

（案）

農薬評価書

メプロニル

2009年7月21日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

1	目 次	頁
2		
3	○ 審議の経緯	3
4	○ 食品安全委員会委員名簿	3
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
6	○ 要約	6
7		
8	I. 評価対象農薬の概要	7
9	1. 用途	7
10	2. 有効成分の一般名	7
11	3. 化学名	7
12	4. 分子式	7
13	5. 分子量	7
14	6. 構造式	7
15	7. 開発の経緯	7
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要	8
18	1. 動物体内運命試験	8
19	(1) 吸収	8
20	(2) 分布	8
21	(3) 代謝物同定・定量	9
22	(4) 排泄	10
23	2. 植物体内運命試験	11
24	(1) 水稻	11
25	(2) ぶどう	12
26	(3) レタス	12
27	3. 土壌中運命試験	13
28	(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	13
29	(2) 好氣的土壌中運命試験	13
30	(3) 土壌吸着試験	14
31	4. 水中運命試験	14
32	(1) 加水分解試験	14
33	(2) 水中光分解試験	14
34	5. 土壌残留試験	15
35	6. 作物等残留試験	16
36	(1) 作物残留試験	16
37	(2) 魚介類における最大推定残留値	16
38	7. 乳汁移行試験	16

1	8. 一般薬理試験	16
2	9. 急性毒性試験	18
3	(1) 急性毒性試験	18
4	(2) 急性遅発神経毒性試験	20
5	10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	20
6	11. 亜急性毒性試験	20
7	(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）	20
8	(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）	21
9	(3) 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）	21
10	(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）	21
11	12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	21
12	(1) 2 年間慢性毒性試験（イヌ）	21
13	(2) 2 年間慢性毒性試験（ラット）	22
14	(3) 2 年間発がん性試験（マウス）	22
15	13. 生殖発生毒性試験	22
16	(1) 3 世代繁殖試験（ラット）	22
17	(2) 発生毒性試験（ラット）	23
18	(3) 発生毒性試験（ウサギ）	23
19	14. 遺伝毒性試験	23
20		
21	III. 食品健康影響評価	26
22		
23	・別紙 1：代謝物/分解物等略称	29
24	・別紙 2：検査値等略称	30
25	・別紙 3：作物残留試験成績	31
26	・参照	37
27		

1 **<審議の経緯>**

2 ー清涼飲料水関連ー

- 1981年 8月 7日 初回農薬登録
- 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）
（メプロニルを含む要請対象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）

3

4 ー魚介類の残留基準設定関連ー

- 2007年 8月 29日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
- 2008年 3月 25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0325017号）、関係書類の接受（参照7、8）
- 2008年 3月 27日 第231回食品安全委員会（要請事項説明）（参照9）
- 2008年 4月 1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0401005号）、関係書類の接受（参照10）
- 2008年 4月 3日 第232回食品安全委員会（要請事項説明）（参照11）
- 2008年 8月 1日 第23回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照12）
- 2009年 4月 6日 追加資料受理（参照13）
- 2009年 5月 13日 第30回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照14）
- 2009年 7月 21日 第53回農薬専門調査会幹事会（参照15）

5

6 **<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

1

2 <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

根岸友恵

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真(座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	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)	佐々木有	平塚 明
林 真(座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

* : 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

1
2
3 アミド系殺菌剤「メプロニル」(CAS No. 55814-41-0) について、農薬抄録を用い
4 て食品健康影響評価を実施した。

5 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（水稲、ぶどう
6 及びレタス）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性（ラット、
7 マウス及びウサギ）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、
8 発がん性（マウス）、3 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒
9 性試験等である。

10 試験結果から、メプロニル投与による影響は、主に体重増加量及び肝臓に認められ
11 た。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題とな
12 る遺伝毒性は認められなかった。

13 各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の 5
14 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 0.05 mg/kg
15 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

16

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺菌剤

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：メプロニル

7 英名：mepronil (ISO名)

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：3'-イソプロポキシ- σ -トルアニリド

12 英名：3'-isopropoxy- σ -toluanilide

13 **CAS (No.55814-41-0)**

14 和名：2-メチル-N[3-(1-メチルエトキシ)フェニル]ベンズアミド

15 英名：2-methyl-N[3-(1-methylethoxy)phenyl]benzamide

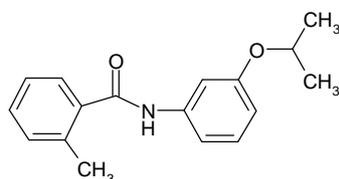
17 **4. 分子式**

18 $C_{17}H_{19}NO_2$

19 **5. 分子量**

20 269.4

22 **6. 構造式**



28 **7. 開発の経緯**

29 メプロニルは、1973年にクミアイ化学工業(株)により開発されたアミド系殺菌剤
30 であり、イネ紋枯病細菌に分類される担子菌類に特異的活性を示す。その作用機構は
31 呼吸系のコハク酸脱水素酵素の阻害と考えられる。メプロニルは、海外では韓国、台
32 湾、スイス及びマレーシアで登録されている。

33 我が国では1981年に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
34 う暫定基準値が設定されている。また、魚介類への残留基準の設定が申請されてい
35 る。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2009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、メプロニルのアニリン環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（[ani-¹⁴C]メプロニル）、ベンゾイル環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（[ben-¹⁴C]メプロニル）及びイソプロポキシ基の先端の水素を重水素で標識したものの（D-メプロニル）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はメプロニルに換算した。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

Wistar ラット（一群雌雄各4匹）に、[ani-¹⁴C]メプロニルを5 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」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。

メプロニルは速やかに吸収され、血漿中放射能は雄で0.5時間後、雌で0.25時間後に最高濃度（C_{max}）に達した。投与直後の短時間に速やかな減少がみられ、続いて比較的長い時間に緩慢な減少がみられたことから、二相性があると考えられた。α相の消失半減期（T_{1/2}）は雄で1.17時間、雌で0.83時間であった。性差は認められなかった。（参照7）

表1 血漿中放射能濃度推移

投与量	5 mg/kg 体重/日	
	雄	雌
T _{max} (時間)	0.5	0.25
C _{max} (µg/L)	2.08	1.80
T _{1/2} (時間)	1.17	0.83

② 吸収率

尿中排泄試験[1.(4)①]より得られた投与後24及び96時間の尿中排泄率が総投与放射能（TAR）の72.4~76.8%であったことから、吸収率はおおむね70%以上であると考えられた。（参照7）

(2) 分布

Wistar ラット（一群雄3匹）に、[ani-¹⁴C]メプロニルを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表2に示されている。

1 投与 15 分及び 1 時間後の臓器及び組織中残留放射能濃度は、胃、腎臓、肝臓、
2 小腸等で高く、小腸を除いて経時的に減少する傾向が認められた。(参照 7)

