

（案）

## 農薬評価書

# ハロキシホップ

### 【事務局より】

1. 本剤については、JMPRとEFSAの評価結果がありますが、毒性部分については、これらのうち毒性所見等についての情報がより詳細に記載されているJMPR①（2006年）の内容に沿って評価書案を作成しました。
2. JMPR評価書において、肝臓で認められた所見（肝細胞肥大）等に関し、検体投与の影響と判断しつつ、本剤のメカニズム（ペルオキシゾーム増殖）を考慮してヒトへのリスクには関連しないとして毒性影響とされていない個所があります。これらにつきましては該当する所見の発生頻度や程度に関するデータを確認することができないため、JMPRの判断を尊重して評価書案を記載しております。
3. 今回の幹事会では、まず、このような考え方で毒性部分の評価書案をとりまとめてよいか、方向性について御審議いただきたいと思えます。
4. 評価書案は亜急性毒性試験までの部分を送付させていただきます。毒性部分については方向性についてのみ御意見をお願いいたします。
5. 動物体内運命試験から作物等残留試験については各試験について御意見をお願いいたします。

2014年6月18日

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目次

	頁
1	
2	
3	○ 審議の経緯..... 4
4	○ 食品安全委員会委員名簿..... 4
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..... 7
7	
8	I. 評価対象農薬の概要..... 8
9	1. 用途..... 8
10	2. 有効成分の一般名..... 8
11	3. 化学名..... 8
12	4. 分子式..... 8
13	5. 分子量..... 8
14	6. 構造式..... 8
15	7. 開発の経緯..... 8
16	
17	II. 安全性に係る試験の概要..... 10
18	1. 動物体内運命試験..... 11
19	(1) ラット①（ハロキシホップメチルエステル） [1982年、GLP] ..... 11
20	(2) ラット②（ハロキシホップメチルエステル） [1982年、GLP] ..... 12
21	(3) ラット③（ハロキシホップ、ハロキシホップメチルエステル） [1982年、GLP]
22	..... 12
23	(4) ラット④（ハロキシホップメチルエステル） [1982年、GLP] ..... 13
24	(5) ラット⑤（ハロキシホップメチルエステル） [1982年、GLP] ..... 13
25	(6) ラット⑥（ハロキシホップ） [1988年、GLP] ..... 14
26	(7) ラット⑦（ハロキシホップメチルエステル） [2001年、GLP] ..... 14
27	(8) マウス①（ハロキシホップナトリウム塩） [1984年、GLP] ..... 15
28	(9) マウス②（ハロキシホップナトリウム塩） [1984年、GLP] ..... 15
29	(10) イヌ（ハロキシホップ） [1987年、GLP] ..... 16
30	(11) サル（ハロキシホップ） [1985年、GLP] ..... 16
31	(12) ヤギ（ハロキシホップ） [1983年] ..... 17
32	(13) ニワトリ [1983年] ..... 18
33	2. 植物体内運命試験..... 19
34	(1) だいず①（ハロキシホップメチルエステル、ハロキシホップブチルエステル、ハ
35	ロキシホップエトキシエチルエステル） [1982年] ..... 19
36	(2) だいず②（ハロキシホップブチルエステル） [1983年] ..... 20
37	(3) レタス（ハロキシホップメチルエステル） [2002年] ..... 21
38	(4) てんさい（ハロキシホップメチルエステル） [2002年] ..... 21

1	(5) わた（ハロキシホップブチルエステル） [1983年]	22
2	(6) 後作物残留試験（ハロキシホップブチルエステル） [1983年]	23
3	3. 土壌中運命試験	23
4	(1) 好気的土壌中運命試験① [1994年]	23
5	(2) 好気的土壌中運命試験② [2001年]	24
6	(3) 土壌中光分解試験 [2002年]	25
7	(4) 土壌吸着試験 [試験年不明]	26
8	4. 水中運命試験	26
9	(1) 加水分解試験 [2002年]	26
10	(2) 水中光分解試験① [2002年]	26
11	(3) 水中光分解試験② [2002年]	27
12	5. 土壌残留試験	27
13	6. 作物等残留試験	27
14	(1) 作物残留試験	27
15	(2) 後作物残留試験 [1985年]	28
16	(3) 畜産物残留試験	28
17	7. 一般薬理試験	31
18	8. 急性毒性試験	31
19	(1) 急性毒性試験（ハロキシホップナトリウム塩）	31
20	(2) 急性毒性試験（ハロキシホップメチルエステル）	31
21	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 [(R)-ハロキシホップメチルエステル]	
22	[1989~1994年、GLP]	32
23	10. 亜急性毒性試験	33
24	(1) 4週間亜急性毒性試験（ハロキシホップ、ラット）① [1982年、GLP]	33
25	(2) 4週間亜急性毒性試験（ハロキシホップ、ラット）② [1983年、GLP] <参考資料	
26	>	33
27	(3) 16週間亜急性毒性試験（ハロキシホップ、ラット） [1982年、GLP]	34
28	(4) 16週間亜急性毒性試験（(R)-ハロキシホップ、ラット） [1989年、GLP]	34
29	(5) 13週間亜急性毒性試験（ハロキシホップ、マウス） [1982年、GLP]	35
30	(6) 5週間亜急性毒性試験（ハロキシホップ、イヌ） [1984年]	35
31	(7) 13週間亜急性毒性試験（ハロキシホップ、イヌ） [1987年、GLP]	36
32	(8) 4週間亜急性毒性試験（ハロキシホップナトリウム塩、サル） [1985年、GLP] <	
33	参考資料>	36
34	(9) 13週間亜急性毒性試験（ハロキシホップ、サル） [1987年、GLP]	37
35		
36	・別紙1：代謝物/分解物略称	38
37	・別紙2：検査値等略称	39
38	・別紙3：作物残留試験成績	41

1	・別紙4：後作物残留試験成績 .....	51
2	・別紙5：畜産物残留試験成績 .....	52
3	・参照 .....	55
4		

1

2 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2010年 8月 11日 厚生労働大臣から食品中の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0811第13号）
- 2010年 8月 12日 関係書類の接受（参照2～9）
- 2010年 8月 19日 第344回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 6月 18日 第107回農薬専門調査会幹事会

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

\*：2009年7月9日から

\*：2011年1月13日から

5

6 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑

小林裕子  
三枝順三

八田稔久

若栗 忍

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

1

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人(座長)

上路雅子

松本清司

西川秋佳\*(座長代理)

永田 清

山手丈至\*\*

三枝順三(座長代理\*\*)

長野嘉介

吉田 緑

赤池昭紀

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)

川口博明

根本信雄

長野嘉介(座長代理\*;  
座長\*\*)

代田眞理子

森田 健

山手丈至(座長代理\*\*)

玉井郁巳

與語靖洋

井上 薫\*\*

\* : 2013年9月30日まで

\*\* : 2013年10月1日から

2

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳(座長)

小澤正吾

林 真

納屋聖人(座長代理)

三枝順三

本間正充

赤池昭紀

代田眞理子

松本清司

浅野 哲

永田 清

與語靖洋

上路雅子

長野嘉介

吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子(座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀(座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田 緑(座長)	腰岡政二	本間正充
松本清司(座長代理)	佐藤 洋	根岸友恵
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	吉田 充
桑形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三(座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人(座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳(座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介(座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

1

2

要 約

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12

[アリルオキシプロピオン酸エステル系有機塩素系除草剤「ハロキシホップ」](#)（CAS No. 69806-34-4）について、JMPR、EU 及び豪州が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。[奥語専門委員修文](#)

食品安全委員会農薬専門調査会では、参照した資料には安全性評価に十分な試験が記載されており、本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（だいず、レタス等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス、イヌ及びサル）等の試験成績である。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 除草剤

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：ハロキシホップ

7 英名：haloxyfop (ISO名)

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：(RS)-2-{4-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシ]フェノキシ}プロピオン酸

13 英名：

14 (RS)-2-{4-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyloxy]phenoxy}propionic acid

17 **CAS (No. 69806-34-4)**

18 和名：2-[4-[[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]フェノキシ]プロパン酸

20 英名：

21 (±)-2-[4-[[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]oxy]phenoxy]propionic acid

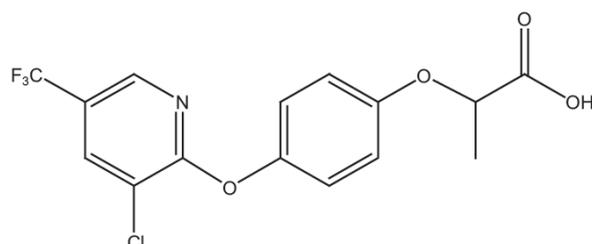
24 **4. 分子式**

25  $C_{15}H_{11}ClF_3NO_4$

27 **5. 分子量**

28 361.7

30 **6. 構造式**



37 **7. 開発の経緯**

38 ハロキシホップはア릴オキシプロピオン酸エステル系有機塩素系除草剤であ

1 　り、葉部及び根部に吸収され、分裂組織に作用し、成長を阻害するものと考えられ  
2 　ている。[與語専門委員修文](#)

3 　国内では登録されておらず、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定さ  
4 　れている。

5 　ハロキシホップは光学異性体を有し、*R*体が除草剤としての活性本体である。現  
6 　在、(*R*)-ハロキシホップメチルエステルが海外で登録及び販売されている。（参照  
7 　2、3）（JMPR①：1～2頁、FAO：16頁）

8

9

## 1 II. 安全性に係る試験の概要

2 JMPR 資料(2006年及び2009年)、EU 資料(2009年)及び豪州資料(2009  
3 年)を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した(参照2~8)。

4 各種運命試験[II.1~4]は、フェニル基を<sup>14</sup>Cで均一に標識した化合物(以下  
5 「[phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップ」という。)、ピリジン環の3及び4位炭素を<sup>14</sup>Cで標  
6 識した化合物(以下「[3,4-pyr-<sup>14</sup>C]ハロキシホップ」という。)、ピリジン環の3  
7 及び5位炭素を<sup>14</sup>Cで標識した化合物(以下「[3,5-pyr-<sup>14</sup>C]ハロキシホップ」とい  
8 う。)並びにピリジン環の3及び6位炭素を<sup>14</sup>Cで標識した化合物(以下  
9 「[3,6-pyr-<sup>14</sup>C]ハロキシホップ」という。)を用いて実施された。放射能濃度及び  
10 代謝物濃度は特に断りがない場合は比放射能(質量放射能)からハロキシホップ又  
11 は投与した検体に換算した値(mg/kg 又は µg/g)を示した。代謝物/分解物略称及  
12 び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

13 なお、試験にはラセミ体のハロキシホップ(以下「ハロキシホップ」という。)  
14 のほか、ハロキシホップの*R*体(以下「(*R*)-ハロキシホップ」という。)、ハロキ  
15 シホップメチルエステル、ハロキシホップブチルエステル、ハロキシホップエトキ  
16 シエチルエステル及びハロキシホップナトリウム塩が用いられた。

17 各種毒性試験においては統計検定が行われたかどうか不明なものも多いが、本評  
18 価書においては参照した評価書に記載のあった所見を毒性所見とした。

19

### 【事務局より】

参照2(JMPR①、2006年評価書、348頁“*Toxicological evaluation*”)では、ハロキシ  
ホップ及び(*R*)-ハロキシホップメチルエステルを区別なく評価し、グループADIを設定して  
います。また、ハロキシホップ(分子量:361.7)及びハロキシホップメチルエステル(分子  
量:375.5)は分子量にも大きな差はなく、検体摂取量の換算も行われていませんでしたので、  
本評価書でも海外評価書どおりに記載しました。

20

### 【事務局より】

1. 本剤については、JMPR と EFSA の評価結果がありますが、毒性部分については、これらのうち毒性所見等についての情報がより詳細に記載されている JMPR①(2006年)の内容に沿って評価書案を作成しました。
2. JMPR 評価書において、肝臓で認められた所見(肝細胞肥大)等に関し、検体投与の影響と判断しつつ、本剤のメカニズム(ペルオキシゾーム増殖)を考慮してヒトへのリスクには関連しないとして毒性影響とされていない個所があります。これらにつきましては該当する所見の発生頻度や程度に関するデータを確認することができないため、JMPR の判断を尊重して評価書案に記載しております。
3. 今回の幹事会では、まず、このような考え方で毒性部分の評価書案をとりまとめてよいか、方向性について御審議いただきたいと思っております。
4. 評価書案は亜急性毒性試験までの部分を送付させていただきます。毒性部分については方向性についてのみ御意見をお願いいたします。
5. 動物体内運命試験から作物等残留試験については各試験について御意見をお願いいたします。

21

## 1. 動物体内運命試験

## 【永田専門委員コメント】

ハロキシホップ評価書案は評価書評価のようで、切れの悪いデータ（表1と2）が目につきます。代謝では、ラットで性差が有り、また大きな種差も有るようです。動態に関して、データ不足ですが、卵黄に残留性が高いのは気になります。全体的には大きな問題はないと思います。

## (1) ラット①（ハロキシホップメチルエステル） [1982年、GLP]

Fischer ラット（一群雄雌 2～12 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップメチルエステルを雄には 0.5 若しくは 50 mg/kg 体重、雌には 10 mg/kg 体重で単回静脈内又は単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に、投与後 3 及び 5 日における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

