳剤	1000倍散布 250~404L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.14(2回、1日) 圃場B:0.28(2回、1日)
なす (果実)	2	10%乳剤	1000倍散布 250~404L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A:0.14 圃場B:0.28
トマト (果実)	2	10%乳剤	1000倍散布 250L/10a	2回	1, 3日	圃場A:0.10(2回、3日) 圃場B:0.28(2回、1日)
トマト (果実)	2	10%乳剤	1000倍散布 250L/10a	4回	1, 3日	圃場A:0.14 圃場B:0.33
メロン (果実)	2	10%乳剤	1000倍散布 250L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
ピーマン (果実)	2	10%乳剤	1000倍散布 250L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:1.06 圃場B:1.40
ピーマン (果実)	2	10%乳剤	1000倍散布 250L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A:2.18(4回、1日) (#) (注2) 圃場B:1.22(4回、1日) (#)
ししとう (果実)	2	10%乳剤	1000倍散布 300L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.83(2回、3日) 圃場B:0.79
茶 (荒茶)	1	9.0% マイクロプロキシフェン剤	1000倍散布 1000L/10a	1回	45, 60日	圃場A:0.02
茶 (荒茶)	2	9.0% マイクロプロキシフェン剤	1000倍散布 1000L/10a	1回	45, 60日	圃場A:0.07 圃場B:0.03
茶 (荒茶)	2	9.0% マイクロプロキシフェン剤	1000倍散布 1000L/10a	1回	30, 42日	圃場A:5.10 圃場B:6.58 (\$) (注3)

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

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

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

注2) (#)：これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

注3) (\$)：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。

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。

ピリプロキシフェン海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場	試験条件				最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
りんご (果実)	14	11.23wt% 乳剤	50g ai/A 散布	3回	45日	圃場A : 0.05
						圃場B : 0.06
						圃場C : 0.10
						圃場D : 0.12
						圃場E : 0.16
					43日	圃場F : 0.14
						圃場G : 0.08
					45日	圃場H : 0.06
						圃場I : 0.08
						圃場J : 0.08
45, 52日	圃場K : 0.08					
	圃場L : 0.08					
45日	圃場M : 0.09					
圃場N : 0.08						
りんご (果実)	3	11.23wt% 乳剤	100g ai/A 散布	3回	45日	圃場A : 0.15(3回, 45日) (#)
						圃場B : 0.12(3回, 45日) (#)
						圃場C : 0.14(3回, 45日) (#)
りんご (果実)	2	11.23wt% 乳剤	50g ai/A 散布	2回	98日	圃場A : <0.01(2回, 98日)
						143日
りんご (果実)	2	11.23wt% 乳剤	100g ai/A 散布	2回	98日	圃場A : <0.01(2回, 98日) (#)
						143日
りんご (果実)	2	11.23wt% 乳剤	25~50g ai/A 散布	3回	29日	圃場A : 0.03(2回, 29日) (#)
						28日
りんご (果実)	2	11.23wt% 乳剤	60~100g ai/A 散布	3回	29日	圃場A : 0.07(3回, 29日) (#)
						28日
なし (果実)	8	11.23wt% 乳剤	50~55g ai/A 散布	3回	45, 51日	圃場A : 0.04(3回, 51日)
						圃場B : 0.02
					45日	圃場C : 0.03
						圃場D : 0.04
					44日	圃場E : 0.07
						圃場F : 0.08
					48日	圃場G : 0.02(3回, 48日)
						45日
なし (果実)	1	11.23wt% 乳剤	100g ai/A 散布	3回	45日	圃場A : 0.06(3回, 45日) (#)
なし (果実)	1	11.23wt% 乳剤	50g ai/A 散布	2回	143日	圃場A : <0.01(2回, 143日)
なし (果実)	1	11.23wt% 乳剤	100g ai/A 散布	2回	143日	圃場A : <0.01(2回, 143日) (#)
なし (果実)	1	11.23wt% 乳剤	25~50g ai/A 散布	3回	28日	圃場A : 0.02(3回, 28日) (#)
なし (果実)	1	11.23wt%乳剤	60~105g ai/A 散布	3回	28日	圃場A : 0.03(2回, 28日) (#)
くるみ (果実)	4	11.23wt% 乳剤	50g ai/A 散布	3回	20日	圃場A : <0.01(3回, 20日) (#)
						圃場A : <0.01(3回, 21日) (#)
					21日	圃場B : <0.01(3回, 21日) (#)
圃場C : <0.01(3回, 21日) (#)						
ピーマン (果実)	7	11.23wt% 乳剤	20~30g ai/A 散布	3回	14, 21, 28日	圃場A : 0.08
						圃場B : <0.01
					14日	圃場C : <0.01
						圃場D : <0.01
						圃場E : <0.01
					13日	圃場F : 0.02(3回, 13日) (#)
					14日	圃場G : 0.03

ピーマン (果実)	1	11.23wt% 乳剤	40~60g ai/A 散布	3回	14日	圃場A : 0.17(3回, 14日) (#)
とうがらし (果実)	3	11.23wt% 乳剤	20~31g ai/A 散布	3回	14日	圃場A : 0.02
					14, 21, 28日	圃場B : 0.02 圃場C : 0.04
とうがらし (果実)	1	11.23wt% 乳剤	40~60g ai/A 散布	3回	14日	圃場D : 0.06(3回, 14日) (#)
トマト (果実)	13	11.23wt% 乳剤	20~30g ai/A 散布	3回	14, 21, 28日	圃場A : <0.01
					14日	圃場B : <0.01
						圃場C : <0.01
						圃場D : <0.01 圃場E : <0.01
					14, 21, 28日	圃場F : <0.01
					14日	圃場G : 0.01
						圃場H : <0.01
					13日	圃場I : 0.02(3回, 13日) (#)
圃場J : 0.04(3回, 13日) (#)						
14日	圃場K : 0.03					
	圃場L : <0.01 圃場M : 0.04					
トマト (果実)	4	11.23wt% 乳剤	40~60g ai/A 散布	3回	14日	圃場A : <0.01(3回, 14日) (#) 圃場B : 0.01(3回, 14日) (#) 圃場C : 0.01(3回, 14日) (#) 圃場D : 0.10(3回, 14日) (#)
トマト (果実)	2	11.23wt% 乳剤	100~150g ai/A 散布	3回	14日	圃場A : 0.02(3回, 14日) (#) 圃場B : 0.22(3回, 14日) (#)
アーモンド (種子)	6	11.23wt% 乳剤	40~60g ai/A 散布	3回	21日	圃場A : <0.01(3回, 21日) (#) 圃場B : <0.01(3回, 21日) (#) 圃場C : <0.01(3回, 21日) (#)
					24日	圃場D : <0.01(3回, 24日) (#)
					21日	圃場E : <0.01(3回, 21日) (#)
					22日	圃場F : <0.01(3回, 22日) (#)
アーモンド (種子)	2	11.23wt% 乳剤	99~103g ai/A 散布	3回	21日	圃場A : <0.01(3回, 21日) (#)
					22日	圃場B : <0.01(3回, 22日) (#)
おうとう (果実)	7	33wt% 乳剤	50g ai/A 散布	3回	14日	圃場A : 0.24
						圃場B : 0.59
						圃場C : 0.62 圃場D : 0.26
					13日	圃場E : 0.35(3回, 13日) (#)
14, 21日	圃場F : 0.08					
13日	圃場G : 0.16(3回, 13日) (#)					
おうとう (果実)	1	33wt% 乳剤	100g ai/A 散布	3回	14日	圃場A : 0.97(3回, 14日) (#)
おうとう (果実)	2	35wt% 乳剤	50g ai/A 散布	3回	13日	圃場A : 0.30(3回, 13日) (#)
					14日	圃場B : 0.06
もも (果実)	11	33wt% 乳剤	50g ai/A 散布	3回	14日	圃場A : 0.12
						圃場B : 0.29
						圃場C : 0.17
						圃場D : 0.20
						圃場E : 0.18
					14, 21日	圃場F : 0.16
					14日	圃場G : 0.12
12日	圃場H : 0.12(3回, 12日) (#)					
14日	圃場I : 0.19					
8日	圃場J : 0.26(3回, 8日) (#)					
14日	圃場K : 0.03					

もも (果実)	1	33wt% 乳剤	100g ai/A 散布	3回	14日	圃場A : 0.29(3回, 14日) (#)
もも (果実)	2	35wt% 乳剤	50g ai/A 散布	3回	14日	圃場A : 0.14 圃場B : 0.04
プラム (果実)	7	33wt% 乳剤	50g ai/A 散布	3回	14日	圃場A : 0.04 圃場B : 0.04 圃場C : 0.02
					14, 21日	圃場D : 0.20
					14日	圃場E : 0.14
					15日	圃場F : 0.04
					14日	圃場G : 0.03
プラム (果実)	1	33wt% 乳剤	100g ai/A 散布	3回	14日	圃場A : 0.14(3回, 14日) (#)
プラム (果実)	2	35wt% 顆粒水和剤	50g ai/A 散布	3回	14日	圃場A : 0.14 圃場B : 0.03
グアバ (果実)	3	11.23wt% 乳剤	50g ai/A 散布	2回	14日	圃場A : 0.0338 圃場B : 0.0539
					15日	圃場C : <0.025(2回, 15日)
ライチ (果実)	3	11.23wt% 乳剤	50~55g ai/A 散布	2回	11日	圃場A : 0.188(2回, 11日) (#)
					13日	圃場B : 0.096(2回, 13日) (#) 圃場C : 0.203(2回, 13日) (#)
バンレイシ (果実)	3	11.23wt% 乳剤	50g ai/A 散布	2回	19日	圃場A : 0.0872(2回, 19日) 圃場B : 0.0940(2回, 19日)
					14, 21日	圃場C : 0.026
ブルーベリー (果実)	8	11.5wt% 乳剤	45~46g ai/A 散布	2回	7日	圃場A : 0.56 圃場B : 0.40 圃場C : 0.18 圃場D : 0.62 圃場E : 0.44
					6日	圃場F : 0.32(2回, 6日) (#)
					7, 10, 14, 21日	圃場G : 0.16(2回, 10日)
					8日	圃場H : 0.26
スナップえんどう (さや)	6	11.23wt% 乳剤	30g ai/A 散布	2回	7日	圃場A : 0.02 圃場B : <0.01
					7, 10, 14日	圃場C : <0.01
					7日	圃場D : <0.01 圃場E : 0.01 圃場F : 0.06
スナップえんどう (さや)	2	11.23wt% 乳剤	60g ai/A 散布	2回	7日	圃場A : 0.03(2回, 7日) (#) 圃場B : 0.02(2回, 7日) (#)
さやえんどう (さや)	3	11.23wt% 乳剤	30g ai/A 散布	2回	7日	圃場A : 0.03 圃場B : 0.10
					7, 10, 14日	圃場C : 0.12
さやえんどう (さや)	1	11.23wt% 乳剤	60g ai/A 散布	2回	7日	圃場D : 0.06(2回, 7日) (#)
乾燥たまねぎ (鱗茎)	9	11.23wt% 乳剤	24~26g ai/A 散布	2回	2日	圃場A : 0.04(2回, 2日) (#)
					4日	圃場B : 0.02
					2日	圃場C : <0.01(2回, 2日) (#)
					3日	圃場D : <0.01 圃場E : <0.01 圃場F : 0.01 圃場G : 0.02
					4日	圃場H : <0.01
					2日	圃場I : 0.03(2回, 2日) (#)