3
4 表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	投与 15 分後	投与 1 時間後
5 mg/kg 体重	雄	胃 (67.5)、腎臓 (27.2)、肝臓 (26.3)、小腸 (7.01)、血漿 (5.12)、血液 (3.23)	胃 (52.5)、小腸 (9.86)、肝臓 (5.29)、腎臓 (3.76)、血漿 (0.69)、血液 (0.43)

5
6 (3) 代謝物同定・定量

7 Wistar ラット (一群雄 4 匹) に、[ani-¹⁴C]メプロニルを低用量で単回経口投
8 与、あるいは D-メプロニルと非標識メプロニルの等モル混合物をエタノールに
9 溶解し、5%アラビアゴム水溶液混濁液を調製して約 100 mg/kg 体重を単回経口
10 投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。また、体内分布試験 [1. (2)] に
11 において投与 6 時間後 (盲腸のみ 24 時間後) の雄の臓器を試料として、各臓器中
12 の代謝物同定・定量試験もあわせて実施された。

13 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 3 に示されている。

14 尿中における主要代謝物は B で、他には C、D、E 及び未同定代謝物 (UK-1~3)
15 が検出され、親化合物は検出されなかった。糞中からは、親化合物、B、C、D、
16 E 及び未同定代謝物 (UK-1~3) が検出されたが、尿中と比較するといずれも少
17 量であった。胆汁中では尿中と類似した傾向が認められたが、D 及び UK-1 は検
18 出されなかった。

19 D-メプロニルを投与した試験では、親化合物、B、C、D 及び E が検出された。
20 尿中では代謝物の多くが抱合体として存在した。[ani-¹⁴C]メプロニルを投与した
21 試験と同様に、親化合物は糞中からのみ検出された。

22 各臓器中の代謝物同定・定量試験では、肝臓、腎臓及び血漿では B が多く検出
23 され、次いで C、親化合物が検出された。小腸及び盲腸では B 及び C がほぼ同
24 程度に検出された。このことから、メプロニルは肝臓で代謝され、それらが血液
25 によって腎臓へ、胆汁によって小腸や盲腸へ移動すると考えられた。

26 メプロニルのラット体内における代謝は、O-脱イソプロピル化及びアニリン環
27 の水酸化であり、これらの反応により生成した B 及び C についても、さらに酸
28 化や O-脱イソプロピル化を受けると考えられた。また、これらの代謝に続いて
29 抱合化が進むことが考えられた。腸肝循環が行われることから、経口投与された
30 メプロニルはこの過程を何度か経ることで代謝されると考えられた。(参照 7)

1

表 3 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	代謝物
5 mg/kg 体重	雄	尿	B (39.3)、C (9.4)、D (1.0)、UK-1 (0.2)、E+UK-2 (1.5)、UK-3+原点* (5.5)
		糞	親化合物 (0.4)、B (1.4)、C (2.9)、D (0.2)、UK-1 (0.4)、E+UK-2 (0.6)、UK-3+原点* (1.0)
		胆汁	B (26.1)、C (7.1)、E+UK-2 (0.9)、UK-3+原点* (19.6)

2

*: TLC での原点スポット

3

4 (4) 排泄

5 ① 尿及び糞中排泄

6 Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[ani-¹⁴C]メプロニルを低用量で単回経
7 口投与し、排泄試験が実施された。

8 尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

9 雌雄いずれにおいても投与放射能の大部分が投与後 24 時間で排泄され、投与
10 後 96 時間でほぼ完全に尿または糞中に排泄された。主要排泄経路は尿中であっ
11 た。(参照 7)

12

13

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料		雄	雌
投与後 24 時間	尿	72.4	73.3
	糞	19.1	12.8
投与後 96 時間	尿	75.6	76.8
	糞	21.7	16.1

14

15 ② 胆汁中排泄

16 胆管カニューレを装着した Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[ani-¹⁴C]メ
17 プロニル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。

18 投与後 6 及び 48 時間の胆汁中排泄率は表 5 に示されている。

19 胆汁中へは 48 時間までに雄での 69.9%TAR、雌で 52.8%TAR が排泄され、優
20 位な排泄経路であることが示唆された。(参照 7)

21

1

表5 投与後6及び48時間の胆汁中排泄率(%TAR)

試料		雄	雌
胆汁中	投与後 6時間	42.9	35.5
	投与後 48時間	69.9	52.8

2

3

2. 植物体内運命試験

4

(1) 水稻

5

6 水稻（品種名：コシヒカリ）に、[ani-¹⁴C]メプロニルまたは[ben-¹⁴C]メプロニ
7 ルを、それぞれ 1.13 kg ai/ha の用量で収穫 28、21 及び 14 日前に茎葉散布し、
8 植物体内運命試験が実施された。試料として、最終散布 14 日後に収穫された玄
9 米、稲わら及びもみ殻を使用した。

9

10 最終散布 14 日後の水稻の各部位における残留放射能濃度は表 6 に示されてい
11 る。

11

12 玄米中からは親化合物が総残留放射能（TRR）の約 80%検出され、代謝物と
13 して[ani-¹⁴C]メプロニル処理群からは B、G 及び H ならびに B 及び F のグル
14 コース抱合体が認められたが、いずれも 2.0%TRR 未満であった。また、[ben-¹⁴C]
15 メプロニル処理群からは B 及び G ならびに F のグルコース抱合体及び F のマロ
16 ニルグルコース抱合体が認められたが、いずれも 1.5%TRR 未満であった。

16

17 稲わらからはいずれの処理群からも親化合物が最も多く、70~75%TRR 検出さ
18 れた。稲わら中代謝物として、いずれの処理群からも B、F、G 及び I ならびに
19 F 及び P のグルコース抱合体、F のマロニルグルコース抱合体が認められ、
20 [ani-¹⁴C]メプロニル処理群からのみ H が認められたが、いずれも 5%TRR 未
21 満であった。

21

22 もみ殻でも親化合物が最も多く、75~80%TRR 検出された。もみ殻中代謝物と
23 して、いずれの処理群からも B、F 及び G ならびに F 及び I のグルコース抱
24 合体が認められ、[ani-¹⁴C]メプロニル処理群のみ、B 及び H のグルコース抱
25 合体、[ben-¹⁴C]メプロニル処理群のみ、F のマロニルグルコース抱合体及び P の
26 グル
27 コース抱合体が認められたが、いずれも 5%TRR 未満であった。

26

28 水稻におけるメプロニルの代謝は、脱アルキル化及び酸化を経て抱合化へ進む
29 と考えられた。（参照 7）

28

29

表6 最終散布14日後の水稻の各部位における残留放射能濃度(mg/kg)

試験区	玄米	稲わら	もみ殻
[ani- ¹⁴ C]メプロニル 処理群	4.63	29.0	62.9
[ben- ¹⁴ C]メプロニル 処理群	2.94	30.2	52.6

1
2 (2) ぶどう

3 ぶどう (品種名 : Thompson) に、[ani-¹⁴C]メプロニルまたは[ben-¹⁴C]メプロ
4 ニルを、それぞれ 2.63 kg ai/ha の用量で収穫 45 日前に茎葉散布し、植物体内運
5 命試験が実施された。試料として、散布 45 日後に収穫された果実及び葉を使用
6 した。

