

（案）

農薬評価書

アシノナピル

2018年2月22日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

1		頁
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.....	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.....	8
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要.....	9
18	1. 動物体内運命試験.....	9
19	(1) ラット①.....	9
20	(2) ラット②.....	15
21	2. 植物体内運命試験.....	20
22	(1) きゅうり.....	20
23	(2) みかん①.....	22
24	(3) みかん②.....	23
25	(4) みかん③.....	24
26	(5) りんご.....	26
27	3. 土壌中運命試験.....	27
28	(1) 好氣的土壌中運命試験.....	27
29	(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験（分解物C）.....	28
30	(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験（分解物Q）.....	30
31	(4) 土壌吸着試験.....	31
32	4. 水中運命試験.....	32
33	(1) 加水分解試験①.....	32
34	(2) 加水分解試験②.....	33
35	(3) 加水分解試験③.....	33
36	(4) 水中光分解試験①.....	35
37	(5) 水中光分解試験②.....	36
38	(6) 水中光分解試験③.....	37

1	5. 土壌残留試験	38
2	6. 作物等残留試験	39
3	(1) 作物残留試験	39
4	(2) 魚介類における最大推定残留値	39
5	(3) 推定摂取量	39
6	7. 一般薬理試験	40
7	8. 急性毒性試験	40
8	(1) 急性毒性試験	40
9	(2) 急性毒性試験(代謝/分解物及び原体混在物)	41
10	(3) 急性神経毒性試験(ラット)	42
11	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	43
12	10. 亜急性毒性試験	43
13	(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)	43
14	(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	44
15	(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	45
16	(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	46
17	(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	47
18	(6) 28日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物K)	48
19	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	49
20	(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	49
21	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	50
22	(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	51
23	12. 生殖発生毒性試験	52
24	(1) 2世代繁殖試験(ラット)	52
25	(2) 発生毒性試験(ラット)	54
26	(3) 発生毒性試験(ウサギ)	54
27	13. 遺伝毒性試験	55
28	14. その他の試験	58
29	(1) <i>In vitro</i> リン脂質症発症評価	58
30	(2) 肝細胞空胞の電子顕微鏡観察	59
31	(3) 腎毒性発現の機序検討試験(反復投与試験、ラット①)	60
32	(4) 腎毒性発現の機序検討試験(反復投与試験、ラット②)	62
33	(5) 肝薬物代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン測定試験(ラット)	63
34	(6) 肝薬物代謝酵素誘導試験(マウス)	65
35		
36	Ⅲ. 食品健康影響評価	67
37		
38	・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	71

1	・別紙2：検査値等略称	73
2	・別紙3：作物残留試験成績	75
3	・別紙4：推定摂取量	95
4	・参照	96
5		

1 <審議の経緯>

- 2017年 7月 4日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(新規:みかん、りんご等)並びに魚介類への基準値設定依頼
- 2017年 9月 27日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発生食0927第4号)、関係書類の接受(参照1~108)
- 2017年 10月 3日 第668回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2017年 12月 8日 第71回農薬専門調査会評価第一部会
- 2018年 1月 30日 追加資料受理(参照109)
- 2018年 2月 7日 第72回農薬専門調査会評価第一部会
- 2018年 2月 22日 第157回農薬専門調査会幹事会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2017年1月7日から)

佐藤 洋(委員長)
山添 康(委員長代理)
吉田 緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
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>

(2016年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳(座長)	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人(座長代理)	代田真理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充*
小野 敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲(座長)	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明(座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫(座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍

・評価第二部会

三枝順三(座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦(座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人(座長代理)	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳(座長)	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介(座長代理)	川口博明	塚原伸治
與語靖洋(座長代理)	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

*: 2017年9月30日まで

1

2 <第71回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

赤池昭紀 藤本成明

3

4 <第72回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

赤池昭紀 藤本成明

5

6 <第157回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀 永田 清 松本清司
上路雅子 本間正充

7

8

9

要 約

殺虫剤(殺ダニ剤)「アシノナピル」(CAS No. 1332838-17-1)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(なすみかん、りんご等)【與語専門委員コメントに基づき事務局修文】、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

【與語専門委員より】

(網掛け部) I の 7. 開発の経緯と作目(なす⇔みかん)が異なっています。また、なすは植物体内運命試験を実施していません。慣例に倣って必要な修正をお願いします。

各種毒性試験結果から、アシノナピル投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液(貧血等)、肝臓(肝細胞肥大等)及び腎臓(好塩基性尿細管等)に認められた。また、多数の臓器における泡沫細胞集簇/空胞化(肺、リンパ節、甲状腺、肝臓等)が認められた。長野専門委員コメントに基づき事務局修文神経毒性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で腸間膜リンパ節血管腫及び甲状腺ろ胞細胞腺腫が認められた。また、マウスを用いた発がん性試験において、雄で血液リンパ系悪性リンパ腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた繁殖試験において、着床数減少並びに交尾率及び受胎率低下が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアシノナピル及び代謝物C、魚介類中の暴露評価対象物質をアシノナピル(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.04 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、アシノナピルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺虫剤(殺ダニ剤)

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名: アシノナピル

7 英名: acynonapyr

8

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名: 3-endo-[2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9-[5-

12 (トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシ]-9-アザビスクロ[3.3.1]ノナン

13 英名: 3-endo-[2-propoxy-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-9-[5-

14 (trifluoromethyl)-2-pyridyloxy]-9-azabicyclo[3.3.1]nonane

15

16 **CAS (No. 1332838-17-1)**

17 和名: 3-endo-[2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9-[[5-

18 (トリフルオロメチル)-2-ピリジル]オキシ]-9-アザビスクロ[3.3.1]ノナン

19 英名: 3-endo-3-[2-propoxy-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-9-[[5-

20 (trifluoromethyl)-2-pyridinyl]oxy]-9-azabicyclo[3.3.1]nonane

21

22 **4. 分子式**

23 $C_{24}H_{26}F_6N_2O_3$

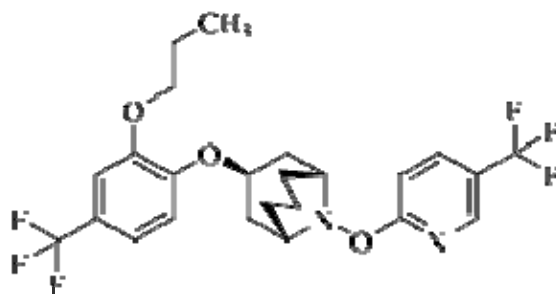
24

25 **5. 分子量**

26 504.47

27

28 **6. 構造式**



29

1 **7. 開発の経緯**

2 アシノナピルは、日本曹達株式会社により開発された殺虫剤(殺ダニ剤)で、抑
3 制性グルタミン酸受容体に作用して殺ダニ活性を示すものと考えられている。

4 今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請(新規:みかん、りんご等)及び魚介類
5 への基準値設定の要請がなされている。海外での登録はなされていない。

6

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、アシノナピルのベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの (以下「[phe- ^{14}C]アシノナピル」という。)、ピリジン環の2位及び6位の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[pyr- ^{14}C]アシノナピル」という。)、アザビシクロ環の1位及び5位の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[aza- ^{14}C]アシノナピル」という。)、代謝物 C のベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの (以下「[phe- ^{14}C]C」という。)) 又は代謝物 Q のピリジン環の2位及び6位の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[pyr- ^{14}C]Q」という。)) 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比放射能 (質量放射能) からアシノナピルの濃度 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在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) ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe- ^{14}C] アシノナピルを 3 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「低用量」という。)) 又は 300 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「高用量」という。)) で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

雌雄ともに C_{max} 及び AUC は全血より血漿中で高く、アシノナピルの吸収率は高用量投与群で低用量投与群に比べて僅かに低下していると考えられた。(参照 2、3)

表1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料 投与量(mg/kg 体重)	全血				血漿			
	3		300		3		300	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr) ^a	2.50	3.50	3.00	13.0	2.00	2.50	9.50	8.50
C_{max} ($\mu\text{g/g}$) ^b	0.232	0.167	5.01	5.62	0.371	0.276	7.05	8.70
$T_{1/2}$ (hr)	39.7	47.3	52.8	39.6	33.5	39.1	35.2	37.0
AUC _{0-t} (hr · $\mu\text{g/g}$) ^b	6.95	7.12	183	331	9.72	9.47	269	435

a : 各個体データの中央値

b : 血漿での単位は、 $\mu\text{g/mL}$ 及び $\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた胆汁、尿、ケージ洗浄液及びカーカ

1 ス¹中の残留放射能から算出された吸収率は、低用量投与群で少なくとも雄で
 2 26.9%、雌で26.7%、高用量投与群で少なくとも雄で20.7%、雌で14.4%であっ
 3 た。

4
 5 **② 分布**

6 Wistar Hannover ラット(一群雌雄各4匹)に[phe-¹⁴C]アシノナピルを低用
 7 量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で14日間反復経口投与して、体内
 8 分布試験が実施された。

9 主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表2に示されている。

10 いずれの投与量及び投与方法においても、大部分の組織において、残留放射能
 11 濃度は投与3時間後に最も高い値を示した。

12 投与3時間後において副腎及び肝臓で比較的高い残留放射能濃度が認められ
 13 た。組織中分布に顕著な性差は認められなかった。(参照2、3)

14 **【永田専門参考人より】**

(二重下線部)投与3時間後では、剤の残留性は判断できないと思いますので以下のよ
 うに修正した方が良いと思います。
 「投与168時間後において顎下リンパ節及び肝臓などで比較的高い残留放射能濃度が
 認められた」

15
 16 **表2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度(μg/g)**

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与3時間後	投与168時間後
単回経口	3	雄	副腎(3.25)、肝臓(2.63)、下垂体(0.997)、前立腺(0.978)、腎臓(0.968)、甲状腺(0.743)、肺(0.679)、脾臓(0.599)、脂肪(0.587)、顎下リンパ節(0.543)、心臓(0.505)、脾臓(0.446)、骨髄(0.438)、血漿(0.272) ^a 、筋肉(0.194)、胸腺(0.194)、カーカス(0.186)、全血(0.154)、皮膚(0.148)、骨(0.141)、血球(0.065)	顎下リンパ節(0.464)、肝臓(0.389)、脂肪(0.285)、皮膚(0.172)、腎臓(0.142)、脾臓(0.109)、副腎(0.106)、甲状腺(0.106)、胸腺(0.059)、前立腺(0.054)、肺(0.053)、カーカス(0.049)、脾臓(0.049)、心臓(0.040)、骨(0.027)、筋肉(0.027)、血球(0.018)、下垂体(0.018)、精巢(0.015)、全血(0.015)、骨髄(0.012)、血漿(0.010) ^a
		雌	副腎(3.26)、肝臓(2.33)、卵巣(1.03)、下垂体(0.865)、肺(0.730)、甲状腺(0.729)、腎臓(0.675)、脾臓(0.584)、心臓(0.513)、脂肪(0.489)、脾臓(0.458)、顎下リンパ節(0.415)、	脂肪(0.810)、顎下リンパ節(0.503)、肝臓(0.273)、子宮(0.245)、卵巣(0.223)、腎臓(0.180)、皮膚(0.169)、骨髄(0.134)、副腎(0.116)、脾臓(0.110)、カーカス(0.103)、甲状

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。)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与3時間後	投与168時間後
	300		血漿(0.236) ^a 、子宮(0.233)、骨髓(0.214)、胸腺(0.211)、カーカス(0.206)、筋肉(0.185)、皮膚(0.161)、骨(0.148)、全血(0.135)、血球(0.067)	腺(0.097)、脾臓(0.074)、心臓(0.056)、胸腺(0.053)、肺(0.048)、筋肉(0.034)、下垂体(0.030)、骨(0.022)、血球(0.021)、全血(0.015)、血漿(0.011) ^a
		雄	副腎(75.3)、肝臓(61.3)、下垂体(29.2)、脂肪(25.8)、腎臓(22.9)、甲状腺(22.3)、肺(22.1)、顎下リンパ節(19.2)、骨髓(18.1)、脾臓(18.0)、心臓(15.7)、脾臓(14.4)、前立腺(11.6)、血漿(9.81) ^a 、胸腺(8.22)、骨(6.57)、筋肉(6.48)、カーカス(5.79)、全血(5.59)、皮膚(4.56)、血球(1.99)	脂肪(8.35)、肝臓(7.63)、腎臓(4.41)、副腎(3.69)、甲状腺(3.03)、顎下リンパ節(2.94)、脾臓(2.06)、脾臓(1.71)、皮膚(1.68)、カーカス(1.60)、肺(1.59)、前立腺(1.49)、筋肉(1.39)、心臓(1.23)、胸腺(0.76)、血球(0.69)、全血(0.67)、精巣(0.59)、血漿(0.47) ^a
		雌	副腎(54.2)、肝臓(40.1)、卵巣(18.3)、甲状腺(16.7)、肺(15.1)、腎臓(14.0)、下垂体(12.2)、脾臓(12.2)、脂肪(11.8)、心臓(9.87)、骨髓(9.15)、脾臓(8.42)、骨(6.90)、顎下リンパ節(6.83)、血漿(5.04) ^a 、カーカス(4.72)、胸腺(4.41)、子宮(3.97)、筋肉(3.74)、全血(3.20)、皮膚(3.14)、血球(1.13)	脂肪(11.3)、肝臓(5.52)、腎臓(4.91)、顎下リンパ節(4.06)、卵巣(3.99)、副腎(3.89)、甲状腺(3.33)、皮膚(2.21)、子宮(2.09)、カーカス(1.89)、脾臓(1.86)、脾臓(1.63)、筋肉(1.54)、肺(1.33)、心臓(1.25)、血球(0.870)、骨(0.770)、全血(0.740)、胸腺(0.600)、骨髓(0.560)、下垂体(0.460)、血漿(0.400) ^a
反復経口	3	雌	肝臓(4.54)、副腎(3.76)、脂肪(3.41)、腎臓(1.91)、甲状腺(1.88)、卵巣(1.84)、脾臓(1.65)、顎下リンパ節(1.29)、子宮(1.22)、肺(1.10)、皮膚(0.846)、脾臓(0.825)、骨髓(0.731)、心臓(0.708)、カーカス(0.684)、下垂体(0.644)、筋肉(0.411)、胸腺(0.410)、血漿(0.317) ^a 、全血(0.284)、血球(0.260)	脂肪(4.27)、脾臓(1.28)、副腎(0.965)、腎臓(0.837)、卵巣(0.805)、肝臓(0.775)、子宮(0.690)、皮膚(0.644)、顎下リンパ節(0.627)、甲状腺(0.543)、カーカス(0.455)、脾臓(0.309)、肺(0.214)、胸腺(0.196)、心臓(0.188)、筋肉(0.166)、血球(0.115)、骨髓(0.103)、骨(0.099)、下垂体(0.099)、全血(0.080)、血漿(0.025) ^a