ぶどう (果実)	12	11.23wt% 乳剤	48~55g ai/A 散布	3回	21日	圃場A : 0.11(3回, 21日) (#) 圃場B : 0.16(3回, 21日) (#)						
					22日	圃場C : 0.03(3回, 22日) (#) 圃場D : 0.13(3回, 22日) (#)						
						21日	圃場E : 0.12(3回, 21日) (#) 圃場F : 0.04(3回, 21日) (#) 圃場G : 0.90(3回, 21日) (#) 圃場H : 1.93(3回, 21日) (#)					
					20日		圃場I : 0.23(3回, 20日) (#)					
			21日		圃場J : 0.26(3回, 21日) (#) 圃場K : 0.24(3回, 21日) (#) 圃場L : 0.09(3回, 21日) (#)							
					60g ai/A散布	3回	21日	圃場M : 0.47(3回, 21日) (#)				
			ぶどう (果実)				1	11.23wt% 乳剤	250g ai/A 散布	3回	21日	圃場M : 0.47(3回, 21日) (#)
			いちご (果実)		8	11.23wt% 乳剤	30~32g ai/A 散布	2回	2日	圃場A : 0.07		
3日	圃場B : 0.04 圃場C : 0.10 圃場D : 0.20											
	2日	圃場E : 0.07 圃場F : 0.03										
3日		圃場G : 0.06 圃場H : 0.12										
	オクラ (果実)	6		11.23wt% 乳剤					30g ai/A 散布	2回	6日	圃場A : <0.02(2回, 6日) (#) 圃場B : <0.02(2回, 6日) (#)
7日											圃場C : <0.02	
6日											圃場D : <0.02(2回, 6日) (#)	
7日											圃場E : <0.02 圃場F : <0.02	
			サマースカッシュ (果実)		6	11.23wt% 乳剤	30g ai/A 散布	2回			7日	圃場A : <0.01
7, 10, 14日											圃場B : <0.01	
7日	圃場C : <0.01 圃場D : <0.01 圃場E : <0.01 圃場F : <0.01											
	きゅうり (果実)	6		11.23wt% 乳剤					30g ai/A 散布	2回	7日	圃場A : <0.01 圃場B : <0.01 圃場C : <0.01 圃場D : 0.01 圃場E : <0.01 圃場F : <0.01
きゅうり (果実)			1		11.23wt% 乳剤	60g ai/A 散布	2回	7日				圃場A : <0.01(2回, 7日) (#)
												カンタロープ (果実)
7, 10, 14日			圃場C : 0.02									
			7日		圃場D : 0.02 圃場E : 0.01 圃場F : 0.02 圃場G : <0.01 圃場H : 0.019							
カンタロープ (果実)					1	11.23wt% 乳剤	60g ai/A 散布	2回				

マスタード (茎葉)	6	11.23wt% 乳剤	30g ai/A 散布	2回	7, 10, 14日	圃場A : 0.35
					7日	圃場B : 0.34 圃場C : 0.29
					6日	圃場D : 1.16(2回, 6日) (#)
					7日	圃場E : 1.61
					8日	圃場F : 0.46
マスタード (葉)	1	11.23wt% 乳剤	60g ai/A 散布	2回	7日	圃場A : 1.3(2回, 7日) (#)
カリフラワー (結球)	7	11.23wt% 乳剤	30g ai/A 散布	2回	7日	圃場A : 0.04
					6日	圃場B : <0.01(2回, 6日) (#)
					7日	圃場C : <0.01
					6日	圃場D : 0.02(2回, 6日) (#)
					7日	圃場E : <0.01
					6日	圃場F : 0.14(2回, 6日) (#)
7日	圃場G : <0.01					
カリフラワー (結球)	1	11.23wt% 乳剤	60g ai/A 散布	2回	7日	圃場A : <0.01(2回, 7日) (#)
キャベツ (結球) 外葉あり	8	11.23wt% 乳剤	30g ai/A 散布	2回	7日	圃場A : 0.22 圃場B : 0.08
					6日	圃場C : 0.07(2回, 6日) (#)
					7日	圃場D : 0.08 圃場E : 0.05 圃場F : 0.33 圃場G : 0.10
					7, 10, 14日	圃場H : 0.10
					7日	圃場A : <0.01 圃場B : <0.01
キャベツ (結球) 外葉なし	8	11.23wt% 乳剤	30g ai/A 散布	2回	6日	圃場C : <0.01(2回, 6日) (#)
					7日	圃場D : <0.01 圃場E : 0.01 圃場F : 0.02 圃場G : <0.01 圃場H : <0.01
					7日	圃場A : 0.73
					7, 14, 21日	圃場B : 0.42(2回, 14日)
					7日	圃場C : 0.31 圃場D : 0.13
					7日	圃場A : 1.8(2回, 7日) (#)
オリーブ (果実)	1	11.23wt% 乳剤	100g ai/A 散布	2回	7日	圃場A : 0.76(2回, 7日) (#)
オリーブ (果実)	1	11.23wt% 乳剤	250g ai/A 散布	2回	7日	圃場A : 0.76(2回, 7日) (#)

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

注2) (#)：これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

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	0.2	0.2			0.20	アメリカ	【米国の未成熟えんどうを参照】
小豆類	0.2	0.2			0.20	アメリカ	【米国の未成熟えんどうを参照】
えんどう	0.2	0.2			0.20	アメリカ	【米国の未成熟えんどうを参照】
そらまめ	0.2	0.2			0.20	アメリカ	【米国の未成熟えんどうを参照】
その他の豆類	0.2	0.2			0.20	アメリカ	【米国の未成熟えんどうを参照】
はくさい	0.7	0.7			0.70	アメリカ	【米国のキャベツ及びカリフラワーを参照】
キャベツ	0.7	0.7			0.70	アメリカ	【0.05-0.33(n=8)(米国キャベツ外葉あり、<0.01-0.02(n=8)(米国キャベツ外葉なし)】
芽キャベツ	0.7	0.7			0.70	アメリカ	【米国のキャベツ及びカリフラワーを参照】
ケール	2.0	2.0			2.0	アメリカ	【米国のマスタードの葉を参照】
こまつな	2.0	2.0			2.0	アメリカ	【米国のマスタードの葉を参照】
きょうな	2.0	2.0			2.0	アメリカ	【米国のマスタードの葉を参照】
チンゲンサイ	2.0	2.0			2.0	アメリカ	【米国のマスタードの葉を参照】
カリフラワー	0.7	0.7			0.70	アメリカ	【<0.01-0.14(#)(n=8)(米国カリフラワー)】
ブロッコリー	0.7	0.7			0.70	アメリカ	【米国のキャベツ及びカリフラワーを参照】
その他のあぶらな科野菜	2.0	2.0			2.0	アメリカ	【米国のマスタードの葉を参照】
たまねぎ	0.15	0.15			0.15	アメリカ	【<0.01-0.04(#)(n=9)(米国たまねぎ)】
トマト	1	1	○		0.2	アメリカ	0.10,0.28/ 0.14,0.33(\$) 【<0.01-0.22(#)(n=19)(米国トマト)】
ピーマン	3	3	○		0.2	アメリカ	1.06,1.40/ 2.18(#),1.22(#) 【<0.01-0.17(#)(n=8)(米国ピーマン)】
なす	1	1	○		0.2	アメリカ	0.14,0.28/ 0.14,0.28
その他のなす科野菜	2	2	○		0.2	アメリカ	0.83,0.79(ししとう) 【0.02-0.06(#)(n=4)(米国とうがらし)】

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	
きゅうり	0.2	0.2	○		0.10	アメリカ 【<0.01-0.01(n=7)(米国 きゅうり)】
かぼちや	0.1	0.1			0.10	アメリカ 【<0.01(n=6)(米国かぼ ちや)】
しろうり	0.1	0.1			0.10	アメリカ 【米国のきゅうり、かぼ ちや、メロンを参照】
すいか	0.1	0.1			0.10	アメリカ 【米国のきゅうり、かぼ ちや、メロンを参照】
メロン類果実	0.1	0.1	○		0.10	アメリカ 【<0.01-0.04(n=9)(米国 メロン)】
まくわうり	0.1	0.1			0.10	アメリカ 【米国のきゅうり、かぼ ちや、メロンを参照】
その他のうり科野菜	0.1	0.1			0.10	アメリカ 【米国のきゅうり、かぼ ちや、メロンを参照】
オクラ	0.02	0.02			0.02	アメリカ 【<0.02- <0.02(#)(n=6)(米国おく ら)】
未成熟えんどう	0.2	0.2			0.20	アメリカ 【<0.01-0.06(n=8)(ス ナップえんどう)、 0.03-0.12(n=4)(さやえ んどう)】
未成熟いんげん	0.2	0.2			0.20	アメリカ 【米国の未成熟えんど うを参照】
えだまめ	0.2	0.2			0.20	アメリカ 【米国の未成熟えんど うを参照】
その他の野菜	0.2	0.2			0.20	アメリカ 【米国の未成熟えんど うを参照】
みかん	0.5	0.5		0.5	0.3	アメリカ
なつみかんの果実全体	0.5	0.5		0.5	0.3	アメリカ
レモン	0.5	0.5		0.5	0.3	アメリカ
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	0.5	0.5		0.5	0.3	アメリカ
グレープフルーツ	0.5	0.5		0.5	0.3	アメリカ
ライム	0.5	0.5		0.5	0.3	アメリカ
その他のかんきつ類果実	0.5	0.5		0.5	0.3	アメリカ
りんご	0.2	0.2			0.2	アメリカ 【<0.01(#)- 0.16(n=25)(米国りん ご)】
日本なし	0.2	0.2			0.2	アメリカ 【米国の仁果果実を参 照】
西洋なし	0.2	0.2			0.2	アメリカ 【<0.01(#)-0.08(n=13)】
マルメロ	0.2	0.2			0.2	アメリカ 【米国の仁果果実を参 照】
びわ	0.2	0.2			0.2	アメリカ 【米国の仁果果実を参 照】

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	
もも	1.0	1.0		1.0	アメリカ	【0.03-0.20(n=8)(米国もも)】
ネクタリン	1.0	1.0		1.0	アメリカ	【米国のもも、ブルー ン、おうとうを参照】
あんず(アブリコットを含む)	1.0	1.0		1.0	アメリカ	【米国のもも、ブルー ン、おうとうを参照】
すもも(プルーンを含む)	1.0	1.0		1.0	アメリカ	【0.03-0.20(n=11)(米国 すもも)】
おうとう(チェリーを含む)	1.0	1.0		1.0	アメリカ	【0.06-0.97(#)(n=10) (米国おうとう)】
いちご	0.3	0.3		0.30	アメリカ	【0.03-0.20(n=8)】
ブルーベリー	1.0	1.0	IT	1.0	アメリカ	【0.16(#)-0.62(n=8)(米 国ブルーベリー)】
クランベリー	1.0	1.0		1.0	アメリカ	【米国のブルーベリー を参照】
ハックルベリー	1.0	1.0		1.0	アメリカ	【米国のブルーベリー を参照】
その他のベリー類果実	1.0	1.0		1.0	アメリカ	【米国のブルーベリー を参照】
ぶどう	0.5	0.5		2.5	アメリカ	【0.03(#)- 1.93(#)(n=13)(米国ぶ どう)】
パパイヤ	1.0	1.0		1.0	アメリカ	【米国のライチ、バンレ イシ、オリーブ、グアバ を参照】
アボカド	1.0	1.0		1.0	アメリカ	【米国のライチ、バンレ イシ、オリーブ、グアバ を参照】
グアバ	0.1	0.1		0.10	アメリカ	【0.025-0.0539(n=3)(米 国グアバ)】
マンゴー	1.0	1.0		1.0	アメリカ	【米国のライチ、バンレ イシ、オリーブ、グアバ を参照】
パッションフルーツ	0.1	0.1		0.10	アメリカ	【米国のライチ、バンレ イシ、オリーブ、グアバ を参照】
その他の果実	1.0	1.0		1.0	アメリカ	【0.096(#)- 0.203(#)(n=3)(米国ライ チ)、 0.026-0.0940(n=3)(米 国バンレイシ)、 0.13-1.8(#)(n=6)(米国 オリーブ)/米国のグア バを参照】
綿実	0.05	0.05		0.05	アメリカ	

