

1

（案）

対象外物質※評価書

アザジラクチン

2013年6月27日

食品安全委員会農薬専門調査会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことがあきらかなものとして厚生労働大臣が定める物質

2

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.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 吸収・分布・代謝・排泄.....	9
2. 毒性に関する知見.....	9
(1) 急性毒性試験.....	9
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	10
(3) 90日間亜急性毒性試験（ラット①） [1994年、GLP].....	11
(4) 90日間亜急性毒性試験（ラット②） [1997年、GLP].....	11
(5) 90日間亜急性毒性試験（ラット③） [1998年].....	13
(6) 90日間亜急性毒性試験（ラット④） [2004年].....	14
(7) 繁殖試験＜参考資料＞.....	14
(8) 発生毒性試験（ラット） [1997年、GLP].....	15
(9) 発生毒性試験（ウサギ） [1994年、GLP].....	16
(10) 遺伝毒性試験.....	17
(11) ヒトにおける知見＜参考資料＞.....	19
(12) その他.....	19
3. 国際機関における評価の概要.....	20
(1) JMPS.....	20
(2) 米国（EPA）.....	21
(3) EU（EFSA）.....	21
(4) カナダ（PMRA）.....	24
III. 食品健康影響評価.....	28

1		
2	・ 別紙 1：検査値等略称	29
3	・ 別紙 2：作物残留試験成績（海外）	30
4	・ 参照	31
5		
6		

1 **<審議の経緯>**

2005 年 11 月 29 日 対象外物質告示（参照 1）
2012 年 7 月 18 日 厚生労働大臣から食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めること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 0718 第 1 号）、関係書類の接受（参照 2～22、24～26、29）
2012 年 7 月 23 日 第 440 回食品安全委員会（要請事項説明）
2013 年 5 月 31 日 第 93 回農薬専門調査会幹事会
2013 年 6 月 27 日 第 94 回農薬専門調査会幹事会

2

3 **<食品安全委員会委員名簿>**

（2012 年 7 月 1 日から）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

4

5 **<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>**

（2012 年 4 月 1 日から）

・ 幹事会

納屋聖人（座長）	三枝順三	松本清司
西川秋佳（座長代理）	永田 清	吉田 緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	

・ 評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野 敦	永田 清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	代田真理子	森田 健
長野嘉介（座長代理）	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

1

2 <第 93 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	林 真
------	-----

3

4 <第 94 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	林 真
------	-----

5

6

要 約

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）とされている殺虫剤「アザジラクチン」（CAS No.11141-17-6、No.95507-03-2）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。

アザジラクチンは、ニーム種子から搾取されたニームオイルやその脱脂種子から抽出される物質である。ニームに関しては、ニームの葉抽出物が含有されている化粧品、ニームを原材料とした茶等が販売され一般に使用されているが、当該製品におけるアザジラクチン含有量、原体組成等の情報は得られていない。

また、動物体内における蓄積性及び食経験、アザジラクチンを農薬として使用した際の農作物等への残留量、その他の使用実績等に基づく摂取量についての情報が不足しており、参照に挙げた資料から食品に残留するアザジラクチンがヒトに与える影響を評価することは困難である。

さらに、各種毒性試験結果から、アザジラクチンの毒性が極めて低いとは判断できず、EFSA においては一日摂取許容量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）が設定されている。

以上のことから、アザジラクチンは、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれがないことが明らかであるとは考えられない。

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：アザジラクチン

英名：azadirachtin

3. 化学名

IUPAC

<アザジラクチン A>

和名：ジメチル(2*aR*,3*S*,4*S*,4*aR*,5*S*,7*aS*,8*S*,10*R*,10*aS*,10*bR*)-10-アセトキシ
-3,5-ジヒドロキシ-4-[(1*aR*,2*S*,3*aS*,6*aS*,7*S*,7*aS*)-6*a*-ヒドロキシ-7*a*-
メチル-3*a*,6*a*,7,7*a*-テトラヒドロ-2,7-メタノフロ[2,3-*b*]オキシレノ
[*e*]オキセピン-1*a*(2*H*)-イル]-4-メチル-8-{[(2*E*)-2-メチルブタ-2-
エノイル]オキシ}オクタヒドロ-1*H*-ナフト[1,8*a-c*:4,5-*b'c'*]ジフラン
-5,10*a*(8*H*)-ジカルボキシレート

英名：dimethyl(2*aR*,3*S*,4*S*,4*aR*,5*S*,7*aS*,8*S*,10*R*,10*aS*,10*bR*)-10-acetoxy
-3,5-dihydroxy-4-[(1*aR*,2*S*,3*aS*,6*aS*,7*S*,7*aS*)-6*a*-hydroxy-7*a*-
methyl-3*a*,6*a*,7,7*a*-tetrahydro-2,7-methanofuro[2,3-*b*]oxireno
[*e*]oxepin-1*a*(2*H*)-yl]-4-methyl-8-{[(2*E*)-2-methylbut-2-
enoyl]oxy}octahydro-1*H*-naphtho[1,8*a-c*:4,5-*b'c'*]difuran
-5,10*a*(8*H*)-dicarboxylate

<アザジラクチン B>

和名：ジメチル(2*aR*,3*S*,4*S*,4*aR*,5*S*,7*aS*,8*S*,10*R*,10*aS*,10*bR*)-3,8-
ジヒドロキシ-4-[(1*aR*,2*S*,3*aS*,6*aS*,7*S*,7*aS*)-6*a*-ヒドロキシ-7*a*-メチル
-3*a*,6*a*,7,7*a*-テトラヒドロ-2,7-メタノフロ[2,3-*b*]オキシレノ
[*e*]オキセピン-1*a*(2*H*)-イル]-4-メチル-10-{[(2*E*)-2-メチルブタ-2-
エノイル]オキシ}オクタヒドロ-1*H*-ナフト[1,8*a-c*:4,5-*b'c'*]ジフラン
-5,10*a*(8*H*)-ジカルボキシレート

英名：dimethyl(2*aR*,3*S*,4*S*,4*aR*,5*S*,7*aS*,8*S*,10*R*,10*aS*,10*bR*)-3,8-
dihydroxy-4-[(1*aR*,2*S*,3*aS*,6*aS*,7*S*,7*aS*)-6*a*-hydroxy-7*a*-methyl
-3*a*,6*a*,7,7*a*-tetrahydro-2,7-methanofuro[2,3-*b*]oxireno
[*e*]oxepin-1*a*(2*H*)-yl]-4-methyl-10-{[(2*E*)-2-methylbut-2-
enoyl]oxy}octahydro-1*H*-naphtho[1,8*a-c*:4,5-*b'c'*]difuran