7 散布 45 日後のぶどうの各部位における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

8 果実中には親化合物が最も多く (48.9~74.1%TRR)、代謝物として[ani-¹⁴C]
9 メプロニル処理群からは B、I、B 及び C のグルコース抱合体が検出されたが、
10 B のグルコース抱合体が 9.2%TRR 認められた以外、他は 3.0%TRR 未満であっ
11 た。また、[ben-¹⁴C]メプロニル処理群からは B、B 及び C のグルコース抱合体
12 が 1.7、19.2 および 7.3%TRR 認められた。

13 葉中からも親化合物が最も多く検出された (約 70~85%TRR)。いずれの処理
14 群からも B、I、C 及び F のグルコース抱合体が認められ、[ben-¹⁴C]メプロニル
15 処理群からのみ B の抱合体が認められたが、いずれも 5%TRR 未満であった。

16 ぶどうにおけるメプロニルの代謝は、脱アルキル化及び酸化を経て抱合化へ進
17 むと考えられた。(参照 7)

18
19 表 7 散布 45 日後のぶどうの各部位における残留放射能濃度 (mg/kg)

試験区	果実	葉
[ani- ¹⁴ C]メプロニル 処理群	2.74	10.6
[ben- ¹⁴ C]メプロニル 処理群	2.25	27.3

20
21 (3) レタス

22 レタス (品種名 : Weldmanns' Green) に、[ani-¹⁴C]メプロニルまたは[ben-¹⁴C]
23 メプロニルを、それぞれ 2.25 kg ai/ha の用量で 3 回収穫 30 日前に茎葉散布 (1
24 回目は 4~6 真葉期、3 回目は収穫 30 日前) し、植物体内運命試験が実施された。
25 試料として、最終散布 30 日後に収穫されたレタスを使用した。

26 最終散布 2030 日後のレタスにおける残留放射能濃度は表 8 に示されている。

27 レタスから検出された残留放射能は 0.74~1.94 mg/kg であり、水稻やぶどうと
28 比較すると少量であった。

29 レタス中からも親化合物が最も多く検出された (32.3%TRR)。いずれの処理
30 群からも B 及び F のグルコース抱合体、F のマロニルグルコース抱合体が認め
31 られ、[ani-¹⁴C]メプロニル処理群のみ、B 及び I のグルコース抱合体が認められ
32 た。B 及び F のグルコース抱合体、F のマロニルグルコース抱合体は比較的多く、
33 約 7~20%TRR 検出された。B 及び I のグルコース抱合体は 5%TRR 未満であっ
34 た。

1 表8 最終散布30日後のレタスにおける残留放射能濃度(mg/kg)

試験区	レタス
[ani- ¹⁴ C]メプロニル散布群	1.94
[ben- ¹⁴ C]メプロニル散布群	0.74

2
3 以上のことより植物体内におけるメプロニルの代謝は、脱アルキル化及び酸化
4 を経て抱合化へ進むと考えられた。(参照7)

5 **【上路委員より】**

散布は1回だけか(最終散布?)、また、後ろの20日後?・・・処理回数、処理日を確認して下
さい

【事務局より】

散布は3回で、1回目と最終散布の時期は本文に記載したとおりです。(2回目散布の時期は抄
録には記載されていませんでした。) 試料採取は、最終散布30日後の1回でした。

6 **3. 土壌中運命試験**7 **(1) 好氣的湛水土壌中運命試験**

8 [ani-¹⁴C]メプロニルまたは[ben-¹⁴C]メプロニルを、水深1~1.5 cmとなるよう
9 に蒸留水を加えた国内土壌[軽埴土(静岡)]に1 mg ai/kgで添加し、25℃、暗
10 所で143日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

11 メプロニルの好氣的湛水条件における推定半減期は、48.8~50.6日であった。
12 親化合物が最も多く検出され、処理10日後には総処理放射能(TAR)の
13 41.7~48.0%が検出されたが、試験終了時には9.3~9.4%TARに減少した。分解物
14 として[ani-¹⁴C]メプロニル処理群からB及びHが、[ben-¹⁴C]メプロニル処理群
15 からJが認められ、処理10日後にBが0.8%TAR、Hが12.5%TAR、Jが24%TAR
16 検出されたが、試験終了時にはいずれも2%TAR未満に減少した。Bは、試験期
17 間を通じて1%TAR未満であった。[ani-¹⁴C]メプロニル処理群では親化合物は経
18 時的に減衰し、結合型残留物が142日後に約70%TAR検出され、その内フミン
19 が40%TARを占めた。[ben-¹⁴C]メプロニル処理群では¹⁴CO₂が経時的に増加し、
20 142日後に43.2%TARに達した。(参照7)

21 **(2) 好氣的土壌中運命試験**

22 [ani-¹⁴C]メプロニルまたは[ben-¹⁴C]メプロニルを、国内土壌[軽埴土(静岡)]
23 に約2.6 mg ai/kgで添加し、25℃、暗所で90日間インキュベートする好氣的土
24 壌中運命試験が実施された。

25 メプロニルの好氣的条件における推定半減期は、38.7~41日であった。親化合
26 物が最も多く検出され、処理3日後には約80%TAR検出されたが、90日後には
27 約20%TARに減少した。分解物として[ani-¹⁴C]メプロニル処理群からB及びH
28
29

1 が、[ben-¹⁴C]メプロニル処理群から B 及び J が認められ、処理 3 日後に B が
 2 0.4~0.6%TAR、J が 0.7%TAR、7 日後に H が 0.5%TAR 検出されたが、試験終了
 3 時にはいずれも 0.5%TAR 未満に減少した。また、[ani-¹⁴C]メプロニル処理群で
 4 は親化合物は経時的に減衰し、結合型残留物が 90 日後に約 60%TAR 検出された。
 5 その内フミンが 33.2%TAR をしめた。[ben-¹⁴C]メプロニル処理群では ¹⁴CO₂ が経
 6 時的に増加し、90 日後に 42.8%TAR になった。同時点の結合型残留物は
 7 23.6%TAR 検出され、その内フミンが 15.9%TAR をしめた。

8
 9 好氣的土壤及び好氣的湛水土壤中におけるメプロニルの分解は、脱アルキル化
 10 による B の生成、アミド結合部の酸化的開裂による J 及び H が生成、または結
 11 合残留物あるいは無機化して二酸化炭素を生成する経路と考えられた。(参照 7)

12 13 (3) 土壤吸着試験

14 メプロニルを用いて、4 種類の国内土壤〔軽埴土(茨城及び高知)、シルト質
 15 埴壤土(茨城)及び壤質砂土(宮崎)]を用いて土壤吸着試験が実施された。

16 Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 5.57~23.2、有機炭素含有率により補正した吸
 17 着係数 K_{oc} は 371~891 であった。(参照 7)