^a: 単位は、 $\mu\text{g/mL}$

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] における投与後 72 時間の尿及び 48 時間の糞、胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] における投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞並びに分布試験 [1. (1)②] における投与 3 及び 24 時間後の血漿、肝臓、腎臓及び脂肪(肝臓、腎臓及び脂肪は反復投与 72 及び 168 時間後の試料を含む。)を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

1 各投与群の尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表3、血漿、肝臓、腎臓及び脂肪
2 中の主要代謝物は表4に示されている。

3 [phe-¹⁴C]アシノナピル投与において、代謝物の種類や量に顕著な性差及び用量
4 差は認められなかった。

5 尿及び胆汁中において未変化のアシノナピルは検出されず、主な代謝物として
6 M及びJが認められた。糞中の主な成分として未変化のアシノナピル及び代謝物
7 Cが認められた。

8 血漿及び脂肪中の主要成分は未変化のアシノナピルで、代謝物は血漿中ではC
9 及びM、脂肪中ではB、C及びKが認められた。

10 肝臓及び腎臓中の主要成分は代謝物Cで、代謝物はほかにF、M等が認めら
11 れた。未変化のアシノナピルは肝臓では検出されず、腎臓においては約2%TAR
12 以下であった。(参照2、4、5)

13
14 表3 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物(%TAR)

投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	試料	採取時間 (hr)	アシ ノナ ピル	代謝物
3	雄	尿	0~72	ND	M(6.4)、J(0.4)
		糞	0~48	10.4	C(48.5)、I(0.9)、F(0.8)、D(0.5)
	雌	尿	0~72	ND	M(9.2)、J(0.6)
		糞	0~48	19.2	C(47.1)、I(1.3)、D(0.8)
300	雄	尿	0~72	ND	M(4.9)、J(0.3)
		糞	0~48	57.6	C(30.8)
	雌	尿	0~72	ND	M(4.3)、J(0.4)
		糞	0~48	59.6	C(30.8)
3	雄	尿	0~48	ND	M(7.2)、J(0.6)
		糞		2.2	C(70.0)
		胆汁		ND	J ^a (2.2)、G(1.7)、E ^a (1.4)、M(0.4)
	雌	尿	0~48	ND	M(6.6)、J(0.9)
		糞		11.8	C(64.2)
		胆汁		ND	J ^a (2.0)、E ^a (0.9)、M(0.9)、G(0.7)
300	雄	尿	0~48	ND	M(4.0)、J(0.4)
		糞		7.5	C(65.6)
		胆汁		ND	J ^a (1.9)、E ^a (1.2)、G(0.5)、M(0.3)
	雌	尿	0~48	ND	M(5.5)、J(0.4)
		糞		27.6	C(52.7)
		胆汁		ND	J ^a (2.0)、E ^a (1.0)、M(0.7)、G(0.6)

15 ND：検出されず

16 ^a：異性体を含む代謝物の合計

17

1 表4 血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の主要代謝物(%TRR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	試料	アシノ ナピル	代謝物
単回	3	雄	血漿	45.3	M(14.3)、C(2.6)
			肝臓	ND	C(23.9)、F(3.2)、M(2.2)
			腎臓	ND	C(27.0)、F(6.1)、M(5.8)、D(3.6)
			脂肪	25.9	C(13.7)、K(13.6)、B(5.0)
		雌	血漿	28.5	C(2.6)
			肝臓	ND	C(34.2)、F(6.1)
			腎臓	1.6	C(53.9)、F(6.4)、M(3.5)、D(2.3)
			脂肪	34.1	C(10.8)、K(7.2)、B(2.0)
	300	雄	血漿	42.3	C(8.6)、M(8.3)
			肝臓	ND	C(16.9)、F(2.4)、M(1.7)
			腎臓	ND	C(32.7)、F(6.4)、D(5.1)、M(3.4)
			脂肪	12.0	C(19.0)、K(8.8)、B(3.9)
雌		血漿	19.5	M(9.2)、C(2.5)	
		肝臓	ND	C(23.8)、F(5.6)、M(0.8)	
		腎臓	ND	C(38.0)、F(4.4)、D(4.2)、M(1.5)	
		脂肪	55.1	C(7.2)、K(7.0)、B(4.0)	
反復	3	雌	血漿	26.6	M(14.1)
			肝臓	ND	C(9.0)、F(2.4)、M(1.4)
			腎臓	2.2	C(13.5)、F(1.9)、M(1.9)
			脂肪	84.4	C(4.6)、K(2.0)

2 ND: 検出されず

3 ④ 排泄

4 a. 尿及び糞中排泄

5 Wistar Hannover ラット(一群雌雄各4匹)に[phe-¹⁴C]アシノナピルを低用
6 量又は高用量で単回経口投与し、経時的に尿及び糞を採取して排泄試験が実施さ
7 れた。
8

9 投与後48及び168時間の尿及び糞中排泄率は表5に示されている。

10 投与後48時間の尿及び糞中に雄で91.1%TAR~99.8%TAR、雌で92.0%TAR
11 ~101%TARが排泄され、主に糞中に排泄された。顕著な性差は認められなかつ
12 た。(参照2、3)
13

14 表5 投与後48及び168時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

試料	採取時間 (hr)	投与量(mg/kg 体重)			
		3		300	
		雄	雌	雄	雌

尿	0～48	13.3	12.6	6.1	6.4
	0～168	14.1	13.4	6.4	6.7
糞	0～48	77.8 ^b	79.4	93.7	94.5
	0～168	80.6 ^b	82.1	95.2	96.5
ケージ洗浄液	0～48	2.6	2.0	1.4	1.3
	0～168	2.9	2.3	1.7	1.5
体内残存 ^a	0～168	2.1	3.2	0.6	0.7

^a : 全ての組織、内容物を含む消化管及びカーカスの合計

^b : 1 匹の糞抽出液が得られなかったため、3 匹の平均値

b. 胆汁中排泄及び腸肝循環

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に [phe-¹⁴C]アシノナピルを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁を採取して排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

胆汁排泄率は低用量投与群で 11.2%TAR～12.9%TAR、高用量投与群で 4.9%TAR～6.1%TAR であった。（参照 2、3）

表 6 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	3		300	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	12.9	11.2	6.1	4.9
尿	10.3	11.9	7.4	7.5
糞	80.0	80.7	79.0	84.7
消化管(内容物含む)	0.3	0.2	0.3	0.1
カーカス	2.0	1.6	1.1	0.8
ケージ洗浄液	1.7	2.0	6.1	1.2

また、雌雄各投与群の投与後 0.5～48 時間に採取した胆汁をそれぞれプールし、胆管カニューレを挿入した別の Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に十二指腸カニューレを介して持続注入（1.2 mL/時間、6 時間）して、腸肝循環試験が実施された。

胆汁注入後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

投与量及び性別にかかわらず排泄経路は類似しており、腸肝循環の割合は最大で 10.3%TAR であった。（参照 2、3）

表 7 胆汁注入後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	3		300	
	雄 ^a	雌 ^a	雄	雌 ^b
胆汁	8.1	9.5	9.4	10.3

尿	4.6	6.7	6.5	9.3
糞	76.1	76.6	79.5	79.5
消化管(内容物含む)	0.1	0.1	0.1	0.4
カーカス	2.2	1.0	0.9	0.9
ケージ洗浄液	4.2	5.1	4.3	1.6

a : 2匹の結果

b : 3匹の結果

(2) ラット②

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C] アシノナピル を低用量又は高用量で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 8 に示されている。

雌雄ともに C_{max} 及び AUC は全血より血漿中で高く、各投与量における AUC は雄に比較して雌で高かった。アシノナピルの吸収率は高用量投与群で低用量投与群に比較して低下していると考えられた。(参照 2、6)

表 8 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料	全血				血漿			
	3		300		3		300	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr) ^a	2.00	3.00	6.00	13.5	1.00	1.00	6.00	13.5
C_{max} (µg/g) ^b	0.478	0.417	11.5	17.0	0.715	0.540	15.4	18.3
$T_{1/2}$ (hr)	11.5	13.1	11.4	11.8	11.6	11.9	11.3	12.3
AUC _{0-t} (hr · µg/g) ^b	3.82	6.34	193	328	5.12	7.28	270	388

a : 各個体データの中央値

b : 血漿での単位は、µg/mL 及び hr · µg/mL

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (2)④b.] で得られた胆汁、尿、ケージ洗浄液及びカーカス中の残留放射能から算出された吸収率は、低用量投与群で少なくとも雄で 71.3%、雌で 72.2%、高用量投与群で少なくとも雄で 39.0%、雌で 41.4%であった。

【永田専門参考人より】

(網掛け部) この値の根拠は? [1. (2)④b.] のデータを基にした値ならば高すぎます。

【事務局より】

表 13 の胆汁、尿、ケージ洗浄液及びカーカスの %TAR を合計して算出されています。

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

② 分布

Wistar Hannover ラット(一群雌雄各4匹)に[pyr-¹⁴C]アシノナピルを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表9に示されている。

いずれの投与量においても、大部分の組織において、残留放射能濃度は T_{max} 付近で最も高い値を示し、副腎、腎臓、肝臓及び脂肪で比較的高い残留放射能濃度が認められた。組織中分布に顕著な性差は認められなかった。脂肪中残留放射能は採取時間の経過とともに、他の組織よりも放射能濃度が高くなり、残留性を示した。(参照2、6)

表9 主要臓器及び組織における残留放射能濃度(μg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{max} 付近*	投与168時間後
単回経口	3	雄	腎臓(1.63)、肝臓(1.13)、血漿(0.925) ^a 、副腎(0.914)、肺(0.635)、下垂体(0.563)、心臓(0.556)、全血(0.548)、脂肪(0.547)、甲状腺(0.491)、血球(0.451)	脂肪(0.334)、顎下リンパ節(0.111)、膵臓(0.084)、副腎(0.054)、皮膚(0.050)、甲状腺(0.046)、カーカス(0.043)、肺(0.028)、前立腺(0.028)、胸腺(0.028)、腎臓(0.013)、脾臓(0.012)、下垂体(0.010)、肝臓(0.008)、筋肉(0.006)、精巣(0.006)、骨(0.005)、心臓(0.005)、骨髓(0.004)、血球(0.003)、全血(0.003)、脳(0.001)、血漿(0.001) ^a
		雌	副腎(1.64)、脂肪(1.31)、腎臓(1.26)、肝臓(1.11)、血漿(0.891) ^a 、甲状腺(0.816)、肺(0.775)、心臓(0.659)、膵臓(0.610)、全血(0.585)、卵巣(0.582)、下垂体(0.534)、脾臓(0.493)、骨髓(0.414)、血球(0.411)	脂肪(0.474)、顎下リンパ節(0.108)、卵巣(0.106)、皮膚(0.088)、膵臓(0.086)、副腎(0.061)、カーカス(0.057)、甲状腺(0.050)、子宮(0.044)、骨髓(0.028)、肺(0.025)、腎臓(0.020)、骨(0.014)、心臓(0.014)、胸腺(0.011)、筋肉(0.009)、脾臓(0.009)、肝臓(0.008)、下垂体(0.007)、血球(0.005)、全血(0.003)、血漿(0.002) ^a
	300	雄	腎臓(57.1)、副腎(41.3)、前立腺(33.0)、甲状腺(25.5)、肝臓(22.6)、脂肪(19.7)、血漿(17.6) ^a 、膵臓(17.0)、肺(14.1)、下垂体(11.4)、顎下リンパ節(11.2)、心臓(11.1)、胸腺(10.9)、全血(10.9)、骨髓(9.91)、カーカス(9.44)、皮膚	脂肪(7.14)、膵臓(1.53)、カーカス(1.40)、胸腺(1.27)、皮膚(1.11)、副腎(1.06)、前立腺(0.79)、顎下リンパ節(0.75)、甲状腺(0.72)、肺(0.63)、腎臓(0.50)、脾臓(0.32)、肝臓(0.26)、精巣(0.26)、骨髓(0.25)、心臓(0.22)、筋肉(0.20)、

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	投与 168 時間後
			(8.66)、脾臓(7.78)、筋肉(7.77)、 精巣(7.17)、血球(6.67)	骨(0.17)、血球(0.15)、全血 (0.10)、血漿(0.06) ^a
		雌	腎臓(44.9)、甲状腺(40.3)、副腎 (31.2)、肝臓(25.5)、血漿(24.0) ^a 、 卵巣(18.7)、脂肪(18.5)、肺(17.8)、 全血(17.2)、下垂体(16.4)、顎下 リンパ節(15.9)、骨髄(15.8)、心 臓(15.6)、膵臓(15.4)、胸腺(13.9)、 カーカス(13.6)、子宮(13.6)、皮 膚(13.4)、脳(11.8)、筋肉(11.7)、 脾臓(11.7)、血球(11.3)	脂肪(12.2)、皮膚(3.12)、副腎 (2.44)、卵巣(2.44)、子宮(1.82)、 カーカス(1.81)、膵臓(1.67)、顎 下リンパ節(1.56)、骨髄(1.29)、 甲状腺(1.24)、胸腺(0.71)、腎臓 (0.52)、肺(0.50)、脾臓(0.49)、骨 (0.40)、肝臓(0.39)、心臓(0.35)、 筋肉(0.34)、血球(0.24)、全血 (0.15)、下垂体(0.14)、血漿(0.07) ^a

* : 低用量投与群では投与 1 時間後、高用量投与群では投与 9 時間後

^a : 単位は、 $\mu\text{g/mL}$

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (2)④a.] 並びに胆汁中排泄試験 [1. (2)④b.] における投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁並びに分布試験 [1. (2)②] における低用量投与群では投与 1 及び 12 時間後、高用量投与群では投与 9 及び 24 時間後の血漿、肝臓、腎臓及び脂肪（脂肪は低用量投与群では投与 24 時間後、高用量投与群では投与 48 時間後の試料を含む。）を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

各投与群の尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 10、血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の主要代謝物は表 11 に示されている。

[pyr-¹⁴C]アシノナピル投与において、代謝物の種類や量に顕著な性差及び用量差は認められなかった。

尿及び胆汁中において未変化のアシノナピルは検出されず、主な代謝物として Q 及び R/T が認められた。糞中の主な成分として未変化のアシノナピル及び代謝物 Q が認められた。

血漿及び脂肪中における主要成分は未変化のアシノナピルで、代謝物として血漿中では R、脂肪中では B 及び Q が認められた。

肝臓及び腎臓中において未変化のアシノナピルは検出されず、主要成分は代謝物 Q で、ほかに R が認められた。（参照 2、7）

アシノナピルのラットにおける主要代謝経路は、①オキシアミン結合の開裂による代謝物 C 及び Q の生成並びにフェニル基の水酸化による B の生成、②代謝物 C の脱アルキル化による代謝物 F の生成とその後のグルクロン酸抱合化及び硫酸抱合化による代謝物 G 及び H の生成並びにフェニル基の水酸化を経たグルクロン酸抱合による代謝物 J 及び M の生成、③代謝物 C のフェニル基の水酸化による代謝物 D の生成とその後のグルクロン酸抱合化による代謝物 E の生成、