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		
くり	0.02	0.02			0.02	アメリカ	【米国のアーモンド及 びくるみを参照】
ペカン	0.02	0.02			0.02	アメリカ	【米国のアーモンド及 びくるみを参照】
アーモンド	0.02	0.02			0.02	アメリカ	【<0.01(#)- 0.01(#)(n=8)(米国アー モンド)】
くるみ	0.02	0.02			0.02	アメリカ	【<0.01(#)(n=4)(米国く るみ)】
その他のナッツ類	0.02	0.02			0.02	アメリカ	【米国のアーモンド及 びくるみを参照】
茶	15	0.3	○・申				0.02/0.07,0.03/ 5.16,6.58(\$)(荒茶)
その他のスパイス	1.0	1.0			1.0	アメリカ	【米国のライチ、バンレ イシ、オリーブ、グアバ を参照】
その他のハーブ	2.0	2.0			2.0	アメリカ	【0.29-1.61(n=7)(米国 マスタードの葉)】
牛の筋肉	0.01	0.01					【牛の脂肪を参照】
その他の陸棲哺乳類に属する筋肉	0.01	0.01					【牛の脂肪を参照】
牛の脂肪	0.01	0.01		0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する脂肪	0.01	0.01		0.01			
牛の肝臓	0.01	0.01		0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01	0.01		0.01			
牛の腎臓	0.01	0.01		0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01	0.01		0.01			
牛の食用部分	0.01	0.01		0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用 部分	0.01	0.01		0.01			
綿実油(注1に限る。)	0.01	0.01		0.01			
綿実油(注1を除く。)	0.01	0.01		0.01			
ミネラルウォーター類	0.3	0.3		0.3 ^{注2)}			

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(\$)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。

注1)食用植物油の日本農林規格に規定する精製綿実油、綿実サラダ油及びこれらと同等以上の規格を有すると認められる食用油

注2)WHO飲料水水質ガイドラインのGuideline Valueに基づき設定(Guideline Value:WHOにおいて各国の規制当局と給水サービス提供者による飲料水水質の維持・向上を目的に設定されるWHO飲料水水質ガイドラインにおいて、飲料水水質を評価するための基礎となる数値であり、生涯にわたって摂取した場合、摂取者の健康に重大なリスクを起さない濃度を示す。

(別紙3)

ピリプロキシフェン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
大豆	0.2	11.2	6.7	9.1	11.8
小豆類	0.2	0.3	0.1	0.0	0.5
えんどう	0.2	0.1	0.0	0.1	0.1
そら豆	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1
その他の豆類	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
はくさい	0.7	20.6	7.2	15.3	22.2
キャベツ	0.7	16.0	6.9	16.0	13.9
芽キャベツ	0.7	0.1	0.1	0.1	0.1
ケール	2.0	0.2	0.2	0.2	0.2
こまつな	2.0	8.6	4.0	3.2	11.8
きょうな	2.0	0.6	0.2	0.2	0.6
チンゲンサイ	2.0	2.8	0.6	2.0	3.8
カリフラワー	0.7	0.3	0.1	0.1	0.3
ブロッコリー	0.7	3.2	2.0	3.3	2.9
その他のあぶらな科野菜	2.0	4.2	0.6	0.4	6.2
たまねぎ	0.15	4.5	2.8	5.0	3.4
トマト	1	24.3	16.9	24.5	18.9
ピーマン	3	13.2	6.0	5.7	11.1
なす	1	4.0	0.9	3.3	5.7
その他のなす科野菜	2	0.4	0.2	0.2	0.6
きゅうり (ガーキンを含む)	0.2	3.3	1.6	2.0	3.3
かぼちや (スカッシュを含む)	0.1	0.9	0.6	0.7	1.2
しろうり	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1
すいか	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.1	0.0	0.0	0.01	0.0
まくわうり	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のうり科野菜	0.1	0.1	0.0	0.2	0.1
オクラ	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
未成熟えんどう	0.2	0.1	0.0	0.1	0.1
未成熟いんげん	0.2	0.4	0.2	0.4	0.4
えだまめ	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の野菜	0.2	2.5	1.9	1.9	2.4
みかん	0.5	20.8	17.7	22.9	21.3
なつみかんの果実全体	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
レモン	0.5	0.2	0.1	0.2	0.2
オレンジ (ネーブルオレンジを含む)	0.5	0.2	0.3	0.4	0.1
グレープフルーツ	0.5	0.6	0.2	1.1	0.4
ライム	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のかんきつ類果実	0.5	0.2	0.1	0.1	0.3
りんご	0.2	7.1	7.2	6.0	7.1
日本なし	0.2	1.0	0.9	1.1	1.0
西洋なし	0.2	0.02	0.02	0.02	0.02
マルメロ	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
びわ	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
もも	1.0	0.5	0.7	4.0	0.1
ネクタリン	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1
アンズ (アブリコットを含む)	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1
すもも (プルーンを含む)	1.0	0.2	0.1	1.4	0.2
おうとう (チェリーを含む)	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1
いちご	0.3	0.1	0.1	0.0	0.0
ブルーベリー	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1
クランベリー	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1
ハックルベリー	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のベリー類果実	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1

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
ぶどう	0.5	2.9	2.2	0.8	1.9
パパイヤ	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1
アボカド	1.0	0.2	0.1	0.1	0.2
グアバ	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1
マンゴー	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1
パッションフルーツ	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1
その他の果実	1.0	3.9	5.9	1.4	1.7
綿実	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
くり	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
クルミ	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	15	45.0	21.0	52.5	64.5
その他のスパイス	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のハーブ	2.0	0.2	0.2	0.2	0.2
陸棲哺乳類の肉類	0.01	0.6	0.3	0.6	0.6
ミネラルウォーター類	0.3	600.0	300.0	600.0	600.0
計		806.9	418.5	788.1	822.9
ADI比 (%)		15.1	26.5	14.2	15.2

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

(参考)

これまでの経緯

平成 7年11月28日	初回農薬登録
平成 9年 9月 1日	残留農薬基準告示
平成17年10月21日	農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係わる連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：茶）
平成17年11月 8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17年11月10日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成17年11月29日	残留農薬基準告示
平成18年 7月18日	厚生労働省より残留基準設定に係わる食品健康影響評価について追加要請
平成18年 7月19日	第2回農薬専門調査会総合評価第一部会
平成18年 7月20日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年 8月 2日	第3回農薬専門調査会総合評価第一部会
平成19年 4月11日	第10回農薬専門調査会総合評価第一部会
平成19年 5月19日	第17回農薬専門調査会幹事会
平成19年 5月31日	食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成19年 6月28日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成19年 7月 3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 8月 2日	食品安全委員会（報告）
平成19年 8月 2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 9月18日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
平成19年11月26日	薬事・食品衛生審議会から答申
平成19年12月28日	残留農薬基準告示
<hr/>	
平成20年 4月16日	インポートトレランス申請（クランベリー）
平成20年 6月 2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 6月 5日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成20年 8月19日	第42回農薬専門調査会幹事会
平成20年 9月 4日	食品安全委員会（報告）
平成20年10月 9日	食品安全委員会（報告）
平成20年10月 9日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
<hr/>	

平成21年 2月25日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準
設定依頼（適用拡大：茶）

平成21年 3月24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 3月26日 食品安全委員会（要請事項説明）

平成21年 8月21日 第54回農薬専門調査会幹事会

平成21年 9月 3日 食品安全委員会（報告）

平成21年 9月 3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22年 1月15日 薬事・食品衛生審議会へ諮問

平成22年 3月 2日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授

生方 公子 北里大学北里生命科学研究科病原微生物分子疫学研究室教授

○大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長

尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科教授

加藤 保博 財団法人残留農薬研究所理事

斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授

佐々木 久美子 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長

佐藤 清 財団法人残留農薬研究所化学部部長

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

永山 敏廣 東京都健康安全研究センター食品化学部残留物質研究科長

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

鱧淵 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）

ピリプロキシフェン

食品名	残留基準値 ppm
クランベリー	1.0
茶	15

農薬評価書

アジムスルフロン

2009年4月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 吸収	7
(2) 分布	8
(3) 代謝物同定・定量	8
(4) 排泄	9
2. 植物体内運命試験	10
(1) 水稻（水耕試験）	10
(2) 水稻（土耕試験）	10
3. 土壌中運命試験	12
(1) 好氣的土壌中運命試験（湛水条件）①	12
(2) 好氣的土壌中運命試験（湛水条件）②	12
(3) 好氣的土壌中運命試験（畑地条件）	13
(4) 土壌吸着試験	13
4. 水中運命試験	14
(1) 加水分解試験	14
(2) 水中光分解試験（緩衝液）	14
(3) 水中光分解試験（自然水）	14
5. 土壌残留試験	15
6. 作物残留試験	15
7. 一般薬理試験	15
8. 急性毒性試験	16

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	17
10. 亜急性毒性試験	17
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	17
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	18
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	19
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	20
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	20
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	20
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	21
12. 生殖発生毒性試験	21
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	21
(2) 発生毒性試験(ラット)	22
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	22
13. 遺伝毒性試験	23
III. 食品健康影響評価	24
・別紙1: 代謝物/分解物略称	27
・別紙2: 検査値等略称	28
・参照	29

<審議の経緯>

- 1997年 1月 31日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2007年 4月 9日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 0409003 号)、関係書類の接受 (参照 2~4)
2007年 4月 12日 第 186 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 5)
2008年 2月 12日 第 14 回農薬専門調査会確認評価第一部会 (参照 6)
2008年 11月 18日 第 45 回農薬専門調査会幹事会 (参照 7)
2009年 2月 26日 第 275 回食品安全委員会 (報告)
2009年 2月 26日 より 3月 27日 国民からの御意見・情報の募集
2009年 4月 6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 4月 9日 第 281 回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

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

小林裕子
三枝順三

西川秋佳*
布柴達男

* : 2007年4月25日から
** : 2007年6月30日まで
*** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

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

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

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍
* : 2009年1月19日まで

要 約

スルホニルウレア系除草剤であるアジムスルフロン (CAS No. 120162-55-2) について、農薬抄録及び各種資料 (EU) を用いて食品健康影響評価を実施した。

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

各種毒性試験結果から、アジムスルフロン投与による影響は主に肝臓、脾臓及び造血器系に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験で得られた 8.81 mg/kg 体重/日であったが、より長期の 1 年間慢性毒性試験で得られた 17.9 mg/kg 体重/日が、イヌにおける無毒性量としてより適切であると考えられた。また、ラットを用いた 2 世代繁殖試験で得られた無毒性量が 9.59 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.095 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：アジムスルフロン

英名：azimsulfuron (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-3-[1-メチル-4-(2-メチル-2*H*-テトラゾール-5-イル)ピラゾール-5-イルスルホニル]ウレア

英名：1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-[1-methyl-4-(2-methyl-2*H*tetrazol-5-yl)pyrazol-5-ylsulfonyl]urea

CAS (No. 120162-55-2)

和名：N[[[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)アミノ]カルボニル]-1-メチル-4-(2-メチル-2*H*-テトラゾール-5-イル)-1*H*-ピラゾール-5-スルホンアミド

英名：N[[[4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)aminocarbonyl]-1-methyl-4-(2-methyl-2*H*tetrazol-5-yl)-1*H*pyrazole-5-sulfonamide