-5,10a(8*H*)-dicarboxylate

CAS

<アザジラクチン A : No.11141-17-6>

和名 : ジメチル

[2a*R*-[2aα,3β,4β(1a*R**,2*S**,3a*S**,6a*S**,7*S**,7a*S**),4aβ,5α,7a*S**,8β(*E*),
10β,10α,10bβ]]-10-(アセチルキシ)オクタヒドロ-3,5-ジヒドロキシ-4-
メチル-8-[(2-メチル-1-オキシ-2-ブテニル)オキシ]-4-(3a,6a,7,7a)-
テトラヒドロ-6a-ヒドロキシ-7a-メチル-2,7-メタノフロ[2,3-*b*]
オキシレノ[e]オキセピン-1a(2*H*)-イル)-1*H*,7*H*-ナフト
-[1,8-*bc*:4,4a-*c'*]ジフラン-5,10a(8*H*)-ジカルボキシレート

英名 : dimethyl

[2a*R*-[2aα,3β,4β(1a*R**,2*S**,3a*S**,6a*S**,7*S**,7a*S**),4aβ,5α,7a*S**,8β(*E*),
10β,10α,10bβ]]-10-(acetyloxy)octahydro-3,5-dihydroxy-4-
methyl-8-[(2-methyl-1-oxo-2-butenyl)oxy]-4-(3a,6a,7,7a)-
tetrahydro-6a-hydroxy-7a-methyl-2,7-methanofuro[2,3-*b*]
oxireno[e]oxepin-1a(2*H*)-yl)-1*H*,7*H*-naphtho
-[1,8-*bc*:4,4a-*c'*]difuran-5,10a(8*H*)-dicarboxylate

<アザジラクチン B : No.95507-03-2>

和名 : ジメチル

[2a*R*-[2aα,3β,4β(1a*R**,2*S**,3a*S**,6a*S**,7*S**,7a*S**),4aβ,5α,7a*S**,8β(*E*),
10β,10α,10bβ]]-10-[(2-メチル-1-オキシ-2-ブテニル)オキシ]-
オクタヒドロ-3,5-ジヒドロキシ-4-メチル-8-ヒドロキシ
-4-(3a,6a,7,7a)-テトラヒドロ-6a-ヒドロキシ-7a-メチル-2,7-
メタノフロ[2,3-*b*]オキシレノ[e]オキセピン-1a(2*H*)-イル)-1*H*,7*H*-
ナフト-[1,8-*bc*:4,4a-*c'*]ジフラン-5,10a(8*H*)-ジカルボキシレート

英名 : dimethyl

[2a*R*-[2aα,3β,4β(1a*R**,2*S**,3a*S**,6a*S**,7*S**,7a*S**),4aβ,5α,7a*S**,8β(*E*),
10β,10α,10bβ]]-10-[(2-methyl-1-oxo-2-butenyl)oxy]-
octahydro-3,5-dihydroxy-4-methyl-8-hydroxy
-4-(3a,6a,7,7a)-tetrahydro-6a-hydroxy-7a-methyl-2,7-
methanofuro[2,3-*b*]oxireno[e]oxepin-1a(2*H*)-yl)-1*H*,7*H*-
naphtho-[1,8-*bc*:4,4a-*c'*]difuran-5,10a(8*H*)-dicarboxylate

4. 分子式

アザジラクチン A : $C_{35}H_{44}O_{16}$

アザジラクチン B : $C_{33}H_{42}O_{14}$

5. 分子量

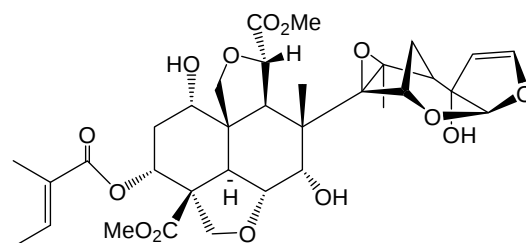
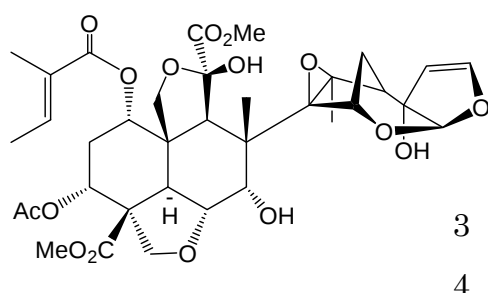
アザジラクチン A : 720.7

アザジラクチン B : 662.7

6. 構造式

アザジラクチン A

アザジラクチン B



7. 開発の経緯

アザジラクチンは、ニーム（インドセンダン、*Azadirachta indica*）種子から搾取されたニームオイルやその脱脂種子に含まれており、アルコール等の親水性有機溶媒により抽出された分画から回収される混合物である。代表的な殺虫活性を有する成分としてアザジラクチン A 及びアザジラクチン B が存在し、そのほかにアザジラクチン類縁体、サランニン・ニンビンのようなテルペノイド類等を含んでいる。昆虫の前胸腺ホルモンであるエクダイソンとの構造上の類似性から、昆虫の生理機構に働き、産卵の抑制、孵化率の低下、摂食阻害、忌避、脱皮・変態阻止作用などにより効果を示すものと考えられている。

国内では農薬として登録されていない。

アザジラクチンは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（平成 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。今回、対象外物質アザジラクチンについて、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、厚生労働大臣から食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

【事務局より】

参照資料について、抄録①は「参照 3 農薬抄録アザジラクチン：アグロ カネショウ株式会社」、抄録②は「参照 4 農薬抄録アザジラクチン：石原産業株式会社」を指します。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録、JMPS 資料、米国資料、欧州資料、カナダ資料等を基に、アザジラクチンに関する科学的知見を整理した。（参照 3～34）

検査値等略称は別紙 1 に示されている。

1. 吸収・分布・代謝・排泄

アザジラクチンは、ニーム種子から搾取されたニームオイルやその脱脂種子から抽出される物質である。ニームに関しては、ニームの葉抽出物が含有されている化粧品、ニームを原材料とした茶等が販売されているが、当該製品におけるアザジラクチン含有量及び原体組成、使用実態等についての詳細は不明である。（参照 3）

（抄録①42 頁ほか）

アザジラクチン原体は、現在のところインドセンダン種子からの抽出によってのみ得られる混合物であり、化学的に合成し放射性同位体による標識を行うことができないため、薬物動態試験を実施することができず、原体の動物体内における吸収・分布・代謝・排泄の情報は得られていない。（参照 3、29）

（EFSA:29 頁）

2. 毒性に関する知見

(1) 急性毒性試験

アザジラクチン原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。（参照 3、4～7）

（抄録①45～52 頁）（抄録②44～47 頁）

表 1 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	濃度 ¹	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	A:8.6% B:2.9%	SD ラット 雌雄各 5 匹 [1990 年、 GLP]	>5,000	>5,000	静穏、円背位、流涎（雄 1 匹）、投与 1 日後には消失 死亡例なし
	A:10% B:3.4%	SD ラット 雌 5 匹 [1992 年、		>5,000	症状及び死亡例なし