1 ④代謝物 Q の水酸化、グルクロン酸抱合化及び硫酸抱合化による代謝物 T、R、
2 U 及び V の生成であると考えられた。

3
4

表 10 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	採取時間 (hr)	アシノ ナピル	代謝物
3	雄	尿	0~48	ND	Q ^a (59.3)、V(2.6)、R/T ^a (0.9)
		糞		29.5	Q(8.4)
		胆汁		ND	Q/R/T(6.2)
	雌	尿	0~48	ND	Q ^a (35.4)、R/T ^a (8.3)、V(5.7)、U(1.2)
		糞		37.6	Q(9.8)
		胆汁		ND	Q/R/T(7.0)
300	雄	尿	0~48	ND	Q ^a (20.4)、R/T ^a (0.9)、V(0.9)、U(0.1)
		糞		64.7	Q(11.1)
		胆汁		ND	Q/R/T(3.7)
	雌	尿	0~48	ND	Q ^a (18.5)、R/T ^a (5.1)、V(2.8)、U(0.9)
		糞		63.2	Q(7.7)
		胆汁		ND	Q/R/T(<1.0)

5 ND : 検出されず
6 a : 未同定代謝物を含む。

7
8

表 11 血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の主要代謝物 (%TRR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	アシノ ナピル	代謝物
3	雄	血漿	20.4	R ^a (79.6)
		肝臓	ND	Q(95.8)
		腎臓	ND	Q(93.8)、R(1.5)
		脂肪	14.7	Q(75.5)、B(2.9)
	雌	血漿	29.0	R ^a (71.0)
		肝臓	ND	Q(96.4)
		腎臓	ND	Q(86.3)、R ^b (4.5)
		脂肪	40.0	Q(56.1)、B(2.7)
300	雄	血漿	6.4	R ^a (88.8)、V(2.0)
		肝臓	ND	Q(87.6)、R(1.3)
		腎臓	ND	Q(93.0)、R(2.5)
		脂肪	23.9	Q(67.2)、B(7.4)
	雌	血漿	1.6	R ^a (92.2)、V(4.5)
		肝臓	ND	Q(90.8)、R(1.6)
		腎臓	ND	Q(87.3)、R(3.4)
		脂肪	34.2	Q(64.1)

9 ND : 検出されず
10 a : 代謝物 Q を含む可能性がある。

b: 異性体含む代謝物の合計

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット(一群雌雄各4匹)に[pyr-¹⁴C]アシノナピルを低用量又は高用量で単回経口投与し、経時的に尿及び糞を採取して排泄試験が実施された。

投与後48及び168時間の尿及び糞中排泄率は表12に示されている。

投与後48時間の尿及び糞中に雄で102%TAR、雌で100%TAR~102%TARが排泄された。投与放射能は低用量投与群では主に尿中、高用量投与群では主に糞中に排泄された。顕著な性差は認められなかった。(参照2、6)

表12 投与後48及び168時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

試料	採取時間(hr)	投与量(mg/kg 体重)			
		3		300	
		雄	雌	雄	雌
尿	0~48	62.8	50.9	22.3	27.2
	0~168	63.8	52.1	22.6	27.7
糞	0~48	39.5	49.3	79.7	74.7
	0~168	39.8	49.4	79.8	75.0
ケージ洗浄液	0~48	2.9	2.2	4.2	4.5
	0~168	3.0	2.4	4.6	4.7
体内残存 ^a	0~168	1.3	1.7	0.4	0.4

a: 全ての組織、内容物を含む消化管及びカーカスの合計

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット(一群雌雄各4匹)に[pyr-¹⁴C]アシノナピルを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与後48時間の尿、糞及び胆汁を採取して排泄試験が実施された。

投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表13に示されている。胆汁排泄率は低用量投与群で6.2%TAR及び7.0%TAR、高用量投与群で1.0%TAR及び3.9%TARであった。(参照2、6)

表13 投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	3		300	
	雄	雌	雄	雌 ^a
性別				
胆汁	6.2	7.0	3.9	1.0
尿	57.3	60.2	24.9	38.1
糞	25.3	22.4	69.9	69.1

消化管(内容物含む)	0.0	0.1	0.1	0.0
カーカス	1.0	0.7	0.3	0.2
ケージ洗浄液	6.8	4.3	9.9	2.1

a: 2匹の結果

2. 植物体内運命試験

(1) きゅうり

きゅうり(品種: Telegraph Improved)に、フロアブル剤に調製した[phe-¹⁴C]アシノナピル又は[pyr-¹⁴C]アシノナピルを200 g ai/haの用量で、7日間隔で2回散布し、最終処理1、3、7及び14日後に果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表14に、代謝物濃度は表15に示されている。

果実及び葉において、15.4%TRR~44.1%TRR及び17.7%TRR~52.9%TRRが表面洗浄画分に認められた。

果実における主要成分として、未変化のアシノナピルが18.8%TRR~51.1%TRR(0.002~0.019 mg/kg)認められ、ほかに代謝物C、K、Q及びWがそれぞれ最大で18.6%TRR(0.005 mg/kg)、4.0%TRR(0.001 mg/kg)、35.2%TRR(0.017 mg/kg)及び25.3%TRR(0.012 mg/kg)認められた。

葉における主要成分も未変化のアシノナピルで52.8%TRR~76.0%TRR(0.548~1.49 mg/kg)認められ、ほかに代謝物C、K、Q及びWがそれぞれ最大で35.7%TRR(0.870 mg/kg)、5.5%TRR(0.115 mg/kg)、13.0%TRR(0.165 mg/kg)及び22.9%TRR(0.237 mg/kg)認められた。(参照2、8、9)

表14 各試料中の残留放射能分布(mg/kg)

標識体	処理後日数(日)	果実				葉			
		総残留放射能	表面洗浄画分	抽出画分	抽出残渣	総残留放射能	表面洗浄画分	抽出画分	抽出残渣
[phe- ¹⁴ C] アシノナピル	1	0.018	0.006 (33.3)	0.011 (63.4)	0.001 (3.3)	2.00	1.06 (52.9)	0.896 (44.8)	0.046 (2.3)
	3	0.026	0.010 (37.3)	0.016 (59.8)	0.001 (2.9)	2.08	0.948 (45.7)	1.06 (51.1)	0.066 (3.2)
	7	0.008	0.002 (25.1)	0.006 (66.5)	0.001 (8.4)	2.73	0.792 (29.0)	1.74 (63.8)	0.197 (7.2)
	14	0.007	0.002 (27.3)	0.004 (64.4)	0.001 (8.3)	1.73	0.307 (17.7)	1.32 (76.1)	0.107 (6.2)
[pyr- ¹⁴ C] アシノナピル	1	0.013	0.005 (41.4)	0.007 (58.0)	<0.001 (0.8)	0.969	0.213 (22.0)	0.735 (75.8)	0.020 (2.1)
	3	0.040	0.018 (44.1)	0.022 (55.2)	<0.001 (0.6)	1.26	0.483 (38.3)	0.751 (59.6)	0.025 (2.0)
	7	0.051	0.013	0.038	0.001	1.04	0.228	0.745	0.063

			(25.1)	(73.9)	(1.0)		(22.0)	(71.9)	(6.1)
	14	0.050	0.008 (15.4)	0.041 (83.4)	0.001 (1.2)	1.02	0.181 (17.7)	0.767 (75.0)	0.075 (7.3)

(): %TRR

1
2
3

表15 各試料中の代謝物濃度 (mg/kg)

標識体	処理後 日数 (日)	試料	総残留 放射能	表面洗浄画分+抽出画分						
				アシノ ナピル	C	K	Q	W	未同定 ^a	未分析 ^b
[phe- ¹⁴ C] アシノナ ピル	1	果実	0.018	0.009 (48.0)	0.002 (8.8)	0.001 (4.0)	/	/	<0.001 (0.7)	0.005 (29.6)
		葉	2.00	1.47 (73.3)	0.385 (19.2)	0.042 (2.1)	/	/	0.028 (1.4)	—
	3	果実	0.026	0.013 (45.9)	0.005 (18.6)	<0.001 (2.2)	/	/	0.001 (0.6)	0.007 (24.1)
		葉	2.08	1.41 (68.0)	0.445 (21.5)	0.115 (5.5)	/	/	0.036 (1.7)	—
	7	果実	0.008	0.002 (23.9)	ND	<0.001 (1.2)	/	/	ND	0.005 (66.5)
		葉	2.73	1.49 (54.6)	0.870 (31.8)	0.052 (1.9)	/	/	0.027 (1.0)	—
	14	果実	0.007	0.002 (24.4)	ND	<0.001 (2.7)	/	/	<0.001 (0.2)	0.005 (64.4)
		葉	1.73	0.957 (55.1)	0.618 (35.7)	0.014 (0.8)	/	/	0.009 (0.5)	—
[pyr- ¹⁴ C] アシノナ ピル	1	果実	0.013	0.007 (51.1)	/	/	0.003 (20.9)	0.002 (19.2)	<0.001 (1.7)	<0.001 (2.3)
		葉	0.969	0.736 (75.9)	/	/	0.113 (11.6)	0.029 (3.0)	0.054 (5.6)	—
	3	果実	0.040	0.019 (45.6)	/	/	0.015 (35.2)	0.003 (7.9)	0.002 (3.7)	0.001 (2.6)
		葉	1.26	0.813 (64.5)	/	/	0.165 (13.0)	0.184 (14.6)	0.066 (5.2)	—
	7	果実	0.051	0.019 (36.3)	/	/	0.014 (27.5)	0.012 (21.9)	0.004 (7.9)	0.001 (2.4)
		葉	1.04	0.548 (52.8)	/	/	0.124 (12.0)	0.237 (22.9)	0.063 (6.1)	—
	14	果実	0.050	0.010 (18.8)	/	/	0.017 (34.2)	0.012 (25.3)	0.007 (13.3)	0.001 (2.3)
		葉	1.02	0.777 (76.0)	/	/	0.027 (2.6)	0.033 (3.2)	0.101 (9.9)	—

4 (): %TRR ND: 検出されず /: 標識部位を含まないため検出不可 —: 未分析画分はなし

1 a: 複数の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は 6.5%TRR

2 b: HPLC 分析を行わなかった抽出画分

3

4 (2) みかん①

5 温州みかん(品種:興津早生)に、フロアブル剤に調製した[phe-¹⁴C]アシノナ
6 ピルを 500 g ai/ha の用量で散布し、処理当日(処理 0 日後)、30 及び 98 日後
7 に果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。果実は果肉と果皮に
8 分けて分析された。

9 各試料中の残留放射能分布は表 16 に、代謝物濃度は表 17 に示されている。

10 残留放射能は果肉からはいずれの時点においても検出されず、果皮から果肉へ
11 の移行はほとんど認められなかった。残留放射能の大部分(63.1%TRR 以上)は
12 表面洗浄画分にみられ、日数の経過とともに減少する傾向が認められた。

13 果皮における主要成分として未変化のアシノナピルが 66.8%TRR ~
14 99.4%TRR (0.065~0.801 mg/kg) 認められ、ほかに代謝物 C が最大 14.6%TRR
15 (0.017 mg/kg) 認められた。

16 葉における主要成分も未変化のアシノナピルで 60.8%TRR ~98.6%TRR (1.62
17 ~4.54 mg/kg) 認められ、ほかに代謝物 C 及び K がそれぞれ最大で 29.7%TRR
18 (0.820 mg/kg) 及び 2.8%TRR (0.102 mg/kg) 認められた。

19 また、非処理部への移行性を調べるために、葉のみに[phe-¹⁴C]アシノナピルを
20 500 g ai/ha の用量で処理した結果、非処理葉及び非処理果実への移行は認めら
21 れなかった。(参照 2、10)

22

23

表 16 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

処理後日数 (日)	試料	総残留 放射能	表面 洗浄画分	抽出画分	抽出残渣
0	果皮	0.807	0.801 (99.4)	0.005 (0.6)	<0.001 (<0.1)
	葉	4.60	4.54 (98.6)	0.061 (1.3)	0.003 (0.1)
30	果皮	0.166	0.133 (79.9)	0.029 (17.3)	0.005 (2.8)
	葉	3.59	3.11 (86.7)	0.418 (11.6)	0.059 (1.7)
98	果皮	0.098	0.062 (63.1)	0.030 (30.8)	0.006 (6.1)
	葉	2.67	2.08 (77.9)	0.481 (18.0)	0.109 (4.1)

(): %TRR

24

25

26

表 17 各試料中の代謝物濃度 (mg/kg)

処理後 日数	試 料	総残留 放射能	表面洗浄画分+抽出画分			
			アシノ	C	K	未同定 ^a 未分析 ^b

(日)			ナピル				
0	果皮	0.807	0.801 (99.4)	ND	ND	ND	0.005 (0.6)
	葉	4.60	4.54 (98.6)	ND	ND	ND	0.065 (1.4)
30	果皮	0.166	0.139 (83.8)	0.017 (10.0)	ND	0.006 (3.4)	0.005 (2.8)
	葉	3.59	2.59 (72.0)	0.820 (22.8)	0.102 (2.8)	0.023 (0.6)	0.059 (1.7)
98	果皮	0.098	0.065 (66.8)	0.014 (14.6)	ND	0.012 (12.6)	0.006 (6.1)
	葉	2.67	1.62 (60.8)	0.792 (29.7)	0.058 (2.2)	0.087 (3.3)	0.109 (4.1)

(): %TRR ND: 検出されず

a: 複数の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は 2.0%TRR

b: HPLC 分析を行わなかった抽出画分

(3) みかん②

温州みかん(品種: 宮川早生)に、フロアブル剤に調製した[pyr-¹⁴C]アシノナピルを 500 g ai/ha の用量で散布し、処理当日(処理 0 日後)、32 及び 102 日後に果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。果実は果肉と果皮に分けて分析された。

各試料中の残留放射能分布は表 18 に、代謝物濃度は表 19 に示されている。

果肉からはいずれの時点においてもほとんど残留放射能は検出されず、果皮から果肉への残留物の移行はほとんど認められなかった。残留放射能の大部分(77.7%TRR 以上)は表面洗浄画分にみられ、日数の経過とともに減少する傾向が認められた。

果皮における主要成分として未変化のアシノナピルが 83.5%TRR~101%TRR (0.105~0.977 mg/kg) 認められ、ほかに代謝物 Q、T、W 及び X がそれぞれ最大で 5.2%TRR (0.021 mg/kg)、0.2%TRR (0.002 mg/kg)、6.4%TRR (0.017 mg/kg) 及び 4.3%TRR (0.021 mg/kg) 認められた。