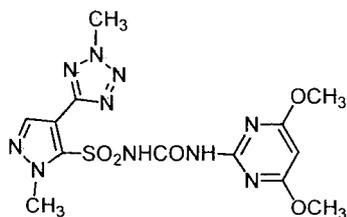
4. 分子式

C₁₃H₁₆N₁₀O₅S

5. 分子量

424.43

6. 構造式



7. 開発の経緯

アジムスルフロンは、米国デュポン社によって開発されたスルホニルウレア系除草剤であり、ノビエを除く主要な水田一年生雑草及びオモダカ等の多年生雑草に対し除草効果を示す。作用機構は、分岐鎖アミノ酸（バリン、ロイシン及びイソロイシン）の生合成に関与する、植物に特有のアセトラクテート合成酵素（ALS）の働きを阻害することにより、植物の生育を阻止する。

日本では、1997年に水稻を対象として初回農薬登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）及びEU資料（1999年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験（II.1~4）は、アジムスルフロンのピラゾール環の4位炭素を¹⁴Cで標識したもの（[pra-¹⁴C]アジムスルフロン）及びピリミジン環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（[pri-¹⁴C]アジムスルフロン）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はアジムスルフロンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各3~4匹）に[pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジムスルフロンを5 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に示されている。

低用量群では、両標識体ともに速やかに吸収され、雄で1.5時間後、雌で0.5時間後に最高濃度（C_{max}）に達し、一相性の減衰を示した。

高用量群では、低用量群よりやや遅く、雄で3.0~4.5時間後、雌で1.5時間後にC_{max}に達した。減衰には標識体による差異が認められ、[pra-¹⁴C]アジムスルフロンでは一相性、[pri-¹⁴C]アジムスルフロンでは二相性の減衰を示した。（参照2）

表1 血漿中放射能濃度推移

標識体	[pra- ¹⁴ C]アジムスルフロン				[pri- ¹⁴ C]アジムスルフロン				
	5		1,000		5		1,000		
投与量 (mg/kg 体重)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
T _{max} (時間)	1.5	0.5	3.0	1.5	1.5	0.5	4.5	1.5	
C _{max} (µg/mL)	7.35	6.80	908	909	6.64	6.05	958	810	
T _{1/2} (時間)	α相	3.20	3.24	5.45	4.15	3.23	3.29	4.00	2.92
	β相	—	—	—	—	—	—	54.7	37.5

—：二相性を示さなかった

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(4)②]より得られた胆汁中排泄、尿中排泄及び体内残留放射能から算出されたアジムスルフロンの吸収率は、低用量群で91.6~95.2%、高用量で90.4~92.4%であった。

(2) 分布

Fischer ラット(一群雌雄各 3~5 匹)に[pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジムスルフロンを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。[pra-¹⁴C]アジムスルフロンについては、加えて低用量反復投与群(非標識体を低用量で 14 日間投与後、[pra-¹⁴C]アジムスルフロンを低用量で単回経口投与)も実施された。

低用量群では、T_{max} 付近(投与 1.5 時間後)に血漿または全血より高い放射能濃度を示したのは肝臓のみ(12.1~13.7 µg/g)であった。その後はすべての組織で経時的に低下し、投与 72 時間後ではいずれの組織も 0.121 µg/g 未満であった。組織残留性は認められず、反復投与前処置による影響も認められなかった。

高用量群の放射能濃度は、T_{max} 付近([pra-¹⁴C]アジムスルフロン投与群:投与 3 時間後、[pri-¹⁴C]アジムスルフロン投与群:投与 1.5 時間後)では血漿で最も高かった(791~1,000 µg/g)。投与 72 時間後では、血球、脂肪、副腎、肝臓、下垂体及び甲状腺で血漿より高い濃度を示したが、いずれも 39.5 µg/g 以下であった。低用量群と同様、組織残留性は認められなかった。(参照 2)

(3) 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (4)①]、胆汁中排泄試験[1. (4)②]及び体内分布試験[1. (2)]で得られた Fischer ラットの尿、糞、胆汁、血漿、血球、肝臓及び膵臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中には親化合物が総投与放射能(TAR)の 52.1~67.4%認められ、主要代謝物は II (6.5~11.5% TAR¹)及び V (2.5~3.9% TAR、グルクロン酸または硫酸抱合体を含む)であった。糞中には親化合物が 2.5~5.9% TAR 認められ、主要代謝物は II (3.1~7.9% TAR²)、V (0.55~0.88% TAR)及び VIII (1.6~4.8% TAR)であった。尿及び糞中の代謝物プロファイルに投与量及び性別による差異は認められず、反復投与前処置による有意な変動も認められなかった。

胆汁中には、親化合物、代謝物 II 及び V (グルクロン酸または硫酸抱合体を含む)、少量の VI、VIII 及び XV が認められた。代謝物プロファイルは性別及び投与量により異なり、投与量による差がより顕著であった。低用量群では、親化合物が雌雄とも 1.2% TAR、II が雄及び雌でそれぞれ 4.5 及び 2.6% TAR、V がそれぞれ 4.1 及び 2.5% TAR 認められた。高用量群では、親化合物が雄及び雌でそれぞれ 26.3 及び 10.1% TAR と低用量群より多くを占め、II がそれぞれ 5.8 及び 3.0% TAR、V がそれぞれ 8.7 及び 2.2% TAR であった。

血漿、血球、肝臓及び膵臓ではいずれも、親化合物が大部分を占め、代謝物として微量の II 及び III が認められた。

¹ 痕跡量の未同定代謝物 A を含む値。

² II 及び未同定代謝物 A のピークからの推定値。

ラット体内に吸収されたアジムスルフロンは、その約60%以上が代謝を受けることなく体外に排泄されることが示唆された。主要代謝経路は、ピリミジン環メトキシ基のO-脱メチル化反応によりIIが生成する経路であると考えられた。(参照2)

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) に[pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジムスルフロン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。[pra-¹⁴C]アジムスルフロンについては、加えて低用量反復投与群も実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、アジムスルフロンの排泄は速やかであり、投与後 72 時間の糞尿中に 94.6~100%TAR が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、糞中排泄はいずれの投与量でも雌より雄がわずかに高かった。(参照 2)

表 2 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pra- ¹⁴ C]アジムスルフロン						[pri- ¹⁴ C]アジムスルフロン				
	5 mg/kg 体重 (単回)		1,000 mg/kg 体重 (単回)		5 mg/kg 体重/日 (反復)		5 mg/kg 体重 (単回)		1,000 mg/kg 体重 (単回)		
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
投与後 72 時間	尿	76.1	80.9	73.8	77.9	72.5	74.1	73.8	80.9	73.5	79.2
	糞	24.3	17.5	24.5	19.5	24.5	20.5	24.0	16.2	24.3	18.6
	計	100	98.4	98.3	97.4	97.0	94.6	97.8	97.1	97.8	97.8

② 胆汁中排泄

胆管カニュレーション処理または非処理の Fischer ラット (一群雌雄各 3~4 匹) に[pra-¹⁴C]アジムスルフロン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 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 48 時間の胆汁中に 11.3~47.0%TAR が排泄された。高用量群の雄では、胆管カニュレーション処理により尿中への排泄が著しく低下したことから、活発な腸肝循環が示唆された。(参照 2)

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

胆管カニュレーション	投与量	処理				非処理			
		5 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 48 時間	胆汁	17.1	11.3	47.0	18.7	—	—	—	—
	尿	77.5	79.1	34.1	71.1	80.3	87.4	77.1	89.7
	糞	3.5	2.6	1.6	4.2	17.2	10.6	17.7	8.9

— : 試料なし

2. 植物体内運命試験

(1) 水稲（水耕試験）

[pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジムスルフロンを 0.2 ppm 含む春日井水耕液に、幼苗期の水稲（品種：アサノヒカリ）根部を浸漬し、植物体内運命試験が実施された。

アジムスルフロンの水稲根部からの吸収移行性は低く、浸漬開始 7 日後までに水稲体内に吸収された量は総処理放射能（TAR）の 18.2～18.3%であった。このうち 12.1～12.3%TAR が根部に存在し、茎葉部に移行した量は 5.9～6.2%TAR であった。標識位置の違いによる吸収移行性の差は認められなかった。

浸漬開始 7 日後において、茎葉部では親化合物が 0.2～0.4%TAR 認められ、主要代謝物はⅡ（2.5%TAR）であった。他に、[pra-¹⁴C]アジムスルフロンではⅢ、[pri-¹⁴C]アジムスルフロンではⅣ及びⅩⅢが認められた。根部でも、親化合物が 1.1%TAR 認められ、主要代謝物はⅡ（4.2%TAR）であった。他に、[pra-¹⁴C]アジムスルフロンではⅢ、[pri-¹⁴C]アジムスルフロンではⅣが認められた。

水稲体内で認められたⅣ及びⅢの多くは、水耕液中での加水分解により生じたものが吸収移行したものと推定された。（参照 2）

(2) 水稲（土耕試験）

[pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジムスルフロンを、ワグネルポットに移植した幼苗期の水稲（品種：アサノヒカリ）に 21 g ai/ha の用量（通常使用量の 3.5 倍）で田面水に処理し、処理 0 日後（処理直後）、処理 14、28、56 及び 125 日後（登熟期）の試料を用いた植物体内運命試験が実施された。

水稲における放射能濃度及び放射能分布は表 4 及び 5 に示されている。

田面水に処理されたアジムスルフロンは比較的速やかに土壤中に分布し、土壤中から植物体に経時的に吸収された。吸収量及び根部から地上部（茎葉部）への移行性は、[pri-¹⁴C]アジムスルフロンよりも[pra-¹⁴C]アジムスルフロンの方が高かった。登熟期の放射能濃度は、地上部では[pri-¹⁴C]アジムスルフロンより[pra-¹⁴C]アジムスルフロンの方が約 3 倍高かったが、玄米では[pri-¹⁴C]アジムスルフロンの方がやや高かった。いずれも玄米中の放射能濃度は低く、0.0090～0.0128 mg/kg であった。

表4 水稻における放射能濃度及び放射能分布 (mg/kg)

標識体	[pra- ¹⁴ C]アジムスルフロン				[pri- ¹⁴ C]アジムスルフロン			
	0日	14日	28日	56日	0日	14日	28日	56日
処理後日数	0日	14日	28日	56日	0日	14日	28日	56日
田面水	0.0693	0.0080	0.0025	0.0003	0.0638	0.0068	0.0034	0.0006
植物体全体	0.0084	0.0177	0.0240	0.0324	0.0101	0.0221	0.0178	0.0192
	(0.046)	(0.84)	(1.62)	(3.69)	(0.041)	(0.96)	(0.94)	(2.07)
茎葉部	0.0039	0.0252	0.0252	0.0371	0.0054	0.0154	0.0182	0.0147
	(0.014)	(0.53)	(0.92)	(2.90)	(0.015)	(0.34)	(0.52)	(1.07)
根部	0.0163	0.0117	0.0228	0.0213	0.0205	0.0293	0.0174	0.0282
	(0.032)	(0.31)	(0.70)	(0.79)	(0.027)	(0.61)	(0.42)	(1.00)

()内は%TRR

表5 登熟期の水稻における放射能濃度及び放射能分布 (mg/kg)

部位	植物体全体	地上部	(地上部)			根部
			稲わら	玄米	もみ殻	
[pra- ¹⁴ C]アジムスルフロン	0.0588 (6.50)	0.0606 (6.15)	0.0736 (5.65)	0.0090 (0.17)	0.0581 (0.33)	0.0384 (0.35)
[pri- ¹⁴ C]アジムスルフロン	0.0245 (3.25)	0.0214 (2.51)	0.0230 (2.04)	0.0128 (0.28)	0.0286 (0.19)	0.0476 (0.74)