¹ アザジラクチン A 及びアザジラクチン B の含有量を示す（以下同じ）。

		GLP]			
	A:10% B:3.4%	SD ラット 雌 5 匹 [1992 年、 GLP]		>5,000	症状及び死亡例なし
	A:14.7% B:3.67%	SD ラット 雌 3 匹 [2008 年、 GLP]		>2,000	流涎、呼吸緩徐、自発運動の低下、体温低下、振戦、横臥、外尿道口及び口周囲の被毛汚れ 死亡例：両群各 1 匹
	A:32.1% B:6.37%	SD ラット 雌雄各 5 匹 [抄録②1997 年、GLP]	>5,000	>5,000	立毛、四肢の蒼白、体重増加抑制 死亡例なし
経皮	A:14.7% B:3.67%	SD ラット 雌雄各 5 匹 [2008 年、 GLP]	>2,000	>2,000	紅斑 死亡例なし
	A:32.1% B:6.37%	SD ラット 雌雄各 5 匹 [抄録②1997 年、GLP]	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	A:8.6% B:2.9%	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹 [1990 年、 GLP]	>2,000	>2,000	浮腫、紅斑、痂皮形成 死亡例なし
吸入	A:14.7% B:3.67%	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸異常音、眼周囲部被毛の汚れ、鼻周囲部被毛の汚れ 死亡例なし
	A:32.1% B:6.37%	SD ラット 雌雄各 5 匹	>6.39	>6.39	
	A:32.1% B:6.37%	SD ラット 雌雄各 5 匹	>0.72	>0.72	部分閉眼及び円背 死亡例なし

(2) 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・皮膚に対する刺激性試験（A:8.6%、B:2.9%）が実施された結果、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。[1990 年、GLP]（参照 3）

（抄録①53～56 頁）

NZW ウサギを用いた眼・皮膚に対する刺激性試験（A:32.1%、B:6.37%）が実施された結果、眼粘膜に対し軽度の刺激性が認められ、皮膚に対して、一過性の僅かな紅斑が認められた。[1996 年、GLP]（参照 4、8、9）

（抄録②48～49 頁）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 変法）（A:19.2%、B:6.5%）が実施された結果、皮膚感作性は認められなかった。[1990 年、GLP]（参照 3）

(抄録①57、58 頁)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）（A:14.7%、B:3.67%及び A:32.1%、B:6.37%）が実施された結果、皮膚感作性が認められた。
[1997 年、2008 年、GLP]（参照 3、4、10）

(抄録①59、60 頁) (抄録②50～53 頁)

(3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット①） [1994 年、GLP]

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体（A:7.74%、B:2.6%）：0、500、2,500 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 2 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 2 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29.6	145	585
	雌	34.5	178	680

各投与群で認められた主な毒性所見は表 3 に示されている。

病理組織学的検査において検体投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、2,500 ppm 以上投与群の雌で GGT 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 2,500 ppm (145 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (34.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 3）

(抄録①63～69 頁)

表 3 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	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ GGT 増加	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ ALT 減少 ・ BUN 及び Cre 増加
2,500 ppm 以上	2,500 ppm 以下、 毒性所見なし	・ GGT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
500 ppm		毒性所見なし

【事務局より】

今回（第 94 回幹事会）は、（4）90 日間亜急性毒性試験（ラット②）の所見の取扱いからの審議となります。

(4) 90 日間亜急性毒性試験（ラット②） [1997 年、GLP]

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体（A:25.2%、B:4.54%）：0、100、400、1,600 及び 6,400 ppm：平均検体摂取量は表 4 参照）投与による

90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット②）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	1,600 ppm	6,400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.7	31.6	123	487
	雌	9.4	35.7	135	525

各投与群で認められた主な毒性所見は表 5 に示されている。

本試験において、1,600 ppm 以上投与群の雄で TP 及び Glob 増加が、同投与群の雌で門脈周囲性脂肪沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm（雄：31.6 mg/kg 体重/日、雌：35.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、11）（抄録②54～61 頁）

長野専門委員修正案 表 5 90 日間亜急性毒性試験（ラット②）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,400 ppm	- 肝絶対[§]及び比重量²増加 - び慢性肝細胞肥大 <u>・TT 延長</u>	・TP 増加 ・PLT 増加 - 肝絶対[§]及び比重量増加 - び慢性肝細胞肥大 - 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[§]
1,600 ppm 以上	・TP 及び Glob 増加	・Glob 増加 ・肝門脈周囲性脂肪沈着
400 ppm <u>以上以下</u>	<u>毒性所見なし</u> <u>・APTT 延長</u>	<u>400 ppm 以下、毒性所見なし</u>
<u>100 ppm</u>	<u>毒性所見なし</u>	

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

松本専門委員修正案 表 5 90 日間亜急性毒性試験（ラット②）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,400 ppm	- 肝絶対[§]及び比重量³増加 - び慢性肝細胞肥大 <u>・TT 及び APTT 延長</u>	・TP 増加 ・PLT 増加 <u>・MCV 減少</u> - 肝絶対[§]及び比重量増加 - び慢性肝細胞肥大 - 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[§]
1,600 ppm 以上	・TP 及び Glob 増加	・Glob 増加 ・肝門脈周囲性脂肪沈着
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

【事務局より】

以下①～④についてご検討ください。

①400 ppm 以上投与群雄で認められた「APTT 延長」、6,400 ppm 投与群雄で認められた「TT 延長」について、雌雄間で一貫性がなく、毒性学的意味が不明であるとされており影響としていません。

②有意差の認められた PCV、RBC、MCHC 及び MC~~V~~^Hの変化、Gluc 増加について、背景データの範囲内であることから、影響としていません。

③有意差の認められた Bil 減少について、背景データの範囲内と考えられる値であり、減少であるため、影響としていません。

④6,400 ppm 投与群雄で認められた Cre 増加について、背景データの範囲内と考えられる値であり、関連する所見が認められていないことから、影響としていません。

【長野専門委員より】

①投与による影響とした方が良いと思います。（理由：「個体別値はほとんどが対照群値の範囲を逸脱しているか上限値である」という記載があり（抄録②57 頁）、また、用量に対応した変化であるため。）

②事務局案（影響としない）に同意します。（理由：RBC は用量との対応が明らかでない。その他の項目は背景データの範囲内である。）

③事務局案（影響としない）に同意します。

④事務局案（影響としない）に同意します。（理由：用量との対応が明らかでない。）

【松本専門委員より】

①～④について、前出の表 3 と同様に判断しますと、加筆の様になります。この剤の高用量では、ごく弱い赤血球の小球化があるようです。

【事務局より】

前回（第 93 回）幹事会において、長野専門委員、松本専門委員どちらの修正案とするか、両委員出席のもとであらためて審議することとされました。

（5）90 日間亜急性毒性試験（ラット③）＜参考資料⁴＞ [1998 年] **長野専門委員の**

コメントを踏まえ事務局修正

ラット（系統及び匹数不明、雄）を用いた強制経口〔原体（アザジラクチン 12%（A 及び B の含有率は不明））：0、80、160 及び 320 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。