経口及び静脈内投与において、薬物動態学的パラメータに差は認められなかった。

ハロキシホップメチルエステルは、経口投与後速やかに吸収された。

投与 5 日後における体内の残留放射能は、主としてカーカス<sup>1</sup>に 19.3～25.0%TAR、肝臓に 9.8～18.0%TAR、皮膚に 10.3～14.6%TAR 認められた。

雄では主に糞中に排泄され、排泄率は 63～73%、雌では主に尿中に排泄され、排泄率は 68～78%であった。性別、投与量及び投与経路による排泄率への顕著な差は認められなかった。（参照 2）

(JMPR①：317～318 頁)

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口			単回静脈内		
投与量 (mg/kg 体重)	0.5	10	50	0.5	10	50
性別	雄	雌	雄	雄	雌	雄
C <sub>max</sub> (μg/g)	1.13	50	213	2.22	50	299
T <sub>1/2</sub>	α相 (hr)	1.8	1.7	3.0	—	—
	β相 (day)	3.6	1.1	2.8	3.9	1.0
V <sub>d</sub> (mL/kg)	—	194	—	236	199	179

—：参照した評価書に記載がなかった。

表 2 投与後 3 及び 5 日における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口			単回静脈内		
投与量 (mg/kg 体重)	0.5	10	50	0.5	10	50
性別	雄	雌	雄	雄	雌	雄
尿	投与後 3 日	—	45.1	—	57.0	—
	投与後 5 日	13.4	—	16.3	11.1	15.1

1 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ。)

糞	投与後3日	—	21.4	—	—	15.7	—
	投与後5日	29.0	—	27.7	30.2	—	27.4

—：参照した評価書に記載がなかった。

## (2) ラット②（ハロキシホップメチルエステル） [1982年、GLP]

Fischer ラット（一群雌雄各3匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップメチルエステルを0.1 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表3に示されている。

投与1日後の臓器及び組織中の放射能濃度は、肝臓で0.608 µg/g、血漿で0.597 µg/g、腎臓で0.345 µg/g、赤血球で0.128 µg/g、心臓で0.101 µg/g、皮膚で0.081 µg/g 及び脾臓で0.063 µg/g であった。（参照2）

(JMPR①：318頁)

表3 血漿中薬物動態学的パラメータ

性別		雄	雌
T <sub>1/2</sub>	α相 (hr)	4.6	2.7
	β相 (day)	5.55	1.59
V <sub>d</sub> (mL/kg)		176	251

## (3) ラット③（ハロキシホップ、ハロキシホップメチルエステル） [1982年、GLP]

胆管カニューレを挿入したSD ラット（匹数及び性別不明）に[phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップ又は[phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップメチルエステルを2.5 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後48時間の尿及び胆汁中のハロキシホップ残留量は表4に示されている。

ハロキシホップ及びハロキシホップメチルエステル投与群のいずれにおいてもハロキシホップが97%TRRを超えて認められ、ハロキシホップメチルエステルは認められなかった。

尿中における主な未同定代謝物の酸加水分解により、ハロキシホップが生成された。また、尿及び胆汁の24時間室温静置により、そのほか3種類の未同定代謝物の一部からハロキシホップが生成した。これらの未同定代謝物はハロキシホップの抱合体であると考えられた。（参照2）

(JMPR①：322頁)

表4 投与後48時間の尿及び胆汁中のハロキシホップ残留量 (%TRR)

検体	ハロキシホップ		ハロキシホップメチルエステル	
	雄	雌	雄	雌
尿	74	94	60	89
胆汁	51	55	56	48

## 1 (4) ラット④（ハロキシホップメチルエステル） [1982年、GLP]

2 Fischer ラット（一群雌雄各2匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップメチルエステル  
3 を2.5 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

4 血漿中薬物動態学的パラメータは表5に示されている。

5 血漿中において、放射能のほぼ全量がハロキシホップとして検出され、ハロキ  
6 シホップメチルエステルは認められなかった。

7 投与後24時間で尿中に雄で1.4%TAR、雌で23%TARが検出された。糞中へ  
8 の排泄は一定せず、雌雄間で差は認められなかった。（参照2）

9 (JMPR①：318～319頁)

11 表5 血漿中薬物動態学的パラメータ

		雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)		8	8
T <sub>1/2</sub>	α相 (hr)	4.5 <sup>1)</sup>	
	β相 (hr)	23.3 <sup>1)</sup>	
V <sub>d</sub> (mL/kg)		185 <sup>1)</sup>	

12 1)：参照した資料に性別の記載がなかった。

## 14 (5) ラット⑤（ハロキシホップメチルエステル） [1982年、GLP]

15 Fischer ラット（一群雌雄各12匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップメチルエステ  
16 ルを0.104 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

17 血漿中薬物動態学的パラメータは表6に、投与後15日の尿及び糞中への排泄  
18 率は表7に示されている。

19 臓器及び組織中の放射能濃度は、血漿中で最も高く、次いで肝臓、腎臓、赤血  
20 球及び脂肪組織で高かった。脂肪中の放射能濃度は血漿中濃度の1/5～1/30であ  
21 り、0.2%TAR未満であった。

22 雄で主に糞中、雌で主に尿中に排泄された。（参照2）

23 (JMPR①：319頁)

25 表6 血漿中薬物動態学的パラメータ

		雄	雌
T <sub>max</sub> (day)		1	1
C <sub>max</sub> (μg/g)		0.44	0.40
T <sub>1/2</sub>	β相 (day)	1	5.5

27 表7 投与後15日の尿及び糞中への排泄率 (%TAR)

	雄	雌
	排泄率	排泄率
尿	18.6	66.5
糞	59.6	23.5
合計	78.2	90.0

1  
2 **(6) ラット⑥ (ハロキシホップ) [1988年、GLP]**

3 Fischer ラット（一群雌雄各4匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップを11 mg/kg 体  
4 重で単回経口投与して、光学異性化活性が検討された。

5 投与後10日の尿及び糞中への排泄率は表8に示されている。

6 尿及び糞中の *S* 体は、雌雄とも試験期間を通して0.2%*TAR* 未満であり、*S* 体  
7 のほぼ全量が速やかに *R* 体へ異性化したと考えられた。（参照2、6）

8 (JMPR① : 322 頁、EFSA : 22 頁)

9  
10 表8 投与後10日の尿及び糞中への排泄率 (%*TAR*)

	雄	雌
尿	16.9	79.4
糞	54.6	10.5
合計	71.5	89.9

11  
12 **(7) ラット⑦ (ハロキシホップメチルエステル) [2001年、GLP]**

13 Fischer ラット（一群雌雄各4匹）に非標識ハロキシホップを0.1 mg/kg 体重  
14 で14日間経口投与後、<sup>14</sup>C(*R*)-ハロキシホップメチルエステル（標識部位不明）  
15 を0.1 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

16 雄で93%*TAR*、雌で89%*TAR* が腸管から吸収された。

17 残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で最も高かった。投与後7日における尿及び糞  
18 中への排泄率は、それぞれ雄で12.4及び41.5%*TAR*、雌で74.4及び21.6%*TAR*  
19 であった。

20 ハロキシホップメチルエステル投与後の尿、糞、主要組織及び臓器中の代謝物  
21 は表9に示されている。

22 雄で主に糞中に、雌で主に尿中に排泄された。尿及び糞中への排泄は雌の方が  
23 速かった。（参照2）

24 (JMPR① : 319、323 頁)

25  
26 表9 ハロキシホップメチルエステル投与後の尿、糞、主要組織及び臓器中の代謝物  
27 (%*TAR*)

	雄			雌		
	ハロキシホップメチル	ハロキシホップ	ハロキシホップグルクロン酸抱合体	ハロキシホップメチル	ハロキシホップ	ハロキシホップグルクロン酸抱合体
糞	3.7	37.9	—	8.2	13.4	—
尿	nd	8.9	—	nd	67.3	6.4
血漿	nd	a	—	nd	a	—
肝臓	nd	a	—	nd	a	—
腎臓	nd	a	—	nd	a	—

1 a：代謝物としてハロキシホップのみが検出された。（検出割合は不明。）

2 nd：検出されず

3 -：参照した評価書に記載がなかった。

4  
5 **(8) マウス①（ハロキシホップナトリウム塩） [1984年、GLP]**

6 B6C3F1 マウス（一群雌雄各 21 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップナトリウム塩  
7 を 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

8 血漿中薬物動態学的パラメータは表 10 に、投与後 168 時間における尿及び糞  
9 中への排泄率は表 11 に示されている。（参照 2）

10 (JMPR①)：317 頁)

11  
12 **表 10 血漿中薬物動態学的パラメータ**

		雄	雌
C <sub>max</sub> (μg/g)		23	24
T <sub>max</sub> (hr)		6	6
T <sub>1/2</sub>	α相 (hr)	1.5	1.9
	β相 (day)	1.7	1.9
V <sub>d</sub> (mL/kg)		196	194

13  
14 **表 11 投与後 168 時間における尿及び糞中への排泄率 (%TAR)**

	雄	雌
尿	18	24
糞	66	60
合計	84	84

15 **【事務局より】**

表 11 の C<sub>max</sub> の値ですが、参照 2 (JMPR①)：317 頁、「Mice」の上から 5 行) では雄「23 mg/g」、雌「24 mg/g」となっています。他の試験結果や投与量から考えて、このような濃度になることは考えられず、参照資料の記載は「μg/g」の誤植と考えられましたので、そのように記載しました。

16  
17 **(9) マウス②（ハロキシホップナトリウム塩） [1984年、GLP]**

18 B6C3F1 マウス（一群雌雄各 3 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップナトリウム塩を  
19 約 10 mg/kg 体重若しくは雌に約 11 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 6 時間  
20 後に血漿を採取、又は雄に約 18 mg/kg 体重若しくは雌に約 21 mg/kg 体重で単  
21 回経口投与し、投与 24 時間後に尿及び 28 時間後に胆汁を採取して、動物体内運  
22 命試験が実施された。

23 血漿中ではハロキシホップのみが認められた。

24 胆汁中及び尿中のいずれの試料でもハロキシホップが認められた。ほかに、胆  
25 汁中では雌雄とも 2 種類の代謝物が認められた。尿中においては、雌で胆汁中と  
26 同様の 2 種の代謝物が認められたが、雄ではこのうち 1 種類のみが認められた。  
27 また、尿の加水分解の結果から、雄のみで認められた 1 種類の代謝物はグルクロ

ン酸抱合体であったと考えられた。（参照2）

（JMPR①：322頁）

#### （10）イヌ（ハロキシホップ） [1987年、GLP]

ビーグル犬（一群雄2匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップを2.4 mg/kg体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表12に示されている。

投与8日後の組織及び臓器中の平均放射能濃度は、胆汁で8.49 µg/g、肝臓で0.51 µg/g、血漿で0.20 µg/g、腎臓で0.18 µg/g及び腎脂肪で0.14 µg/gであった。

血漿中からはハロキシホップのみが認められた。

糞中の放射能の大部分がハロキシホップであり、ほかに1種類の未同定代謝物が8%TRR認められた。尿中では、ハロキシホップが認められたほか、酸で加水分解されない1種類の代謝物が50～68%TRR認められたが、同定には至らなかった。

投与後8日における糞及び尿中への排泄率は、それぞれ76.9及び10%TARであった。尿及び糞中の主成分はハロキシホップであり、主に糞中に排泄された。

（参照2）

（JMPR①：320、323頁）

表12 血漿中薬物動態学的パラメータ

		雄
$C_{max}$ (µg/g)		23
$T_{max}$ (hr)		0.5
$T_{1/2}$	α相 (hr)	1～2
	β相 (hr)	34

#### （11）サル（ハロキシホップ） [1985年、GLP]

カニクイザル（匹数及び性別不明）に非標識のハロキシホップナトリウム塩を1 mg/kg体重で単回経鼻投与し、10週後に [phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップを1 mg/kg体重で単回経鼻投与して、動物体内運命試験が実施された。

ハロキシホップは胃腸管から速やかに吸収された。

血漿中の  $C_{max}$  は投与1～2時間後で10 µg/gであった。

血漿中及び尿中のハロキシホップ濃度及び放射能濃度が各測定時点において同程度であったことから、放射能の大部分は未変化又は試料調製中に脱抱合したハロキシホップに由来していると考えられた。

ハロキシホップの  $T_{1/2}$  (α相) は2.5時間、 $T_{1/2}$  (β相) は3日であった。

放射能は主に尿中に排泄され (84%TAR)、96時間までに定量限界未満となった。

糞中には投与後6日間で0.5%TARが認められた。（参照2）

(JMPR①) : 320 頁)

## 【事務局より】

JMPR の評価書(2006年)には標識体の標識位置について記載されていませんでした。1995年の評価書に同一の試験について[phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップを用いた旨記載されていたため、評価書案にはそのとおり記載しました。

## (12) ヤギ (ハロキシホップ) [1983年]

泌乳ヤギ(品種不明、一群2匹)に[phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップを約0.6 mg/kg 体重/日で1日2回10日間カプセル経口投与し、最終投与12時間後にと殺して動物体内運命試験が実施された。