18 19 4. 水中運命試験

20 (1) 加水分解試験

21 非標識メプロニルを約 2.8 mg/L の濃度で pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (ク
 22 エン酸緩衝液)及び pH 9 (ホウ酸緩衝液)の各滅菌緩衝液に添加し、50℃、暗
 23 所条件下でインキュベートする加水分解試験が実施された。

24 50℃、5 日間での分解がいずれの緩衝液においても 10%以下であったため、
 25 25℃における推定半減期は 1 年以上と推定された。(参照 7)

26 27 (2) 水中光分解試験

28 [ani-¹⁴C]メプロニルまたは[ben-¹⁴C]メプロニルを、滅菌蒸留水 (pH 5.7) ま
 29 たは滅菌自然水 (pH 7.9、河川水、静岡)に 4 mg/L の濃度で添加した後、25
 30 ±2℃で 6 日間キセノンアークランプ (光強度: 47.5 W/m²、測定波長: 300~400
 31 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

32 両標識体において照射 6 日後のメプロニルは蒸留水及び自然水で、
 33 52.4~65.8%TAR に減衰し、分解物として G が 7.1~12.4%TAR 検出された。そ
 34 の他、[ben-¹⁴C]メプロニル処理群から J、K、N 及び M が検出されたが、いず
 35 れも試験期間中 5.4%TAR 以下であった。

36 [ani-¹⁴C]メプロニル処理群における推定半減期は滅菌蒸留水で 9.7 日、滅菌自
 37 然水で 6.7 日、東京における春の太陽光下に換算した推定半減期は 59 及び 41
 38 日、[ben-¹⁴C]メプロニル処理群における推定半減期は滅菌蒸留水で 10.2 日、滅
 39 菌自然水で 6.9 日、東京における春の太陽光下に換算した推定半減期は 62 及び
 40 42 日であり、自然水の方が分解速度が早い傾向であった。

1 水中におけるメプロニルの光分解経路は、トルイル酸部メチル基の酸化による
2 中間体 F の生成を経て閉環する G の生成、その他にベンズアニリドの開裂によ
3 る J、K、N 及び M の生成と考えられた。(参照 7)

5. 土壌残留試験

6 沖積土・砂壤土(富山)、火山灰土・砂壤土(熊本)、洪積土・壤土(神奈川)、
7 火山灰土・埴壤土(①鳥取及び②栃木)、沖積土・埴土(佐賀)、沖積土・埴壤土(①
8 静岡及び②熊本)及び洪積土・埴土(長野)を用いて、メプロニルを分析対象化合
9 物とした土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施された。

10 推定半減期は表 9 に示されている。(参照 7)

11 表 9 土壌残留試験成績

試験	条件	濃度*	土壌	推定半減期(日)
				メプロニル
容器内試験	水田	1.2 mg/kg	沖積土・埴土	34
			火山灰土・砂壤土	134
		1.0 mg/kg	沖積土・埴壤土①	88
			火山灰土・埴壤土②	≥183
			洪積土・埴土	40
			沖積土・埴壤土②	55
			沖積土・埴土	44
			沖積土・埴土 (オートクレーブ処理)	不明
	畑地	6.0 mg/kg	洪積土・壤土	7
			火山灰土・埴壤土①	8.5
圃場試験	水田	1.2 kg ai/ha	沖積土・砂壤土	32
			火山灰土・砂壤土	2
	畑地	3.75 kg ai/ha	洪積土・壤土	8
		5.25 kg ai/ha	火山灰土・埴壤土①	4

13 ※容器内試験では原体、圃場試験では水田条件で粉剤(3%)、畑地条件で水和剤(75%)を使用。

1 **6. 作物等残留試験**

2 **(1) 作物残留試験**

3 水稻、小麦、果実、野菜等を用いて、メプロニルを分析対象化合物とした作物
4 残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。メプロニルの最高値は、
5 最終散布 28 日後に収穫された大麦の 0.83 mg/kg であった。（参照 7）
6

7 **(2) 魚介類における最大推定残留値**

8 メプロニルの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水
9 産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出され
10 た。

11 メプロニルの水産 PEC は 6.5 µg/L、BCF は 41（試験魚種：コイ）、魚介類に
12 における最大推定残留値は 1.33 mg/kg であった。（参照 7）
13

14 **7. 乳汁移行試験**

15 ブリティッシュ・フリジア種乳牛（一群 3 頭）にメプロニルを 30 日間混餌（0、
16 5、15 及び 50 ppm）投与後、その後の 30 日間は検体を含まない飼料を投与し、乳
17 汁移行試験が実施された。乳汁試料は、投与期間中 8 回（2、4、8、14、18、22、
18 26 及び 30 日後）、投与中止後 4 回（37、44、51 及び 60 日後）採取した。

19 搾乳した試料中メプロニルは、定量限界未満（0.5 ng/mL 未満）であった。メプ
20 ロニルは、乳汁へ移行し、蓄積することはないと考えられた。（参照 7）
21

22 **8. 一般薬理試験**

23 ラット、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10
24 に示されている。（参照 7）
25

1

表10 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般行動	SD ラット	投与群 雄 7 対照群 雄 6	0、5,000、10,000 (経口)	10,000	—	投与による影響なし
		SD ラット	雄 10	0、500、1,000 (腹腔内)	—	500	500 mg/kg 体重以上投与群で自発運動減少、刺激反応減少、よろめき歩行、失禁、体温低下及び鼻出血 1,000 mg/kg 体重投与群で流涎及び呼吸遅延
循環器系	呼吸、血圧、心拍数、心電図	NZW ウサギ	雄 3	0、20 (静脈内)	20	—	投与による影響なし
自律神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 1	10^{-7} ~ 10^{-5} g/mL (浸漬 Tyrode 液)	5×10^{-7} g/mL	5×10^{-6} g/mL	自発性収縮に対し強い抑制作用を示した。ACh または BaCl ₂ による収縮に対し強い抑制作用を示した。
	摘出子宮	SD ラット	雌 1	10^{-7} ~ 10^{-5} g/mL (浸漬 Lock 液)	5×10^{-5} g/mL	—	投与による影響なし
血液	血液凝固	NZW ウサギ	(性別及び匹数不明)	5×10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-5} g/mL	—	投与による影響なし
	溶血性試験			10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-4} g/mL	—	投与による影響なし

2 —：作用量または無作用量は設定できなかった。

3 検体は経口投与試験では 0.5%CMC、腹腔内及び静脈内投与試験では Tween80-40%メタノール-生理食塩水に懸濁して用いた。

5

9. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

メプロニル原体のラット及びマウスを用いた経口、経皮、腹腔内及び皮下投与、ウサギを用いた経口及び経皮投与、ラットを用いた吸入投与による急性毒性試験が実施された。また、原体混在物及び代謝物のラットを用いた経口投与による急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。（参照 7）