320 mg/kg 体重/日投与群の 10%が死亡した。

160 mg/kg 体重/日以上投与群で、肝臓、肺及び腎臓における P450、脳におけるシトクロム b5、肝臓及び脳における P450 還元酵素が顕著に減少した。

160 mg/kg 体重/日投与群で行動異常、流涙並びに摂餌量及び体重減少が認められた。認められた毒性影響は最終投与後 28 日までに消失した。（参照 31、32）

（参照 32：132～133 頁）

【長野専門委員より】

「参考資料」とした方が良いと思います。（理由：試験の詳細が不明であるため）

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

⁴ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。**事務局追記**

1 (6) 90 日間亜急性毒性試験（ラット④）<参考資料⁵> [2004 年] 長野専門委員の

2 コメントを踏まえ事務局修正

3 SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた強制経口〔原体（アザジラクチン 12%
4 （A 及び B の含有率は不明））：0、80、160 及び 320 mg/kg 体重/日〕投与に
5 よる 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

6 320 mg/kg 体重/日投与群雌で 10%の死亡、体重及び摂餌量減少、鈍感、興奮、
7 流涙並びに下痢が認められた。160 mg/kg 体重投与群においても死亡以外の臨床
8 症状が認められたが、程度はより軽度であった。

9 160 mg/kg 体重/日以上投与群雄の肝臓、腎臓及び肺、同投与群雌の血清、肝
10 臓及び肺、320 mg/kg 体重/日投与群雄の血清、同投与群雌の腎臓で ACP 増加が
11 認められた。80 mg/kg 体重/日以上投与群雄の血清、160 mg/kg 体重/日以上投与
12 群雄の肺、同投与群雌の血清、肝臓及び肺、320 mg/kg 体重投与群雄の肝臓及び
13 腎臓、同投与群雌の腎臓で ALP 増加が認められた。これらの変化は最終投与後
14 28 日で正常となった。（参照 31、33）

15 【長野専門委員より】

16 「参考資料」とした方が良いと思います。（理由：病理検査が実施されていないため）

17 (7) 繁殖試験<参考資料⁶>

18 【納屋専門委員より】

19 繁殖試験としていくつかの試験がまとめられていますが、投与期間からみると必ずしも繁殖
20 試験とはいえないものが含まれています。

- 21 ① マウス（雄）及びラット（雄）にニーム葉抽出物を反復経口投与したところ、
22 発生に影響は与えなかったが、可逆的な不妊を引き起こした。精子形成に影響は
23 認められず、精子の運動性減少によるものと考えられた。[1984 年]（参照 31、
24 32）

25 （参照 32：132 頁）

- 26 ② ラット（雌）の妊娠 8～10 日にニーム種子抽出物を経口投与した結果、妊娠
27 15 日までに胚吸収が認められ、投与終了後に受胎能力が回復した。[1996 年]（参
28 照 31、32）

29 （参照 32：132 頁）

- 30 ③ Wistar ラット（雌）にニームオイル 100 μ L を子宮内投与した結果、着床前（交
31 尾後 3～5 日）における子宮上皮への白血球浸潤による不妊が認められた。催奇
形性は認められず、受胎能力は最終投与 5 か月後に回復した。[1990 年]（参照

⁵ 病理組織学的検査が実施されていないことから、参考資料とした。事務局追記

⁶ アザジラクチン含有量等の詳細が不明なため、参考資料とした。

31、32)

(参照 32 : 132 頁)

【事務局より】

動物種は参照資料に記載がなかったため、pubmed における abstract から参照しました。

④ ラット（雄）にニームオイル（250 及び 500 mg/kg）を 8 日間筋肉内注射した結果、精子数、精巣上体重量及びグリコーゲンの顕著な減少、ACP 減少、ALP 増加並びに LDH への影響が認められた。精巣の著しい構造変化及び精子形成阻害が認められ、ニームオイルは精巣及び精巣上体組織に対するアンドロゲン作用を阻害すると考えられた。[1993 年]（参照 31、32）

(参照 32 : 132 頁)

⑤ ラット（一群雌 5 匹）の妊娠 1～10 日に、ニームオイル（0 及び 1 mL）を膣内投与した結果、と殺時（妊娠 16 日）において、投与群及び対照群各 1 例で子宮角に胎児が認められなかった。投与群の 3 例で、対照群と比較して小さい胎児が子宮角に認められ、吸収の可能性が示唆された。[1986 年]（参照 31、34）

⑥ ラット（一群雌 10 匹）の妊娠 1～10 日に、ニームオイル（0 及び 2 mL/kg）を強制経口投与した結果、投与群 1 例が妊娠 14 日に死亡した。と殺時（妊娠 16 日）において、対照群 1 例及び投与群 4 例で子宮角に胎児が認められなかった。投与群の 5 例で、対照群と比較して小さい胎児が認められ、吸収の可能性が示唆された。[1986 年]（参照 31、34）

⑦ ラット（対照群雌 10 匹、投与群雌 17 匹）の妊娠 1～10 日に、ニームオイル（0 及び 2 mL/kg）を強制経口投与した結果、投与群 6 匹が試験期間中に死亡した。対照群では投与 22～24 日に全例が出産したが、投与群で出産したのは 2/11 例であり、2 例のうち 1 例は投与 27 日に 1 匹を出産し、胎児は 4 日後に死亡した。[1986 年]（参照 31、34）

（8）発生毒性試験（ラット） [1997 年、GLP]

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に経口（原体（A:32.1%、B:6.37%）：0、50、225 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液）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 6 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児（4/308 例、1 腹）で斑状胎児症候群（斑状皮膚、低体重、眼瞼開存、浮腫、口蓋裂、欠指・合指等）が、225 mg/kg 体重/日投与群の胎児（3/306 例、1 腹）でスクワット胎児症候群（前肢屈曲、脊柱後弯）が認められたが、いずれも背景データ（0～1.9%及び 0～2.9%）の範囲内で

あり、1 腹のみの発生であること、スクワット胎児症候群には用量相関性が認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、225 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で流産が、胎児で心室中隔欠損が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、12）

（抄録②62～65 頁）

表 6 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 飲水量増加	・ 骨格変異（14 肋骨）増加
225 mg/kg 体重/日以上	・ 流産	・ 心室中隔欠損 [§]
50 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

（9）発生毒性試験（ウサギ） [1994 年、GLP]