臓器、組織及び乳汁中における放射能分布は表13、尿糞、乳汁、臓器及び組織中における排泄率は表14に示されている。

投与後10時間の呼気中に放射能は認められなかった。

乳脂肪中の残留放射能は非極性物質であり、ハロキシホップのTG抱合体と同様の挙動を示した。体脂肪中の残留放射能も乳脂肪中と同様であった。

乳汁中の残留放射能濃度は、第1回目の投与後24時間以内に定常状態に達した。

肝臓及び腎臓中の残留放射能の大部分はハロキシホップとして検出されたが、一部のハロキシホップは不安定な抱合体として存在すると考えられた。(参照4、5、6)

(JMPR②) : 435~436 頁、JMPR③) : 165 頁、EFSA : 22 頁)

表13 臓器、組織及び乳汁中における放射能分布 (μg/g)

	ヤギ1	ヤギ2
肝臓	0.45	0.31
腎臓	1.45	1.07
心臓	0.07	0.04
筋肉	0.02	<0.01
脂肪	0.06	0.11
乳汁 (10日後)	0.25	0.20
乳脂肪 (10日後)	1.2	2.8

表14 尿糞、乳汁、臓器及び組織中における排泄率 (%TAR)

	ヤギ1	ヤギ2
尿	92	84
糞	1.9	1.5
乳汁	1.9	3.2
臓器及び組織	<0.5	<0.5
合計	96	90

## 1 (13) ニワトリ [1983年]

2 産卵鶏（品種不明、一群雌4羽）に[phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップを11日間カプセル経口（1.1～1.3 mg/kg 体重/日）投与し、投与期間中、毎日卵を採取し、採取  
3 投与24時間後にと殺し組織及び臓器を採取して、動物体内運命試験が実施され  
4 た。

5 臓器、組織及び卵中における残留放射能分布は表15、排泄物、臓器及び組織  
6 中における排泄率は表16に示されている。

7 卵黄中の放射能濃度は卵白中よりも高く、投与開始約7日後に定常状態となっ  
8 た。

9 卵黄中放射能の約3%TRRはハロキシホップ遊離体であり、そのほかの放射能  
10 の大部分が非極性画分に認められた。

11 放射能は、腎臓及び肝臓で最も高く認められ、筋肉で最も低かった。

12 肝臓、腎臓、皮膚及び脂肪において、ハロキシホップ、極性抱合体及び非極性  
13 抱合体が認められた。（参照4、6）

14 (JMPR②) : 436～437頁、EFSA : 22頁)

15 表15 臓器、組織及び卵中における放射能分布 (µg/g)

	平均値	範囲
肝臓	1.82	1.2～2.5
腎臓	4.2	2.5～7.0
心臓	0.28	0.09～0.46
淡色肉	0.06	0.02～0.11
濃色肉	0.18	0.06～0.35
皮膚	0.39	0.11～0.93
脂肪	0.99	0.46～2.0
卵 (10日後)	1.05	0.74～1.24
卵黄 (10日後)	2.87	2.0～4.0
卵白 (10日後)	0.27	0.12～0.37

18 表16 排泄物、臓器及び組織中における排泄率 (%TAR)

	平均値又は範囲
排泄物	81.9～89.7
胃腸管内容物	5.8～8.6
卵	1.6
臓器及び組織	約2

## 19 【事務局より】

20 1. 本剤については、JMPRとEFSAの評価結果がありますが、毒性部分については、これらのうち毒性所見等についての情報がより詳細に記載されているJMPR①（2006年）の内容に沿って評価書案を作成しました。

2. JMPR評価書において、肝臓で認められた所見（肝細胞肥大）等に関し、検体投与の影響と判断しつつ、本剤のメカニズム（ペルオキシゾーム増殖）を考慮してヒトへのリ

スクには関連しないとして毒性影響とされていない個所があります。これらにつきましては該当する所見の発生頻度や程度に関するデータを確認することができないため、JMPRの判断を尊重して評価書案を記載しております。

3. 今回の幹事会では、まず、このような考え方で毒性部分の評価書案をとりまとめてよいか、方向性について御審議いただきたいと思います。

4. 評価書案は亜急性毒性試験までの部分を送付させていただきます。毒性部分については方向性についてのみ御意見をお願いいたします。

5. 動物体内運命試験から作物等残留試験については各試験について御意見をお願いいたします。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20

**2. 植物体内運命試験**

**(1) だいち①（ハロキシホップメチルエステル、ハロキシホップブチルエステル、ハロキシホップエトキシエチルエステル） [1982年]**

第2～3葉期のだいち（品種：Corsoy）に[phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップメチルエステル、[3,6-pyr-<sup>14</sup>C]ハロキシホップメチルエステル、[phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップブチルエステル又は[phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップエトキシエチルエステルを 0.2 mg（ハロキシホップ当量）で葉に処理し、処理2、4及び8日後に処理葉及び地上部の非処理部位を別々に採取して、植物体内運命試験が実施された。

だいちにおける代謝物は表17に示されている。

処理後の検体は速やかにハロキシホップに加水分解され、処理2日後の非処理葉においてハロキシホップエステル体はほとんど認められなかった。[【與語専門委員修文】](#)

処理葉中の極性代謝物の割合は経時的に増加した。非処理植物部位ではハロキシホップが主成分であった。極性代謝物画分の弱アルカリ性加水分解によりハロキシホップが遊離したことから、極性代謝物画分にはハロキシホップ抱合体が存在すると考えられた。

（参照4、5、6）

（JMPR②：438～439頁、JMPR③：166頁、EFSA：19～20頁）

表17 だいちにおける代謝物（%TRR）

検体	処理後 日数	処理葉			非処理部位		
		ハロキシ ホップ	エステル体	極性代謝 物	ハロキシ ホップ	エステル 体	極性代謝 物
[phe- <sup>14</sup> C]-ハロキシ ホップ メチルエステル	2	66	0	34	83	0	17
	4	48	0	52	72	0	28
	8	40	2	58	64	0	36
[3,6-pyr- <sup>14</sup> C]-ハ ロキシホップ メチルエステル	2	66	4	30	80	0	20
	4	50	1	49	70	0	30
	8	34	1	65	62	0	38
[phe- <sup>14</sup> C]-ハロキシ	2	60	11	29	82	0	18

シホップ ブチルエステル	4	43	6	51	73	0	27
	8	38	0	62	61	0	39
[phe- <sup>14</sup> C]-ハロキシ ホップエトキシ エチルエステル	2	58	17	25	78	0	22
	4	39	9	52	75	0	25
	8	34	1	65	65	0	35

1  
2 **(2) だいで② (ハロキシホップブチルエステル) [1983年]**

3 だいで (品種: Corsoy) に[phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップブチルエステルを 280 及  
4 び 560 g ai/ha 又は[3,6-pyr-<sup>14</sup>C]ハロキシホップブチルエステルを 560 g ai/ha の  
5 用量で収穫前 90 日及び 60 日に処理して、植物体内運命試験が実施された。

6 茎葉、種子及び乾燥植物中のハロキシホップ及び代謝物の放射能分布は表 18  
7 に示されている。

8 種子から得られた非極性成分のアルカリ及びリパーゼによる加水分解から、ハ  
9 ロキシホップは TG と結合していると考えられた。また、極性成分の加水分解に  
10 よりハロキシホップが生成した。(参照 4、5、6)

11 (JMPR② : 439~440 頁、JMPR③ : 166~167 頁、EFSA : 19~20 頁)

12 **【奥語専門委員コメント】**

1) 種子について

子実? 他の評価書では如何でしょうか?

2) 乾燥植物

稈または稿程? 飼料の用語に「大豆 (稿) 稈」という言葉があります。Straw はこれの  
ことではないでしょうか?

13  
14  
15 **表 18 茎葉、種子及び乾燥植物中のハロキシホップ及び代謝物の放射能分布**

処理量	検体	処理後 日数 (日)	部位	残留放射 能濃度 (mg/kg)	放射能分布 (%TRR)		
					ハロキシホップ	極性成分	非極性成分
280 g ai/ha	[phe- <sup>14</sup> C] ハロキシ ホップブ チルエス テル	15	茎葉部	10.5	30	66	—
			新展開茎葉部	—	—	—	
		61	種子	3.1	57	17	18
			乾燥植物	1.3	66	24	—
		89	種子	0.8	57	17	18
			乾燥植物	1.00	65	27	—
560 g ai/ha	[phe- <sup>14</sup> C]- ハロキシホ ップブチル エステル	15	茎葉部	14.9	27	65	—
			新展開茎葉部	5.9	42	57	—
		61	種子	5.8	59	18	18
			乾燥植物	3.0	64	28	—
		89	種子	1.3	58	17	19
			乾燥植物	1.6	62	32	—

[3,6-pyr- <sup>14</sup> C]-ハロキシホップメチルエステル	15	茎葉部	—	—	—	—
		新展開茎葉部	—	—	—	—
	61	種子	4.3	58	20	17
		乾燥植物	2.1	60	29	—
	89	種子	—	—	—	—
		乾燥植物	—	—	—	—

—：参照した資料に記載がなかった。

### (3) レタス（ハロキシホップメチルエステル） [2002年]

露地栽培のレタス（品種：Set）に、[3,5-pyr-<sup>14</sup>C] (*R*)-ハロキシホップメチルエステルを 106 g ai/ha の用量で茎葉部に散布し、レタスを処理当日、処理 14 日後及び 29 日後（成熟期）に収穫して、植物体内運命試験が実施された。

レタスにおけるハロキシホップ及び代謝物の放射能分布は表 19 に示されている。

(*R*)-ハロキシホップメチルエステルは処理 14 日後までに不検出となった。また、内葉部及び外葉部の残留放射能の大部分は(*R*)-ハロキシホップの遊離体又は抱合体であった。(R)-ハロキシホップは非処理部位の内葉部に移行することが示唆された。（参照 4、5）

(JMPR②)：441 頁、JMPR③)：167 頁)

表 19 レタスにおけるハロキシホップ及び代謝物の放射能分布

処理後日数 試料	0 日				14 日			29 日（成熟期）		
	茎葉	外葉	内葉	全体 <sup>1)</sup>	外葉	内葉	全体 <sup>1)</sup>	外葉	内葉	全体 <sup>1)</sup>
総残留放射能 (mg/kg)	3.37	0.40	0.16	0.32	0.16	0.048	0.093			
非抽出性残留物 (%TRR)	0.8	8.7	1.8	—	10.3	0.6	—			
抽出性残留物 (%TRR)	104	93	98	—	92	101	—			
( <i>R</i> )-ハロキシホップメチルエステル	72	nd	nd	—	nd	nd	—			
( <i>R</i> )-ハロキシホップ（遊離体）	31	55	97	62	38	93	55			
( <i>R</i> )-ハロキシホップ抱合体 1	nd	5.8	0.6	4.9	24	1.2	17			
( <i>R</i> )-ハロキシホップ抱合体 2	nd	nd	nd	—	0.4	1.5	1.1			
( <i>R</i> )-ハロキシホップグリコシド 1	nd	4.1	nd	3.4	6.9	nd	5.4			
( <i>R</i> )-ハロキシホップグリコシド 2	nd	29	0.8	24	23	2.7	17			

1)：全体の%TRR 値は外葉部及び内葉部の実測値から算出した。

nd：検出されず。

—：参照した資料に記載がなかった。

### (4) てんさい（ハロキシホップメチルエステル） [2002年]

露地栽培した 6 葉期のてんさい（品種：Wildcat）に、[3,5-pyr-<sup>14</sup>C] (*R*)-ハロキシホップメチルエステルを 113 g ai/ha の用量で茎葉部に散布し、試料を処理当日、処理 28 日後及び 92 日後（成熟期）に収穫して、植物体内運命試験が実施された。

てんさいにおけるハロキシホップ及び代謝物の放射能分布は表 20 に示されて

1 いる。

2 根部中の残留放射エネルギーは茎葉部よりも低かった。

3 主成分は(*R*)-ハロキシホップ及びその抱合体であり、根部への移行が認められ  
4 た。

5 (参照 4、5)

6 (JMPR② : 440~441 頁、JMPR③ : 167 頁)

8 表 20 てんさいにおけるハロキシホップ及び代謝物の放射能分布

処理後日数	0 日			28 日		92 日 (成熟期)	
	植物体	茎葉部	根部	茎葉部	根部	茎葉部	根部
総残留放射能 (mg/kg)	6.6	0.18	0.083	0.079	0.019		
非抽出性残留物 (%TRR)	1.1	8.1	5.5	12	20		
抽出性残留物 (%TRR)	99	95	97	79	87		
( <i>R</i> )-ハロキシホップメチルエステル	99	nd	nd	0.6	nd		
( <i>R</i> )-ハロキシホップ (遊離体)	nd	47	74	33	31		
( <i>R</i> )-ハロキシホップ抱合体 1	nd	17	nd	24	19		
( <i>R</i> )-ハロキシホップ抱合体 2	nd	3.5	nd	4.1	nd		
( <i>R</i> )-ハロキシホップグリコシド 1	—	18	17	14	20		
( <i>R</i> )-ハロキシホップグリコシド 2	nd	8.6	nd	nd	nd		