表 11 急性毒性試験概要

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし
		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	軽度の立毛 死亡例なし
	経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし
	腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、ストレッチ様症状、異常歩行、腹臥及び側臥 死亡例なし
		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	5,000	5,200	うずくまり、立毛、呼吸促進、眼球及び鼻周辺部からの出血、食欲減退
	皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	軽度の立毛 死亡例なし
	吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
			>1.32	>1.32	
	経口	ICR マウス	LD ₅₀ (mg/kg)		

		雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし
		ddY マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし
	経皮	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
		ddY マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし
	腹腔内	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、ストレッチ様症状、異常歩行、腹臥、側臥及び粗毛 死亡例なし
		ddY マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下及び立毛 死亡例なし
	皮下	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
		ddY マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経口	日本白色種 ウサギ 雄 5 匹	>10,000	—	症状及び死亡例なし
	経皮	日本白色種 ウサギ 雄 5 匹	>10,000	—	症状及び死亡例なし
原体混在物 3	経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 5		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 6		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 7		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	1,330	1,130	尿失禁、下痢、静居、 腹臥及びチアノーゼ
代謝物 B		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

代謝物 C		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 F		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 G		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 I		F344 ラット 雌雄各 5 匹	4,074	2,399	自発運動低下、抑うつ、腹臥、昏睡及び鼻出血
代謝物 L		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	2,160	1,648	自発運動低下、鎮静
代謝物 O		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	1,380	1,850	自発運動低下、鎮静

（２）急性遅発神経毒性試験

ニワトリ（Shavers 288 系交雑種、一群雌 10 羽）を用いた強制経口〔原体：0、2,000 mg/kg 体重、2 回投与（初回投与 21 日後に 2 回目投与）、溶媒：40%エタノール水溶液〕投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。陽性対照群には TOCP（500 mg/kg 体重）を単回強制経口投与した。

検体投与群において、投与の影響は認められなかった。

陽性対照群においては、歩行失調、起立困難、体重及び摂餌量減少、神経組織の軸索の肥厚及び脱ミエリン像が認められた。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群において、検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。遅発神経毒性は認められなかった。（参照 7）

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施され、眼刺激性及び皮膚刺激性試験は認められなかった。

Pirbright-white モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 7）

【西川委員より】

毒性発現全般に顕著な性差がありますが、考察は不要ですか？

11. 亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500、2,500 及び 12,500 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

1 本試験において、12,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量¹増加、同群の
2 雌及び 2,500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性
3 量は雄で 500 ppm（43 mg/kg 体重/日）、雌で 2,500 ppm（270 mg/kg 体重/日）
4 であると考えられた。（参照 7）

6 (2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

7 ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、100 及
8 び 500 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。

9 本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少、
10 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で Glu 及び TP 減少、ALP 増加が認められ、
11 雌では投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雄で 10
12 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。
13 （参照 7）

15 (3) 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

16 SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、5,000 及び 15,000
17 ppm）投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

18 本試験において、15,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では
19 投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雄で 5,000
20 ppm（445 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 15,000 ppm（1,360 mg/kg
21 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 7）

23 (4) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

24 NZW ウサギ（一群雌雄各 4 匹）を用いた経皮（原体：0、100、500 及び 2,500
25 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

26 本試験において、極めて軽微な紅斑が投与量に相関して観察されたことを除き、
27 投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試
28 験の最高用量 2,500 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7）

30 1 2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

31 (1) 2 年間慢性毒性試験（イヌ）

32 ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、5、50 及び
33 500 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

34 本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、
35 同群の雄及び 50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で ALP 増加が認められたことか
36 ら、無毒性量は雄で 50 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日であると考えられ
37 た。（参照 7）

1 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

1 (2) 2年間慢性毒性試験（ラット）

2 Wistar ラット（一群雌雄各 70 匹 [最高用量群は雌雄各 20 匹、最高用量群を
3 除き、投与 26 週時に各群雌雄各 8 匹、投与 52 及び 78 週時に各群雌雄各 10 匹
4 を中間と殺]）を用いた混餌（原体：0、10、20、30、100、1,000 及び 10,000 ppm）
5 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

6 本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で食餌効率低下、1,000 ppm 以上
7 投与群の雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm (5.9
8 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (72.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。
9 発がん性を評価するには動物数が 50 匹以下であったが、10,000 ppm 投与群を除
10 く群では 1 群雌雄 42 匹が割りつけられていることから、評価は可能であると考
11 えられた。不足しているが、【吉田委員による修文】得られた結果からは発がん
12 性を示唆するような変化は認められなかった。（参照 7）

13
14 (3) 2年間発がん性試験（マウス）

15 B6C3F₁ マウス（一群雌雄各 70 匹）を用いた混餌（原体：0、100、2,000 及
16 び 10,000 ppm）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

17 各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

18 本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、雌で下垂体前葉
19 細胞過形成が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄：13.7 mg/kg
20 体重/日、雌：17.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められな
21 かった。（参照 7）

22
23 表 12 2 年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm		・ 体重増加抑制
2,000 ppm 以上	・ 体重増加抑制	・ 下垂体前葉細胞過形成（限局性）
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

24
25
26 1 3. 生殖発生毒性試験

27 (1) 3 世代繁殖試験（ラット）

28 SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 10,000
29 ppm）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。本試験では、両世代、各投与群
30 の雌（12~15 匹）を妊娠 20 日に帝王切開し、母動物については子宮内検査、胎
31 児については外表、骨格及び内臓検査が実施された。

32 本試験において、親動物、児動物とも投与に関連した毒性所見が認められな
33 かったことから、無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量 10,000 ppm (P
34 雄：765 mg/kg 体重/日、P 雌：904 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：952 mg/kg 体重/日、
35 F₁ 雌：1,071 mg/kg 体重/日、F₂ 雄：910 mg/kg 体重/日、F₂ 雌：1,014 mg/kg 体

1 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 7)

3 (2) 発生毒性試験(ラット)

4 SD ラット(一群雌 20~21 匹)の妊娠 5~14 日に強制経口(原体:0、200、800、
5 2,360 mg/kg 体重/日、溶媒:Tween 80 を加えた 0.5%CMC 水溶液)投与して、
6 発生毒性試験が実施された。なお、最高用量群は、当初 3,200 mg/kg 体重/日に設
7 定されたが、懸濁液の分析結果から、2,360 mg/kg 体重/日しか投与されていない
8 ことが判明した。

9 本試験において、母動物、胎児とも投与に関連した毒性所見が認められなかつ
10 たことから、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 2,360 mg/kg 体重/
11 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 7)

13 (3) 発生毒性試験(ウサギ)

14 NZW ウサギ(一群雌 11~14 匹)の妊娠 6~18 日に強制経口(原体:0、250、
15 500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒:Tween 80 を加えた 0.25%CMC 水溶液)
16 投与して、発生毒性試験が実施された。

17 本試験において、母動物ではいずれの投与群でも検体投与に関連した毒性所見
18 は認められなかったが、1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で着床後死亡率増加が
19 認められたことから、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/
20 日、胎児で 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかつ
21 た。(参照 7)