NZW ウサギ（一群雌 16～17 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体（A:7.74%、B:2.6%）：0、20、100 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）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 7 に示されている。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に認められた摂餌量低下は、試飼料のかさと粘度の増大が影響していると考えられた。納屋専門委員修文

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で流産、体重増加抑制等が、500 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。

母動物に著しい体重増加抑制及び摂餌量減少が認められる用量（500 mg/kg 体重/日）で、吸収胚数増加、生存胎児数減少、骨格変異増加等が認められた。（参照 3）

（抄録①76～79 頁）

1 表 7 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
500 mg/kg 体重/日		・吸収胚数増加 ・生存胎児数減少 ・低体重 ・無脳症 ・ドーム型頭 ・外表奇形（無腕症、胃壁破裂、臍ヘルニア、指欠損症、無眼瞼症、彎曲肢）増加 ・骨格変異（不完全な頭骨の骨化及び胸部の肢帯、前肢の骨及び骨盤の肢帯、後肢の骨の欠損又は不完全骨化）増加
100 mg/kg 体重/日以上	・流産[§] ・体重増加抑制 ・摂餌量減少	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

2 §: 100 mg/kg 体重/日投与群では 1 例、500 mg/kg 体重/日投与群では 9 例。統計学的有意差はないが
3 検体投与の影響と判断した。

4
5 (10) 遺伝毒性試験

6 アザジラクチン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハム
7 スター卵巢由来細胞（CHO）及び肺由来細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試
8 験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）及びヒト末梢血リンパ球を
9 用いた染色体異常試験、ラットを用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小
10 核試験が実施された。

11 試験結果は表 8 に示されている。

12 CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下及び非存
13 在下で陽性であったが、この染色体異常は強い細胞毒性がみられる濃度（細胞増
14 殖抑制率が 50%以上の濃度）でのみ増加しており、ヒト末梢血及びマウスを用い
15 た染色体異常試験並びにラット及びマウスを用いた小核試験で陰性であったこ
16 とから、アザジラクチンには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考え
17 られた。（参照 3、4、13～19）本間専門委員修文

18 （抄録①80～89 頁）（抄録②66～73 頁）

19 【本間専門委員コメント】

「この染色体異常は強い細胞毒性がみられる濃度のみで増加している」とありますが、細胞毒性はきわめて 50%に近く、また染色体異常誘発率も高いことから、細胞毒性による 2 次的影響とは言えないため、この部分を削除するべきと考えます。

【事務局より】

前回（第 93 回）幹事会において、上記部分の削除については、本間専門委員、林専門参考人ご出席のもと、あらためて確認することとされました。

1

2

表8 遺伝毒性試験概要(原体) 本間専門委員修正

試験		対象	濃度 ----- 処理濃度・投与量	結果	参照
in vitro	復帰突然変異試験 [1990年、GLP]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株)	A:8.6%、B:2.9% ----- 5~5,000 µg/7° レート(+/-S9)	陰性	参照3 抄録①
	復帰突然変異試験 [2008年、GLP]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	A:14.7%、B:3.67% ----- 9.8~5,000 µg/7° レート(+/-S9)	陰性	参照3 抄録①
	復帰突然変異試験 [1997年、GLP]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株)	A:32.1%、B:6.37% ----- 50~5,000 µg/7° レート(+/-S9)	陰性	参照4 抄録②
	遺伝子突然変異試験 [1997年、GLP]	チャイニーズハムスター CHO細胞	A:32.1%、B:6.37% ----- 25~1,250 µg/mL (+/-S9)	陰性	参照4 抄録②
	遺伝子突然変異試験 [2011年、GLP]	チャイニーズハムスター V79細胞 (<i>Hprt</i> 遺伝子)	A:12.7%、B:3.46% ----- ①9.77~156.3 µg/mL (-S9) ②78.13~1,250 µg/mL (+S9)	陰性	参照16
	染色体異常試験 [2008年、GLP]	チャイニーズハムスター CHL/IU細胞	A:14.7%、B:3.67% ----- ①37.5~300 µg/mL (-S9) 75~600 µg/mL (+S9) (6時間処理) ②15~120 µg/mL (-S9) (24時間処理)	陽性	参照3 抄録①
	染色体異常試験 [2005年、GLP]	ヒト末梢血リンパ球	A+B:15% ----- ①62.5~500 µg/mL (+/-S9) (4時間処理) ②125~1,000 µg/mL (+S9) (4時間処理) ③④15.6~125 µg/mL (-S9) (24時間処理)	陰性	参照17
in vivo	染色体異常試験	ICRマウス(骨髄細胞) (一群雌雄各5匹)	A:11.1%、B:3.8%	陰性	参照3 抄録

	[1993 年、GLP]		1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)		①
	染色体 異常試験 [1993 年、 GLP]	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 3 匹)	不明 ----- ①500、1,125、1,750、2,375、3,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) ②4,000、5,000 mg/kg 体重 (単回 強制経口投与)	陰性	参照 18
	小核試験 [2008 年、 GLP]	SD ラット (骨髄細胞) (一群雄 5～7 匹)	A:14.7%、B:3.67% ----- 500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性	参照 3 抄録 ①
	小核試験 [1997 年、 GLP]	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	A:25.2%、B:4.54% ----- 1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性	参照 4 抄録 ②
	小核試験 [2011 年、 GLP]	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	A:12.7%、B:3.46% ----- 250、500、1,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性	参照 19

1 注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

2 (1 1) ヒトにおける知見<参考資料⁷⁾>

3 Sinniah 及び Baskaran により、インド及びマレーシアの伝統療法におけるニ
4 ームオイル (種子由来) 投与による有害事象が 13 件 (うち 2 件は致命的) 報告
5 されている。

6 ニームオイル 5～10 mL を軽度の病状を示す子供に経口投与した結果、嘔吐、
7 傾眠、アシドーシスを伴う頻呼吸、多核白血球増加及び脳症が認められ、いくつ
8 かのケースでは昏睡を伴う発作が認められた。剖検の結果、肝臓及び近位尿細管
9 における脂肪浸潤、脳浮腫並びにライ症候群様の変化が認められた。(参照 31、
10 32)

11 (参照 32 : 133～134 頁)

12 (1 2) その他

13 ① 作物残留試験

14 海外において、イチゴを用いてアザジラクトイド類を分析対象とした作物残留
15 試験並びにトマトを用いてアザジラクチン A 及び B を分析対象とした作物残留
16 試験が実施された。

17 結果は別紙 2 に示されている。(参照 20～22)

18 ⁷⁾ アザジラクチン含有量等の詳細が不明なため、参考資料とした。

3. 国際機関における評価の概要

(1) JMPS

アザジラクチン原体（アザジラクチン A 含有量：250～500 g/kg）を用いた各種毒性試験が行われた。結果は表 9～11 に示されている。また、ウサギを用いた皮膚及び眼刺激性試験の結果、皮膚刺激性は認められず、弱い眼刺激性が認められた。モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果、弱い感作性が認められた。亜急性毒性は低く、発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。（参照 23）