9 nd : 検出されず。

10 — : 参照した資料に記載がなかった。

12 (5) わた (ハロキシホップブチルエステル) [1983 年]

13 露地栽培したわた (品種 : D-and PL 16) [與語専門委員修文](#)に、[phe-<sup>14</sup>C]ハロ  
14 キシホップブチルエステルを 560 g ai/ha の用量で茎葉部に散布し、綿毛及び種  
15 子を処理 78 日後及び 105 日後に収穫して、植物体内運命試験が実施された。

16 種子、綿実油、綿毛及び植物残体<sup>2</sup>中のハロキシホップ及び代謝物の放射能分  
17 布は表 21 に示されている。

18 処理 105 日後の種子及び種皮の残留放射エネルギー濃度はそれぞれ 0.23 mg/kg 及び  
19 0.16 mg/kg であった。

20 綿実油中の放射性成分はトリグリセリドと結合しており、アルカリ又はリパー  
21 ゼによる加水分解で 91~99.8%TRR がハロキシホップとして遊離したことから、  
22 非極性残留物はハロキシホップのトリグリセリドエステルであることが示唆さ  
23 れた。(参照 4、5)

24 (JMPR② : 438 頁、JMPR③ : 166 頁)

25 表 21 種子、綿実油、綿毛及び植物残体中のハロキシホップ及び代謝物の放射能分布

処理後日数	種子 <sup>1)</sup>		綿実油		綿毛		植物残体
	78 日	105 日	78 日	105 日	78 日	105 日	
							105 日

2 種子及び綿毛を採取した後の植物残体を示す。

総残留放射能 (mg/kg)	0.78	0.20	1.12	0.38	0.19	0.04	1.09
ハロキシホップブチ ルエステル <sup>2)</sup>	0	0	0	0	0	0	0
ハロキシホップ (遊離体) <sup>2)</sup>	41.5	31.9	0	0	76.0	75.5	39.1
ハロキシホップ抱合 体 <sup>2)</sup>	54.6	66.4	100	100	10.0	10.1	55.2
非抽出物 <sup>2)</sup>	3.9	1.7	0	0	14.0	14.4	5.7

1) : 種子及び種皮を含む。

2) : %TRR

### 4 (6) 後作物残留試験(ハロキシホップブチルエステル) [1983年]

5 乳剤に製剤化した[phe-<sup>14</sup>C]ハロキシホップブチルエステルを 560 g ai/ha の用  
6 量で晩春後期に単回処理した小規模ほ場(砂壤土、米国)において、春小麦、だ  
7 いず、レタス、にんじん及びかぶを播種し、総放射能の測定により、後作物残  
8 留試験が実施された。[奥語専門委員修文](#)

9 後作物中の総残留放射能濃度は表 22 に示されている。(参照 4、5、6)

10 (JMPR② : 445 頁、JMPR③ : 168 頁、EFSA : 21 頁)

12 表 22 後作物中の総残留放射能濃度

	播種後日数(日)	総残留放射能濃度 <sup>1)</sup> (mg/kg)
春小麦(種子)	110	0.01
春小麦(わら)	110	0.02
だいず(青刈り)	56	0.07
だいず(種子)	145	<0.01
レタス	49	0.01
にんじん(根部)	124	<0.01
にんじん(茎葉部)	124	<0.01
かぶ(根部)	64	<0.01
かぶ(茎葉部)	64	<0.01

13 1) : 総残留放射能を生重量当りのハロキシホップ濃度に換算した。

### 15 3. 土壌中運命試験

#### 16 (1) 好氣的土壌中運命試験① [1994年]

17 4種類(砂質埴壤土、埴質砂土、埴壤土及び微埴質砂土)に[3,4-pyr-<sup>14</sup>C]  
18 (R)-ハロキシホップメチルエステルを 108 µg ai/kg となるように処理し、好氣的  
19 暗条件下、20°C で最長 182 日間インキュベートし、他と合わせて土壌中運命試  
20 験が実施された。[奥語専門委員修文](#)

1 好氣的土壤中の推定半減期及び分解物は表 23 に示されている。  
 2 182 日後において、無機成分及び非抽出性残留物はそれぞれ 6.5～24%TAR 及  
 3 び 23～35%TAR が認められた。（参照 4、6）  
 4 (JMPR②)：442～443 頁、EFSA：24～26 頁)

6 表 23 好氣的土壤中の推定半減期（日）及び分解物(%TAR) 與語専門委員修正

土性		砂質埴壤土	壤質砂土	埴壤土	微壤質砂土
推定半減期 (日)	(R)-ハロキシホ ップメチルエ ステル	<1	<1	<1	<1
分解物 <sup>1)</sup> [%TAR(処理 後日数)]	(R)-ハロキシホ ップ	73 (1)	91 (1)	82 (1)	84 (1)
	I	12 (3)	8.3 (7)	12.6 (14)	7.0 (14)
	II	37 (91)	39 (91)	53 (91)	36 (91)

7 1)：最大値

8 【與語専門委員コメント】  
 9 表中の「微壤質砂土」について：  
 10 Slightly は土壤分類では使わない。

10 (2) 好氣的土壤中運命試験② [2001 年]

11 3 種類の土壤 [砂壤土 (英国及びドイツ) 及び砂土 (ドイツ)、pH：6.4～7.6、  
 12 有機物含量 (0.2～2.6%) ] に [phe-<sup>14</sup>C](R)-ハロキシホップメチルエステル又は  
 13 [3,5-pyr-<sup>14</sup>C](R)-ハロキシホップメチルエステルを 108 µg ai/kg となるように処  
 14 理し、好氣的暗条件下、10 又は 20°C で最長 120～又は 268 日間インキュベート  
 15 して土壤中運命試験が実施された。 與語専門委員修文

16 (R)-ハロキシホップメチルエステルの好氣的土壤中の推定半減期及び分解物は  
 17 表 24 に示されている。

18 268 日後において、無機成分及び非抽出性残留物はそれぞれ約 6～33%TAR 及  
 19 び 28～46%TAR であった。

20 分解物として(R)-ハロキシホップ、I、II 及び III が認められ、分解物 III が最  
 21 も安定であった。また、(R)-ハロキシホップの土壤上層における推定半減期は 9  
 22 ～~~2021~~日であったが 與語専門委員修文、有機物含量が少ない下層では 28～129  
 23 日と長くなった。

24 (R)-ハロキシホップメチルエステルは、滅菌土壤中でも速やかに加水分解され  
 25 た。生成した(R)-ハロキシホップは滅菌土壤中安定であった。

26 (参照 4、6)

27 (JMPR②)：442～443 頁、EFSA：24～26 頁)

28 【事務局より】  
 29 上記の「(R)-ハロキシホップの土壤上層における推定半減期」に関して、参照 4 には以  
 30 下のように「推定半減期：9～21 日」と記載されております。

The first metabolite was haloxyfop-P acid, which mostly disappeared with half-lives in the range of 9–21 days, but in subsoils with low organic carbon its disappearance half-lives were 28 and 129 days.

1  
2

表 24 好氣的土壤中の推定半減期（日）及び分解物（%TAR）

		[phe- <sup>14</sup> C]( <i>R</i> )-ハロキシホップメチルエステル		[3,5-pyr- <sup>14</sup> C]( <i>R</i> )-ハロキシホップメチルエステル				
土壌		砂壤土 <sup>1)</sup>	砂壤土 <sup>1)</sup> (滅菌)	砂壤土 <sup>1)</sup>	砂壤土 <sup>1)</sup>	砂壤土 <sup>2)</sup> (0-30cm)	砂壤土 <sup>2)</sup> (30-60cm)	砂土 <sup>2)</sup> (60-100cm)
温度		20°C		20°C	10°C	20°C		
推定半減期（日）	( <i>R</i> )-ハロキシホップメチルエステル	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5	0.7	0.6
代謝物 <sup>3)</sup> [%TAR (処理後 日数)]	( <i>R</i> )-ハロキシホップ	53 (2)	85 (30)	59 (2)	70 (2)	72 (2)	68 (2)	86 (14)
	I	7.4 (7)	1.2 (2)	7.2 (7)	6.3 (14)	7.5 (7)	9.3 (14)	4.0 (120)
	II	—	—	29 (59)	35 (90)	37 (90)	29 (59)	22 (181)
	III	—	—	11(120)	11.5(268)	7.7 (120)	17 (120)	9.5 (268)

3 —：標識位置により検出不能である。  
4 1)：採取地：英国  
5 2)：採取地：ドイツ  
6 3)：最大値  
7

8 (3) 土壌表面中光分解試験 [2002年] 與語専門委員修文

9 砂質埴壤土に [phe-<sup>14</sup>C](*R*)-ハロキシホップメチルエステル又は  
10 [3,5-pyr-<sup>14</sup>C](*R*)-ハロキシホップメチルエステルを 3.2 mg ai/kg 土壌で添加し、  
11 20°C でキセノン光（光強度：北緯 40°、夏季太陽光強度に相当）を 353 時間照  
12 射して、土壌表面中光分解試験が実施された。

13 土壌表面中の光分解による分解物は表 25 に示されている。

14 土壌表面中の光分解による(*R*)-ハロキシホップメチルエステルの推定半減期は  
15 22 時間未満であった。

16 照射下及び暗所下の分解は同様の結果であり、光による分解はほとんどないも  
17 のと考えられた。（参照 4）

18 (JMPR②)：444～445 頁)

19

20

表 25 土壌表面中の光分解による分解物 (%TAR) 與語専門委員修正

		[phe- <sup>14</sup> C] ( <i>R</i> )-ハロキシホップメチルエステル		[3,5-pyr- <sup>14</sup> C] ( <i>R</i> )-ハロキシホップメチルエステル	
		光照射	暗所	光照射	暗所
分解物 <sup>1)</sup> [%TAR (照射時間)]	( <i>R</i> )-ハロキシホップ	83 (22)	87	83 (209)	75
	I	4.2 (118)	9.9	5.4 (118)	8.3

1) : 最大値

#### (4) 土壌吸着試験 [試験年不明]

4種類の土壌を用いた(*R*)-ハロキシホップの土壌吸着試験が実施された。

吸着係数  $K_{ads}$  は 0.31~1.59 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{adsoc}$  は 28.5~114 であった。土壌中の(*R*)-ハロキシホップの吸着は弱く、移動性が高いと考えられた。(参照6) [與語専門委員修文](#)

(EFSA : 28、73 頁)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験 [2002 年]

pH4、7 及び 9 の滅菌緩衝液並びに pH8 の自然水に[phe-<sup>14</sup>C] (*R*)-ハロキシホップメチルエステル及び[pyr-<sup>14</sup>C] (*R*)-ハロキシホップメチルエステルを 0.5 mg/L となるように添加し、暗所下、20°C で最長 31 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

(*R*)-ハロキシホップメチルエステルの加水分解半減期は表 26 に示されている。

(*R*)-ハロキシホップメチルエステルは、pH7~及び9 [與語専門委員修文](#)の緩衝液中及び自然水中で(*R*)-ハロキシホップに加水分解され、最大で 21 日後の pH9 緩衝液中に 99.1% TAR が認められた。(*R*)-ハロキシホップはいずれの pH 条件下においても安定であった。そのほか、pH7 及び 9 の緩衝液中に 2 種類の未同定分解物が認められたが 3% TAR 未満であった。(参照 4、6)

(JMPR②) : 432 頁、EFSA : 29、77 頁)

表 26 (*R*)-ハロキシホップメチルエステルの加水分解半減期 (日)

[與語専門委員修正](#)

	滅菌緩衝液			自然水
	pH4	pH7	pH9	pH8
( <i>R</i> )-ハロキシホップメチルエステル	—	43	0.63	3

— : 安定であり、半減期は算出できなかった。

#### (2) 水中光分解試験① [2002 年]

pH5 の滅菌緩衝液及び pH8.5 の非滅菌自然水に[phe-<sup>14</sup>C] (*R*)-ハロキシホップメチルエステル又は[pyr-<sup>14</sup>C] (*R*)-ハロキシホップメチルエステルを 2 mg/L となるように添加し、20°C でキセノン光 (北緯 40°、夏季の平均太陽光強度) を 400 時間照射して、水中光分解試験が実施された。

(*R*)-ハロキシホップメチルエステルの水中光分解における分解物は表 27 に示されている。

自然水中 (pH8.5) の光照射及び暗所下において、(*R*)-ハロキシホップメチル

1 エステルは(*R*)-ハロキシホップに速やかに加水分解された。

2 (*R*)-ハロキシホップメチルエステルの緩衝液中(pH5)及び自然水中(pH8.5)  
3 の半減期は、それぞれ光照射で135時間及び暗所で安定、光照射で11時間及び  
4 暗所で37時間であった。(参照4、6)

5 (JMPR②) : 432頁、EFSA : 29、77頁)

7 表27 (*R*)-ハロキシホップメチルエステルの水中光分解における分解物

		pH5 滅菌緩衝液		pH8.5 非滅菌自然水	
		光照射	暗所	光照射	暗所
分解物 <sup>1)</sup> [%TRR (照射日数)]	( <i>R</i> )-ハロキシホップ	—	—	99	99
	II	14.3(6.8日)	微量	16.2	—
	IV	18.6(6.8日)	微量	6.8(1.8日)	—
	V	—	—	17.8	—