()内は%TRR

処理 28~56 日後の茎葉部では、親化合物が総残留放射能 (TRR) の 2.4~4.7% (0.0006~0.0013 mg/kg) 認められた。処理 28 日後の主要代謝物は両標識体ともに II (30.3~47.3%TRR、0.0077~0.0086 mg/kg) であった。その後、II は減少して処理 56 日後には 16.8~17.6%TRR (0.0026~0.0062 mg/kg) となり、それにともなって各標識体固有の代謝物 ([pra-¹⁴C]アジムスルフロンでは III、X 及び 1 種類の未同定代謝物、[pri-¹⁴C]アジムスルフロンでは X III) が増加した。処理 56 日後の III、X 及び 1 種類の未同定代謝物は合計で 49.4%TRR、X III は 14.2%TRR であった。

処理 28~56 日後の根部からは親化合物が 4.1~13.9%TRR (0.0011~0.0024 mg/kg) 認められたが、登熟期には検出されず、非抽出残渣が 79.6~88.8%TRR (0.0341~0.0378 mg/kg) を占めた。主要代謝物は II (処理 28~56 日後で 0.0038~0.0047 mg/kg、登熟期で 0.0028~0.0034 mg/kg) であり、他に III、X、X III が認められた。

登熟期の玄米から親化合物は検出されず、主要成分は非抽出残渣であった (玄米中の 31.2~49.1%TRR、0.0028~0.0063 mg/kg)。主要代謝物は、処理 56 日後の茎葉部と同様に III (30.1%TRR、0.0028 mg/kg)、X 及び 1 種類の未同定代謝物 (合計で 6.8%TRR、0.0006 mg/kg) ならびに X III (6.9%TRR、0.0009 mg/kg) であった。稲わらの主要代謝物は III (31.6%TRR、0.0232 mg/kg) 及び X III (34.5%TRR、0.0079 mg/kg) であり、他にごく微量の親化合物、II 及び X が認められた。

アジムスルフロンの水稻における主要代謝経路は、ピリミジン環メトキシ基の O-脱メチル化により II が生成する経路であると考えられた。(参照 2)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験 (湛水条件) ①

[pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジムスルフロンを、水深約 1 cm の湛水条件にした沖積土・埴壤土 (岩手) または火山灰土・埴壤土 (茨城) の田面水に、乾土あたり 0.06 mg/kg (通常使用量の 10 倍) の濃度で処理し、25°C の暗所で 84 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

田面水に処理されたアジムスルフロンは速やかに土壌相に分布し、処理直後では 65.8~87.2% TAR、処理 3~84 日後では 82.0~101% TAR が土壌相に存在した。土壌中放射能のうち、抽出可能な放射能は経時的に減少した。それに伴って抽出残渣中の放射能は増加し、処理直後では 5.1~9.1% TAR、処理 84 日後では 73.3~86.0% TAR であった。

非滅菌湛水土壌における推定半減期は 23.6~25.7 日であった。親化合物は、処理直後の土壌抽出物では 55.7~75.7% TAR であり、処理 84 日後には 7.0~8.2% TAR になった。主要分解物は、両標識体に共通な II 及び VIII であり、他に [pra-¹⁴C]アジムスルフロン及び [pri-¹⁴C]アジムスルフロンそれぞれに固有な III 及び IV が認められたが、いずれの分解物も 10% TAR を超えなかった。¹⁴CO₂ の発生は極めて少なく、1.9% TAR 以下であった。(参照 2)

(2) 好氣的土壌中運命試験 (湛水条件) ②

[pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジムスルフロンを、水深約 1 cm の湛水条件にして滅菌した沖積土・埴壤土 (岩手) または火山灰土・埴壤土 (茨城) の田面水に、乾土あたり 0.06 mg/kg の濃度で処理し、25°C の暗所で 84 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌相への分布速度及び抽出残渣の生成速度は、非滅菌土壌 [3. (1)] に比べて遅かった。試験期間を通して、土壌相には 77.3~96.6% TAR が存在し、抽出残渣は処理直後では 5.7~10.9% TAR、処理 84 日後では 23.7~36.6% TAR であった。

滅菌湛水土壌における推定半減期は 78.2~89.6 日であった。非滅菌土壌 [3. (1)] の結果との比較により、親化合物が土壌中の微生物により速やかに分解されること、また、微生物分解の速度よりは遅いものの、非生物的要因によっても比較的速やかに分解することが示された。

親化合物は、処理直後の土壌抽出物では 65.6~76.7% TAR であり、処理 84 日後には 33.3~37.4% TAR になった。分解物としては、[pra-¹⁴C]アジムスルフロンでは III、[pri-¹⁴C]アジムスルフロンでは IV のみが唯一の分解物として検出された。いずれも処理 84 日後に最大となり、III は 21.1~29.9% TAR、IV は 12.9~24.5% TAR となった。

好氣的土壤中運命試験①及び②[3. (1) 及び (2)]の結果から、アジムスルフロンの湛水土壤における主要分解経路は、ピリミジン環メトキシ基の O・脱メチル化反応による II の生成、ピリミジン環の開裂による VIII の生成、非生物的または微生物的なスルホニルウレア結合の加水分解による III 及び IV の生成ならびに結合性残留物の生成と考えられた。(参照 2)

(3) 好氣的土壤中運命試験 (畑地条件)

[pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジムスルフロンを、土壤水分を 45% に調整した沖積土・埴壤土 (岩手) または 59% に調整した火山灰土・埴壤土 (茨城) に乾土あたり 0.06 mg/kg で土壤混和し、25°C の暗所で 84 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

抽出残渣の生成速度は、湛水土壤[3. (1) 及び (2)]と比べて遅く、処理直後では 3.5 ~ 4.6% TAR、処理 84 日後では 33.6 ~ 46.8% TAR であった。

非滅菌畑土壤における親化合物の分解は、湛水土壤と異なり、二相性の一次減衰を示した。推定半減期は、第一相では 10.1 ~ 10.6 日と速かったが、第二相では 86.2 ~ 92.6 日と遅かった。このため、非滅菌土壤の比較において、畑土壤における全体的な分解速度は湛水土壤[3. (1)]より遅く、80% 消失期は畑土壤で 95.1 ~ 120 日、湛水土壤で 46.6 ~ 47.1 日であった。

親化合物は、処理直後の土壤抽出物では 86.0 ~ 91.3% TAR であり、処理 84 日後には 20.4 ~ 27.4% TAR になった。主要分解物は、[pra-¹⁴C]アジムスルフロン及び[pri-¹⁴C]アジムスルフロンにそれぞれ固有な III 及び IV であり、VIII がこれに次いだ。最大で III は 13.8 (茨城土壤、56 日後) ~ 27.6% TAR (岩手土壤、84 日後)、IV は 8.4 (茨城土壤、28 日後) ~ 23.5% TAR (岩手土壤、84 日後)、VIII は 7.9 (岩手土壤、84 日後) ~ 13.2% TAR (茨城土壤、84 日後) を占めた。非滅菌湛水土壤中の主要分解物である II の量は極めて少なく、いずれの時点でも 2.2% TAR 以下であった。

非滅菌畑土壤におけるアジムスルフロンの主要分解経路は、スルホニルウレア結合の加水分解による III 及び IV の生成であると考えられた。(参照 2)

(4) 土壤吸着試験

4 種類の国内の土壤 [軽埴土 (宮城及び茨城 2 種類)、砂埴土 (宮崎)] を用いた土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 2.0 ~ 32.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 77 ~ 1,005 であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジムスルフロンを、pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 25 mg/L となるように添加し、25±1°Cの暗所条件下で最長 31 日インキュベートし、加水分解試験が実施された。

アジムスルフロンの加水分解速度は pH に依存し、pH 5 で最も急速であった。推定半減期は、pH 5、7 及び 9 でそれぞれ 89、124 及び 132 日であった。分解物は、[pra-¹⁴C]アジムスルフロン及び[pri-¹⁴C]アジムスルフロンにそれぞれ固有なⅢ及びⅣであり、それぞれ最大でⅢは 31 日後に 15.4~20.8% TAR、Ⅳは 27~31 日後に 14.5~21.4% TAR 生成した。主要分解経路は、親化合物のスルホニルウレア結合の開裂によるⅢ及びⅣの生成であると考えられた。(参照 2)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

[pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジムスルフロンを、pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 25 mg/L となるように添加し、25°Cで最長 15 日間、2 種の条件でキセノンランプ照射 (光強度: 1,360 W/m²、波長: 300~800 nm、または、光強度: 63 W/m²、波長: 300~384 nm) し、水中光分解試験が実施された。

緩衝液における光分解速度は pH に依存し、pH 5 で最も速やかであった。推定半減期は pH 5、7 及び 9 でそれぞれ 45~51、67~75 及び 80~87 日であった。分解物は、加水分解試験 [4. (1)] と同様にⅢ及びⅣであり、それぞれ最大でⅢは 8.4~12% TAR、Ⅳは 10.4~11.6% TAR (いずれも 15 日後) 生成した。主要分解経路は、親化合物のスルホニルウレア結合の開裂によるⅢ及びⅣの生成であると考えられた。(参照 2)

(3) 水中光分解試験 (自然水)

[pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジムスルフロンを滅菌及び非滅菌自然水 (pH 7、河川水、米国デラウェア州) に 25 mg/L となるように添加し、25°Cで最長 15 日間キセノンランプ照射 (光強度: 25 W/m²、波長: 300~384 nm) し、水中光分解試験が実施された。

自然水における光分解速度は比較的速やかに進行し、推定半減期は 11~13 日であった。滅菌水と非滅菌水との間に分解速度の差は認められなかったことから、アジムスルフロンの水中での分解は光照射によって進行するものであり、微生物の関与は低いと考えられた。主要分解物はⅢ及びⅣであり、生成量は滅菌水及び非滅菌水ともに処理直後に最大 (Ⅲ、Ⅳそれぞれ 4.6% TAR) であった。他にⅧが認められた。主要分解経路は、親化合物のスルホニルウレア結合の開裂によるⅢ及びⅣの生成と親化合物のピリミジン環の開裂によるⅧの生成であった。(参照 2)

5. 土壌残留試験

洪積火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・壤土（岡山）を用いて、アジメスフロロンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。結果は表6に示されている。（参照2）

表6 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）
			アジメスフロロン
容器内試験	50 mg/kg	洪積火山灰土・軽埴土	約 82.5
		沖積土・壤土	約 11
圃場試験	6 g ai/ha	洪積火山灰土・軽埴土	約 10
		沖積土・壤土	≤3

注) 容器内試験で純品、圃場試験で粒剤を使用した。

6. 作物残留試験

水稻を用いて、アジメスフロロン及び代謝物Ⅲを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は表7に示されている。いずれの化合物も定量限界未満であった。（参照2）

表7 作物残留試験成績

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場数	使用 回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アジメスフロロン		代謝物Ⅲ	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 1993年度	6	1	1	127	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			1	137	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
		1	1	87	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			1	97	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
水稻 (稲わら) 1993年度	6	1	1	127	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	137	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
		1	1	87	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	97	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

注) 散布には粒剤を使用した。

7. 一般薬理試験

マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表8に示されている。（参照2）

表 8 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量* (mg/kg 体重) (投与経路)	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	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 雌 3	0, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内)	313	1,250	認知力及び運動性低下、中 枢興奮、姿勢異常、運動失 調、筋緊張低下、反射低下、 自律神経系の異常 5,000 mg/kg 体重で全例が 死亡
	一般症状 (多元観察)	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 313, 1,250, 5,000 (経口)	1,250	5,000	自発運動低下、呼吸数及び 心拍数の減少 5,000 mg/kg 体重で 1 例が 死亡
呼吸 ・ 循環 器系	呼吸 血圧 心電図 心拍数	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 313, 1,250, 5,000 (経口)	313	1,250	1,250 mg/kg 体重以上で呼 吸数減少、5,000 mg/kg 体 重では血圧低下
血液	溶血 凝固	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 313, 1,250, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