（JMPS:20,21 頁）

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)
経口	ラット、雌雄	>5,000
	マウス、雌雄	>3,370
経皮	ラット、雌雄	>2,000
吸入		LC ₅₀ (mg/m ³)
	ラット、雌雄	>720

表 10 各種毒性試験結果概要

試験名	動物種	無毒性量等
90 日間亜急性毒性試験	ラット、雌雄	10 mg/kg 体重/日
105 週間発がん性試験	ラット、雌雄	(発がん性は認められない)
2 世代繁殖試験 (105 週間)	ラット、雌雄	750 mg/kg 体重/日 (最高用量)
催奇形性試験 (105 週間)	ラット、雌	500 mg/kg 体重/日 (催奇形性は認められない)
発生毒性試験 (20 日間)	ラット、雌	50 mg/kg 体重/日 (催奇形性は認められない)

表 11 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i>	50～5,000 µg/プレート	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO) (<i>Hgp^{rt}</i> 遺伝子)	25～1,250 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性

（２）米国（EPA）

米国では 1985 年に農薬として登録されている。

急性毒性試験の結果は表 12 に示されている。ウサギを用いた急性経皮毒性試験の結果、軽度な刺激性が認められた。（参照 24、25）（EPA⑭：2 頁、EPA⑮：7 頁）

ウサギを用いた眼刺激性試験の結果、刺激性が認められ、皮膚刺激性試験の結果は陰性であった。モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果、皮膚感作性陽性と判断された。細菌を用いた復帰突然変異試験の結果、陰性であった。（参照 24、25）（EPA⑭：2、3 頁、EPA⑮：7 頁）

毒性試験の結果、毒性が低いことから、一日摂取許容量（ADI）及び最大摂取許容量の設定、また人の健康を保護するために何らかの耐容量を設定することは不要とされており、ニーム種子から抽出されたアザジラクチンを農薬として 20 g/エーカー（0.49 g/a）又はそれ以下で使用するに当たっては、残留基準値の設定が免除されている。（参照 3、24）（抄録①122～125 頁、EPA⑭）

一方、当初のリスク評価においては評価されていないデータがあり、最終的なリスク評価結果は出されていない。急性毒性に関するデータは適切なものと考えられるが、発生毒性に関するデータ等については評価中であり、リスク評価が完了するまで、追加の試験成績の要・不要について判断することはできないとされている。（参照 25、26）（EPA⑮：5、16 頁、EPA⑯：2 頁）

表 12 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
経口	ラット	>3,540	24
	ラット、雌	>5,000	25
経皮	ラット、雌雄	>2,000	25
吸入		LC ₅₀ (mg/L)	
	ラット	2.41	24
	ラット、雌雄	0.72	25

（３）EU（EFSA）

アザジラクチンは、アザジラクチン A 以外にも生物活性を有する成分を含有しており、アザジラクチン A のデータは混合物としてのアザジラクチンを評価するには不十分であるとされている。EFSA では 3 種の異なる原体について評価が行われており、それぞれアザジラクチン A の含有量が異なっている（原体①：250～500 g/kg、原体②：111～180 g/kg、原体③：120～180 g/kg）。（参照 28、29）

（EFSA⑲：6～8 頁、21～31 頁）

① 急性毒性試験

アザジラクチン原体①、②及び③のラットを用いた急性毒性試験が実施された。
結果は表 13 に示されている。（参照 29）

（EFSA²⁹：29 頁）

表 13 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	原体	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
経口	原体①	>5,000
	原体②	>5,000
	原体③	>5,000
経皮	原体①	>2,000
	原体②	>2,000
	原体③	>2,000
吸入		LC ₅₀ (mg/L)
	原体①	>0.72
	原体②	>2.45

② 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

原体①、②及び③について、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。
原体①、②及び③について、皮膚感作性が認められた。（参照 29）

（EFSA²⁹：29 頁）

③ 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の結果、肝臓及び甲状腺において、臓器重量変化及び血液生化学的变化が認められ、無毒性量は原体①、②及び③について、それぞれ 32 mg/kg 体重/日、33 mg/kg 体重/日及び 35 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 29）

（EFSA²⁹：29 頁）

④ 多世代繁殖試験（ラット）

原体①を用いた繁殖試験の結果、親動物及び児動物に検体投与の影響は認められず、無毒性量は 50 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 29）

（EFSA²⁹：30 頁）

⑤ 発生毒性試験（ラット及びウサギ）

原体①を用いた発生毒性試験（ラット）の結果、母動物に体重増加抑制及び 90 日間亜急性毒性試験 [3. (3) ③] と同様の毒性所見が認められた用量で、過剰肋骨の発生頻度増加が認められた。無毒性量は、母動物及び胎児とも 225 mg/kg

1 体重/日と考えられた。

2 原体②を用いた発生毒性試験（ラット）の結果、母動物で体重増加抑制が認め
3 られ、胎児に対する影響は認められなかった。無毒性量は、母動物で 300 mg/kg
4 体重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。

5 原体③を用いた発生毒性試験（ウサギ）の結果、生存同腹児数（number of
6 viable litters）及び腹当たりの生存胎児数の減少が認められ、母動物に体重減少
7 が認められた用量で吸収胚数の増加（number of *in utero* deaths）が認められた。
8 無毒性量は、母動物で 20 mg/kg 体重/日、児動物で 100 mg/kg 体重/日と考えら
9 れた。（参照 29）

10 (EFSA²⁹ : 30 頁)

11 ⑥ 遺伝毒性試験

13 原体①、②及び③のヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験の結果、陽
14 性であった。原体①及び②については、*in vivo* 染色体異常試験で陰性であり、
15 生体において問題のある遺伝毒性はないものと考えられた。原体③については、
16 遺伝毒性に関する結論を得ることはできなかった。（参照 29）

17 (EFSA²⁹ : 30 頁)

18 ⑦ 一日摂取許容量及び急性参照用量

19 アザジラクチン原体①及び②について、ADI (0.1 mg/kg 体重/日) 及び ARfD
20 (0.75 mg/kg 体重) が設定されている（表 14 参照）。原体③については設定で
21 きないとされている。（参照 29）（EFSA²⁹:31）

23 なお、これらの用量は、アザジラクチン A に対する用量ではなく、リード化合
24 物の考え方に基づいた混合物としてのアザジラクチンに対する用量であるとさ
25 れている。（参照 28）（EFSA²⁸:3）

26 表 14 EFSA における評価結果

	数値	設定根拠	安全係数
ADI	0.1 mg/kg 体重/日	90 日間亜急性毒性試験 (原体①及び②)	300 (長期試験、発がん性試験、ウ サギを用いた発生毒性試験の 不足による追加係数 3)
ARfD	0.75 mg/kg 体重	発生毒性試験 (原体①)	300 (ウサギを用いた発生毒性試 験の不足による追加係数 3)