23 1.4. 遺伝毒性試験

24 メプロニル(原体)の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チ
25 ャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)を用いた染色体異常試験、チャイ
26 ニーズハムスター肺由来細胞(V79)を用いた遺伝子突然変異試験、ICR マウス
27 及び SD ラットを用いた宿主経路試験、BDF₁ マウスを用いた優性致死試験、ICR
28 マウスを用いた小核試験が実施された。

29 結果は表 13 に示されている。染色体異常試験において代謝活性化系非存在下
30 の最高濃度(1回目 74.8 µg/mL、追加試験 70.0 µg/mL)で 5~9%程度の出現率で
31 陽性が認められたが、代謝活性化系存在下では陰性であった。また、*in vivo* 小核
32 試験で陰性であったこと、その他のすべての試験で陰性であったことから生体
33 にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 7)

1

表13 遺伝毒性試験概要(原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45株)	20~2,000 µg/ディスク	陰性
			10~10,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 hcr^- 株)	1~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
			50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株) <i>E. coli</i> (WP2 $uvrA$ 株)	1,560~50,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	7.48~74.8 µg/mL (-S9) 追加試験: 50~89.9 µg/mL (-S9) 99.9~999 µg/mL (+S9)	陽性 (-S9) 陰性 (+S9)
遺伝子突然変異試験 (HGPRT 遺伝子)	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79)	10~500 µg/mL (+/-S9)	陰性	
<i>in vivo</i>	宿主経路試験	ICR マウス (一群雄 6 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	1,000、3,000 mg/kg 体重×各 2 回 (強制経口投与)	陰性
	宿主経路試験	ICR マウス (一群雌雄各 2 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	3,000 mg/kg 体重 (強制経口投与) 3,000 mg/kg 体重 (筋肉内投与)	陰性
	宿主経路試験	SD ラット (一群雌雄各 2 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	3,000 mg/kg 体重 (経口投与) 3,000 mg/kg 体重 (筋肉内投与)	陰性
	優性致死試験	BDF ₁ マウス (交配雌動物数 1 群 30 匹/週、一群雄 15 匹)	4,000 mg/kg 体重/日×1 回 1,000 mg/kg 体重/日×5 回 (強制経口投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	720、1,200、2,000 mg/kg 体重/日 (2 日間投与)	陰性

2 注) +/- S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

3

4 原体混在物 3、5、6 及び 7 ならびに代謝物 B、C、F、G、I、L 及び O の細菌
5 を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験が実施された。結果は表 14 に示さ
6 れており、試験結果はすべて陰性であった。

7

1

表14 遺伝毒性試験概要(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 3	DNA修復試験	<i>B. subtilis</i> (H-17、M-45株)	1~1,000 µg/テ [°] イスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537株)	1~1,000 µg/フ [°] レート (+/-S9)	陰性
原体混在物 5	DNA修復試験	<i>B. subtilis</i> (H-17、M-45株)	0.01~10 µL/テ [°] イスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537株)	0.01~10 µL/フ [°] レート (+/-S9)	陰性
原体混在物 6	DNA修復試験	<i>B. subtilis</i> (H-17、M-45株)	1~1,000 µg/テ [°] イスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537株)	1~1,000 µg/フ [°] レート (+/-S9)	陰性
原体混在物 7	DNA修復試験	<i>B. subtilis</i> (H-17、M-45株)	1~1,000 µg/テ [°] イスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537株)	1~1,000 µg/フ [°] レート (+/-S9)	陰性
代謝物 B	<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537、TA1538株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA株)	500~5,000 µg/フ [°] レート (+/-S9)	陰性
代謝物 C				陰性
代謝物 F				陰性
代謝物 G				陰性
代謝物 I	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA株)	TA98 : 50~10,000 µg/フ [°] レート (+/-S9) TA100 : 10~5,000 µg/フ [°] レート (+/-S9) TA102 : 50~10,000 µg/フ [°] レート (-S9) 10~5,000 µg/フ [°] レート (+S9) TA1535 : 100~50,000 µg/フ [°] レート(-S9) 50~10,000 µg/フ [°] レート (+S9) TA1537, WP2uvrA : 100~50,000 µg/フ [°] レート(+/-S9)	陰性
代謝物 L	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537、TA1538株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA株)	500~5,000 µg/フ [°] レート (+/-S9)	陰性
代謝物 O				陰性

2 注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1 Ⅲ. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて農薬「メプロニル」の食品健康影響評価を実施した。

3 メプロニルはラット体内で速やかに吸収され、血漿中放射能は雄で 0.5 時間後、
4 雌で 0.25 時間後に C_{max} に達した。雌雄いずれにおいても、投与後 96 時間でほぼ
5 完全に尿または糞中に排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。胆汁中排泄試験
6 の結果、投与 48 時間までに雌雄とも 50%TAR 以上が排泄され、優位な排泄経路で
7 あることが示唆された。投与 15 分及び 1 時間後の臓器及び組織中残留放射能濃度
8 は、胃、腎臓、肝臓、小腸等で高く、小腸を除いて経時的に減少する傾向が認めら
9 れた。主要代謝経路は、*O*-脱イソプロピル化及びアニリン環の水酸化であり、これ
10 らの反応により生成した B 及び C についても、さらに酸化や *O*-脱イソプロピル化
11 を受けると考えられた。また、これらの代謝に続いて抱合化が進むことが考えられ
12 た。

13 水稻、ぶどう及びレタスを用いた植物体内運命試験において、収穫前に茎葉散布
14 されたメプロニルは、処理部位からの移動するが少なく、可食部での残留は微量で
15 あつた。主要代謝経路は、脱アルキル化及び酸化を経て抱合化へ進むと考えられた。

16 メプロニルを分析対象化合物とした野菜、果実等における作物残留試験の結果、
17 メプロニルの最高値は、最終散布 28 日後に収穫した大麦の 0.83 mg/kg であつた。
18 また、魚介類におけるメプロニルの最大推定残留値は 1.33 mg/kg であつた。

19 各種毒性試験結果から、メプロニル投与による影響は、主に体重増加量及び肝臓
20 に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にと
21 って問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

22 各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をメプロニル（親化合物のみ）と
23 設定した。

24 各試験における無毒性量等は表 15 に示されている。

25 各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の 5
26 mg/kg 体重/日であつたので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg
27 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性
（動物種）	イヌ
（期間）	2 年間
（投与方法）	カプセル経口投与
（無毒性量）	5 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