葉における主要成分も未変化のアシノナピルで 91.7%TRR~99.7%TRR (4.24~6.43 mg/kg) 認められ、ほかに代謝物 Q、T、W 及び X がそれぞれ最大で 2.6%TRR (0.160 mg/kg)、0.6%TRR (0.029 mg/kg)、0.5%TRR (0.028 mg/kg) 及び 5.0%TRR (0.303 mg/kg) 認められた。

また、非処理部への移行性を調べるために、葉のみに[pyr-¹⁴C]アシノナピルを 500 g ai/ha の用量で処理した結果、非処理葉及び非処理果実への移行は認められなかった。(参照 2、11)

表 18 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

処理後日数 (日)	試料	総残留放射能	表面 洗浄画分	抽出画分	抽出残渣
0	果肉	ND	/	/	/
	果皮	0.963	0.956 (99.3)	0.006 (0.7)	<0.001 (<0.1)
	葉	6.45	6.37 (98.9)	0.069 (1.1)	0.004 (0.1)
32	果肉	0.001	/	/	/
	果皮	0.655	0.582 (88.9)	0.070 (10.6)	0.003 (0.5)
	葉	6.17	5.65 (91.7)	0.476 (7.7)	0.039 (0.6)
102	果肉	0.001	/	/	/
	果皮	0.126	0.098 (77.7)	0.027 (21.4)	0.001 (0.9)
	葉	4.48	4.02 (89.6)	0.432 (9.6)	0.035 (0.8)

(): %TRR ND: 検出されず / : 分画せず

表19 各試料中の代謝物濃度 (mg/kg)

処理後 日数 (日)	試料	総残留 放射能	表面洗浄画分+抽出画分						
			アシノ ナピル	Q	T	W	X	未同定 ^a	未分析 ^b
0	果皮	0.997	0.977 (101)	0.011 (1.1)	0.002 (0.2)	ND	ND	ND	0.007 (0.7)
	葉	6.59	6.43 (99.7)	0.078 (1.2)	0.010 (0.2)	ND	ND	ND	0.073 (1.1)
32	果皮	0.663	0.590 (90.0)	0.021 (3.2)	ND	0.017 (2.6)	0.021 (3.2)	0.002 (0.4)	0.012 (1.8)
	葉	6.23	5.66 (91.7)	0.160 (2.6)	ND	0.028 (0.5)	0.303 (4.9)	0.038 (0.6)	0.039 (0.6)
102	果皮	0.133	0.105 (83.5)	0.007 (5.2)	ND	0.008 (6.4)	0.005 (4.3)	0.006 (4.8)	0.001 (0.9)
	葉	4.72	4.24 (94.6)	0.086 (1.9)	0.029 (0.6)	0.016 (0.4)	0.223 (5.0)	0.095 (2.1)	0.035 (0.8)

(): %TRR ND: 検出されず

a: 複数の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は 3.0%TRR

b: HPLC 分析を行わなかった抽出画分

(4) みかん③

温州みかん(品種: 宮川早生)に、フロアブル剤に調製した[aza-¹⁴C]アシノナピルを 500 g ai/ha の用量で散布し、処理当日(処理 0 日後)、32 及び 96 日後に果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。果実は果肉と果皮に分けて分析された。

1 各試料中の残留放射能分布は表20に、代謝物濃度は表21に示されている。
 2 果肉からはいずれの時点においてもほとんど残留放射能は検出されず、果皮か
 3 ら果肉への残留物の移行はほとんど認められなかった。残留放射能の大部分
 4 (53.6%TRR以上)は表面洗浄画分にみられ、日数の経過とともに減少する傾向
 5 が認められた。

6 果皮における主要成分として未変化のアシノナピルが54.8%TRR～
 7 97.8%TRR(0.095～0.859 mg/kg)認められ、ほかに代謝物C及びKがそれぞ
 8 れ最大で16.5%TRR(0.062 mg/kg)及び3.0%TRR(0.005 mg/kg)認められた。

9 葉における主要成分も未変化のアシノナピルで62.6%TRR～98.9%TRR(3.63
 10 ～11.1 mg/kg)認められ、ほかに代謝物C及びKがそれぞれ最大で23.5%TRR
 11 (1.36 mg/kg)及び2.9%TRR(0.163 mg/kg)認められた。(参照2、12)

表20 各試料中の残留放射能分布(mg/kg)

処理後日数 (日)	試料	総残留放 射能	表面 洗浄画分	抽出画分	抽出残渣
0	果肉	ND	/	/	/
	果皮	0.878	0.859 (97.8)	0.019 (2.1)	0.001 (0.1)
	葉	11.2	11.1 (98.9)	0.117 (1.0)	0.008 (0.1)
32	果肉	0.001	/	/	/
	果皮	0.485	0.337 (69.5)	0.111 (22.9)	0.037 (7.6)
	葉	5.56	4.45 (80.0)	0.907 (16.3)	0.207 (3.7)
96	果肉	0.001	/	/	/
	果皮	0.174	0.093 (53.6)	0.058 (33.7)	0.022 ^a (12.8)
	葉	5.80	4.29 (74.0)	1.20 (20.7)	0.308 (5.3)

(): %TRR ND: 検出されず /: 分画せず

a: クロロホルム/メタノール及び6M塩酸により、2.9%TRR(0.005 mg/kg)及び
 2.4%TRR(0.004 mg/kg)が抽出された。

表21 各試料中の代謝物濃度(mg/kg)

処理後 日数 (日)	試 料	総残留 放射能	表面洗浄画分+抽出画分				
			アシノ ナピル	C	K	未同定 ^a	未分析 ^b
0	果 皮	0.878	0.859 (97.8)	ND	ND	ND	0.019 (2.2)
	葉	11.2	11.1 (98.9)	ND	ND	ND	0.125 (1.1)
32	果	0.485	0.360	0.062	ND	0.026	0.037

	皮		(74.3)	(12.9)		(5.3)	(7.6)
	葉	5.56	4.04 (72.7)	0.913 (16.4)	0.163 (2.9)	0.236 (4.2)	0.207 (3.7)
96	果皮	0.174	0.095 (54.8)	0.029 (16.5)	0.005 (3.0)	0.022 (12.9)	0.022 (12.8)
	葉	5.80	3.63 (62.6)	1.36 (23.5)	0.096 (1.7)	0.397 (6.9)	0.308 (5.3)

(): %TRR ND: 検出されず

a: 複数の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は 3.0%TRR

b: HPLC 分析を行わなかった抽出画分

(5) りんご

りんご(品種: Red Falstaff)に、フロアブル剤に調製した[phe-¹⁴C]アシノナピルを 200 又は 700 g ai/ha の用量で散布し、処理 1、30 及び 65 日後に果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。処理 65 日後に採取した果実の一部をアセトンで表面洗浄し、表面洗浄した果実及び表面洗浄しなかった果実を細断後搾汁し、果汁と搾汁残渣に分けて分析された。

各試料中の残留放射能分布は表 22 に、代謝物濃度は表 23 に示されている。

いずれの処理量においても、表面洗浄画分の残留放射能は経時的に減少した。搾汁試料では、残留放射能の大部分が表面洗浄画分及び搾汁残渣に存在し、果汁中の残留放射能は 1.7%TRR~8.4%TRR (0.001~0.009 mg/kg) 認められた。

果実における残留放射能は、200 及び 700 g ai/ha 処理でそれぞれ処理 1 日後の 0.230 及び 0.781 mg/kg から処理 65 日後の 0.030 及び 0.104 mg/kg に減少した。主要成分は未変化のアシノナピルで、ほかに代謝物として C 及び K がそれぞれ最大で 21.8%TRR (0.049 mg/kg) 及び 6.4%TRR (0.006 mg/kg) 認められた。(参照 2、13)

表 22 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

処理量 (g ai/ha)		200			700				
処理後日数 (日)		総残留放射能	表面洗浄画分	抽出画分	抽出残渣	総残留放射能	表面洗浄画分	抽出画分	抽出残渣
1		0.230	0.214 (93.2)	0.015 (6.5)	0.001 (0.3)	0.781	0.726 (92.9)	0.054 (6.9)	0.002 (0.2)
30		0.057	0.040 (69.6)	0.015 (26.6)	0.002 (3.8)	0.195	0.151 (77.2)	0.040 (20.5)	0.004 (2.3)
65		0.030	0.016 (51.9)	0.012 (41.0)	0.002 (7.1)	0.104	0.074 (71.2)	0.026 (25.4)	0.003 (3.3)
処理後日数 (日)	表面洗浄	総残留放射能	表面洗浄画分	果汁	搾汁残渣	総残留放射能	表面洗浄画分	果汁	搾汁残渣

65 ^a	有	0.030	0.019 (63.3)	0.001 (3.1)	0.010 (33.7)	0.104	0.061 (58.4)	0.002 (1.7)	0.041 (39.9)
	無	0.030	/	0.002 (7.2)	0.028 (92.8)	0.104	/	0.009 (8.4)	0.095 (91.6)

(): %TRR / : 該当なし

^a: 総残留放射能を 200 g ai/ha 処理で 0.030 mg/kg、700 g ai/ha 処理で 0.104 mg/kg となるように補正した。

表 23 各試料中の代謝物濃度 (mg/kg)

処理量 (g ai/ha)	処理後 日数 (日)	総残留 放射能	表面洗浄画分+抽出画分				
			アシノ ナピル	C	K	未同定 ^a	未分析 ^b
200	1	0.230	0.205 (89.1)	0.021 (9.3)	ND	ND	0.001 (0.6)
	30	0.057	0.035 (60.9)	0.012 (21.5)	0.001 (2.0)	0.005 (9.0)	0.001 (2.3)
	65	0.030	0.013 (43.0)	0.005 (14.5)	0.002 (6.4)	0.003 (8.6)	0.003 (11.8)
700	1	0.781	0.694 (88.8)	0.049 (6.4)	ND	0.013 (1.7)	0.004 (0.5)
	30	0.195	0.135 (69.0)	0.029 (15.1)	0.006 (3.0)	0.003 (1.6)	0.008 (4.1)
	65	0.104	0.065 (62.7)	0.023 (21.8)	0.005 (4.3)	0.003 (3.3)	0.002 (2.2)

(): %TRR ND: 検出されず

^a: 複数の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は 2.5%TRR

^b: HPLC 分析を行わなかった抽出画分

植物におけるアシノナピルの主要代謝経路は、①オキシアミン結合の開裂による代謝物 C 及び Q の生成、②代謝物 C の N-ホルミル化による代謝物 K の生成、③代謝物 Q の水酸化による代謝物 T の生成とその後のグルコース抱合化及び糖抱合化による代謝物 W 及び X の生成であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

滅菌又は非滅菌のシルト質壤土(熊本)の水分含量を、最大容水量の 60%に調整し、[phe-¹⁴C]アシノナピル又は[pyr-¹⁴C]アシノナピルを 0.7 mg/kg 乾土の用量で処理し、25±2℃、暗所下で最長 180 日間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 24、推定半減期は表 25 に示されている。

非滅菌区における抽出画分の合計は、処理直後の 100%TRR 及び 98.3%TRR か

1 ら試験終了時(処理180日後)の54.5%TAR及び56.6%TARに減少した。これ
2 に伴い、¹⁴CO₂及び抽出残渣中の放射能の増加が認められた。

3 アシノナピルは経時的に分解し、処理直後の100%TAR及び98.3%TARから
4 処理180日後の18.6%TAR及び8.28%TARに減少した。主要分解物として、C、
5 Q及びSがそれぞれ最大で43.1%TAR(処理90日後)、57.0%TAR(処理90
6 日後)及び5.94%TAR(処理120日後)認められた。

7 滅菌区においても、アシノナピルは分解し、分解物C及びQがそれぞれ最大
8 で54.7%TAR(処理90日後)及び80.8%TAR(処理180日後)認められた。

9 好氣的土壌におけるアシノナピルの主要分解経路は、①オキシアミン結合の開
10 裂による分解物C及びQの生成、②分解物Qのメチル化による分解物Sの生成
11 であり、最終的にCO₂が生成するか又は抽出残渣に取り込まれると考えられた。
12 (参照2、14)

13
14 表24 各試料中の残留放射能濃度及び分解物(%TAR)

標識体	試験区	処理後 日数 (日)	抽出性						有機 揮発性 物質	CO ₂	抽出 残渣	
				アシ ノ ナ ピ ル	C	Q	S	未同 定				
[phe- ¹⁴ C] アシノナ ピル	非滅菌	0	100	100	ND	/	/	ND	—	—	6.27	
		90	68.6	24.9	43.1			0.52	<LOQ	3.00	29.8	
		180	54.5	18.6	35.9			ND	<LOQ	5.84	40.9	
	滅菌	0	101	101	ND	/	/	ND	—	—	5.42	
		180	68.5	17.4	49.4			1.77	—	—	26.3	
		0	98.3	98.3	ND			ND	ND	—	—	5.55
[pyr- ¹⁴ C] アシノナ ピル	非滅菌	90	73.4	13.5	/	/	57.0	2.85	ND	<LOQ	13.5	13.0
		180	56.6	8.28			43.6	4.70	ND	<LOQ	24.7	11.8
		0	101	97.6			/	/	3.56	ND	ND	—
	180	84.8	4.08	80.8	ND	ND			—	—	12.4	

15 ND: 検出されず / : 標識部位を含まないため検出不可 — : 試料なし
16 <LOQ: 定量限界未満

17
18 表25 推定半減期(日)

化合物	アシノナピル	分解物C	分解物Q
推定半減期	47.0	366	266

19
20 (2) 嫌氣的湛水土壤中運命試験(分解物C)

21 滅菌又は非滅菌の壤質砂土(ドイツ)を湛水し、窒素気流下、25±2°C、暗条
22 件下で44日間プレインキュベーションした後、[phe-¹⁴C]Cを0.480 mg/kg乾土

1 となるように処理し、最長183日間インキュベートして、嫌氣的湛水土壌中運命
2 試験が実施された。

3 各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表26に示されている。

4 投与放射能は経時的に土壌層に移行し、非滅菌区の水層中放射能は処理直後の
5 86.1%TARから処理183日後には2.3%TARに減少した。

6 非滅菌区において、未変化のCは水層では処理直後の85.0%TARから処理61
7 日後には2.2%TARに経時的に減少し、土壌層では処理直後の9.4%TARから処
8 理183日後には67.6%TARに増加した。ほかに分解物Nが系全体で最大
9 3.5%TAR(処理61日後)認められた。ほかに検出された分解物は全て2.5%TAR
10 以下であった。

11 滅菌区における未変化のCは非滅菌区と同様に水層で減衰傾向を示し、処理直
12 後の85.2%TARから処理28日後には4.6%TARに減少した。土壌層では処理直
13 後の8.1%TARから処理183日後には67.5%TARに増加した。ほかに分解物N
14 及び複数の未同定分解物が認められたが、いずれも3.1%TAR以下であった。