—：最小作用量は設定できない。*：溶媒にはすべて Tween 80 水溶液を使用。

8. 急性毒性試験

アジムスルフロン原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 9 に示されて
いる。(参照 2、3)

表 9 急性毒性試験概要 (原体)

投与 経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	雄では症状及び死亡例なし 雌では一般状態の悪化 (自発運動量減 少、立毛、呼吸数減少、鼻周囲被毛の汚 れ、外陰部周囲被毛湿潤)、1 例死亡
経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	7,160	7,940	雌雄で自発運動減少、眼裂狭小、呼吸数 減少、立毛、接触や音等の外部刺激に対 する反応性亢進及び痙攣、雌にのみ流涙 雌雄とも 2,960 mg/kg 体重以上で死亡
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌 1 例で鼻吻部周囲の淡褐色付着物 死亡例なし
		>5.94	>5.94	

代謝物Ⅱ、Ⅲ及びⅣを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 2、3)

表 10 急性毒性試験概要 (代謝物)

化合物	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物Ⅱ	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄各 1 例に会陰部被毛の黄色汚染 死亡例なし
代謝物Ⅲ	経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	3,040	2,850	嗜眠、うずくまり姿勢、ほふく姿勢、流涎、立毛、陰茎の分泌物、会陰部の被毛汚れ、眼及び口の分泌物、半眼、鼻の分泌物、円背位、高腰、虚脱、胸部の黒色汚れ、腹部の汚れ、下半身の脱毛、瀕死状態、下痢、膣口からの赤色分泌物 (雌 1 匹のみ)、眼の混濁、衰弱、顔面、鼻及び足底の汚れ
代謝物Ⅳ	経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	1,510	920	嗜眠、うずくまり姿勢、ほふく姿勢、流涎、眼及び口の分泌物、半眼、鼻の分泌物、円背位、瀕死状態及び下痢

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対し極めて軽度の刺激性を示したが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、皮膚感作性は陰性であった。(参照 2)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,250、5,000 及び 20,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 10 に示されている。

20,000 ppm 投与群の雄 1 例及び雌 3 例で外陰部の汚れが認められ、検体投与に関連した変化と考えられた。20,000 ppm 投与群の雌雄で認められた膀胱上皮過形成は、pH の低下した尿中で針状に結晶化した被験物質により、膀胱粘膜が物理的に刺激されて生じたものと考えられた。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄及び 5,000 ppm 以上投与群の雌で腭腺房細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雄で 5,000 ppm (302 mg/kg 体重/日)、雌で 1,250 ppm (82.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 10 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"> ・ RBC 減少 ・ MCV、MCH 及び網状赤血球数増加 ・ WBC 及びリンパ球比率増加 ・ 血中リン増加、クロール低下 ・ 尿 pH 低下、尿の混濁、尿沈渣中の針状結晶 ・ 脾及び脾絶対及び比重量³増加 ・ 膵腺房細胞肥大（チモーゲン顆粒充満） ・ 脾のうっ血及び髓外造血亢進 ・ 骨髓造血亢進 ・ 膀胱上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重低下及び体重増加抑制 ・ MCV 及び MCH 増加 ・ リンパ球比率増加 ・ 尿 pH 低下、尿の混濁、尿沈渣中の赤血球、白血球及び針状結晶 ・ 脾の髓外造血亢進 ・ 膀胱上皮過形成
5,000 ppm 以上	5,000 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 膵腺房細胞肥大
1,250 ppm 以下		毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

尾屈曲、皮膚の創傷及び痂皮、脱毛等が散在的にみられたが、発生頻度が低く、用量相関性が明らかでないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。10,000 ppm 投与群の雌において、統計学的有意差はなかったものの、3 例で膀胱粘膜上皮硝子滴沈着が認められた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、10,000 ppm 投与群の雌で膵腺房細胞の肥大等が認められたことから、無毒性量は雄で 300 ppm（40.6 mg/kg 体重/日）、雌で 3,000 ppm（470 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 11 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 精巢比重量増加 ・ 膵腺房細胞の肥大及びチモーゲン顆粒減少 ・ 精細管の巨細胞形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 膵腺房細胞の肥大及びチモーゲン顆粒減少
3,000 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加	3,000 ppm 以下毒性所見なし
1,000 ppm 以上	・ 小葉中心性肝細胞肥大	
300 ppm	毒性所見なし	

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,250、5,000、20,000/10,000 ppm⁴) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

投与 4~7 週時に、20,000/10,000 ppm 投与群の雄 2 例及び雌 1 例が切迫と殺され、これらの個体では摂餌量低下、自発運動低下、呼吸緩徐、衰弱による横臥姿勢、削瘦、口腔粘膜の蒼白化、外陰部の汚れ等が認められた。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

なお、本試験で統計学的有意差のみられた毒性所見は少なかったが、各投与群の検査成績の個体別データ解析により、1,250 ppm 以上投与群の雌雄で血液学的パラメータの変化、肝臓及び造血系への影響等、検体投与に関連づけられる変化が認められた。

本試験において、1,250 ppm 以上投与群の雄で Ht、Hb 及び RBC 減少等、雌で脾髄外造血亢進等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄 : 8.81 mg/kg 体重/日、雌 : 9.75 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 12 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
20,000/ 10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (2 例) ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 (2~4 週時) ・APTT 延長 ・胸腺萎縮 ・[褐色尿、尿量減少、pH 低下及び尿比重増加] ・[脾絶対重量増加] ・[脾髄外造血亢進] ・[肝細胞変性、壊死、出血及び褐色色素沈着] 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (1 例) ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 (2~7 週時) ・AST 増加 ・膵腺房細胞肥大 ・[褐色尿、尿量減少、ビリルビン尿、pH 低下、尿比重増加] ・[脾及び卵巣絶対及び比重量増加] ・[脾絶対重量増加] ・[骨髄造血亢進] ・[肝細胞変性、壊死、うっ血、細胞浸潤 (単核球及び多形核細胞)]
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・脾絶対及び比重量増加 ・脾髄外造血亢進 ・膵腺房細胞肥大 ・[ビリルビン尿] ・[脾比重量増加] ・[肝の細胞浸潤 (単核球及び多形核細胞)] ・[腎近位尿細管上皮の硝子滴変性] 	<ul style="list-style-type: none"> ・[Ht、Hb 及び RBC 減少] ・[MCV、MCH 及び網状赤血球比率増加] ・[脾比重量増加] ・[膵腺房細胞肥大]
1,250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・び慢性肝細胞肥大 ・[Ht、Hb 及び RBC 減少] ・[MCV、MCH 及び網状赤血球比率増加] ・[骨髄造血亢進] 	<ul style="list-style-type: none"> ・[脾髄外造血亢進] ・[び慢性肝細胞肥大] ・[腎近位尿細管上皮の硝子滴変性]
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[] : 有意差はないが、個体別データ解析の結果、検体投与に関連すると考えられた変化。

⁴ 試験開始時は 20,000 ppm であったが、雌 1 匹が投与 4 週時に検体投与に起因すると考えられる中毒症状により切迫と殺されたため、それ以降 10,000 ppm に変更された。なお、20,000 ppm での実際の投与期間は雄で 36 日間、雌で 28 日間であった。

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）を用いた混餌（原体：0、50、150、750及び3,000 ppm）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

3,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞リポスチン沈着、雌でCre増加が認められた。血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量において、統計学的有意差のみられた項目が散見されたが、用量及び投与期間との相関性が明らかでないことから、検体投与に関連した所見ではないと考えられた。他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、雌雄とも750 ppm（雄：17.9 mg/kg 体重/日、雌：19.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照2）

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（主群：一群雌雄各50匹、衛星群：一群雌雄各35匹）を用いた混餌（原体；雄：0、125、1,000及び8,000 ppm、雌：0、125、1,000及び5,000 ppm）投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表13に示されている。

雄の死亡及び切迫と殺動物では、8,000 ppm 投与群で精巣腫瘍及び精細管萎縮の発生頻度、1,000 ppm 以上投与群で精巣軟化が統計学的に有意に増加したが、いずれも全動物（主群）における発生頻度は有意ではなかった。また、1,000 ppm 以上投与群では全動物において精巣萎縮の発生頻度が増加したが、用量相関が明らかでなかった。8,000 ppm 投与群の雄で脾臓絶対及び比重量増加ならびに腫大が認められたが、対応する病理組織学的所見は認められなかった。

腫瘍性病変については、8,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞腫の発生頻度が死亡動物及び切迫と殺動物で有意に増加したが、全動物における発生頻度には、対照群と大差はみられず、毒性学的に重要な変化ではないと考えられた。

本試験において、8,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、5,000 ppm 投与群の雌で慢性腎症の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも1,000 ppm（雄：34.3 mg/kg 体重/日、雌：43.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照2）

表13 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ MCV、MCH 及び MCHC 増加 ・ 脾絶対及び比重量増加ならびに腫大	
5,000 ppm		・ 慢性腎症の増加
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (主群: 一群雌雄各 50 匹、衛星群: 一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体、雄: 0、100、750 及び 2,500 ppm、雌: 0、100、750 及び 5,000 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

雄ではいずれの投与群にも毒性所見は認められなかった。雌では、5,000 ppm 投与群で脾腫、アミロイド沈着の発生頻度増加 (心臓、小腸、腎臓及び卵巣) が認められた。

腫瘍性病変の増加及び早期化は認められなかった。

本試験の無毒性量は、雄で本試験の最高用量 2,500 ppm (248 mg/kg 体重/日)、雌で 750 ppm (69.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、125、1,000 及び 8,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

8,000 ppm 投与群の F₁ 世代雄で、精巣上体精子数が対照群に対し有意に低下した。しかし、精巣上体尾部 1 g あたりの精子数の対照群の値は、背景データの上限 ($617 \times 10^6/g$) を越えており、8,000 ppm 投与群の値が背景データの下限 ($579 \times 10^6/g$) を若干下回るものの、下限値から 5.7% の低下に過ぎず、精子の形態や、精巣の病理組織学的検査及び他の繁殖性に関する指標について異常が認められなかった。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重低下等、児動物では 8,000 ppm 投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は親動物で 125 ppm (P 雄: 9.59 mg/kg 体重/日、P 雌: 10.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 11.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 12.4 mg/kg 体重/日)、児動物で 1,000 ppm (P 雄: 76.6 mg/kg 体重/日、P 雌: 85.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 90.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 96.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2)

表 14 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動物	8,000 ppm	・膵絶対及び比重量増加 ・膵腺房細胞肥大	・膵絶対及び比重量増加 ・膵腺房細胞肥大	・膵絶対及び比重量増加 ・膵腺房細胞肥大
	1,000 ppm 以上	・体重低下及び体重増加抑制	体重低下	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
	125 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
児動物	8,000 ppm	・低体重	・低体重	・低体重
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で流産、体重増加抑制（妊娠 20 日まで）、摂餌量低下（投与期間中）及び膵腫大が認められた。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重、骨格変異（腰肋及び仙椎前椎骨数 25）の出現頻度増加、骨格変異の認められた総胎児数増加が認められた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制等、胎児に低体重等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、50、150 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群の 7 例が妊娠 19～25 日の間に流産（4 例）または死亡（4 例、うち 1 例は流産した個体が衰弱死）した。これらは、投与期間の後半に摂餌量の急激な減少と体重の著しい低下が認められた個体に観察されたことから、検体投与が原因であると考えられた。また、同群では、体重増加抑制（投与期間中）及び胎盤重量増加も認められた。