29
30 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
31 ることとする。

1

表15 各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			農薬抄録
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、2,500、 12,500 ppm ----- 雄：0、8.2、43、218、 1,102 雌：0、10、52、270、1,290	雄：43 雌：270 雄：体重増加抑制 雌：肝絶対及び比重量増加等
	28日間 亜急性神経 毒性試験	0、500、5,000、15,000 ppm ----- 雄：0、44、445、1,334 雌：0、45、467、1,356	雄：445 雌：1,360 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし (神経毒性は認められない)
	2年間 慢性毒性 試験	0、20、30、100、1,000、 10,000 ppm ----- 雄：0、0.6、1.2、1.8、 5.9、59.6、630 雌：0、0.7、1.4、2.1、 7.2、72.9、740	雄：5.9 雌：72.9 雄：体重増加抑制 雌：食餌効率低下 (発がん性は認められない)
	3世代 繁殖試験	0、100、1,000、10,000 ppm	親動物及び児動物 P雄：765 P雌：904 F ₁ 雄：952 F ₁ 雌：1,071 F ₂ 雄：910 F ₂ 雌：1,014 親動物及び児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0、200、800、2,360	母動物及び胎児：2,360 母動物及び胎児：毒性所見なし
マウス	2年間 発がん性 試験	0、100、2,000、10,000 ppm ----- 雄：0、13.7、279、1,433 雌：0、17.8、360、1,810	雄：13.7 雌：17.8 雄：体重増加抑制 雌：下垂体前葉細胞過形成 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、250、500、1,000	母動物：1,000 胎児：500 母動物：毒性所見なし 胎児：着床後損傷率増加

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
			(催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、10、100、500	雄：10 雌：500 雄：Glu 及び TP 減少等 雌：毒性所見なし
	2 年間 慢性毒性 試験	0、5、50、500	雄：50 雌：5 雄：肝絶対及び比重量増加等 雌：ALP 増加
ADI			NOAEL：5 SF：100 ADI：0.05
ADI 設定根拠資料			イヌ 2 年間慢性毒性試験

- 1 ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数
- 2 1)：無毒性量の欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
- 3

1 <別紙1：代謝物/分解物等略称>

記号	化学名
B	3'-hydroxy-2-methylbenzanilide
C	3'-isopropoxy-4'-hydroxy-2-methylbenzanilide
D	3'-methoxy-4'-hydroxy-2-methylbenzanilide
E	3'-isopropoxy-4'-hydroxy-[toluyl ring]-hydroxy-2-methylbenzanilide
F	3'-isopropoxy-2-hydroxymethylbenzanilide
G	1-hydroxy-3-oxo-2-(3'-isopropoxyphenyl)-isoindoline
H	3-isopropoxyaniline
I	3'-(1-hydroxymethyl)ethoxy-2-methylbenzanilide
J	2-methylbenzoic acid
P	tetrahydroxyphthalate
UK-1~3	未同定代謝物
原体混在物 3	(原体混在物)
原体混在物 5	(原体混在物)
原体混在物 6	(原体混在物)
原体混在物 7	(原体混在物)

2

1 <別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
BCF	生物濃縮係数
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
PEC	環境中予測濃度
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
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

2

1 <別紙3: 作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					メプロニル		
					最高値	平均値	
水稲 (玄米) 1976年度	1	粉剤(3.0%) 1.2 kg ai/ha 散布	3	16	0.017	0.017	
			3	24	0.011	0.011	
			3	35	0.008	0.008	
	1		3	14	0.029	0.028	
				21	0.215	0.210	
				30	0.028	0.025	
	1		水和剤(75.0%) 1.13 kg ai/ha 散布	2	14	0.514	0.508
				2	21	0.472	0.466
				3	14	0.480	0.476
		3		21	0.335	0.330	
		3		30	0.105	0.100	
	1	2		14	0.019	0.018	
		2		21	0.015	0.015	
		3		14	0.019	0.018	
3		21		0.012	0.010		
3		30		0.189	0.189		
水稲 (玄米) 1977年度	1	粉剤(3.0%) 1.2 kg ai/ha 散布	3	15	0.088	0.085	
			3	22	0.069	0.066	
			3	29	0.047	0.046	
	1		3	14	0.018	0.016	
				20	0.008	0.006	
				27	0.020	0.019	
水稲 (玄米) 1978年度	1	①ゾル(40.0%) 0.5 kg ai/ha ②水和剤(75.0%) 0.5 kg ai/ha 散布	①2	30	0.107	0.106	
			②2	31	0.233	0.227	
	1	①ゾル(40.0%) 6倍 0.8 L/10a ②水和剤(75.0%) 1000倍 0.5 kg ai/ha 散布	①2	63	<0.005	<0.005	
			②2	63	<0.005	<0.005	

1

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量	回数	PHI (日)	分析結果 (ppm)	
					メプロニル	
					最高値	平均値
水稻 (玄米) 1983年	1	①水和剤(75.0%) 1.12 kg ai/ha 幼穂形成期前に散布	①②②1	14	0.05	0.05
			②③	14	0.80	0.78
			③③	14	0.35	0.34
	1	②水和剤(75.0%) 1.12 kg ai/ha 散布	①②②1	16	0.01	0.01
			②③	16	0.11	0.11
			③③	16	0.04	0.04
	1	③粉剤(3.0%) 1.2 kg ai/ha 散布	①②②1	14	0.07	0.06
			②③	14	0.38	0.36
			③③	14	0.12	0.12
水稻 (玄米) 1984年	1	①ゾル(16.0%) 原液 0.6 kg ai/ha	1	55	0.02	0.02
			1	55	0.02	0.02
	1	②ゾル(40.0%) 0.6 kg ai/ha 散布	1	59	0.11	0.11
			1	63	0.08	0.08
小麦 (種子) 1978年	1	水和剤 (75.0%) 1.2 kg ai/ha 散布	2	31	<0.005	<0.005
	1		2	31	0.017	0.016
	1		2	36	0.566	0.554
			2	46	0.006	0.006
小麦 (種子) 1979年	1	粉剤(3.0%) 1.2 kg ai/ha 散布	2	31	<0.005	<0.005
	1		2	34	0.017	0.016
			2	45	<0.005	<0.005
梨 [無袋] (果実) 1976年	1	水和剤 (75.0%) 3.8 kg ai/ha 散布	5	60	0.035	0.034
			5	91	0.003	0.003
	1	水和剤 (75.0%) 5.3 kg ai/ha 散布	5	60	0.352	0.347
			5	90	0.035	0.034
すいか [施設] (果実) 1977年	1	水和剤 (75.0%) ①0.4%種子粉衣 ②750倍 3 g ai/m ² 灌注	①②各1	100	<0.001	<0.001
	1		①②各1	74	<0.001	<0.001

2

1

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量	回数	PHI (日)	分析結果 (ppm)	
					メプロニル	
					最高値	平均値
ぶどう [露地・ 無袋] (果実) 1983年	1	水和剤(75.0%) 2.25 kg ai/10a 散布	1	45	0.67	0.66
	1		1	45	0.91	0.88
きゅうり (果実) 1976年	1	水和剤 (75.0%) ①0.4%種子粉衣 ②750倍 3 g ai/m ² 灌注	①②各1	71	<0.001	<0.001
	1		①②各1	28	<0.001	<0.001
トマト (果実) 1976年	1	水和剤 (75.0%) ①0.4%種子粉衣 ②750倍 3 g ai/m ² 灌注	①②各1	187	<0.001	<0.001
	1		①②各1	75	<0.001	<0.001
ほうれん そう (茎葉及び 根部) 1977年	1	水和剤 (75.0%) ①0.4%種子粉衣 ②750倍 3 g ai/m ² 灌注	①②各1	26	0.191	0.186
	1		①②各1	34	0.069	0.069
だいこん [露地] (根部) 1980年	1	水和剤 (75.0%) ①0.4%種子粉衣 ②1,000倍 1.13 kg ai/ha 散布	①①②③	21	<0.005	<0.005
	1		①①②③	21	<0.005	<0.005
	1	①水和剤 (75.0%) 0.4%種子粉衣 ②粉剤 (3.0%) 6 kg ai/ha 土壌全面散布	①①②③	21	<0.005	<0.005
	1		①①②③	21	<0.005	<0.005