15 嫌氣的湛水条件下における分解物Cの非滅菌区での水層及び系全体の推定半
16 減期は1.6及び805日と算出された。土壌層における推定半減期は減衰が遅かつ
17 たため算出不能であった。

18 嫌氣的湛水土壌において、分解物Cの一部は、コハク酸と縮合し、分解物N
19 を生成するほか、抽出残渣に取り込まれると考えられた。(参照2、15)

21 表26 各試料中の残留放射能濃度及び分解物(%TAR)

試験区	処理後日数(日)	0	7	28	61	183		
非滅菌	水層	86.1	9.7	3.4	3.7	2.3		
	土壌層	9.6	63.5	72.9	74.9	77.5		
	抽出画分	C	水層	85.0	9.2	3.1	2.2	NA
			土壌層	9.4	61.3	70.8	69.6	67.6
	抽出画分	N	水層	ND	ND	0.1	1.1	NA
			土壌層	ND	ND	ND	2.4	2.9
	有機揮発性物質		—	<0.1	<0.1	0.1	0.2	
	CO ₂		—	<0.1	<0.1	0.3	0.5	
	抽出残渣		3.6	23.4	19.7	17.2	15.6	
	滅菌	水層	86.7	18.0	4.8	—	1.3	
土壌層		8.2	62.6	75.0	—	80.5		
抽出画分		C	水層	85.2	17.6	4.6	—	NA
			土壌層	8.1	61.1	73.5	—	67.5
抽出画分		N	水層	ND	ND	ND	—	NA
			土壌層	ND	ND	ND	—	1.8

	有機揮発性物質	—	<0.1	<0.1	—	<0.1
	CO ₂	—	<0.1	<0.1	—	<0.1
	抽出残渣	2.7	16.0	17.4	—	15.2

ND：検出されず NA：分析せず —：試料なし

(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験(分解物 Q)

非滅菌の砂壤土(米国)を湛水し、窒素気流下、25±2℃、暗条件下で約3.5週間プレインキュベーションした後、[pyr-¹⁴C]Qを0.23 mg/kg乾土となるように処理し、最長183日間インキュベートして、嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表27に、分解物Qの推定半減期は表28に示されている。

非滅菌区の水層中放射能は処理直後の79.2%TARから処理183日後には12.3%TARに減少した。土壌層中放射能は処理直後の11.2%TARから処理62日後には最大66.0%TARとなり、その後減衰し、処理183日後には36.9%TARになった。

未変化のQは水層で処理直後の79.2%TARから処理183日後には12.3%TARに減少した。土壌層では処理62日後に最大63.3%TAR認められた後、処理183日後には32.7%TARまで減少した。ほかに複数の未同定物質が認められたが、いずれも4.3%TAR以下であった。

滅菌区における未変化のQは非滅菌区と同様に水層で減衰傾向を示し、処理直後の88.8%TARから処理90日後には26.3%TARに減少した。土壌層では処理直後の8.5%TARから処理90日後には65.8%TARに増加した。ほかに複数の未同定物質が認められたが、いずれも1.5%TAR以下であった。

嫌氣的湛水土壌における分解物Qの一部は、抽出残渣に取り込まれるほか、CO₂まで分解、無機化されると考えられた。(参照2、16)

表27 各試料中の残留放射能濃度及び分解物(%TAR)

試験区	処理後日数(日)	0	7	30	62	90	183		
非滅菌	水層	79.2	49.8	25.1	14.1	19.8	12.3		
	土壌層	11.2	46.0	57.1	66.0	50.6	36.9		
	抽出 画分	Q	水層	79.2	45.1	20.8	12.7	13.0	12.3
			土壌層	11.1	40.7	53.7	63.3	46.3	32.7
		有機揮発性物質	—	0.0	0.2	0.1	0.4	0.8	
		CO ₂	—	0.3	3.8	6.0	7.7	24.1	
		抽出残渣	0.2	2.1	9.3	5.4	11.6	15.7	
滅菌	水層	90.3	—	23.5	—	27.1	—		

菌	土壌層		8.6	—	71.7	—	65.8	—	
	抽出 画分	Q	水層	88.8	—	23.0	—	26.3	—
			土壌層	8.5	—	70.8	—	65.8	—
	有機揮発性物質		—	—	—	—	—	—	
	CO ₂		—	—	—	—	—	—	
	抽出残渣		0.0	—	3.0	—	3.6	—	

—：試料なし

表 28 分解物 Q の推定半減期（日）

試験区	水層	土壌層	系全体
非滅菌	15.7	118	172
滅菌	20.9	568	1,210

【與語専門委員より】

（網掛け部）結果が逆ではないでしょうか？

【事務局より】

農薬ドシエ（環境動態-26～27 頁）及び報告書を確認しましたが、記載のとおりでした。

（４）土壌吸着試験

4 種類の土壌 [シルト質埴土（埼玉）、砂壤土（青森）、壤土（埼玉）及び砂土（宮崎）] を用いて、アシノナピル並びに分解物 C、K 及び Q の土壌吸着試験が実施された。

各土壌における吸着係数は表 29 に示されている。（参照 2、17、18）

表 29 各土壌における吸着係数

土壌	アシノナピル		分解物 C		分解物 K		分解物 Q	
	K _F ^{ads}	K _{Foc} ^{ads}	K _F ^{ads}	K _{Foc} ^{ads}	K _F ^{ads}	K _{Foc} ^{ads}	K _F ^{ads}	K _{Foc} ^{ads}
シルト質埴土	—	—	142	4,430	33.1	1,040	0.997	31.2
砂壤土	79.0	2,540	58.5	1,880	16.4	528	0.783	25.2
壤土	—	—	34.5	1,560	12.3	558	1.94	87.7
砂土	614	125,000	13.1	2,680	5.19	1,060	0.606	124

K_F^{ads}：Freundlich の吸着係数

K_{Foc}^{ads}：有機炭素含有率により補正した吸着係数

—：1 濃度による測定のため、Freundlich の吸着等温線を作成できなかった。

【與語専門委員より】

分解物 Q の嫌氣的湛水土壌中運命試験の結果は、分解物 C と類似していますが、吸着係数が異なるのは、嫌気と好気の違いでしょうか？

【清家専門委員より】

分解物 C 及び Q の土壌吸着性の違いについては、主に分子量の違い(分解物 C>分解物 Q)に起因していると思われます。評価書案(別紙 3) 93 頁の脚注にありますように、分解物 Q の分子量は親化合物に対して 1/3 であり、土壌吸着係数から判断すると極めて水溶性が高い物質と言えます。

【與語専門委員より】

了解しました。土壌吸着係数の違いは大きいですが、その割には運命試験中の土壌への分配が大きいように感じたのでコメントしました。

1

2 **4. 水中運命試験**3 **(1) 加水分解試験①**

4 pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各
5 滅菌緩衝液にアルゴンガス通気後、[phe-¹⁴C]アシノナピルを 0.4 µg/L となるよ
6 うに添加し、25±0.5°C、遮光下で最長 30 日間インキュベートして加水分解試験
7 が実施された。

8 各緩衝液中における分解物は表 30、推定半減期は表 31 に示されている。

9 アシノナピルはいずれの pH 条件下でも速やかに減衰することが認められた。

10 分解物として C が最大 88.8%TAR (pH 7、処理 4 日後) 及び K が最大 12.9%TAR
11 (pH 9、処理 30 日後) 認められた。

12 また、pH 4 (酢酸緩衝液) の緩衝液に [phe-¹⁴C] アシノナピルを 20 µg/L とな
13 るように添加し、25°C、13 日間静置した試料を HPLC で分析した結果、分解物
14 P が 21.6%TAR 認められた。(参照 2、19)

15

16

表 30 各緩衝液中における分解物 (%TAR)

pH	分解物	処理後日数(日)					
		0	0.5	1	2	4	30
4 ^a	アシノナピル	98.8	53.0	85.4	56.1	22.1	2.5
	C	ND	46.3	14.7	38.7	77.3	60.0
	K	ND	ND	ND	4.1	0.7	29.6
7	アシノナピル	97.7	68.5	41.5	31.2	10.6	ND
	C	ND	18.6	58.9	57.3	88.8	85.1
	K	ND	2.2	ND	2.7	ND	4.7
9	アシノナピル	98.4	85.2	54.6	84.2	15.6	6.8
	C	ND	9.7	42.3	14.3	77.3	61.1
	K	ND	1.1	ND	ND	0.9	12.9

17

18

19

20

21

ND: 検出されず

^a: 生成した分解物 P が揮散し、他成分を含めて正確に定量できなかったことから、%TRR で示されている。

表 31 推定半減期 (日)

化合物	アシノナピル

pH 4	—
pH 7	1.6
pH 9	8.3

—：成分を正確に定量できなかったため、算出できなかった。

(2) 加水分解試験②

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に窒素ガス通気後、[pyr-¹⁴C]アシノナピルを 2 µg/L となるように添加した後、25℃、遮光下で最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液中における分解物は表 32、推定半減期は表 33 に示されている。

アシノナピルはいずれの pH 条件下でも速やかに減衰することが認められた。

分解物として Q が最大 95.1%TAR (pH 4、処理 30 日後) 及び Z が最大 61.2%TAR (pH 9、処理 30 日後) 認められた。ほかに pH 4 で最大 0.5%TAR 及び pH 9 で最大 1.9%TAR の未同定分解物が認められた。(参照 2、20)

表 32 各緩衝液中における分解物 (%TAR)

pH	分解物	処理後日数(日)				
		0	0.2	2.8/3.0/2.2 ^a	22.8/22.0/20.0 ^b	30.0
4	アシノナピル	97.7	69.7	6.9	ND	ND
	Q	ND	29.1	91.4	94.5	95.1
	Z	ND	ND	ND	ND	ND
7	アシノナピル	95.8	82.3	67.4	23.4	14.5
	Q	ND	16.3	27.7	72.4	75.5
	Z	ND	ND	ND	ND	0.9
9	アシノナピル	93.4	83.2	15.0	ND	ND
	Q	ND	12.2	76.4	46.5	24.2
	Z	ND	ND	4.8	44.9	61.2

ND：検出されず

a：pH 4 では 2.8 日、pH 7 では 3.0 日、pH9 では 2.2 日

b：pH 4 では 22.8 日、pH 7 では 22.0 日、pH9 では 20.0 日

表 33 推定半減期 (日)

化合物	アシノナピル	分解物 Q
pH 4	10(時間)	>365
pH 7	11.4	>365
pH 9	1.4	15.5

(3) 加水分解試験③

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各

1 滅菌緩衝液にアルゴンガス通気後、[aza-¹⁴C]アシノナピルを 0.4 µg/L となるよう
2 に添加した後、25±0.5℃、遮光下で最長 30 日間インキュベートして加水分解試
3 験が実施された。

4 各緩衝液中における分解物は表 34、推定半減期は表 35 に示されている。

5 アシノナピルはいずれの pH 条件下でも速やかに減衰した。

6 分解物として C が最大 88.5%TAR (pH 9、処理 30 日後) 及び K が最大
7 24.4%TAR (pH 9、処理 2 日後) 認められた。

8 また、pH 4 緩衝液中に 10%TAR 以上の未同定高極性画分が認められたことか
9 ら、[aza-¹⁴C]アシノナピルを 20 µg/L となるように pH 4 (酢酸緩衝液) の滅菌
10 緩衝液に添加した後、窒素ガスを通気し、25℃、遮光下で最長 30 日間インキュ
11 ベートして分解物の再分析が行われた。

12 アシノナピルは経時的に減少し、処理 30 日後に 27.4%TAR 認められ、分解物
13 として C が最大 6.0%TAR 認められた。また、固相カートリッジ通過画分には残
14 留放射能が 58.0%TAR 認められ、これらは 0.4 µg/L 添加時の未同定高極性画分
15 に相当すると考えられた。この画分には、分解物 AE が最大 30.1%TAR (処理
16 14 日後) 認められ、ほかに複数の分解物が認められたが、いずれも 10%TAR 未
17 満であった。(参照 2、21、22)

18
19 表 34 各緩衝液中における分解物 (%TAR)

pH	分解物	処理後日数(日)					
		0	1	2	7	14	30
4	アシノナピル	94.8	82.8 ^a	46.9	30.5	3.4	ND
	C	ND	17.4 ^a	23.4	36.3	34.8	28.1
	K	ND	ND ^a	19.2	ND	ND	ND
7	アシノナピル	103	48.6	23.3	2.7	ND	ND
	C	ND	58.0	65.4	87.8	87.9	87.4
	K	ND	3.9	ND	6.4	ND	12.5
9	アシノナピル	100	6.7	4.2	ND ^a	ND	ND
	C	ND	71.6	58.8	86.7 ^a	83.1	88.5
	K	ND	8.1	24.4	ND ^a	6.4	6.7

20 ND: 検出されず

21 ^a: 1 連のデータ

22
23 表 35 推定半減期 (日)

化合物	アシノナピル
pH 4	3.0
pH 7	1.4
pH 9	1.0

24

アシノナピルの主要な加水分解経路は、①オキシアミン結合の開裂による分解物 C 及び Q の生成、②分解物 C の N-ホルミル化による分解物 K の生成、③分解物 Q のトリフルオロメチル基がカルボキシル基に変化した分解物 Z の生成並びに④分解物 P 及び AE の生成と考えられた。

(4) 水中光分解試験①

滅菌緩衝液 (pH 7.0) 及び滅菌自然水 (pH 7.4) に [phe-¹⁴C] アシノナピルを 2.3 µg/L となるように添加した後、25±2°C で最長 240 時間キセノンランプ (光強度: 300 W/m²、波長: 290 nm 以下をフィルターでカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 36、推定半減期は表 37 に示されている。

アシノナピルは速やかに分解され、処理 24 時間後にはほぼ検出されなくなった。主な分解物は C 及び K で、それぞれ最大で 78.1% TAR (緩衝液、24 時間後) 及び 8.5% TAR (自然水、24 時間後) 認められた。ほかに分解物 O 及び P が認められたが、いずれも 1.8% TAR 以下であった。¹⁴CO₂ は最大 15.5% TAR 認められた。

暗所対照区では、アシノナピルの減衰に伴い、主な分解物として C が最大 72.5% TAR (自然水、240 時間後) 認められた。ほかに分解物 K、O 及び P が認められたが、いずれも 7.6% TAR 以下であった。(参照 2、23)

【奥語専門委員より】

(網掛け部) この数値は農薬ドシエの数値でしょうか? 表 36 では「4.3% TAR」が最大です。

【事務局より】

表 36 には暗所対照区の結果は処理 240 時間後のみ記載されていますが、農薬ドシエ(環境動態-89~91 頁) 及び報告書で、分解物 O は処理 168 時間後に最大 7.6% TAR が認められていることから、記載されたものです。