29 ADI : 一日摂取許容量 ARfD : 急性参照用量

⑧ その他

ニーム抽出物は毒性又は強い毒性を有する物質に分類されていないため、体液及び組織における残留物の分析手法は不要とされている。（EFSA²⁹:7 頁）

また、ニーム抽出物を用いた試験では植物中の残留物が明確でないため、適切なリスク評価を実施することはできないとされている。（参照 29）（EFSA²⁹:19 頁）

（４）カナダ（PMRA）

アザジラクチン含有率（A 及び B の合計）が異なる 2 種類の原体（原体④：4.5%、原体⑤：15%）について評価が行われている。（参照 30）

（PMRA:5～8、15、16 20～23 頁）

① 急性毒性試験

アザジラクチン原体④及び⑤のラット及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。（参照 30）

（PMRA : 20、22 頁）

表 15 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	原体	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
経口	④	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000
	⑤	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000
経皮	④	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000
	⑤	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000
吸入			LC ₅₀ (mg/L)
	④	SD ラット 雌雄不明 5 匹	0.54～5.33
	⑤	SD ラット	>2.41

② 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

原体④について、眼に対する弱い刺激性及び皮膚に対する軽微な刺激性が認められた。皮膚感作性は認められなかった。原体⑤について、眼に対する僅かな刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性は認められなかった。（参照 30）

（PMRA : 5、7、15、20、22 頁）

③ 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた原体④（0 及び 1,000 mg/kg 体重/日）

の混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験及び SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた原体⑤（0、500、2,500 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）の混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施され、2 試験を総合して評価が行われている。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（原体⑤）の平均検体摂取量

投与群（ppm）	500	2,500	10,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	32.1	161	632

632 mg/kg 体重/日以上投与群において、MCV 及び MCH 減少が、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、白血球、リンパ球、単球及び網状赤血球への影響、胆管増殖等が認められた。主な影響は肝臓（重量増加及び血液生化学的变化）に認められ、また腎臓及び心臓重量変化並びに副腎及び卵巣重量減少が認められたが、関連する病理組織学的変化は認められなかった。無毒性量は雄で 161 mg/kg 体重/日、雌で 32 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 30）

（PMRA：5、6、16、21、23 頁）

④ 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群 25 匹）を用いて妊娠 6～15 日に原体④を強制経口（0、10、100 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。

検体投与による影響は認められなかった。催奇形性は認められなかった。（参照 30）

（PMRA：6、16、21 頁）

⑤ 遺伝毒性試験

原体④及び⑤の細菌を用いた復帰突然変異試験、原体④を用いたマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 17 に示されているとおり全て陰性であり、原体④及び⑤に遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 30）

（PMRA：6、16、21、23 頁）

表 17 遺伝毒性試験結果概要（原体）

原体	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
④	in vitro	復帰突然変異試験	Salmonella typhimurium	100～5,000 μg/7°レ-ト(+/-S9)	陰性
⑤		復帰突然変異試験	S. typhimurium	5～5,000 μg/7°レ-ト(+/-S9)	陰性
④		遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	12.5～150 μg/mL (+/-S9)	陰性
④	in vivo	小核試験	マウス	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重	陰性

⑥ 30 日間免疫毒性試験（原体④）

B₆C₃F₁ マウス（一群 40 匹）を用いた原体④の強制経口（0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 30 日間免疫毒性試験が実施された。

250 mg/kg 体重/日投与群において体重増加抑制、摂餌量減少、胸腺重量及び NK 細胞活性への影響等が認められたことから、無毒性量は 250 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。原体④は免疫応答に影響を与える可能性が示唆された。（参照 30）

（PMRA：6、16、21 頁）

⑦ 30 日間免疫毒性試験（原体⑤）

B₆C₃F₁ マウス（一群 40 匹）を用いた原体⑤の混餌（0、500、1,250 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 30 日間免疫毒性試験が実施された。

表 18 30 日間免疫毒性試験（原体⑤）の平均検体摂取量

投与群（ppm）	500	1,250	5,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	112	295	1,110

5,000 ppm 投与群においても 30 日間免疫毒性試験（原体④）[3. (4)⑥]で認められた影響は認められなかったが、500 ppm 以上投与群において細胞障害性 T 細胞の機能抑制が認められた。本試験では脾臓細胞の生存率に関する情報は得られていないが、認められた細胞障害性 T 細胞の機能抑制は、投与の影響ではなく脾臓細胞の生存率減少によることも考えられる。無毒性量は 500 ppm 未満（112 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 30）

（PMRA：6、16、23 頁）

⑧ まとめ

本剤の毒性評価に当たってのエンドポイント選定において最も適切な試験は、原体⑤を用いた免疫毒性試験であると考えられ、当該試験では細胞障害性 T 細胞の機能抑制が認められており、最小毒性量は 112 mg/kg 体重/日であった。

免疫抑制が示唆されたこと及び免疫毒性が腫瘍形成に与える影響を除外するための長期毒性試験のデータがないこと、本剤は昆虫に対して内分泌系に対する作用を有しているが、90 日間亜急性毒性試験（ラット）において副腎及び卵巣重量増加が認められており、繁殖毒性試験が実施されていないことから、内分泌系に影響を及ぼす可能性が否定できないこと、ニームオイルの繁殖能への影響（精子運動性、着床障害）に関する文献が報告されていることから、適用拡大又は長期に暴露するような使用に当たっては、追加の毒性試験成績が必要とされている。なお ADI は設定されていないが、上記の免疫毒性試験で求められた最小毒性量を用いる際には、追加の安全係数として 10 が推奨されている。（参照 30）

（PMRA : 7、8 頁）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、対象外物質「アザジラクチン」の食品健康影響評価を実施した。

アザジラクチンは、ニーム種子から搾取されたニームオイルやその脱脂種子から抽出される物質である。ニームに関しては、ニームの葉抽出物が含有されている化粧品、ニームを原材料とした茶等が販売されているが、当該製品におけるアザジラクチン含有量、原体組成等についての詳細は不明である。

また、動物体内における蓄積性及び食経験、アザジラクチンを農薬として使用した際の農作物等への残留量、その他の使用実績等に基づく摂取量についての情報が不足しており、参照に挙げた資料から食品に残留するアザジラクチンがヒトに与える影響を評価することは困難である。

さらに、各種毒性試験結果から、アザジラクチンの毒性が極めて低いとは判断できず、EFSA においては一日摂取許容量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）が設定されている。

以上のことから、アザジラクチンは、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれがないことが明らかであるとは考えられない。