8 1) : 最大値

9 — : 参照した資料に記載がなかった。

### 11 (3) 水中光分解試験② [2002年]

12 pH5 滅菌緩衝液に<sup>14</sup>C(*R*)-ハロキシホップ(標識位置:不明)を1mg/Lとな  
13 るように添加し、20°Cでキセノン光(光強度:北緯40°、夏季の平均太陽光強度)  
14 を210時間照射して、水中光分解試験が実施された。

15 光照射群の半減期は68時間、暗所対照群は安定であった。

16 光照射により生成した分解物は、(*R*)-ハロキシホップメチルエステルを用いた  
17 水中光分解試験[4.(2)]と異なり同様で、分解物I(最大26.0%TAR、照射8.8  
18 日後)、分解物II(最大11.6%TAR、照射6.8日後)及び分解物VI(最大22.2%TAR、  
19 照射6.8日後)が認められた。與語専門委員修文(参照4、6)

20 (JMPR②) : 433頁、EFSA : 29頁)

## 22 5. 土壌残留試験

23 土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

## 25 6. 作物等残留試験

### 26 (1) 作物残留試験

27 海外において、穀類、果実、野菜等を用い、ハロキシホップを分析対象化合物  
28 としての作物残留試験が実施された。結果は別紙3に示されている。

29 ハロキシホップの最大残留値は、最終散布28日後のヒヨコマメ(飼料;全植  
30 物体)における4.3mg/kgであった。

31 また、可食部におけるハロキシホップの最大残留値は、最終散布69日後のな  
32 たね(種子)における2.7mg/kgであった。(参照4)

33 (JMPR②) : 460~514頁)

1  
2 (2) 後作物残留試験 [1985年] **與語専門委員修文**

3 前作物として дайず (280 g ai/ha) 又は わた (560 g ai/ha) に ハロキシホップ  
4 メチルを処理し収穫した後、後作物として レタス、てんさい及び小麦を用い、ハ  
5 ロキシホップを分析対象化合物として、後作物残留試験が実施された。

6 後作物中のハロキシホップ残留濃度は別紙4に示されている。(参照4、5、6)  
7 (JMPR②: 445~447頁、JMPR③: 168頁、EFSA: 21頁)  
8

9 (3) 畜産物残留試験

10 ① ウシ① [1984年] **與語専門委員修文**

11 ヘレフォード種等仔牛(一群3頭)にハロキシホップを1日1回28日間カプ  
12 セル経口(飼料中0.25、0.5、1、5及び10 mg/kg相当)投与し、投与18~21  
13 時間後、または7及び14日後(10 mg/kgのみ)にと殺して、畜産物残留試験が  
14 実施された。

15 肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のハロキシホップ残留濃度は別紙5に示されてい  
16 る。

17 肝臓、腎臓及び脂肪中におけるハロキシホップ残留濃度は投与量に比例し、10  
18 mg/g投与群において、肝臓で最大0.65 µg/g、腎臓で最大1.7 µg/g及び脂肪で最  
19 大0.41 µg/gであった。最終投与7日後で、肝臓及び腎臓中の残留濃度は顕著に  
20 減少したが、脂肪中における減少程度は低かったでは残留が持続した。(参照4、  
21 6)

22 (JMPR②: 517~518頁、EFSA: 23頁)  
23

24 ② ウシ② [2003年] **與語専門委員修文**

25 アンガス種肉用牛(一群3頭)に(R)-ハロキシホップを1日2回28日間カプ  
26 セル経口(飼料中10、20及び30 mg/kg相当)投与し、最終投与日投与28日後  
27 にと殺して、畜産物残留試験が実施された。30 mg/kg投与群では最終投与7、  
28 14、21及び28日後のと殺群を追加した。

29 最終投与日における肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のハロキシホップ残留濃度や  
30 は表28、29、30 mg/kg投与群における最終投与後の経時的なハロキシホップ残留  
31 濃度は別紙5に示されている。

32 最終投与直後は、ハロキシホップ残留濃度は腎臓や肝臓で高く、筋肉や脂肪組  
33 織では低かった。また、腎臓や肝臓における残留濃度は継時的に減少した。

34 (参照4)

35 (JMPR②: 518~519頁)  
36

37 ③ ウシ③ [1984年] **與語専門委員修文**

38 ホルスタイン種泌乳牛(一群雌3頭)にハロキシホップを28日間混餌(飼料

1 中 0.24、0.72 及び 2.7 mg/kg 相当) 投与して、畜産物残留試験が実施された。  
2 乳汁は朝夕採取して等量を混合し分析した。また、朝採取の乳汁からクリームを  
3 調製した。

4 乳汁及びクリーム中のハロキシホップ残留濃度は別紙 5 に示されている。

5 投与 3 日後及び 10 日後における乳汁中残留濃度/クリーム中残留濃度の割合は、  
6 それぞれ 0.041 及び 0.076 であった。

7 特に高薬量で乳汁及びクリーム中の残留濃度に比例関係が認められたが、投与  
8 後投与終了後は数日中に乳汁中の残留は認められなくなった。(参照 4、6)

9 (JMPR② : 519~520 頁、EFSA : 22 頁)

#### 11 ④ ウシ④ [2003 年]

12 ホルスタイン種泌乳牛 (一群雌 3 頭) に(*R*)-ハロキシホップを 1 日 2 回 28 日  
13 間カプセル (飼料中 10、20 及び 30 mg/kg 相当) 投与して畜産物残留試験が実  
14 施された。乳汁は 1 日 2 回採取し、採取量に応じて各日で混合し分析した。

15 乳汁中のハロキシホップ残留濃度は別紙 5 に示されている。

16 乳汁中のハロキシホップ残留濃度は投与開始 10 日後に定常状態に達した。(参  
17 照 4)

18 (JMPR② : 520 頁)

#### 20 ⑤ ニワトリ [1984 年]

21 白色レグホン種産卵鶏 (一群雌 12 羽) にハロキシホップを 28 日間混餌 (飼料  
22 中 0.25、0.75 及び 2.5 mg/kg 相当) 投与して、畜産物残留試験が実施された。

23 臓器・組織及び卵中のハロキシホップ平均残留濃度は別紙 5 に示されている。

24 肝臓及び脂肪中のハロキシホップ残留濃度に用量相関性が認められた。また、  
25 肝臓及び筋肉中の残留濃度は最終投与後 7 日までに顕著に減少した。卵中の残留  
26 濃度はいずれの投与群においても低く、最終投与後速やかに減少した。(参照 4、  
27 6)

28 (JMPR② : 521 頁、EFSA : 23 頁)

#### 29 【事務局より】

1. 本剤については、JMPR と EFSA の評価結果がありますが、毒性部分については、これらのうち毒性所見等についての情報がより詳細に記載されている JMPR① (2006 年) の内容に沿って評価書案を作成しました。
2. JMPR 評価書において、肝臓で認められた所見 (肝細胞肥大) 等に関し、検体投与の影響と判断しつつ、本剤のメカニズム (ペルオキシゾーム増殖) を考慮してヒトへのリスクには関連しないとして毒性影響とされていない個所があります。これらにつきましては該当する所見の発生頻度や程度に関するデータを確認することができないため、JMPR の判断を尊重して評価書案を記載しております。
3. 今回の幹事会では、まず、このような考え方で毒性部分の評価書案をとりまとめよいか、方向性について御審議いただきたいと思っております。

4. 評価書案は亜急性毒性試験までの部分を送付させていただきます。毒性部分については方向性についてのみ御意見をお願いいたします。

**【小澤専門委員コメント】**

2.に関しては、ジエチルヘキシルフタレート（DEHP）の作用点 PPAR $\alpha$ の動物種差を理由に、発がん性はヒトに外挿されない、という論理で有名と認識しています。（1990年代だったと思いますが、国立衛研にいらした高橋道人先生が特別講演をなさって拝聴した記憶があります。）近年の科学の進歩とともに、PPAR $\alpha$ 以外の核内受容体への作用も考慮すべき、といった資料も公表されています。ヒト型 PPAR $\alpha$ の発現マウスに DEHP を投与すると Cyp4A 等のペルオキシソーム増殖に関連するマーカーが強く誘導されるといった知見があるかどうかに興味を持ちました。もしそうであれば、「PPAR $\alpha$ の動物種差を理由にヒトには外挿できないので考慮する必要はない」、という従来の論理を考え直した方がよいのだな、昨今は、となりますが、必ずしもその心配は不要のように思います。PPAR $\alpha$ 以外の核内受容体への作用、という観点で、DEHP の構成的アンドロスタン受容体（CAR）への作用を考慮したほうがよい、という趣旨のことは書かれており、こういうことは新しい知見となりますね。

近年の科学の進歩により、様々新たに考慮すべき作用点があるのかもしれませんが、あくまで上記についていえば、DEHP についての考察、であります。本審議剤ハロキシホップに PPAR $\alpha$ のアゴニスト作用があるとして、従来の考え方と同様、ヒトへの外挿性はなし、と判断できるか評価して頂ければ、と思います。

海外評価資料を十分に読みこめてはいませんが、JMPR の報告書（海外評価資料の2や7）に、本剤投与はマウスのアシル CoA 酸化酵素、CYP4A10 などの PPAR $\alpha$  作用の下流の遺伝子の誘導があり、ペルオキシソーム増殖作用につながる所見はあるが、これはヒト肝発がんには外挿できないと書かれています。さらに、遺伝子毒性型発がん物質ではないことを考え合わせれば、本剤によるマウス肝発がんは少なくとも遺伝子毒性メカニズムによるものとは判断できず、閾値はとれることとなります。さらに PPAR $\alpha$  以外の核内受容体が関連する経路の活性化の証拠は見いだせませんので、ヒトへのリスクには関連しないと結論付けてよいものと考えます。

**【長野専門委員コメント】**

肝臓の変化（重量増加、肝細胞肥大、腫瘍増加）について、メカニズムをペルオキシソーム増殖と断定せず、他のメカニズムも存在する可能性を考慮して評価した方が良いと考えます（理由：ペルオキシソーム増殖作用を有するフタル酸ジエチルヘキシルの発がん性について、IARC は 2011 年にペルオキシソーム増殖以外のメカニズムが存在する可能性があることから発がん性分類を 3 から 2B に変更しており、ハロキシホップについても慎重に評価した方が良いと思います）。

**【小澤先生追加コメント】**

（上記の小澤専門委員コメントの網掛け部分「PPAR $\alpha$ 以外の核内受容体が関連する経路の活性化の証拠は見いだせませんので、ヒトへのリスクには関連しない」に関して、長野専門委員のコメントを基に、小澤専門委員の追加コメント）  
私は早計にも、JMPR の報告書に” PPAR $\alpha$  以外の核内受容体の関連を明確に記してある部分”を見出すことができなかったので上記二行を書いてしまいました。当日のご議論に一任致します。

**【三枝専門委員コメント】**

肝毒性に関して、長野委員の意見に賛成です。  
げっ歯類とサルで肝細胞への影響が見られておりますが、反応表現が異なっています。  
PO 増殖以外の肝毒性機序も否定できないと考えます。

【浅野専門委員コメント】

長野先生、三枝先生ご指摘のように、ハロキシホップの肝毒性はラット、マウスに特異的なものでなく、非げっ歯類においても明らかな毒性所見が認められています。また、種によって微妙に肝細胞の病理所見が異なっており、慎重な肝臓毒性メカニズムの議論が必要と考えます。

【本間専門委員コメント】

海外評価書の報告から、本剤は遺伝毒性はないものと考えられます。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（ハロキシホップナトリウム塩）

ハロキシホップナトリウム塩を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 28 に示されている。（参照 2、3、7）

（JMPR①：324～325 頁、FAO：18 頁、JMPR④：145 頁）

表 28 急性毒性試験結果概要（ハロキシホップナトリウム塩）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	カニクイザル 雄 6 匹 (1985 年、GLP)	—	—	120 mg/kg 体重で身体活動性低下（投与 4 時間後） 120 mg/kg 体重以上で摂餌量減少（投与 72 時間） 雌雄：死亡例なし

—：算定できず。

(2) 急性毒性試験（ハロキシホップメチルエステル、(R)-ハロキシホップメチルエステル）

ハロキシホップメチルエステル又は(R)-ハロキシホップメチルエステルを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 29 に示されている。（参照 2、3、7）

（JMPR①：324～325 頁、FAO：18 頁、JMPR④：145 頁）

表 29 急性毒性試験結果概要（ハロキシホップメチルエステル、(R)-ハロキシホップメチルエステル）

投与経路	検体	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口 <sup>2)</sup>	ハロキ	Fischer ラッ	337	545	嗜眠、被毛粗剛、振戦、刺激に