表 36 各試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

供試水	分解物	処理後時間(時間)					
		0	5	24	168	240	240 (暗所対照区)
緩衝液	アシノナピル	89.3	9.9	ND	ND	ND	22.4
	C	7.0	68.6	78.1	32.7	28.1	57.4
	K	ND	7.0	5.2	4.6	3.6	1.9
	O	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	P	ND	ND	1.8	ND	ND	ND

	有機揮発性物質	—	—	—	ND	0.1	—
	¹⁴ CO ₂	—	—	—	5.3	11.0	—
自然水	アシノナピル	101	12.3	1.3	ND	ND	1.0
	C	1.1	69.0	58.3	14.8	8.0	72.5
	K	ND	1.1	8.5	2.4	4.8	0.8
	O	ND	ND	ND	0.5	ND	4.3
	P	ND	ND	0.2	ND	ND	ND
	有機揮発性物質	—	—	—	ND	0.0	—
	¹⁴ CO ₂	—	—	—	12.6	15.5	—

ND：検出されず —：試料なし

1
2
3

表 37 推定半減期

供試水	化合物	キセノンランプ		東京、春(4~6月) 太陽光換算
		光照射区	暗所対照区	
緩衝液	アシノナピル	1.5時間	4.8日	4.7時間
	C	6.0日	—	18.0日
	K	13日	—	38日
自然水	アシノナピル	4.1時間	1.6日	12.6時間
	C	3.1日	—	9.4日
	K	11日	—	34日

—：算出されず

4
5

(5) 水中光分解試験②

滅菌緩衝液(pH 7.1)及び滅菌自然水(pH 7.9)に[pyr-¹⁴C]アシノナピルを2.3 µg/Lとなるように添加した後、25±2°Cで最長240時間キセノンランプ(光強度：300 W/m²、波長：290 nm以下をフィルターでカット)を照射して、水中光分解試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表38、推定半減期は表39に示されている。

アシノナピルは速やかに分解され、処理24時間後には検出されなかった。主な分解物はQ及びYで、それぞれ最大で63.2%TAR(自然水、5時間後)及び90.6%TAR(自然水、168時間後)であった。¹⁴CO₂は最大1.5%TAR認められた。

暗所対照区では、アシノナピルの減衰に伴い、分解物Qが最大94.7%TAR(自然水、240時間後)認められた。(参照2、24)

17
18
19
20

表 38 各試料中の残留放射能濃度及び分解物(%TAR)

供試水	分解物	処理後時間(時間)					
		0	5	24	168	240	240

							(暗所対 照区)
緩衝液	アシノナピル	90.9	35.8	ND	ND	ND	17.1
	Q	8.0	52.1	38.8	ND	ND	73.9
	Y	ND	5.3	51.0	86.2	84.5	ND
	有機揮発性 物質	—	—	—	0.5	0.3	—
	¹⁴ CO ₂	—	—	—	1.1	1.5	—
自然水	アシノナピル	93.6	26.1	ND	ND	ND	ND
	Q	ND	63.2	44.7	ND	ND	94.7
	Y	ND	5.3	44.8	90.6	88.7	ND
	有機揮発性 物質	—	—	—	0.0	0.1	—
	¹⁴ CO ₂	—	—	—	0.6	1.0	—

ND：検出されず —：試料なし

表 39 推定半減期

供試水	化合物	キセノンランプ		東京、春(4~6月) 太陽光換算
		光照射区	暗所対照区	
緩衝液	アシノナピル	3.7 時間	4.1 日	11.3 時間
	Q	14.4 時間	—	1.8 日
	Y	>1 年	—	>1 年
自然水	アシノナピル	2.7 時間	2.0 日	8.1 時間
	Q	20.4 時間	—	2.6 日
	Y	57.5 日	—	173 日

—：算出されず

(6) 水中光分解試験③

滅菌緩衝液 (pH 7.1) 及び滅菌自然水 (pH 7.9) に [aza-¹⁴C] アシノナピルを 2.3 µg/L となるように添加した後、25±2°C で最長 240 時間キセノンランプ (光強度：300 W/m²、波長：290 nm 以下をフィルターでカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 40、推定半減期は表 41 に示されている。

アシノナピルは速やかに分解され、滅菌緩衝液では処理 72 時間後には検出されなかった。主な分解物は C 及び K で、それぞれ最大で 84.6% TAR (緩衝液、24 時間後) 及び 8.7% TAR (緩衝液、72 時間後) 認められた。また、分解物 AA、AB 及び AF の混合物が最大で 19.5% TAR (緩衝液、処理 240 時間後) 認められた。

暗所対照区では、アシノナピルの減衰に伴い、主な分解物として C が最大 87.4% TAR (自然水、240 時間後) 認められた。ほかに分解物 K が最大で 1.6% TAR

1 認められた。(参照2、25)

2

3

表40 各試料中の残留放射能濃度及び分解物(%TAR)

供試水	分解物	処理後時間(時間)					
		0	24	72	168	240	240 (暗所対 照区)
緩衝液	アシノナピル	95.8	0.8	ND	ND	ND	61.5
	C	0.7	84.6	71.8	57.9	52.7	22.7
	K	0.7	3.6	8.7	5.1	6.7	1.6
	有機揮発性 物質	—	—	0.0	0.1	0.1	—
	¹⁴ CO ₂	—	—	0.4	0.9	0.7	—
自然水	アシノナピル	93.7	0.8	1.6	1.0	0.3	ND
	C	0.9	74.9	72.7	64.0	59.0	87.4
	K	0.9	1.8	3.1	5.8	3.8	1.2
	有機揮発性 物質	—	—	0.1	0.1	0.1	—
	¹⁴ CO ₂	—	—	0.2	0.3	0.3	—

ND: 検出されず —: 試料なし

4

5

6

表41 推定半減期

供試水	化合物	キセノンランプ		東京、春(4~6月) 太陽光換算
		光照射区	暗所対照区	
緩衝液	アシノナピル	3.5時間	12.4日	10.6時間
	C	13.3日	—	40.7日
	K	15.9日	—	48.6日
自然水	アシノナピル	3.5時間	1.0日	10.7時間
	C	25.2日	—	77.7日
	K	4.9日	—	15.3日

—: 算出されず

7

8

9

10

11

12

13

5. 土壌残留試験

14

15

16

17

火山灰土・壤土(茨城)及び沖積土・壤土(高知)を用いて、アシノナピル並びに分解物C、K、N、O、Q、Y、AA、AB、AC、AD、AE及びAFを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

推定半減期は表42に示されている。(参照2、26)

1
2

表 42 土壌残留試験成績

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期(日)		
			アシノナピル	アシノナピル +分解物 ^b	アシノナピル +分解物 ^c
ほ場試験 (畑地)	1,400 g ai/ha (1回)	火山灰土・壤土	0.7	17.4	11.9
		沖積土・壤土	0.7	3.8	8.4

3 a: フロアブル剤(20%)を使用
 4 b: アシノナピル並びに分解物 C、K、N、O、AA、AB、AC、AD、AE 及び AF のアシノナピルに
 5 換算した値の含量。
 6 c: アシノナピル並びに分解物 Q 及び Y のアシノナピルに換算した値の含量。
 7

8 **6. 作物等残留試験**9 **(1) 作物残留試験**

10 野菜、果実、茶等を用いて、アシノナピル並びに代謝物 C、K 及び Q を分析対
 11 象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。アシ
 12 ノナピル並びに代謝物 C 及び K の最大残留値は、それぞれ散布 14 日後に収穫さ
 13 れた茶(荒茶)の 4.88、9.64 及び 0.63 mg/kg、代謝物 Q の最大残留値は、散布
 14 14 日後に収穫された茶(熱湯抽出液)の 7.60 mg/kg であった。(参照 2、27～
 15 51)

16

17 **(2) 魚介類における最大推定残留値**

18 アシノナピ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
 19 (水産 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
 20 出された。

21 アシノナピルの水産 PEC は 2.2×10^{-2} µg/L、BCF は 6,248 (計算値)、魚介
 22 類における最大推定残留値は 0.69 mg/kg であった。(参照 2)

23

24 **(3) 推定摂取量**

25 別紙 3 の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて
 26 農作物についてはアシノナピル及び代謝物 C、魚介類についてはアシノナピル
 27 (親化合物のみ)を暴露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂
 28 取量が表 43 に示されている。

29 なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法から、アシノナピル及び代
 30 謝物 C の含量が最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、かつ、
 31 魚介類への残留が上記の最大残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が
 32 全くないとの仮定の下に行った。

33

34 表 43 食品中から摂取されるアシノナピル及び代謝物 C の合計の推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	122	90.8	84.3	157

1
2
3
4
5
6

7. 一般薬理試験

ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。
結果は表44に示されている。(参照2、52～56)

表44 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	多次元観察 SD ラット	雌雄 各5	0、50、300、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	多次元観察 ICR マウス	雌雄 各5	0、50、300、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
呼吸 器系	呼吸数 呼吸状態 SD ラット	雄5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
循環 器系	血圧 心拍数 SD ラット	雄5	0、200、600、 2,000 (経口)	600	2,000	心拍数減少(投与4時間後)
腎 機 能	尿量 尿浸透圧 尿中電解質 SD ラット	雄5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
血 液 系	溶血作用 凝固作用 SD ラット	雄5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

7 注) 溶媒として5%アラビアゴム水溶液が用いられた。
8 —：最小作用量は設定されなかった。

9

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

アシノナピル原体を用いた急性毒性試験が実施された。
結果は表45に示されている。(参照2、57～59)

14
15

表45 急性毒性試験結果概要(原体)

投与	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
----	-----	-----------------------------	---------

経路	性別・匹数	雄	雌	
経口 ^a	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
経皮 ^b	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^c	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		被毛の汚れ、抑制行動、異常呼吸、 体重増加抑制等 死亡例なし
		>4.79	>4.79	

1 a：固定用量法による評価。溶媒は5%アラビアゴム水溶液を使用

2 b：24時間閉塞貼付

3 c：4時間鼻部暴露

4
5 **(2) 急性毒性試験(代謝/分解物及び原体混在物)**

6 代謝/分解物 C、K、N、P、Q、T、Z、AB、AC 及び AE 並びに原体混在物を
7 用いた急性毒性試験が実施された。

8 結果は表 46 に示されている。(参照 2、60～70)

9
10 **表 46 急性経口毒性試験結果概要(代謝/分解物及び原体混在物)**

被験物質	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
		雌	
C	SD ラット ^{b、c} 雌 9 匹	300～2,000	自発運動低下、流涎、呼吸緩徐、 半眼、腹臥位、粘液便、口周囲 汚染及び下腹部周囲汚染 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡 300 mg/kg 体重で 1/6 例が死亡
K	SD ラット ^{b、d} 雌 9 匹	300～2,000	体重減少、自発運動低下、よろ めき歩行、皮温低下、呼吸緩徐、 腹臥位、側臥位、粘液便及び肛 門周囲汚染 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
N	SD ラット ^{b、c} 雌 9 匹	300～2,000	体重減少、自発運動低下、振戦、 流涎、半眼、閉眼、皮温低下、 呼吸緩徐、水様便、無便及び口 周囲汚染 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
P	SD ラット ^{b、e} 雌 6 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
Q	SD ラット ^{b、c} 雌 9 匹	300～2,000	自発運動低下、よろめき歩行、 歩行困難、正向反射消失、半眼、

			流涙、皮温低下、呼吸緩徐、腹臥位及び側臥位 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
T	ICR マウス ^f 一群雌 3 匹	>2,000	体重減少、自発運動低下、歩行異常、正向反射消失及び腹臥位 死亡例なし
Z	SD ラット ^{b, e} 雌 6 匹	>2,000	水様便 死亡例なし
AB	SD ラット ^{b, g} 雌 9 匹	300~2,000	間代性痙攣、振戦、半眼、閉眼、散瞳、呼吸緩徐、深呼吸、腹臥位及び側臥位 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
AC	SD ラット ^{b, e} 雌 6 匹	>2,000	自発運動低下、間代性痙攣 死亡例なし
AE ^a	SD ラット ^{b, g} 雌 9 匹	300~2,000	間代性痙攣、振戦、流涎、半眼、散瞳、腹臥位及び側臥位 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
原体混在物	SD ラット ^{b, c} 雌 6 匹	>2,000	体重減少、消瘦、僅便、前肢赤色付着物 死亡例なし

- 1 a: 塩素化合物を用いて試験を行った。
2 b: 毒性等級法により実施
3 c: 溶媒は 5%アラビアゴム水溶液を使用
4 d: 溶媒はコーン油を使用
5 e: 溶媒は 0.5%MC 水溶液を使用
6 f: 溶媒は 1%HCO-60 水溶液を使用
7 g: 溶媒は水を使用
8

9 (3) 急性神経毒性試験(ラット)

10 SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた強制単回経口(原体: 0、50、300 及
11 び 2,000 mg/kg 体重、溶媒: 0.1%Tween80 含有 0.5%CMC 水溶液)投与による
12 急性神経毒性試験が実施された。

13 いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったので、本試験に
14 おける無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えら
15 れた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 2、71)
16

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼に対してごく軽度の刺激性が認められたが、48時間後には全て消失した。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 2、72~74)

10. 亜急性毒性試験

(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各6匹)を用いた混餌(原体:0、120、600及び3,000 ppm:平均検体摂取量は表47参照)投与による28日間亜急性毒性試験が実施された。

表47 28日間亜急性毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		120 ppm	600 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.4	47.5	233
	雌	10.9	53.3	260

14

各投与群で認められた毒性所見は表48に示されている。

15

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で脾髄外造血亢進、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも600 ppm(雄:47.5 mg/kg 体重/日、雌:53.3 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2、75)

16

17

18

19

20

21

(リン脂質症発症評価は[14.(1)及び(2)]参照)

表48 28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
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ Ret 及び PLT 増加 ・ PT 延長 ・ ALT、T.Chol、PL 及び血清カリウム増加 ・ 尿 pH 上昇 ・ 肝比重量²増加 ・ 下垂体好塩基細胞肥大[§] ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[§] ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び肝脂肪滴減少[§] ・ 脾髄外造血亢進[§] ・ 副腎空胞化[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与3週以降)[§]及び摂餌量減少(投与2日以降) ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ Ret 増加 ・ T.Chol 及び血清カリウム増加 ・ 肝比重量増加 ・ 顎下リンパ節泡沫細胞集簇[§] ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化[§]及び肥大[§] ・ 肺泡沫細胞集簇[§] ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び肝脂肪滴減少[§] ・ 脾臓細胞空胞化[§] ・ 脾髄外造血亢進[§] ・ 副腎空胞化[§]

² 体重比重量を比重量という(以下同じ。)

		・腸間膜リンパ節泡沫細胞集簇 [§]
600 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、検体投与の影響と考えられた。