胎児には検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 500 mg/kg 体重/日投与群で流産及び死亡等が認められ、胎児ではいずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 150 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

1.3. 遺伝毒性試験

アジムスフロロン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞（CHL）を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 15 に示されているとおり、すべて陰性であったことから、アジムスフロロンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2）

表 15 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	100~5,000 µg/7 [°] イヌ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	78~5,000 µg/7 [°] マウス (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7 [°] マウス (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL)	156~1,250 µg/mL (24 及び 48 時間処理、-S9) 313~5,000 µg/mL (6~18 時間処理、-S9) 313~5,000 µg/mL (6~18 時間処理、+S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	460, 920, 1,840 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物（II、III及びIV）の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 16 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 2）

表 16 遺伝毒性試験概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
II	復帰突然変異試験①	<i>S. typhimurium</i> (TA97, TA98, TA100, TA1535 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)株)	10~5,000 µg/7 [°] マウス (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)株)	10~5,000 µg/7 [°] マウス (+/-S9)	陰性
III	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97, TA98, TA100, TA1535 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)株)	10~5,000 µg/7 [°] マウス (+/-S9)	陰性
IV	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97, TA98, TA100, TA1535 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)株)	10~5,000 µg/7 [°] マウス (+/-S9)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「アジメスルフロン」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたアジメスルフロンは速やかに吸収及び排泄された。主要排泄経路は尿中であり、体内では肝臓に比較的高濃度に分布したが、残留性は認められなかった。吸収されたアジメスルフロンの約60%以上が代謝を受けることなく体外に排泄され、主要代謝経路は、ピリミジン環メトキシ基のO-脱メチル化によりⅡが生成する経路であると考えられた。

水稻を用いた植物体内運命試験の結果、植物体及び玄米への移行性は低く、収穫期の玄米から親化合物は検出されなかった。代謝物としてⅡ、Ⅲ、X、XⅢ等が認められたが、いずれもごく低濃度であった。水稻における主要代謝経路は、ピリミジン環メトキシ基のO-脱メチル化によりⅡが生成する経路であると考えられた。

各種毒性試験結果から、アジメスルフロン投与による影響は主に肝臓、脾臓及び造血器系に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発生毒性試験において、ラットでは骨格変異の増加が認められたが、いずれの投与群においても奇形の増加は認められなかった。ウサギでは胎児に影響は認められなかった。これらのことから、アジメスルフロンに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアジメスルフロン（親化合物のみ）と設定した。

評価に用いた各試験の無毒性量等は表17に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値が、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験で得られた8.81 mg/kg 体重/日であったが、より長期の1年間慢性毒性試験で得られた17.9 mg/kg 体重/日が、イヌにおける無毒性量としてより適切であると判断した。また、ラットを用いた2世代繁殖試験で得られた無毒性量が9.59 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.095 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.095 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	9.59 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 17 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			農薬抄録	EU ²⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,250、5,000、20,000 ppm 雄：0、18.2、75.3、302、1,260 雌：0、19.8、82.4、335、1,370	雄：302 雌：82.4 雌雄：膵腺房細胞肥大等	
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：0、125、1,000、8,000 ppm 雌：0、125、1,000、5,000 ppm 雄：0、4.32、34.3、282 雌：0、5.39、43.8、218	雄：34.3 雌：43.8 雄：体重増加抑制等 雌：慢性腎症増加 (発がん性は認められない)	
	2世代 繁殖試験	0、125、1,000、8,000 ppm P雄：0、9.59、76.6、601 P雌：0、10.9、85.2、663 F ₁ 雄：0、11.4、90.4、724 F ₁ 雌：0、12.4、96.5、783	親動物 P雄：9.59 P雌：10.9 F ₁ 雄：11.4 F ₁ 雌：12.4 児動物 P雄：76.6 P雌：85.2 F ₁ 雄：90.4 F ₁ 雌：96.5 親動物：体重低下等 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)	
	発生毒性 試験	0、50、200、1,000	母動物及び胎児：200 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等	
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,000、3,000、10,000 ppm 雄：0、40.6、132、409、1,320 雌：0、45.1、144、470、1,600	雄：40.6 雌：470 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等	
	18カ月間 発がん性 試験	雄：0、100、750、2,500 ppm 雌：0、100、750、5,000 ppm 雄：0、10.0、71.5、248 雌：0、9.39、69.9、470	雄：248 雌：69.9 雄：毒性所見なし 雌：心臓、小腸、腎臓及び卵巣の アミロイド沈着増加等 (発がん性は認められない)	
ウサギ	発生毒性 試験	0、50、150、500	母動物：150 胎児：500 母動物：流産及び死亡等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	

イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,250、5,000、 20,000/10,000 ppm 雄：0、8.81、36.8、141、330 雌：0、9.75、40.5、165、345	雄：8.81 雌：9.75 雄：Ht、Hb 及び RBC 減少等 雌：脾髄外造血亢進等	
	1年間 慢性毒性 試験	0、50、150、750、3,000 ppm 雄：0、1.23、3.58、17.9、74.7 雌：0、1.21、4.03、19.3、80.8	雄：17.9 雌：19.3 雌雄：肝細胞リポフスチン沈着等	
ADI			NOAEL：9.59 SF：100 ADI：0.095	SF：100 ADI：0.1
ADI 設定根拠資料			ラット 2 世代繁殖試験	ラット 2 世代 繁殖試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

2)：EU Review report に各試験の詳細は記載されていない。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
II	<i>O</i> -脱メチル体 (JJ999)	1-(4-メトキシ-6-ヒドロキシピリミジン-2-イル)-3-[1-メチル-4-(2-メチル-2 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)ピラゾール-5-イルスルホニル]ウレア
III	スルホニルアミン (A8342)	1-メチル-4-(2-メチル-2 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)ピラゾール-5-イルスルホニルアミン
IV	ピリミジンアミン (J290)	2-アミノ-4,6-ジメトキシピリミジン
V	水酸化体 (JJ555)	1-(4,6-ジメトキシピリミジン-5-ヒドロキシ-2-イル)-3-[1-メチル-4-(2-メチル-2 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)ピラゾール-5-イルスルホニル]ウレア
VI	<i>O,O</i> -脱メチル体 (KE125)	1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-3-[1-メチル-4-(2-メチル-2 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)ピラゾール-5-イルスルホニル]ウレア
VIII	ピリミジン開裂体 (KQ962)	1-カルバミドイル-3-[1-メチル-4-(2-メチル-2 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)ピラゾール-5-イルスルホニル]ウレア
X	<i>N</i> -グルコシル スルホニルアミン (KT985)	IIIのグルコース抱合体
XIII	<i>N</i> -グルコシル ピリジミンアミン (<i>N</i> -Glucosyl J290)	IVのグルコース抱合体
XV	<i>O</i> -脱メチル化 水酸化体 (<i>O</i> -desMe-JJ555)	1-(4-メトキシ-5,6-ヒドロキシピリミジン-2-イル)-3-[1-メチル-4-(2-メチル-2 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)ピラゾール-5-イルスルホニル]ウレア

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<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、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録 アジムスルフロン（除草剤）：平成 19 年 1 月 25 日改訂、デュポン株式会社、一部公表予定
- 3 EU : Review report for the active substance azimsulfuron（1999 年）
- 4 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-k-azimsulfuron-190410.pdf>)
- 5 第 186 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai186/index.html>)
- 6 第 14 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai14/index.html)
- 7 第 45 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai45/index.html)

アジムスルフロン (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬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：アジムスルフロン [Azimsulfuron (ISO)]

(2) 用途：除草剤

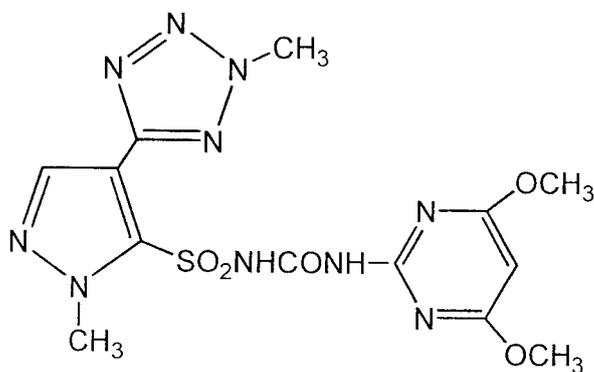
スルホニルウレア系除草剤である。植物の分岐鎖アミノ酸の生合成に関与するアセトラクテート合成酵素(ALS)の活性を阻害することにより植物の生育を阻止すると考えられている。

(3) 化学名：

1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-[1-methyl-4-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)pyrazol-5-ylsulfonyl]urea (IUPAC)

N-[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-1-methyl-4-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-1H-pyrazole-5-sulfonamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{13}H_{16}O_5N_{10}S$
分子量	424.43
水溶解度	0.0476 g/L (pH7, 20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = -1.37$ (pH7)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本薬の適用の範囲及び使用方は以下のとおり。

(1) 0.060%アジムスルフロン・1.8%シハロホップブチル・2.1%テニルクロール・
0.30%ベンスルフロンメチル粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) クログワイ (東北、近畿・中国・ 四国の普通期)	移植後 5～25日 (ノビエ 3葉期まで)	砂壤土 ～埴土 (減水深 2cm/日 以下)	1kg/10a	1回	湛水 散布	北海道
	オモダカ (北海道、東北、近畿・ 中国・四国の普通期) ヒルムシロ セリ シズイ(東北) エゾノサヤヌカグサ (北海道) コウキヤガラ (東北、九州の普通期) アオミドロ・藻類によ る表層はく離	移植後 5～20日 (ノビエ 3葉期まで)					東北、北陸 以西の普通 期及び早期 栽培地帯

※アジムスルフロンを含む農薬の総使用回数：1回

(2) 0.060%アジムスルフロン・2.1%カフェンストロール・1.5%シハロホップブチル・
4.5%ダイムロン、0.3%ベンスルフロンメチル粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ(東北) ヘラオモダカ オモダカ(東北) ヒルムシロ セリ クログワイ(東北) コウキヤガラ(東北) シズイ(東北) エゾノサヤヌカグサ (北海道) アオミドロ・藻類による表層はく離	移植後5日～ ノビエ3葉期 ただし、移植後 30日まで	砂壤土～ 埴土	1 kg/ 10a	1回	湛水散布	北海道 東北

※アジムスルフロンを含む農薬の総使用回数：1回

(3) 0.12%アジムスルフロン・2.8%インダノファン・7.0%クロメプロップ・
0.60%ベンスルフロンメチル粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ(東北) ヘラオモダカ (北海道) ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類による表層はく離	移植後 5～15日 (ノビエ 2葉期まで)	壤土～ 埴土	小包装 (パック) 10個 (500g /10a)	1回	水田に 小包装 (パック) のまま 投げ入 れる	北海道
			砂壤土～ 埴土				東北

※アジムスルフロンを含む農薬の総使用回数：1回

(4) 0.06%アジムスルフロン・0.30%ピリミノバックメチル・9.0%プロモブチド・
0.30%ベンスルフロンメチル・1.5%ペントキサゾン粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ(東北) ヘラオモダカ(北海道)	移植後 5~25日 (ノビエ 3葉期 まで)	壤土~埴土 (減水深 2cm/日以下。 ただし、 壤土は 1.5cm/日 以下)	1kg/ 10a	1回	湛水 散布又は湛水 周縁散布	北海道
	ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類による 表層はく離(北海道)	移植後 5~20日 (ノビエ 3葉期 まで)	砂壤土~埴土 (減水深 1.5cm/日 以下)				東北