	シホップメチルエステル	ト雌雄各6匹(1980年、非GLP)			対する過敏、食欲減退、眼周辺暗色浸出液、小葉像明瞭化肝腫大 雄：320 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
	(R)-ハロキシホップメチルエステル	Fischer ラット雌雄各5匹(1989年、GLP)	300	623	胃部刺激性及び膀胱中暗赤色尿、嗜眠及び会陰部汚れ 雌雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例
		B6C3F1 マウス雌雄各5匹(1989年、GLP)	707 <sup>1)</sup>		呼吸困難、嗜眠、閉瞼、会陰部汚れ、前胃肥厚、体重増加抑制 雌雄：1,000 mg/kg 体重で全例死亡
経皮	(R)-ハロキシホップメチルエステル	Fischer ラット雌雄各5匹(1989年、GLP)	>2,000	>2,000	雄：嗜眠、閉瞼 雌雄：死亡例なし
	ハロキシホップメチルエステル	ウサギ雌雄、匹数不明(1980年、非GLP)	>5,000	>5,000	—

- 1) : 雌雄の LD<sub>50</sub> 中央値  
 2) : 投与に使用した溶媒 ; コーン油  
 3) : 参照した資料に記載がなかった。  
 4)

## 【事務局より】

Fischer ラット (1980 年、非 GLP) を用いた急性毒性試験については、JMPR① (324 頁) ではハロキシホップを用いた試験とされていますが、より新しい 2012 年の FAO (18 頁) では同一の試験報告書からハロキシホップメチルエステルの値として整理されていたことから、ハロキシホップメチルエステルの値として整理しました。

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 [(R)-ハロキシホップメチルエステル] [1989~1994 年、GLP]

NZW ウサギ (雌雄各 3 匹) を用いた (R)-ハロキシホップメチルエステルによる眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。ウサギの眼及び皮膚に対し刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた (R)-ハロキシホップメチルエステルによる皮膚感作性試験 (Buehler 法及び Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。

(参照 2)

(JMPR① : 325 頁)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18**10. 亜急性毒性試験****(1) 4週間亜急性毒性試験(ハロキシホップ、ラット)① [1982年、GLP]**

Fischer ラット(一群雌雄各5匹)を用いた混餌(ハロキシホップ: 0、0.01、0.1、1及び10 mg/kg 体重/日)投与による4週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30に示されている。

1 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び10 mg/kg 体重/日投与群の雌において、肝比重量<sup>3</sup>増加及び好酸性細胞質を伴う肝細胞肥大が認められたが、JMPR はこれらの変化はヒトに関連性のないものとして、無毒性量を1 mg/kg 体重/日と判断しており、食品安全委員会農薬専門調査会はこの判断を支持した。

本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の雄でRBC等の減少及びALP等の増加が認められ、雌ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で1 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量10 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(参照2)

(JMPR①: 327頁)

表30 4週間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ ALP、Glu 及び Alb 増加</li> <li>・ 精巣及び精巣上体の精子数減少</li> </ul>	10 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
1 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30**(2) 4週間亜急性毒性試験(ハロキシホップ、ラット)② [1983年、GLP] <参考資料<sup>4</sup>>**

Fischer ラット(一群雄80匹<sup>5</sup>)を用いた4週間混餌(ハロキシホップ: 0、0.1及び1.0 mg/kg 体重/日)投与による亜急性毒性試験が実施された。本試験では、最長6週間の回復期間が設けられた。

血清中のハロキシホップ残留濃度に用量相関性が認められた。血漿中の $T_{1/2}$ は、0.1及び1.0 mg/kg 体重/日投与群ともに8日であった。

1.0 mg/kg 体重/日投与群において、肝絶対及び比重量の統計学的に有意な増加が認められた。また、同群では投与期間中に好酸性細胞質増加を伴う小葉中心性肝細胞過形成が認められた。

JMPR は、1.0 mg/kg 体重/日投与群雄で認められた好酸性細胞質増加を伴う小

<sup>3</sup> 体重比重量のことを比重量という(以下同じ。)

<sup>4</sup> 投与群が2用量であり、病理組織学的検査が肝臓のみで行われていることから、参考資料とした。

<sup>5</sup> 衛星群(2週間投与)として、各群の動物のうち7~10匹が用いられた。

1 葉中心性肝細胞過形成は肝細胞ペルオキシゾーム増殖を含む本剤の作用機作に  
2 より引き起こされたものであり、ヒトとの関連性はないと判断しており、食品安  
3 全委員会農薬専門調査会はこの判断を支持した。（参照 2）

4 (JMPR①：327～328 頁)

5 (ペルオキシゾーム増殖については、[14. (1)～(5)] 参照)

### 7 (3) 16 週間亜急性毒性試験（ハロキシホップ、ラット） [1982 年、GLP]

8 Fischer ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（ハロキシホップ：0、0.002、  
9 0.02、0.2 及び 2.0 mg/kg 体重/日）投与による 16 週間亜急性毒性試験が実施さ  
10 れた。

11 各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

12 JMPR は、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群雄で認められた肝細胞肥大についてヒ  
13 トと関連しないと判断しており、食品安全委員会農薬専門調査会はこの判断を支  
14 持した。

15 本試験において、2 mg/kg 体重/日投与群の雄で ALP の増加、同投与群の雌で  
16 肝細胞の細胞質均質化が認められたので、無毒性量は雌雄で 0.2 mg/kg 体重/日  
17 であると考えられた。（参照 2、6、7）

18 (JMPR①：329 頁、EFSA：14、58 頁、JMPR④：145 頁)

20 表 31 16 週間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 肝細胞の細胞質均質化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝細胞の細胞質均質化</li> <li>・ 肝細胞の細胞質均質化</li> </ul>
0.2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

### 22 (4) 16 週間亜急性毒性試験（(R)-ハロキシホップ、ラット） [1989 年、GLP]

23 Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（(R)-ハロキシホップ：0、  
24 0.065、0.2 及び 2 mg/kg 体重/日）投与による 16 週間亜急性毒性試験が実施され  
25 た。また、追加試験として、Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用い、混餌  
26 ((R)-ハロキシホップ：平均検体摂取量：0 及び 2 mg/kg 体重/日）投与後、4 週  
27 間の回復期間を設定する 16 週間亜急性毒性試験が実施された。

28 0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 2 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及  
29 び比重量増加、2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP の増加及び小葉中心性肝細  
30 胞肥大（好酸性）が認められた。

31 JMPR はこれらの肝臓の変化についてはペルオキシゾーム増殖を介した肝細  
32 胞肥大と関連していることからヒトと関連しないと判断しており、食品安全委員  
33 会農薬専門調査会はこの判断を支持した。

34 また、2 mg/kg 体重/日投与群雄では精巣絶対及び比重量減少が認められたが、

1 JMPR では関連する病理学的所見が認められないと判断している。

2 本試験において、ヒトに関連すると考えられる影響は認められなかったので、  
3 無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参  
4 照 2）

5 (JMPR①：328 頁)

6  
7 **（5）13 週間亜急性毒性試験（ハロキシホップ、マウス） [1982 年、GLP]**

8 B6C3F1 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（ハロキシホップ：0、0.002、  
9 0.02、0.2 及び 2 mg/kg 体重/日）投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施され  
10 た。

11 2 mg/kg 体重/日の雌雄で好酸性細胞質及び細胞質の均質化を伴う小葉中心性  
12 肝細胞肥大が認められたが、JMPR はこの変化は肝細胞肝細胞のペルオキシゾー  
13 ム増殖を含む本剤の作用機作により引き起こされたものであり、ヒトとの関連性  
14 はなく毒性学的な意義がないと判断しており、食品安全委員会農薬専門調査会  
15 はこの判断を支持した。

16 本試験において、2 mg/kg 体重/日投与群の雄で ALP の増加、同群雌で体重増  
17 加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.2 mg/kg 体重/日であると考えら  
18 れた。（参照 2）

19 (JMPR①：325～326 頁)

20  
21 **（6）5 週間亜急性毒性試験（ハロキシホップ、イヌ） [1984 年]**

22 ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌（ハロキシホップ：0、5、15 及  
23 び 45 mg/kg 体重/日）投与による 5 週間亜急性毒性試験が実施された。

24 各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

25 本試験において、15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で Chol 減少等が認めら  
26 れたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

27 (JMPR①：330 頁)

28  
29 **表 32 5 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
45 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重減少及び摂餌量減少</li> <li>・ 胃十二指腸潰瘍</li> <li>・ RBC、Hb、PLT 及び Ht 減少</li> <li>・ ALT 及び ALP 増加</li> <li>・ BSP 停滞率増加</li> <li>・ 腎重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重減少及び摂餌量減少</li> <li>・ RBC、Hb、PLT 及び Ht 減 少</li> <li>・ ALT 及び ALP 増加</li> <li>・ BSP 停滞率増加</li> <li>・ 肝及び腎重量増加</li> </ul>
15 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ Chol 減少</li> <li>・ 肝重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Chol 減少</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

1  
2 **(7) 13週間亜急性毒性試験（ハロキシホップ、イヌ） [1987年、GLP]**

3 ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた混餌（ハロキシホップ：0、2、5及  
4 び20 mg/kg 体重/日）投与による13週間亜急性毒性試験が実施された。

5 各投与群で認められた毒性所見は表33に示されている。

6 本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞細胞肥大等が  
7 認められたので、無毒性量は雌雄とも2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参  
8 照2、6）

9 (JMPR①：330～331、344頁、EFSA：14頁)

10  
11 **表33 13週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ RBC、PLT、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ グリコーゲン蓄積を伴う肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ RBC、PLT、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T<sub>3</sub>、遊離 T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> 減少</li> <li>・ 甲状腺及び副甲状腺絶対及び比重量減少</li> <li>・ 甲状腺/副甲状腺ろ胞サイズ減少及びろ胞上皮細胞肥大<sup>§</sup></li> <li>・ 肝脂肪酸β酸化酵素誘導</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T<sub>3</sub>、遊離 T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> 減少</li> <li>・ 甲状腺及び副甲状腺絶対及び比重量減少</li> <li>・ 甲状腺/副甲状腺ろ胞サイズ減少及びろ胞上皮細胞肥大<sup>§</sup></li> <li>・ グリコーゲン蓄積を伴う肝細胞肥大</li> <li>・ 肝脂肪酸β酸化酵素誘導</li> </ul>
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

12 §：統計学的処理の有無は不明であるが、投与の影響と判断された。

13  
14 **(8) 4週間亜急性毒性試験（ハロキシホップナトリウム塩、サル） [1985年、GLP]**

15 **<参考資料<sup>6</sup>>**

16 カニクイザル（一群雄2匹、20 mg/kg 体重/日投与群は一群雄4匹）を用いた  
17 経鼻（ハロキシホップナトリウム塩：0、5及び20 mg/kg 体重/日）投与による4  
18 週間亜急性毒性試験が実施された。20 mg/kg 体重/日投与群のうち2匹は、4週  
19 間の回復試験に供された。

20 本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められな  
21 かったので、無毒性量は雄で本試験の最高用量20 mg/kg 体重/日であると考えら  
22 れた。

23 （参照2）

24 (JMPR①：332、345頁)

<sup>6</sup> 2用量で行われた試験であること、病理組織学的検査が肝臓のみで行われていることから、参考資料とした。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11**(9) 13週間亜急性毒性試験(ハロキシホップ、サル) [1987年、GLP]**

カニクイザル(一群雌雄各4匹)を用いた経鼻(ハロキシホップ:0、2、10及び30 mg/kg 体重/日)投与による13週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34に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも2 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照2、6)

(JMPR①:332~333、345頁、EFSA:14頁)

表34 13週間亜急性毒性試験(サル)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加</li> <li>RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞の細胞質脂質堆積密度(cytoplasmic lipid volume density)上昇及び脂肪滴増加</li> <li>甲状腺ろ胞サイズ減少及びろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加</li> <li>RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞の細胞質脂質堆積密度(cytoplasmic lipid volume density)上昇及び脂肪滴増加</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝細胞脂肪空胞化数の増加を伴う肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝細胞脂肪空胞化数の増加を伴う肝細胞肥大</li> <li>甲状腺ろ胞サイズ減少及びろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>
2 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

12

## 1 &lt;別紙1：代謝物/分解物略称&gt;

記号	略号	化学名・構造式
I	phenol	4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenol
II	pyridinol	3-chloro-5-trifluoromethylpyridin-2-ol
III	pridinone	3-chloro-1-methyl-5-(trifluoromethyl)-2(1H)-pyridinone
IV	furan	methyl 2-{{8-amino-9-hydroxy-6-(trifluoromethyl)-9H-fluoren-3-yl}oxy}propanoate
V	TAP	4-trifluoromethyl-5-amino-pentanol
VI	acid phenone	4-{{2-amino-6-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl}(hydroxy)methyl} phenyl acetate

2

3

## 1 &lt;別紙2：検査値等略称&gt;

略称	名称
ACO	ペルオキシソームアシルCoAオキシダーゼ
ai	有効成分 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ活性
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) )
Bak-1	Pro-apoptotic marker
Bcl-2	Anti-apoptotic marker
BrdU	ブロモデオキシウリジン
BSP	ブロムスルファレイン
CAT	カルニチンアシルトランスフェラーゼ (Carnitine acyl transferase)
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高濃度
<i>c-myc</i>	遺伝子転写因子
CTE-I	Long chain acyl-CoA
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
DAT	処理後日数 (days after treatment)
FAOX	肝脂肪酸β酸化酵素 (hepatic fatty acid beta-oxidation)
GPD	Glycerophosphate dehydrogenase
Glu	グルコース (血糖)
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) )
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) )
Hb	ヘモグロビン (血色素) 量
Ht	ヘマトクリット値
PHI	収穫前日数 (Pre Harvest Interval)
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能

TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
THI	前作物の処理から後作物の収穫までの期間（日）（interval between treatment on first crop and sampling or harvest of rotation crop）
TSI	前作物の処理から後作物の播種までの期間（日）（interval between treatment on first crop and sowing of rotation crop）
V <sub>d</sub>	分布容積（Volume of distribution）

1

2

1 <別紙3: 作物残留試験成績<sup>1)</sup>>

作物名 (分析部位) (試験地) 実施年	有効成分	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
					ハロキシホップ
だいず (種子) (アルゼンチン) 1990-1991年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	180 <sup>EC</sup>	1	108	0.11
			1	106	0.03
だいず (種子) (ブラジル) 1995年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	120 <sup>WP</sup>	1	80	<0.01
だいず (種子) (ブラジル) 1983-1984年	ハロキシホップメ チルエステル	120 <sup>EC</sup>	1	98	0.06
			1	78	0.90
			1	102	<0.05
			1	77	0.19
だいず (種子) (ブラジル) 1984年	ハロキシホップメ チルエステル	120 <sup>EC</sup>	1	60	1.8
			1	105	0.06
だいず (種子) (ブラジル) 1991-1992年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	60 <sup>EC</sup>	1	102	0.01
		120 <sup>EC</sup>	1	91	0.08
だいず (種子) (ブラジル) 1994-1995年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	60 <sup>WP</sup>	1	95	<0.01
		120 <sup>WP</sup>	1	79	0.03
だいず (種子) (ブラジル) 2000-2001年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	120 <sup>EC</sup>	1	80	0.02
			1	80	<0.01
			1	90	<0.01
		60 <sup>EC</sup>	1	90	<0.01
だいず (種子) (ブラジル) 1990年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	120 <sup>EC</sup>	1	69	0.02
だいず (種子) (ブラジル) 1991-1992年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	60 <sup>EC</sup>	1	95	<0.01
		120 <sup>EC</sup>	1	95	<0.01
だいず (種子) (ブラジル) 2000-2001年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	60 <sup>EC</sup>	1	91	0.06
		120 <sup>EC</sup>	1	80	0.45
		120 <sup>EC</sup>	1	70	0.15
だいず (種子)	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	90	<0.05
			1	60	0.31

作物名 (分析部位) (試験地) 実施年 (フランス) 2000年	有効成分	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
					ハロキシホップ
					<0.05
					0.99
だいず (種子) (ドイツ) 2001年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	110 <sup>EC</sup>			<0.05
					0.23
だいず (種子) (ハンガリー) 2001年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	100 <sup>EC</sup>			<0.05
					0.11
だいず (種子) (イタリア) 2000年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	100 <sup>EC</sup>			<0.05
					0.96
だいず (種子) (スペイン) 2000年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	100 <sup>EC</sup>			<0.05
					0.10
えんどう (種子) (オーストラリア) 1989年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	52 <sup>EC</sup>			<0.01
					<0.01
					<0.01
					<0.01
					<0.01
					<0.01
えんどう (種子) (フランス) 1988-1989年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	100 <sup>EC</sup>			<0.05
					0.10
					0.06
					0.05
					0.04
					<0.02
					<0.02
					0.06
いんげん (種子) (アルゼンチン) 1992年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	60 <sup>EC</sup>			0.08
					1.2
					0.27
		120 <sup>EC</sup>			0.21
					2.0
いんげん (種子)	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	60 <sup>EC</sup>			0.70
					0.80

作物名 (分析部位) (試験地) 実施年 (アルゼンチン)	有効成分	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
					ハロキシホップ
1993年		120 <sup>EC</sup>	1	61	0.86
			1	62	1.8
いんげん (種子) (アルゼンチン) 1998年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	40 <sup>EC</sup>	1	63	0.26
			1	63	0.41
			1	63	1.5
			1	63	1.5
いんげん (種子) (ブラジル) 1996-1997年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	48 <sup>EC</sup>	1	50	0.06
いんげん (種子) (ブラジル) 1997年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	48 <sup>EC</sup>	1	77	0.08
いんげん (種子) (ブラジル) 1998年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	48 <sup>EC</sup>	1	66	0.03
いんげん (種子) (ブラジル) 2000年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	60 <sup>EC</sup>	1	61	0.03
			1	64	0.23
			1	55	0.49
			1	57	0.04
			1	64	<0.01
		120 <sup>EC</sup>	1	61	0.06
			1	64	0.08
			1	55	0.42
			1	64	0.07
			1	64	0.01
いんげん (種子) (ブラジル) 2001-2002年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	60 <sup>EC</sup>	1	57	0.04
			1	57	0.06
		120 <sup>EC</sup>	1	57	0.08
			1	57	0.32
てんさい (根部) (ベルギー) 2000年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	116	0.03
てんさい (根部) (フランス) 1988年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	134	<0.02
			1	165	<0.02
			1	131	<0.02
てんさい	(R)-ハロキシホップ	100 <sup>EC</sup>	1	15	0.11

作物名 (分析部位) (試験地) 実施年 (根部) (ドイツ) 1988年	有効成分  プメチルエステル	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
					ハロキシホップ
てんさい (根部) (ドイツ) 2000年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	92	0.09
			1	116	0.02
たまねぎ (麟茎) (ベルギー) 2000年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	28	0.06
			1	28	0.12
たまねぎ (麟茎) (フランス) 2000年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	28	<0.02
			1	28	0.03
たまねぎ (麟茎) (ドイツ) 1999年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	28	0.04
			1	27	0.09
			1	26	0.02
			1	26	0.03
たまねぎ (麟茎) (ニュージーランド) 1987年	ハロキシホップエ トキシエチルエス テル	100 <sup>EC</sup>	1	30	0.02
未成熟えんどう (種子及びさや) (ベルギー) 2000年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	34	0.09
			1	31	0.04
未成熟えんどう (種子及びさや) (フランス) 1999年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	28	<0.01
			1	25	0.29
			1	27	0.32
			1	27	<0.05
			1	25	0.26
未成熟えんどう (種子及びさや) (フランス) 2000年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	31	0.07
			1	22	0.44
			1	29	0.15
未成熟えんどう (種子及びさや) (フランス) 2004年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	60	0.07
未成熟えんどう (種子及びさや)	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	28	<0.05

作物名 (分析部位) (試験地) 実施年	有効成分	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
					ハロキシホップ
(イタリア) 2000年					
未成熟えんどう (種子及びさや) (イタリア) 2004年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	36	0.05
			11	31	0.05
未成熟えんどう (種子及びさや) (スペイン) 1999年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	28	0.75
未成熟えんどう (種子及びさや) (スペイン) 2004年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	28	0.12
Field beans (種子及びさや) (フランス) 1999年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	28	0.03
			1	28	0.06
			1	27	<0.02
			1	26	0.26
			1	25	0.07
Field beans (種子及びさや) (フランス) 2000年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	28	0.10
			1	29	0.19
Field beans (種子及びさや) (フランス) 2001年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	29	<0.02
Field beans (種子及びさや) (ギリシャ) 2001年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	28	0.18
Field beans (種子及びさや) (スペイン) 1999年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	28	0.22
レモン (全果) (オーストラリア) 1990年	ハロキシホップエ トキシエチルエス テル	420 <sup>EC</sup>	1	28	<0.05
りんご (オーストラリア) 1991年	ハロキシホップエ トキシエチルエス テル	420 <sup>EC</sup>	1	24	<0.05
りんご	ハロキシホップエ	100 <sup>EC</sup>	1	132	<0.02

作物名 (分析部位) (試験地) 実施年 (イタリア) 1987年	有効成分	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
					ハロキシホップ
	トキシエチルエステル		1	126	<0.02
もも (オーストラリア) 1991年	ハロキシホップエトキシエチルエステル	420 <sup>EC</sup>	1	24	<0.05
ぶどう (オーストラリア) 1990年	ハロキシホップエトキシエチルエステル	420 <sup>EC</sup>	1	21	<0.05
			1	29	<0.05
バナナ (オーストラリア) 1990年	(R)-ハロキシホップメチルエステル	420 <sup>WG</sup>	1	7	<0.05
ひまわり (種子) (アルゼンチン) 1991-1992年	(R)-ハロキシホップメチルエステル	180 <sup>EC</sup>	1	79	0.14
ひまわり (種子) (フランス) 1988年	(R)-ハロキシホップメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	118	<0.05
	ハロキシホップエトキシエチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	118	<0.05
		200 <sup>EC</sup>	1	118	0.09
ひまわり (種子) (フランス) 1989年	(R)-ハロキシホップメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	105	<0.05
			1	89	0.07
	ハロキシホップエトキシエチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	89	0.05
			1	105	<0.05
	200 <sup>EC</sup>	1	105	0.07	
		1	89	0.16	
ひまわり (種子) (フランス) 1999年	(R)-ハロキシホップメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	98	0.10
			1	114	0.06
ひまわり (種子) (フランス) 2000年	(R)-ハロキシホップメチルエステル	150 <sup>EC</sup>	1	81	0.14
			1	89	<0.05
ひまわり (種子) (フランス) 2001年	(R)-ハロキシホップメチルエステル	150 <sup>EC</sup>	1	75	0.05
ひまわり (種子) (ドイツ) 2000年	(R)-ハロキシホップメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	123	<0.05
			1	123	<0.05
			1	84	0.17
			1	84	0.17

作物名 (分析部位) (試験地) 実施年	有効成分	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
					ハロキシホップ
ひまわり (種子) (ギリシャ) 2001年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	150 <sup>EC</sup>	1	107	<0.05
			1	76	<0.05
ひまわり (種子) (スペイン) 2000年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	160 <sup>EC</sup>	1	79	<0.05
			1	82	<0.05
ひまわり (種子) (スペイン) 2001年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	160 <sup>EC</sup>	1	76	0.17
わた (種子) (ブラジル) 1983-1984年	ハロキシホップメ チルエステル	120 <sup>EC</sup>	1	111	<0.1
			1	112	<0.1
わた (種子) (ブラジル) 1984-1985年	ハロキシホップメ チルエステル	120 <sup>EC</sup>	1	93	0.15
			1	101	<0.1
わた (種子) (ブラジル) 1996-1997年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	60 <sup>EC</sup>	1	122	<0.01
			1	123	<0.01
		120 <sup>EC</sup>	1	102	0.02
			1	122	<0.01
わた (種子) (ブラジル) 2000-2001年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	60 <sup>EC</sup>	1	125	0.08
			120 <sup>EC</sup>	1	98
		1		1	107
			1	134	0.09
<a href="#">なたねカノーラ</a> (種子) (オーストラリア) 1997-1998年 <a href="#">與語専門委員修正</a>	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	52 <sup>EC</sup>	1	94	0.22
			1	98	0.86
なたね (種子) (フランス) 1988-1989年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	248	<0.05
			1	261	<0.05
			1	268	<0.05
	ハロキシホップエ トキシエチルエス テル		1	248	<0.05
			1	261	<0.05
			1	268	<0.05
なたね (種子) (フランス)	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	60 <sup>EC</sup>	1	125	0.08
		120 <sup>EC</sup>	1	98	0.52
			1	107	0.03

作物名 (分析部位) (試験地) 実施年	有効成分	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
					ハロキシホップ
2000-2001年			1	134	0.09
なたね (種子) (フランス) 2001-2002年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	97 <sup>EC</sup>	1	233	<0.01
		100 <sup>EC</sup>	1	204	<0.01
なたね (種子) (フランス) 2006年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	79 <sup>EC</sup>	1	63	1.9
		83 <sup>EC</sup>	1	63	1.5
		85 <sup>EC</sup>	1	61	1.1
なたね (種子) (ドイツ) 1988-1989年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	259	<0.05
			1	272	0.07
なたね (種子) (ドイツ) 2006年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	81 <sup>EC</sup>	1	97	0.11
		84 <sup>EC</sup>	1	92	0.10
		75 <sup>EC</sup>	1	91	0.37
		82 <sup>EC</sup>	1	88	<0.01
		78 <sup>EC</sup>	1	85	0.57
		85 <sup>EC</sup>	1	82	0.43
なたね (種子) (ギリシャ) 2006年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	81 <sup>EC</sup>	1	80	1.8
		76 <sup>EC</sup>	1	69	2.7
		79 <sup>EC</sup>	1	65	2.4
なたね (種子) (イタリア) 2006年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	82 <sup>EC</sup>	1	60	0.68
		78 <sup>EC</sup>	1	53	1.4
			1	57	0.72
なたね (種子) (ポーランド) 2006年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	82 <sup>EC</sup>	1	92	0.33
		80 <sup>EC</sup>	1	89	0.42
		84 <sup>EC</sup>	1	87	0.62
らっかせい (種子) (オーストラリア) 1997-1998年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	78 <sup>EC</sup>	2	56	0.02
			2	56	0.02
			2	56	<0.02
			2	56	<0.02
コーヒー (種子) (コロンビア) 1983年	ハロキシホップメ チルエステル	360 <sup>EC</sup>	1	43	<0.02
アルファルファ (茎葉部)	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	32	1.9