(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①

SDラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0、60、250、1,000及び4,000 ppm:平均検体摂取量は表49参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表49 90日間亜急性毒性試験(ラット)①の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	250 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.7	15.2	60.5	260
	雌	4.3	18.4	72.5	290

各投与群で認められた毒性所見は表50に示されている。

1,000 ppm投与群の雌雄及び250 ppm投与群の雄で肝比重量増加、1,000 ppm投与群の雌雄で小葉周辺性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,000 ppm以上投与群の雄で尿pH上昇等、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも250 ppm(雄:15.2 mg/kg 体重/日、雌:18.4 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照2、76)

(リン脂質症発症評価及び肝細胞空胞の電子顕微鏡観察は[14.(1)及び(2)]、腎毒性発現機序検討は[14.(3)及び(4)]参照)

表50 90日間亜急性毒性試験(ラット)①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与1週以降)及び摂餌量減少(投与1日~3週) ・Hb及びHt減少 ・Ret増加 ・T.Chol及び無機リン増加 ・尿中WBC増加 ・肝比重量増加 ・脾髄外造血亢進 ・び漫性肝細胞肥大及び肝脂肪減少[§] ・腎尿細管拡張、蛋白円柱[§]、リポフスチン沈着^b、好塩基性尿細管及び細胞浸潤[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・褐色尿(投与8週以降) ・摂餌量減少(投与1日以降) ・運動量及び立ち上がり回数増加 ・MCHC減少 ・MCV増加 ・GGT、無機リン及び血清カリウム増加 ・TP、Alb及びTG減少 ・尿中ケトン体及びWBC増加 ・肝、腎、副腎絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞空胞化及び肥大 ・心小肉芽巢及び心筋空胞化 ・肺、腸間膜リンパ節及び顎下リンパ節[§]泡沫細胞集簇 ・び漫性肝細胞肥大、び漫性空胞化[§]

		及び肝脂肪減少 [§] ・腎尿細管拡張、蛋白円柱、リポフスチン沈着 ^b 、好塩基性尿細管、尿管上皮空胞化及び細胞浸潤 [§] ・膵腺房細胞空胞化 ・脾髄外造血亢進及びリンパろ胞低形成
1,000 ppm 以上	・褐色尿(投与 4 週以降) ・尿 pH 上昇	・体重増加抑制(投与 0~13 週) ^a ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・Ret 増加
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 §: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

2 a: 4,000 ppm 投与群では投与 2 週以降に統計学的有意差が認められた。

3 b: リポフスチンについてはシュモール染色で確認

5 (3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

6 Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、60、
7 250、1,000 及び 4,000/2,000 ppm³: 平均検体摂取量は表 51 参照) 投与による
8 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において T₃、T₄ 及び TSH 濃度が
9 測定された。

11 表 51 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		60 ppm	250 ppm	1,000 ppm	4,000/2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.9	17.1	68.9	286/125
	雌	4.6	21.2	83.5	304/149

12 各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

13 250 及び 1,000 ppm 投与群の雄並びに 250 ppm 投与群の雌で肝比重量増加、
14 1,000 ppm 投与群の雌で肝絶対重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液
15 生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化がみられなかったことから、適
16 応性変化であると考えられた。

17 本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で好塩基性尿細管等が認められ
18 たので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (雄: 17.1 mg/kg 体重/日、雌: 21.2 mg/kg
19 体重/日) であると考えられた。(参照 2、77)

20 (リン脂質症発症評価及び肝細胞空胞の電子顕微鏡観察は [14. (1) 及び(2)]、
21 腎毒性発現機序検討は [14. (3) 及び(4)] 参照)

24 表 52 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

³ 4,000 ppm 投与群の雌雄で投与 2 週に体重及び摂餌量の減少を伴う一般状態の悪化が認められたことから、投与 15~22 日まで休薬し、投与 23 日から投与量を 2,000 ppm に変更した。

投与群	雄	雌
4,000/2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 立毛、うずくまり[§]及び回転歩行[§](投与2週^a) 体重減少(投与1、2週)/体重増加抑制(投与4週以降)及び摂餌量減少(投与1週以降) 前肢握力低下(投与12週^b) Hb及びHt減少 MCH増加 GGT、BUN及びCre増加 TP、Alb、TG及びGlu減少 尿量増加及び尿比重低下 T₄減少 肝比重量増加 び慢性肝細胞肥大 脾髄外造血亢進[§] 腸間膜リンパ節泡沫細胞集簇[§] 	<ul style="list-style-type: none"> 立毛(投与2^a及び9週^b)、うずくまり、回転歩行(投与4週以降^b)、つま先歩行(投与2週^a) 体重減少(投与1、2週)/体重増加抑制(投与4週以降)及び摂餌量減少(投与1週以降) 前肢握力低下(投与12週^b) Ht及びMCHC減少 血清ナトリウム及び無機リン増加 血清カルシウム減少 TP、Alb、Glob、T.Chol及びTG減少 T₄減少 肝、脾及び副腎絶対及び比重量増加 肺及び腸間膜リンパ節泡沫細胞集簇 び慢性肝細胞肥大 び慢性副腎皮質細胞肥大 脾髄外造血亢進 骨格筋線維空胞変性[§]
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> RBC減少 MCV及びRet増加 無機リン及び血清カリウム増加 尿色調(淡赤色～赤色)[§] 好塩基性尿細管^{§§}及び尿細管細胞リポフスチン沈着^{§§} 腎炎症細胞浸潤(単核細胞)^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与0～13週の増加量) RBC及びHb減少 MCV及びRet増加 血清カリウム増加 尿色調(淡赤色～赤色)[§] 腎絶対及び比重量増加 好塩基性尿細管[§]及び尿細管細胞リポフスチン沈着[§]
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 § : 統計学的有意差が認められなかったが、検体投与の影響と考えられた。
 2 §§ : 1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
 3 a : 4,000 ppm 投与时 b : 2,000 ppm 投与时

4
5 **(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)**

6 ICRマウス(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(0、60、320、1,600及び8,000
 7 ppm:平均検体摂取量は表53参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施さ
 8 れた。

9
10 **表53 90日間亜急性毒性試験(マウス)の平均検体摂取量**

投与群		60 ppm	320 ppm	1,600 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.1	39.9	216	1,130
	雌	9.3	48.4	256	1,270

各投与群で認められた毒性所見は表54に示されている。

本試験において、1,600 ppm以上投与群の雌雄で副腎皮質細胞肥大、脾髄外造血亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも320 ppm(雄:39.9 mg/kg体重/日、雌:48.4 mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照2、78)

(肝細胞肥大の発生メカニズムに関しては[14.(6)]参照)

表54 90日間亜急性毒性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与0~13週の増加量)[§] ・RBC、Ht及びHb減少 ・RDW及びRet増加 ・Glob増加、A/G比減少 ・AST、ALT及びLDH増加 ・血清カリウム増加 ・肝絶対重量増加 ・脾絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛(投与5~7週及び12週)、眼暗調(投与6~13週)、四肢皮膚蒼白(投与5及び12週)、つま先歩行、うずくまり及び半眼(投与12~13週) ・体重増加抑制(投与1週以降) ・MCH減少 ・WBC、Neu及びLym増加 ・T.Bil及びALT増加 ・Alb及びTG減少 ・血清カリウム増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
1,600 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Bil増加 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大^{§§} ・副腎皮質細胞肥大^{§§} ・脾髄外造血及び胸骨骨髓造血亢進^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb及びHt減少 ・RDW及びRet増加 ・副腎皮質細胞肥大 ・脾髄外造血亢進[§]
320 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]: 統計学的有意差が認められなかったが、検体投与の影響と考えられた。

^{§§}: 1,600 ppm投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いたカプセル経口(原体:0、10、50及び200 mg/kg体重/日)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表55に示されている。

本試験において、50 mg/kg体重/日以上投与群の雄で胸骨及び大腿骨骨髓造血亢進等、雌でT.Bil増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも10 mg/kg体重/日であると考えられた。(参照2、79)

表55 90日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺(1例、投与40日)[攻撃性、中程度の振戦、異常歩行] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与前日~13週の増加量)[§]

	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与前日～13週の増加量) ・摂餌量減少(投与2週以降) ・RBC減少 ・MCV増加 ・肝比重量増加 ・副腎皮質束状帯空胞化[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少(投与4週以降) ・RBC、Hb及びMCHC減少 ・MCV及びPLT増加 ・肝比重量増加 ・顎下リンパ節空胞化[§]及びリンパ球崩壊[§] ・胸骨及び大腿骨[§]骨髓造血亢進
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Ret増加 ・MCHC減少 ・PLT増加 ・Lym減少 ・胸骨及び大腿骨^{§§}骨髓造血亢進 ・白脾髄空胞化[§] ・顎下リンパ節空胞化^{§§}及びリンパ球崩壊^{§§} ・消化管粘膜関連リンパ組織の空胞化[§]及びリンパ球崩壊^{§§} ・腸間膜リンパ節空胞化^{§§}及びリンパ球崩壊^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Bil増加
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計学的有意差が認められなかったが、検体投与の影響と考えられた。

§§ : 50 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(6) 28日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物K)

SDラット(一群雌雄各6匹)を用いた混餌(原体:0、90、450及び1,500 ppm:平均検体摂取量は表56参照)投与による28日間亜急性毒性試験が実施された。

表56 28日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物K)の平均検体摂取量

投与群		90 ppm	450 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.5	37.0	122
	雌	7.5	37.8	127

各投与群で認められた毒性所見は表57に示されている。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも450 ppm(雄:37.0 mg/kg 体重/日、雌:37.8 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照2、80)

表57 28日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物K)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(1例、投与23日)[鼻周囲赤色付着物及び腹臥位] ・体重増加抑制(投与0～1日以降)及び摂餌量減少(投与1日以降) ・GGT増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少(投与0～1日)/増加抑制(投与0～4週)及び摂餌量減少(投与1日以降) ・BUN及び無機リン増加 ・尿中WBC増加

	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・肺泡沫細胞集簇[§] ・び慢性肝細胞肥大 ・腎上行脚単細胞壊死[§] ・膵腺房細胞空胞化[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化[§] ・肺泡沫細胞集簇[§] ・び慢性肝細胞肥大 ・腎上行脚単細胞壊死[§] ・膵腺房細胞空胞化[§]
450 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、検体投与の影響と考えられた。

[]：死亡例で認められた所見

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、4、20 及び 80 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 58 に示されている。

投与 344 日に、80 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例に痙攣等が認められ切迫と殺された。病理組織学的検査では慢性動脈炎に関連した冠動脈の器質化血栓がみられ、自然発生病変と考えられた。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で胸骨骨髓造血充進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、81）

表 58 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
80 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与前日～14 週以降の増加量) ・RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・Ret 及び PLT 増加 ・ALP 増加 ・大腿骨骨髓造血充進[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少(投与 3 週以降) ・RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少[§] ・ALP 増加 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・大腿骨骨髓造血充進[§] ・顎下リンパ節可染性マクロファージ増加及びマクロファージ空胞化 ・消化管粘膜関連リンパ組織の可染性マクロファージ増加 ・腸間膜リンパ節可染性マクロファージ増加及びリンパ洞内マクロファージリポフスチン沈着^{§a}
20 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV 増加 ・胸骨骨髓造血充進^{§§} ・顎下リンパ節リンパ洞内マクロファージリポフスチン沈着^{§§a} 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与前日～22 週の増加量)^b ・MCV 増加 ・胸骨骨髓造血充進^{§§} ・顎下リンパ節リンパ洞内マクロ

		ファージリポフスチン沈着 ^{§§a}
4 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計学的有意差が認められなかったが、検体投与の影響と考えられた。

§§ : 20 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a : リポフスチンについてはシュモール染色で確認

b : 80 mg/kg 体重/日投与群では投与 47 週以降

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Wistar Hannover ラット(慢性毒性試験群: 一群雌雄各 20 匹、発がん性試験群: 一群雌雄各 52 匹)を用いた混餌(原体: 0、70、250 及び 900 ppm: 平均検体摂取量は表 59 参照)投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 59 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群			70 ppm	250 ppm	900 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	慢性毒性 試験群	雄	3.8	13.5	51.5
		雌	5.2	17.5	68.2
	発がん性 試験群	雄	3.5	12.3	45.1
		雌	4.6	16.2	60.9

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 60、腸間膜リンパ節及び甲状腺における非腫瘍性/腫瘍性病変の発生頻度は表 61 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、900 ppm 投与群の雄で腸間膜リンパ節血管腫の発生頻度が増加した。また、同投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度(13.5%)が増加し、Fisher 検定で有意差が認められなかった、が Peto 検定で有意差が認められ、背景データ(平均値: 6.6%、範囲: 1.9%~11.1%)を超えたため、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、900 ppm 投与群の雌雄で慢性進行性腎症等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm(雄: 12.3 mg/kg 体重/日、雌: 16.2 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2、82)

(甲状腺ろ胞細胞腺腫及びろ胞細胞過形成の発生メカニズムに関しては [14. (5)] 参照)

表 60-1 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
900 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 慢性進行性腎症[§] 血管腫様過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 16 週以降) 腎絶対及び比重量増加 腎好塩基性尿細管及び慢性進行性腎症

		・甲状腺ろ胞細胞限局性過形成
250 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、検体投与の影響と考えられた。

表 60-2 1年間慢性毒性試験群で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
900 ppm	・慢性進行性腎症 [§]	・体重増加抑制(投与1~52週の増加量) ・腎絶対及び比重量増加 ・腎好塩基性尿細管及び慢性進行性腎症
250 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、検体投与の影響と考えられた。

表 61 腸間膜リンパ節及び甲状腺における非腫瘍性/腫瘍性病変の発生頻度

組織	性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	70	250	900	0	70	250	900
腸間膜リンパ節	検体動物数	52	52	52	51	51	52	52	50
	血管肉腫	5 (9.6)	3 (5.8)	1 (1.9)	3 (5.9)	0	1	2	0
	血管腫	4 [#] (7.7)	3 (5.8)	7 (13.5)	12* (23.5)	4	0	0	1
	血管腫様過形成	4 (7.7)	9 (17.3)	7 (13.5)	12* (23.5)	7	5	10	5
甲状腺	検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	50
	ろ胞細胞癌	1 (1.9)	0 (0)	2 (3.8)	0 (0)	0	0	0	0
	ろ胞細胞腺腫	1 [#] (1.9)	4 (7.7)	5 (9.6)	7 (13.5)	1 (1.9)	3 (5.8)	2 (3.8)	1 (2.0)
	ろ胞細胞限局性過形成	7 (13.5)	7 (13.5)	7 (13.5)	8 (15.4)	1 (1.9)	3 (5.8)	1 (1.9)	8* (16.0)

(): 発生率 (%)

* : p<0.05 (Fisher 検定、両側)、 # : p<0.05 (Peto 検定)