2

1

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量	回数	PHI (日)	分析結果 (ppm)	
					メプロニル	
					最高値	平均値
だいこん [露地] (葉部) 1980年	1	水和剤 (75.0%) ①0.4%種子粉衣 ②1,000倍 1.13 kg ai/ha 散布	①1②3	21	0.013	0.013
	1	水和剤 (75.0%) ①0.4%種子粉衣 ②1,000倍 1.88 kg ai/ha 散布	①1②3	21	0.125	0.125
	1	①水和剤 (75.0%) 0.4%種子粉衣	①1②3	21	0.011	0.011
	1	②粉剤 (3.0%) 6 kg ai/ha 土壌全面散布	①1②3	21	0.325	0.303
ふき [露地] (茎部) 1980年	1	水和剤 (75.0%) ①1%種茎粉衣	①1②1	125	0.009	0.008
	1	②1,000倍 2.3 g ai/m ² 灌注	①1②1	192	0.008	0.008
レタス [施設] (茎葉) 1981年	1	水和剤 (75.0%) 500倍	3	28	0.47	0.46
	1	3 kg ai/ha 散布	3	28	0.35	0.34
ばれいしょ [露地] (塊茎) 1977年	1	水和剤 (75.0%)	1	137	<0.001	<0.001
	1	0.3% 種芋粉衣	1	103	0.621	0.596

2

1

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量	回数	PHI (日)	分析結果 (ppm)	
					メプロニル	
					最高値	平均値
ばれいしょ [露地] (塊茎) 1979年	1	①粉剤 (3.0%) 0.5%種芋粉衣	①1	123	<0.005	<0.005
		②水和剤 (75.0%) 50倍 20分浸漬	②1	123	<0.005	<0.005
	1	①粉剤 (3.0%) 0.3%種芋粉衣	①1	123	<0.005	<0.005
		②水和剤 (75.0%) 50倍 10分浸漬	②1	123	<0.005	<0.005
こんにゃく [露地] (塊茎) 1977年	1	粉剤 (3.0%) 12 kg ai/ha 土壌全面散布	4	30	0.015	0.014
			4	45	0.003	0.002
			4	60	0.003	0.002
	1	4	30	0.012	0.012	
			45	0.005	0.004	
			60	0.002	0.002	
てんさい [露地] (根部) 1978年	1	①粉剤 (3.0%) 0.5%種芋粉衣	①1②2	46	0.070	0.069
		②水和剤 (75.0%) 500倍 1.5 kg ai/ha 散布	①1②2	62	0.008	0.008
	1	①粉剤 (3.0%) 0.3%種芋粉衣	①1②2	43	0.004	0.004
			②水和剤 (75.0%) 500倍 1.5 kg ai/ha 散 布	①1②2	59	0.025
てんさい [露地] (根部) 1982年	1	水和剤 (75.0%) ①1,000倍 8 g ai/m ² 播種後灌注	①1②1③3	30	<0.05	<0.05
		②500倍 3 kg ai/ha 散布	①1②2③3	30	<0.05	<0.05
		③500倍 1.5 kg ai/ha 散布	①1②2③3	45	<0.05	<0.05

2

1

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量	回数	PHI (日)	分析結果 (ppm)	
					メプロニル	
					最高値	平均値
てんさい [露地] (根部) 1982年	1	水和剤 (75.0%) ①1,000倍 0.75 g ai/1 冊 ペーパーポットへ散布	①1②1③3	32	0.12	0.12
		②500倍 3 kg ai/ha 株元散布	①1②2③3	32	<0.05	<0.05
		③500倍 1.5 kg ai/ha 散布	①1②2③3	45	<0.05	<0.05
水稻 (玄米) 1990年	1	ゾル (40.0%) 6倍 5.3 kg ai/ha	1	16	0.74	0.74
	1	散布	1	14	0.29	0.58
水稻 (玄米) 1993年	1	ゾル (40.0%) 300倍 0.3 kg ai/ha 散布	3	14	0.48	0.48
			3	21	0.48	0.48
	1	散布	3	14	0.69	0.64
			3	21	0.64	0.64
大麦 (種子) 1994年	1	水和剤 (75.0%) 750倍 1.5 kg ai/ha	①1②2	28	0.83	0.82
	1	①根雪前散布 ②収穫前散布	①1②2	28	0.16	0.16
てんさい [露地] (根部) 2006年	1	水和剤 (75.0%) ①100倍 7.5 g ai/1 冊 ペーパーポット処理	①1②6	42	<0.05	<0.05
	1	②125倍 1.5 kg ai/ha 散布	①1②6	42	<0.05	<0.05
てんさい [露地] (根部) 2006年	1	水和剤 (75.0%) ①100倍 7.5 g ai /1 冊 ペーパーポット処理	①1②6	42	<0.05	<0.05
	1	②500倍 4.5 kg ai/ha 散布	①1②6	42	<0.05	<0.05

2 注)・A…処理14日後植付け、B…処理21日後植付け

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

1 <参照>

- 2 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：
3 (URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsho-20.pdf>)
4 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
5 事項：第3回食品安全委員会資料
6 (URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyousiryoku.pdf>)
7 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
8 いて：第1回食品安全委員会農薬専門調査会資料6
9 (URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryoku6.pdf>)
10 4 第1回食品安全委員会農薬専門調査会
11 (URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html>)
12 5 第6回食品安全委員会農薬専門調査会
13 (URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html>)
14 6 第22回食品安全委員会農薬専門調査会
15 (URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html>)
16 7 農薬抄録メプロニル（殺菌剤）：クミアイ化学工業株式会社、2009年、一部公表予定
17 8 食品健康影響評価について
18 (URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-meprotil-200325.pdf>)
19 9 第231回食品安全委員会
20 (URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai231/index.html>)
21 10 食品健康影響評価について
22 (URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-meprotil_200401.pdf)
23 11 第232回食品安全委員会
24 (URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai232/index.html>)
25 12 第23回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
26 (URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2-dai23/index.html>)
27 13 メプロニルの食品健康影響評価に係る試料追加提出について：クミアイ化学工業株式会
28 社、2009年、未公表
29 14 第30回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
30 (URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2-dai30/index.html>)
31 15 第53回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
32 (URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kannjikai-dai53/index.html>)
33