作物名 (分析部位) (試験地) 実施年	有効成分	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
					ハロキシホップ
(オーストラリア) 1989年					
アルファルファ (茎葉部) (オーストラリア) 1998年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	28	1.0
			1	28	0.76
		78 <sup>EC</sup>	1	28	0.10
アルファルファ (茎葉部) (オーストラリア) 1998-1999年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	78 <sup>EC</sup>	1	28	3.1
ヒヨコマメ (全植物体) (オーストラリア) 1997年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	52 <sup>EC</sup>	1	28	2.9 (乾燥重当たり)
ヒヨコマメ (全植物体) (オーストラリア) 1997年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	52 <sup>EC</sup>	1	28	4.3 (乾燥重当たり)
らっかせい (オーストラリア) 1997-1998年	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	78 <sup>EC</sup>		茎葉部	
			1	28	0.28 (乾燥重当たり)
				わら	
			2	56	0.42 (乾燥重当たり)
				茎葉部	
			1	28	1.1 (乾燥重当たり)
				わら	
			2	56	1.2 (乾燥重当たり)
				茎葉部	
			1	28	<0.02
				わら	
			2	56	3.0 (乾燥重当たり)
				茎葉部	
			1	28	0.13 (乾燥重当たり)
				わら	
2	56	2.9 (乾燥重当たり)			
だいず (植物体)	(R)-ハロキシホップ メチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	90	<0.05
			1	60	0.12

作物名 (分析部位) (試験地) 実施年 (フランス) 2000年	有効成分	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
					ハロキシホップ
			1	90	<0.05
					0.13
だいず (植物体) (ドイツ) 2001年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	110 <sup>EC</sup>	1	94	<0.05
					0.10
だいず (植物体) (ハンガリー) 2001年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	91	<0.05
					0.18
だいず (植物体) (イタリア) 2000年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	86	<0.05
					0.08
だいず (植物体) (スペイン) 2000年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	90	0.07
					0.06
てんさい (地上部) (ベルギー) 2000年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	116	0.07
てんさい (葉部) (ドイツ) 1988年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	15	0.17
					0.10
					0.38
てんさい (地上部) (ドイツ) 2000年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	92	0.12
					0.08
てんさい (地上部) (イタリア) 1992年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	65	0.09
					0.09
てんさい (地上部) (スペイン) 2000年	(R)-ハロキシホップ プメチルエステル	100 <sup>EC</sup>	1	99	0.07

- 1 ・EC: 乳剤、WP: 水和剤  
2 1): 標準的な使用方法に基づいて実施された試験結果を記載した。  
3

## 1 &lt;別紙4：後作物残留試験成績&gt;

前作物 <sup>1)</sup>		後作物				
作物	ハロキシホップメチル処理量 (g ai/ha)	作物	TSI <sup>2)</sup> (日)	THI <sup>3)</sup> (日)	試料	残留量 (mg/kg)
だいず	280	レタス	25	64	葉	<0.01
		てんさい	25	119	地上部	<0.01
					根部	<0.01
		てんさい	31	128	地上部	<0.01
					根部	<0.01
		小麦	25	110	青刈り	<0.01~0.01
小麦	92	391	種子 わら	<0.01 <0.02		
小麦	128	415	種子 わら	<0.01 <0.02		
わた	560	レタス	34	99	葉	<0.01
		レタス	31	144	葉	<0.01
		レタス	112	372	葉	<0.01
		てんさい	32	139	地上部	<0.01
					根部	<0.01
		てんさい	123	426	地上部	<0.01
					根部	<0.01
		小麦	34	104	青刈り	<0.01~0.02
		小麦	148	408	種子 わら	<0.01 <0.02
小麦	31	350	種子 わら	<0.01 <0.02		
小麦	123	353	種子 わら	<0.01 <0.02		

2 1) ; 乳剤を1回処理した。

3 2) ; 前作物の処理から後作物の播種までの期間(日)

4 3) ; 前作物の処理から後作物の収穫までの期間(日)

5

6

1 <別紙5：畜産物残留試験成績>

2 ① ウシ①

3 肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のハロキシホップ残留濃度（μg/g）

投与群	0.25 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg (7日後) <sup>1)</sup>	10 mg/kg ( <del>14</del> 10日 後) <sup>1)</sup> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">與語専門 委員修正</span>
筋肉	<0.01 <sup>2)</sup>	<0.01 <sup>2)</sup>	<0.01 <sup>2)</sup>	0.01、 0.01	0.02、 0.03、0.05	<0.01 <sup>2)</sup>	<0.01 <sup>2)</sup>
肝臓	<0.01、 <0.01、0.03	0.01、 0.02、0.03	0.03、 0.05、0.06	0.12、 0.14	0.36、 0.61、0.65	0.02、 0.02、0.21	<0.01、 <0.01、0.02
腎臓	0.02、 0.03、0.10	0.03、 0.06、0.11	0.11、 0.15、0.15	0.32、 0.46	0.75、1.3、 1.7	0.03、 0.05、0.54	0.02、 0.03、0.05
脂肪	<0.01、 <0.01、0.03	<0.01、 0.01、0.01	<0.01、 <0.01、0.01	0.045、 0.068	0.19、 0.21、0.41	0.01、 0.06、0.16	0.05、 0.05、0.17

4 1)：10 mg/kg 投与群において、最終投与7日後及び10日後の残留濃度を測定した。

5 2)：3反復の分析値が全て<0.01であった。

7 ② ウシ②

8 肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のハロキシホップ残留濃度（μg/g）<sup>1)</sup>

投与群	10 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
肝臓	0.20、0.23、0.33	0.30、0.38、0.45	0.18、0.20、0.46
腎臓	0.51、0.53、0.57	0.53、1.1、1.5	0.48、1.2、1.8
筋肉	0.02、0.02、0.05	0.03、0.06、0.06	0.01、0.05、0.05
腹部脂肪 <sup>2)</sup>	0.01、0.01、0.02	0.03、0.03、0.05	0.02、0.02、0.04
腎脂肪 <sup>2)</sup>	0.01、0.01、0.02	0.02、0.02、0.04	0.02、0.02、0.04
皮下脂肪 <sup>2)</sup>	0.01、0.01、0.02	<0.01、0.03、0.03	0.01、0.02、0.03

9 1)：動物ごとの残留濃度を示す。

10 2)：分析は加水分解操作を行っていないため、脂肪ではTG抱合体からハロキシホップが定量的  
11 に回収されていないことが考えられた。

13 30 ppm 投与群における最終投与後の経時的なハロキシホップ平均残留濃度（μg/g）

最終投与 後日数	0日	7日	14日	21日	28日
肝臓	0.28	0.09	0.02	0.01	<0.01
腎臓	1.15	0.08	0.02	0.01	0.01
筋肉	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

15 ③ ウシ③

16 乳汁及びクリーム中のハロキシホップ残留濃度（μg/g）<sup>1)</sup>

投与群	0.25 mg/kg	0.75 mg/kg	2.5 mg/kg
乳汁：投与開始後日数（日）			
3	<0.01 <sup>2)</sup>	<0.01、<0.01、0.01	0.01、0.01、0.015

5	<0.01 <sup>2)</sup>	<0.01、0.01、0.02	0.01、0.031、0.041
7	<0.01 <sup>2)</sup>	0.01、0.01、0.026	0.038、0.042、0.055
10	<0.01 <sup>2)</sup>	<0.01、0.01、0.023	<0.01、0.031、0.039
15	<0.01 <sup>2)</sup>	<0.01、<0.01、0.02	0.021、0.036、0.037
20	<0.01 <sup>2)</sup>	<0.01、0.01、0.02	0.032、0.033、0.044
25	<0.01、<0.01、0.01	<0.01、0.01、0.015	0.035、0.036、0.040
28	<0.01 <sup>2)</sup>	<0.01、0.01、0.015	0.024、0.032、0.035
乳汁：最終投与後日数			
1	<0.01 <sup>2)</sup>	<0.01、<0.01、0.01	0.027、0.030、0.032
3	<0.01 <sup>2)</sup>	<0.01 <sup>2)</sup>	<0.01 <sup>2)</sup>
5	<0.01 <sup>2)</sup>	<0.01 <sup>2)</sup>	<0.01 <sup>2)</sup>
7	<0.01 <sup>2)</sup>	<0.01 <sup>2)</sup>	<0.01 <sup>2)</sup>
14	<0.01 <sup>2)</sup>	<0.01 <sup>2)</sup>	<0.01 <sup>2)</sup>
クリーム：投与開始後日数			
3	0.029、0.037、0.084	0.10、0.11、0.27	0.24、0.33、0.34
10	0.046、0.046、0.048	0.12、0.13、0.22	0.28、0.29、0.42
17	0.043、0.045、0.051	0.11、0.13、0.15	0.30、0.34、0.41
28	<0.02、<0.02、0.02	0.02、0.035、0.093	0.090、0.18、0.20
クリーム：最終投与後日数			
1	0.029、0.041、0.056	0.088、0.12、0.17	0.39、0.39、0.42
7	<0.02 <sup>2)</sup>	<0.02 <sup>2)</sup>	<0.02 <sup>2)</sup>

1)：動物ごとの残留濃度を示す。

2)：3反復の分析値が同じ結果を示す。

#### ④ ウシ④

##### 乳汁中のハロキシホップ残留濃度 (μg/g) <sup>1)</sup>

投与群	10 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
投与日数 (日)			
1	0.01、0.01、0.01	0.01、0.02、0.02	0.02、0.02、0.03
2	0.12、0.14、0.20	0.19、0.33、0.39	0.24、0.42
6	0.18、0.20、0.23	0.24、0.40、0.43	0.27、0.54、0.57
10	0.31、0.33、0.38	0.48、0.59、0.87	0.42、1.29、1.83
14	0.20、0.27、0.28	0.36、0.54、0.56	0.28、0.60、0.73
18	0.22、0.22、0.29	0.28、0.54、0.70	0.33、0.70、0.74
22	0.17、0.23、0.25	0.20、0.56、0.59	0.20、0.63、0.72
26	0.37、0.58、0.65	0.22、0.91、0.97	0.37、1.01、2.21
30	0.09、0.32、0.40	0.09、0.48、0.59	0.19、0.61、0.95
34	0.01、0.07、0.13	0.03、0.04、0.06	0.02、0.35、0.52
38	<0.01、0.01、0.01	<0.01、0.01、1.00	<0.01、0.07、0.07
42	<0.01、<0.01、<0.01	<0.01、0.01、0.01	<0.01、<0.01、0.11

1)：分析は加水分解操作を行っていないため、乳脂肪中のハロキシホップが定量的に回収されていないことが考えられた。

対照群の残留濃度は、nd (<0.002) ~0.01であった。

#### ⑤ ニワトリウシ⑤ 奥語専門委員修文

##### 臓器・組織及び卵中のハロキシホップ平均残留濃度 (μg/g)

投与群	筋肉+皮膚	肝臓	脂肪	卵（4～28日後） <sup>3)</sup>
0.25 mg/kg <sup>1)</sup>	< 0.01	0.033 (0.011~0.083)	0.013 (< 0.01~0.028)	< 0.01
0.75 mg/kg <sup>1)</sup>	0.014 (< 0.01~0.02)	0.12 (0.060~0.19)	0.045 (0.014~0.11)	0.014 (< 0.01~0.020)
2.5 mg/kg <sup>1)</sup>	0.063 (0.023~0.11)	0.36 (0.18~0.64)	0.26 (0.11~0.54)	0.036 (0.015~0.052)
2.5 mg/kg（7日後） <sup>2)</sup>	0.01 (< 0.01~0.023)	< 0.01 (< 0.01~0.018)	0.17 (0.040~0.68)	—
2.5 mg/kg（14日後） <sup>2)</sup>	0.013 (< 0.01~0.024)	< 0.01	0.16 (0.053~0.31)	< 0.01（36~42日後） <sup>3)</sup>

- 1 ( ) : 濃度範囲  
 2 1) : 最終投与 24 時間後にと殺した。  
 3 2) : 最終投与 7 日後又は 14 日後にと殺した。  
 4 3) : 卵の検体投与後採取期間  
 5 — : 参照した資料に記載がなかった。  
 6  
 7

1 <参照>

- 2 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  
3 る件（平成17年11月29日付け平成17年厚生労働省告示第499号）
- 4 2 JMPR①: “Haloxfop”, Pesticide residues in food-2006 evaluations Part II  
5 Toxicology (2006)
- 6 3 FAO: “Haloxfop-P-Methyl”, FAO Specification and Evaluations for  
7 Agricultural Pesticides (2012)
- 8 4 JMPR②: “Haloxfop”, Pesticide residues in food-2009 evaluations Part I  
9 Residue (2009)
- 10 5 JMPR③: “Haloxfop”, Pesticide residues in food-2009 Report (2009)
- 11 6 EFSA: “Haloxfop”, Conclusion on Pesticide Peer Review, EFSA journal  
12 2009 (2009)
- 13 7 JMPR④: “Haloxfop”, Pesticide residues in food-2006 Report (2006)
- 14 8 豪州: “Haloxfop”, Evaluation Report of National Registration Authority  
15 (2009)
- 16 9 食品健康影響評価について（平成22年8月11日付け厚生労働省発食安0811第13  
17 号）