【永田専門委員より】

（下線部について）文章が不明瞭。

1 <別紙 1：検査値等略称> 事務局修正

略称	名称
ACP	酸性フォスファターゼ
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)]
ALP	アルカリフォスファターゼ
<u>APTT</u>	<u>活性化部分トロンボプラスチン時間</u>
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
GGT	γ -グルタミルトランスフェラーゼ [= γ -グルタミルトランスぺプチターゼ (γ -GTP)]
Glob	グロブリン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
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
PLT	血小板数
TP	総タンパク質
<u>TT</u>	<u>トロンボテスト</u>

2
3
4
5
6

1 <別紙 2：作物残留試験成績（海外）>

作物名	使用量 (g ai/ha)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
			アザジラクチン A	アザジラクチン B	ジアセチル サラニン	ジアセチル ニンビン	サラニン	合計
イチゴ	0.125	0	0.50± 0.08	0.09± 0.03	0.25±0.08	0.08±0.02	0.48± 0.09	1.40
		1	0.18± 0.04	0.04± 0.02	0.09±0.02	0.04±0.01	0.07± 0.03	0.42
		3	0.03± 0.02	0.01± 0.01	0.02±0.00	<0.01	<0.01	0.06
		5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		8	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
イチゴ	0.125	0	0.28± 0.05	0.07± 0.02	0.09±0.05	0.06±0.01	0.13± 0.03	0.63
		1	0.20± 0.02	0.07± 0.02	0.09±0.02	0.03±0.01	<0.01	0.39
		3	0.22± 0.04	<0.01	0.02±0.01	<0.01	<0.01	0.30
		5	0.06± 0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.06
		8	0.02± 0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02
トマト	150 mL/100 L	3	<0.5					
		11	<0.5					
トマト	49.1～ 50.1	0	<0.02	<0.02				
		1	<0.02	<0.02				
		3	<0.02	<0.02				

2

3

4

<参照>

- 1 食品衛生法第 11 条第 3 項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質を定める件（平成 17 年厚生労働省告示第 498 号）
- 2 食品健康影響評価について（平成 24 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718 第 1 号）
- 3 農薬抄録 アザジラクチン（殺虫剤）（平成 23 年 7 月 26 日作成）：アグロ カネショウ株式会社、一部公表予定
- 4 農薬抄録 アザジラクチン「殺虫剤」（平成 21 年 2 月 26 日改訂）：石原産業株式会社、一部公表予定
- 5 NEEMAZAL 原体：ラットにおける急性経口毒性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1997 年、非公表
- 6 NEEMAZAL 原体：ラットにおける急性経皮毒性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1997 年、非公表
- 7 NEEMAZAL 原体：ラットにおける急性吸入毒性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1997 年、非公表
- 8 NEEMAZAL 原体：ウサギ皮膚刺激性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1996 年、非公表
- 9 NEEMAZAL 原体：ウサギ眼刺激性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1996 年、非公表
- 10 NEEMAZAL 原体：モルモット皮膚感作性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1997 年、非公表
- 11 NEEMAZAL 原体：ラットにおける 13 週間混餌投与毒性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1997 年、非公表
- 12 NeemAzal™ 原体：ラットにおける発生毒性試験（経口投与）修正報告書：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1997 年、非公表
- 13 NeemAzal 原体：細菌を用いる復帰突然変異試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1997 年、非公表
- 14 NEEMAZAL 原体：ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1997 年、非公表
- 15 NEEMAZAL 原体：マウス小核試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1997 年、非公表
- 16 MUTAGENICITY STUDY OF AZATIN TECHNICAL IN MAMMALIAN CELLS (V79) IN THE *IN VITRO* GENE MUTATION ASSAY (HPRT TEST) : LABORATORY of PHARMACOLOGY and TOXICOLOGY、2011 年
- 17 *IN VITRO* ASSESSMENT OF THE CLASTOGENIC ACTIVITY OF AZADIRACHTIN (A+B) IN CULTURED HUMAN PERIPHERAL LYMPHOCYTES : LABORATORY OF PHARMACOLOGY AND

- TOXICOLOGY KG、2006 年
- 18 DOSE RANGE FINDING STUDY FOR CHROMOSOMAL ABERRATIONS IN VIVO MOUSE BONE MARROW CELLS WITH ATI-720 : Hazleton Washington, Inc. 1993 年
 - 19 MICRONUCLEUS TEST OF AZADIN TECHNICAL IN BONE MARROW CELLS OF THE NMRI MOUSE BY ORAL ADMINISTRATION : LABORATORY of PHARMACOLOGY and TOXICOLOGY、2011 年
 - 20 CABONI P, SARAIS G, ANGIONI A, GARCIA A, LAI F, DEDOLA F et al. Residue and Persistence of Neem Formulations on Strawberry after Field Treatment. J.Agric.Food Chem. (2006) 54, 10026-10032
 - 21 RESIDUE DETERMINATIONS OF AZADIRACTIN IN TOMATOES ACCORDING TO THE OECD PRINCIPLES OF GLP : neotron、2001 年
 - 22 Determination of the Magnitude of Residues of Azadirachtin A and Azadirachtin B in outdoor Tomato specimens after three applications of AZATIN XL (Azadirachtin A+B 4.5%, EC) : SIPCAM INAGRA, S.A. 2005 年
 - 23 JMPS : “AZADIRACHTIN“, FAO SPECIFICATIONS AND EVALUATIONS FOR AGRICULTURAL PESTICIDES (2006)
 - 24 EPA : 40 CFR Part 180, Azadirachtin; Tolerance Exemption
 - 25 EPA : Azadirachtin Summary Document Registration Review: Initial Docket (2008)
 - 26 EPA : Azadirachtin Final Work Plan Registration Review – Case 6021 (2009)
 - 27 EPA : Azadirachtin (121701) Clarified Hydrophobic Extract of Neem Oil (025007) Fact Sheet (2008.10)
 - 28 EFSA : Review report for the active substance azadirachtin finalized in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 11 March 2011 in view of the inclusion of azadirachtin to Annex I of Directive 91/414/EEC (2011)
 - 29 EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance azadirachtin. EFSA Journal; 9(3):1858 (2011)
 - 30 Health Canada PMRA : Neemix 4.5 (2000)
 - 31 食品安全委員会 : 平成 21 年度 農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査報告書 (平成 22 年 3 月)
 - 32 Krieger, R. Handbook of Pesticide Toxicology (2nd ed). (2001) 1: 130-134
 - 33 Rahman M. F., Siddiqui M. K. J. Biochemical effects of vepacide (from *Azadirachta indica*) on Wistar rats during subchronic exposure. Ecotoxicology and Environmental Safety. (2004) 59: 332-339
 - 34 Lal Ramesh, Sankaranarayanan A., Mathur V. S., Sharma P.L. Antifertility effect of neem oil in female albino rats by the intravaginal & oral routes.

Indian Journal of Medical Research. (1986) 83: 89-92