※アジムスルフロンを含む農薬の総使用回数：1回

(5) 0.06%アジムスルフロン・0.30%ピリミノバックメチル・0.30%ベンスルフロンメチル・
4.5%メフェナセット粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ(東北) ヘラオモダカ ヒルムシロ セリ	移植後 5~25日 (ノビエ 3葉期 まで)	砂壤土~埴土 (減水深 2cm/日以下。 ただし、 北海道の壤土 は減水深 1.5cm/日以下)	1kg/ 10a	1回	湛水 散布	北海道
	エゾノサヤヌカグサ(北海道) クログワイ(東北) オモダカ(東北) シズイ(東北) コウキヤガラ(東北) アオミドロ・藻類による 表層はく離	移植後 5~20日 (ノビエ 3葉期 まで)					東北

※アジムスルフロンを含む農薬の総使用回数：1回

(5) 0.06%アジムスルフロン・0.30%ピリミノバックメチル・0.30%ベンスルフロンメチル・
4.5%メフェナセット粒剤 (つづき)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用 土壌	使用量	本剤の 使用 回数	使用 方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヘラオモダカ (北陸、九州) ヒルムシロ (関東・東山・東海、九州) セリ アオミドロ・藻類による 表層はく離	移植後 5～20日 (ノビエ 3葉期 まで)	砂壤土～埴土 (減水深 2cm/日以下)	1kg/ 10a	1回	湛水 散布	北陸、関東・東 山・東海の普通 期及び早期栽 培地帯
			埴土～埴土 (減水深 1cm/日以下)				近畿・中国・ 四国の普通期 栽培地帯及び 九州の早期 栽培地帯
			埴壤土～埴土 (減水深 1cm/日以下)				近畿・中国・ 四国の早期 栽培地帯
			砂壤土～埴土 (減水深 1cm/日以下)				九州の普通期 栽培地帯
直播水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヘラオモダカ ヒルムシロ セリ	イネ 1.5葉期～ ノビエ3葉期 まで (ただし、 収穫90日 前まで)	埴壤土～埴土 (減水深 1.5cm/日以下)				東北

※アジムスルフロンを含む農薬の総使用回数：1回

(6) 0.060%アジムスルフロン・1.8%ピリフタリド・1.8%プレチラクロール・
0.3%ベンスルフロンメチル粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ(東北) ヘラオモダカ オモダカ クログワイ(東北) シズイ(東北) セルムシロ セリ アオミドロ・藻類による表層はく離	移植直後～ ノビエ3葉期 ただし、 移植後30日まで (ただし、砂壤土は 移植後5日～ ノビエ3葉期 ただし、 移植後30日まで)	砂壤土 ～ 埴土	1 kg/ 10a	1回	湛水散布 または 無人ヘリコプ ターによる 散布	北海道 東北
		移植時	壤土～ 埴土			田植同時散布 機で施用	

※アジムスルフロンを含む農薬の総使用回数：1回

(7) 0.18%アジムスルフロン・1.80%シハロホップブチル粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ ウリカワ クログワイ (東北、北陸、 関東・東山・東海) オモダカ (東北、北陸、 関東・東山・東海) ヒルムシロ セリ(九州を除く)	移植後20日～ ノビエ3.5葉期 ただし、 移植後30日まで	砂壤土～ 埴土	1 kg/10a	1回	湛水 散布	全域(北海道 を除く)の普 通期及び早 期栽培地帯

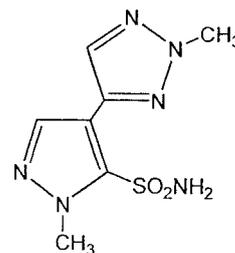
※アジムスルフロンを含む農薬の総使用回数：1回

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ アジムスルフロン
- ・ 1-メチル-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピラゾール-5-イルスルホニルアミン (以下、代謝物Ⅲという。)



【代謝物Ⅲ】

② 分析法の概要

- ・ アジムスルフロン

試料をアセトン/炭酸アンモニウム混液で抽出後、減圧濃縮し、残液に水と塩化ナトリウムを加え、ヘキサンで2回洗浄し、残った水にリン酸を加え、再度ジクロロメタンで抽出する。アルミナミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV 検出器) を用いて定量する。稲わら試料抽出液はアルミナミニカラムで精製後、C₁₈ミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV 検出器) を用いて定量する。

- ・ 代謝物Ⅲ

試料をアセトン/炭酸アンモニウム混液で抽出後、C₁₈ミニカラムで精製し、塩酸加水分解する。シリカゲルミニカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD 検出器) を用いて定量する。

定量限界：アジムスルフロン 0.005 ppm ~ 0.02 ppm
代謝物Ⅲ 0.01 ppm ~ 0.02 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要を、別紙1に示した。

4. ADI 評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第2項の規定に基づき、平成19年4月9日付け厚生労働省発食安第0409003号により食品安全委員会あて意見を求めたアジムスルフロンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：9.59mg/kg 体重/day
(動物種) ラット
(投与方法) 混餌
(試験の種類) 繁殖試験
(期間) 2世代

安全係数：100

ADI : 0.095 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、国際基準も設定されていない。米国、カナダ、欧州連合、オーストラリア、ニュージーランドにおいて調査した結果、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

アジムスルフロン本体のみ

水稻を用いた作物残留試験において、代謝物Ⅲが分析されているが、残留量が微量であったことから、残留の規制対象はアジムスルフロン本体のみとした。

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ジムスルフロン（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ジムスルフロンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

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

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	0.1
幼小児（1～6歳）	0.1
妊婦	0.1
高齢者（65歳以上）	0.1

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

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

アジメスルフロン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^(注1) (ppm) 【アジメスルフロン/代謝物Ⅲ】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
水稻 (玄米)	2	0.06%粒剤	1kg/10a 湛水散布	1回	127, 137日	圃場A:<0.005/<0.01	
					87, 97日	圃場B:<0.005/<0.01	
水稻 (稲わら)	2	0.06%粒剤	1kg/10a 湛水散布	1回	127, 137日	圃場A:<0.02/<0.02	
					87, 97日	圃場B:<0.02/<0.02	
水稻 (玄米)	2	0.06%粒剤 +0.18%粒剤	1kg/10a + 1kg/10a 湛水散布	1+1回	61日	圃場A:<0.01/--(#) ^(注2)	
					60日	圃場B:<0.01/--(#)	
水稻 (稲わら)	2	0.06%粒剤 +0.18%粒剤	1kg/10a + 1kg/10a 湛水散布	1+1回	61日	圃場A:<0.05/--(#)	
					60日	圃場B:<0.05/--(#)	
水稻 (玄米)	2	0.06%粒剤 +0.18%粒剤	1kg/10a + 3kg/10a 湛水散布	1+1回	61日	圃場A:<0.01/--(#)	
					60日	圃場B:<0.01/--(#)	
水稻 (稲わら)	2	0.06%粒剤 +0.18%粒剤	1kg/10a + 3kg/10a 湛水散布	1+1回	61日	圃場A:<0.05/--(#)	
					60日	圃場B:<0.05/--(#)	

最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

(注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。
(参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

(注2) (#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.02	0.1	○			<0.005, <0.005 / <0.01, <0.01 (#) / <0.01, <0.01 (#)
小麦		0.02				
大麦		0.02				
ライ麦		0.02				
とうもろこし		0.02				
そば		0.02				
その他の穀類		0.02				
大豆		0.1				
小豆類		0.02				
えんどう		0.02				
そらまめ		0.02				
らっかせい		0.1				
その他の豆類		0.02				
ばれいしよ		0.02				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.02				
かんしよ		0.02				
やまいも(長いもをいう。)		0.02				
こんにやくいも		0.02				
その他のいも類		0.02				
てんさい		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む)の根		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉		0.02				
かぶ類の根		0.02				
かぶ類の葉		0.02				
西洋わさび		0.02				
クレンソ		0.02				
はくさい		0.02				
キャベツ		0.02				
芽キャベツ		0.02				
ケール		0.02				
こまつな		0.02				
きょうな		0.02				
チンゲンサイ		0.02				
カリフラワー		0.02				
ブロッコリー		0.02				
その他のあぶらな科野菜		0.02				
ごぼう		0.02				
サルシフィー		0.02				
アーティチョーク		0.02				
チコリ		0.02				
エンダイブ		0.02				
しゅんぎく		0.02				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		0.02				
その他のきく科野菜		0.02				
たまねぎ		0.02				
ねぎ(リーキを含む。)		0.02				
にんにく		0.02				
にら		0.02				
アスパラガス		0.02				
わけぎ		0.02				
その他のゆり科野菜		0.02				

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
にんじん		0.02				
パースニップ		0.02				
パセリ		0.02				
セロリ		0.02				
みつば		0.02				
その他のせり科野菜		0.02				
トマト		0.02				
ピーマン		0.02				
なす		0.02				
その他のなす科野菜		0.02				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.02				
かぼちや(スカッシュを含む。)		0.02				
しるり		0.02				
すいか		0.02				
メロン類果実		0.02				
まくわうり		0.02				
その他のうり科野菜		0.02				
ほうれんそう		0.02				
たけのこ		0.02				
オクラ		0.02				
しょうが		0.02				
未成熟えんどう		0.02				
未成熟いんげん		0.02				
えだまめ		0.02				
マッシュルーム		0.02				
しいたけ		0.02				
その他のきのこ類		0.02				
その他の野菜		0.02				
みかん		0.02				
なつみかんの果実全体		0.02				
レモン		0.02				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.02				
グレープフルーツ		0.02				
ライム		0.02				
その他のかんきつ類果実		0.02				
りんご		0.02				
日本なし		0.02				
西洋なし		0.02				
マルメロ		0.02				
びわ		0.02				
もも		0.02				
ネクタリン		0.02				
あんず(アブリコットを含む。)		0.02				
すもも(プルーンを含む。)		0.02				
うめ		0.02				
おうとう(チェリーを含む。)		0.02				
いちご		0.02				
ラズベリー		0.02				
ブラックベリー		0.02				
ブルーベリー		0.02				
クランベリー		0.02				
ハuckleベリー		0.02				
その他のベリー類果実		0.02				
ぶどう		0.02				
かき		0.02				

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	
バナナ		0.02				
キウイ		0.02				
パパイヤ		0.02				
アボカド		0.02				
パイナップル		0.02				
グアバ		0.02				
マンゴー		0.02				
パッションフルーツ		0.02				
なつめやし		0.02				
その他の果実		0.02				
ひまわりの種子		0.1				
ごまの種子		0.1				
べにばなの種子		0.1				
綿実		0.1				
なたね		0.1				
その他のオイルシード		0.1				
ぎんなん		0.02				
くり		0.02				
ペカン		0.02				
アーモンド		0.02				
くるみ		0.02				
その他のナッツ類		0.02				
茶		0.1				
ホップ		0.1				
その他のスパイス		0.1				
その他のハーブ		0.02				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

アジムスルフロン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米 (玄米をいう。)	0.02	3.7	2.0	2.8	3.8
計		3.7	2.0	2.8	3.8
ADI比 (%)		0.1	0.1	0.1	0.1

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 9年	1月31日	初回農薬登録
平成11年	11月22日	残留農薬基準告示
平成17年	11月29日	残留農薬基準告示
平成19年	4月 9日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年	4月12日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成20年	2月12日	第14回農薬専門調査会確認評価第一部会
平成20年	11月18日	第45回農薬専門調査会幹事会
平成21年	2月26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	4月 9日	食品安全委員会（報告）
平成21年	4月 9日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年	2月22日	薬事・食品衛生審議会への諮問
平成22年	3月 2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
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所化学部部長
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食生活科学科教授
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部残留物質研究科長
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申（案）

アジムスルフロン

食品名	残留基準値
米(玄米をいう。)	0.02