(3) 18か月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各50匹)を用いた混餌(原体:0、100、500及び2,500 ppm:平均検体摂取量は表62参照)投与による18か月間発がん性試験が実施された。

表 62 18か月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.2	69.7	342
	雌	15.5	79.3	393

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表63、肝臓及び血液リンパ系の腫瘍性病変の発生頻度は表64に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、2,500 ppm 投与群の雄で血液リンパ系悪性リンパ腫の発生頻度増加が認められた。500 ppm 投与群の雄において Fisher 検定で有意差が認められたが、対照群における発生率(0%)が背景データ(平均値:5.0%、範囲:2.0%~8.0%)より低かったことによるものと考えられたため、当該用量における発生頻度の増加は検体投与の影響とは判断しなかった。

2,500 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度が増加し、Peto 検定で有意差が認められたが、Fisher 検定で有意差が認められなかったこと及び発生数(20.0%)が背景データの範囲内(8.0%~28.0%)であったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雄で血液リンパ系悪性リンパ腫発生頻度の増加等、雌で慢性腎症及び肝細胞壊死が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm(雄:69.7 mg/kg 体重/日、雌:79.3 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照2、83)

(肝細胞肥大の発生メカニズムに関しては[14.(6)]参照)

表63 18か月間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・甲状腺及び肝絶対及び比重量増加	・慢性腎症及び肝細胞壊死
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表64 肝臓及び血液リンパ系組織の腫瘍性病変の発生頻度

組織	性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	100	500	2,500	0	100	500	2,500
肝臓	検体動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝細胞腺腫	4 [#] (8.0)	2 (4.0)	3 (6.0)	10 (20.0)	0	1	0	0
	肝細胞癌	0 (0)	1 (2.0)	2 (4.0)	0 (0)	0	0	0	0
血液リンパ系	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	悪性リンパ腫	0 ^{##} (0)	5 (10.0)	6 [*] (12.0)	9 ^{**} (18.0)	16 (32.0)	13 (26.0)	9 (18.0)	11 (22.0)

(): 発生率 (%)

* : p<0.05、** : p<0.01(Fisher 検定、両側)、 # : p<0.05、## : p<0.01(Peto 検定)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)

SD ラット (P 及び F₁ 世代 : 一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌(原体 : 0、80、

1 400及び1,000/500 ppm⁴:平均検体摂取量は表65参照)投与による2世代繁殖
2 試験が実施された。

3

4

表65 2世代繁殖試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	400 ppm	1,000/500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P世代	雄	4.8	23.9	61.7
		雌	5.9	30.0	74.3
	F ₁ 世代	雄	5.3	27.1	71.5
		雌	7.1	35.9	93.1

5

6 各投与群で認められた毒性所見は表66に示されている。

7 P世代400 ppm以上投与群の雄で肝比重量増加、同投与群の雌で肝絶対及び

8 比重量増加が認められたが、90日間亜急性毒性試験①及び②[10.(2)及び(3)]

9 における同様の用量では肝毒性を示唆する所見がみられなかったため、毒性所見
10 としなかった。

11 本試験において、親動物では400 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制等、
12 児動物では1,000 ppm投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物
13 の雌雄とも80 ppm(P雄:4.8 mg/kg 体重/日、P雌:5.9 mg/kg 体重/日、F₁雄:
14 5.3 mg/kg 体重/日、F₁雌:7.1 mg/kg 体重/日)、児動物で400 ppm(P雄:23.9
15 mg/kg 体重/日、P雌:30.0 mg/kg 体重/日、F₁雄:27.1 mg/kg 体重/日、F₁雌:
16 35.9 mg/kg 体重/日)であると考えられた。

17 また、1,000/500 ppm投与群で着床数減少並びに交尾率及び受胎率低下が認め
18 られたので、繁殖能に対する無毒性量は400 ppm(P雄:23.9 mg/kg 体重/日、
19 P雌:30.0 mg/kg 体重/日、F₁雄:27.1 mg/kg 体重/日、F₁雌:35.9 mg/kg 体重
20 /日)であると考えられた。(参照2、84)

21

22

表66 2世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	親:P、児:F ₁		親:F ₁ 、児:F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	1,000/ 500 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1~8日以降)	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1~8日以降)	・交配期間延長	・着床数減少 ・副腎絶対及び比重量増加 ・腎好塩基性尿細管及び腎盂拡張 ・肺胞内組織球浸潤 [§]
		・Hb及びHt減少 ・RDW増加 ・腎好塩基性尿細管及びリンパ球	・妊娠期間延長 ・着床数減少 ・RDW増加 ・腎及び副腎絶対及び比重量増加	・死亡(2例、投与92及び98日) ・心筋症 [§] ・腎好塩基性尿細管及び腎盂拡張	

⁴ 1,000 ppm投与群では生育期間中に顕著な体重増加抑制が認められたため、P及びF₁世代の哺育期間中は500 ppmに変更された。

		浸潤	・腎好塩基性尿細管及びリンパ球浸潤		
	400 ppm 以上	400 ppm 以下 毒性所見なし	・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・Ret 増加 ・肺胞内組織球浸潤	・体重増加抑制及び摂餌量減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・RBC、Hb 及び Ht 減少
	80 ppm		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,000 ppm	・出産児数減少 ・生後 4 日生存率低下 ・脱水、ミルクスポットなし、血色不良及び自発運動低下 ・低体重 ・包皮分離及び膈開口完了日遅延 ・腎絶対重量減少(雌雄)		・出産児数減少 ・生後 4 日生存率低下 ・切迫と殺(雄：投与 82 日、雌：投与 98 日、各 1 例) ・低体重 ・肛門生殖突起間距離短縮(雄) ^a ・包皮分離及び膈開口完了日遅延 ・聴覚驚愕反応及び空中立ち直り反射達成率低下 ^a	
	400 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

1 §：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

2 a：F₂世代のみ測定又は観察

3

4 **(2) 発生毒性試験（ラット）**

5 SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（原体：0、20、150 及
6 び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1%Tween80 含有 0.5%CMC 水溶液）投与して、
7 発生毒性試験が実施された。

8 各投与群で認められた毒性所見は表 67 に示されている。

9 本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌
10 量減少が、同投与群の胎児で低体重及び骨化遅延が認められたので、無毒性量は
11 母動物及び胎児とも 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認めら
12 れなかった。（参照 2、85）

13

14

表 67 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 (妊娠 6～9 日以降)	・低体重 ・後肢中足骨及び趾骨骨化遅延
150 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

15

16 **(3) 発生毒性試験（ウサギ）**

17 NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、15、50
18 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1%Tween80 含有 0.5%CMC 水溶液）投与して、
19 発生毒性試験が実施された。

1 各投与群で認められた毒性所見は表68に示されている。
 2 150 mg/kg 体重/日投与群の母動物4例の死亡(切迫と殺を含む。)及び流産
 3 を含む全身毒性が認められた。

4 本試験において、150 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流産等、同投与群の胎
 5 児で低体重が認められたことから、本試験における無毒性量は母動物及び胎児と
 6 も50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照
 7 2、86)

9 表68 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
150 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(2例、妊娠18及び24日) ・切迫と殺(2例、妊娠14及び22日) ・流産(3例、妊娠23及び24日) ・排糞量減少(妊娠9～29日)、削瘦(妊娠17～24日)、自発運動低下(妊娠14、22及び24日) ・体重増加抑制(妊娠20日)及び摂餌量減少(妊娠6～9、9～12日)[§] 	・低体重 [§]
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

10 [§]: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

11 13. 遺伝毒性試験

12 アシノナピルの細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染
 13 色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

14 試験結果は表69に示されているとおり、全て陰性であり、アシノナピルに遺伝
 15 毒性はないと考えられた。(参照2、87～89)

16 表69 遺伝毒性試験概要(原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然 変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535、 TA1537株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体 異常試験	ヒト末梢血リンパ球細胞 39～156 µg/mL (+/-S9、5時 間処理、24時間培養後標本作 製) 30～100 µg/mL (-S9、25時間 処理、4時間培養後標本作製)	陰性
in vivo	小核試験 ICRマウス (骨髓細胞) (一群雄5又は8匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (2回経口投与後24時間で骨 髄採取後標本作製)	陰性

1 注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

2

3 代謝物 C、K 及び Q (動物、植物、土壌及び水中由来)、代謝物 T (動物及び植
4 物由来)、分解物 N、AB 及び AE (土壌及び水中由来)、分解物 P、Z 及び AC (水
5 中由来) 並びに原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。また、
6 代謝物 Q 及び T についてマウスを用いた小核試験が実施された。

7 結果は表 70 に示されている。

8 代謝物 C 及び K、分解物 N、P、Z、AB、AC 及び AE 並びに原体混在物につい
9 ては全て陰性であった。

10 代謝物 Q 及び T については、復帰突然変異試験において *S. typhimurium* TA1535
11 株及び *E. coli* WP2uvrA 株で陽性であった。一方、代謝物 Q については、チャイ
12 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及び *in vivo*
13 *in vitro* UDS 試験において陰性の知見が、代謝物 T については、チャイニーズハムス
14 ター肺由来細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験において陰性の知見が得られ
15 ている。また、小核試験の結果はいずれも陰性であった。(参照 2、90~102、109、
16 110)

17

18

表 70 遺伝毒性試験概要 (代謝/分解物及び原体混在物)

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
C	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	①1.2~78 µg/プレート(-S9) (TA100、TA1535、TA1537 株) 2.4~156 µg/プレート(-S9) (TA98 株) 2.4~156 µg/プレート(+S9) (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) ②2.4~78 µg/プレート(-S9) (TA98、TA100、TA1535 株) 0.6~78 µg/プレート(-S9) (TA1537 株) 4.9~156 µg/プレート(+S9) (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) ③0.6~78 µg/プレート(-S9) (TA1537 株)	陰性
			<i>E. coli</i> (WP2 uvrA 株)	①2.4~156 µg/プレート(+/-S9) ②4.9~156 µg/プレート(+/-S9)	
K	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	①39.1~2,500 µg/プレート(-S9) (TA98、TA100 株) 2.4~156 µg/プレート(-S9) (TA1535、TA1537 株) 313~5,000 µg/プレート(+S9) (TA98、TA100 株)	陰性

				9.8~625 µg/プレート(+S9) (TA1535、TA1537株) ②4.9~625 µg/プレート(-S9) (TA98、TA100株) 2.4~78.1 µg/プレート(-S9) (TA1535、TA1537株) 313~5,000 µg/プレート(+S9) (TA98、TA100株) 9.8~313 µg/プレート(+S9) (TA1535、TA1537株) ③4.9~313 µg/プレート(-S9) (TA98、TA100株)	
			<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①39.1~2,500 µg/プレート(+/-S9) ②39.1~1,250 µg/プレート(+/-S9)	
N	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537株)	①313~5,000 µg/プレート(+/-S9) (TA98株) 78.1~2,500 µg/プレート(-S9) (TA100、TA1535、TA1537株) 313~5,000 µg/プレート(+S9) (TA100、TA1535株) 156~5,000 µg/プレート(+S9) (TA1537株) ②313~5,000 µg/プレート(+/-S9) (TA98株) 156~5,000 µg/プレート(-S9) (TA100株) 78.1~2,500 µg/プレート(-S9) (TA1535、TA1537株) 313~5,000 µg/プレート(+S9) (TA100、TA1535株) 156~5,000 µg/プレート(+S9) (TA1537株)	陰性
			<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①156~5,000 µg/プレート(+/-S9) ②313~5,000 µg/プレート(+/-S9)	
P	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	9.77~313 µg/プレート(+/-S9)	陰性
Q	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①62~5,000 µg/プレート(+/-S9) ②313~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陽性 ^b
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	250、500、1,000 mg/kg 体重 (2 回経口投与 24 時間後標本作製)	陰性
T	<i>in vitro</i>	復帰突然	<i>S. typhimurium</i>	62~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陽性 ^c

	<i>vitro</i>	変異試験	(TA98、TA100、TA1535株、TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101株)		
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与 24 時間後標本作製、 2,000 mg/kg 体重投与群のみ投与 48 時間後にも標本作製)	陰性
Z	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
AB	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
AC	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
AE ^a	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	62～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性

1 注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

2 a : 代謝物 AE はカチオンであることから、塩素化合物を用いて試験を行った。

3 b : *S. typhimurium* TA1535 株及び *E. coli* WP2 *uvrA* 株で陽性

4 c : *S. typhimurium* TA1535 株、代謝活性系存在下及び *E. coli* WP2 *uvrA* 株、代謝活性系存在下及び
5 非存在下で陽性

6

7 14. その他の試験

8 (1) *In vitro* リン脂質症発症評価

9 ラットを用いた亜急性毒性試験 [10. (1)、(2) 及び(3)] において肺の泡沫細胞
10 集簇、多臓器の空胞化等リン脂質症を示唆する所見が認められたため、アシノナ
11 ピルとともにリン脂質に標識した蛍光プローブをチャイニーズハムスター肺由
12 来線維芽細胞 (CHL/IU) に添加して、蛍光強度の減衰を指標にアシノナピルの
13 リン脂質症誘発能を調べた。陽性対照物質として、アミオダロン塩酸塩を使用し

1 た。

2 結果は表 71 に示されている。

3 陽性対照は 25 μM で最大蛍光強度を示し、細胞生存率で補正した NV 値から
4 算出した本評価系の陽性のクライテリアは 1.89 であった。アシノナピルの投与
5 濃度の増加に伴って蛍光強度の増加がみられ、アシノナピルは 12.5 μM 以上の濃
6 度で CHL/IU に対してリン脂質症誘発能があると判断された。（参照 2、103）

7
8 表 71 蛍光強度及び細胞生存率

被験物質	用量 (μM)	蛍光強度 (%)	細胞生存率 (%)	NV 値 ^a
無処置	/	ND	ND	ND
溶媒対照	0	100	100	ND
陽性対照	3.13	96	102	0.94
	6.25	165	103	1.60
	12.5	688	107	6.43
	25	827	109	7.57 ^b
	50	683	106	6.47
	100	227	90	2.51
アシノナピル	3.13	93	104	0.90
	6.25	137	106	1.30
	12.5	280	107	2.62*
	25	282	96	2.93*
	50	394	115	3.43*
	100	347	104	3.34*

9 ND：検出されず /：該当なし

10 ^a：リン脂質蓄積増加率補正值（Normalized Value：NV）

11 NV 値=リン脂質蓄積増加率（対照比）/細胞生存率

12 リン脂質蓄積増加率（%）=（被験物質添加蛍光強度-無処置蛍光強度）/（溶媒対照蛍光強度-
13 無処置蛍光強度）×100

14 ^b：最大リン脂質蓄積増加率補正值

15 *：陽性のクライテリア：陽性対照の最大 NV 値の 25%（1.89）

16
17 **（2）肝細胞空胞の電子顕微鏡観察**

18 ラットを用いた 7 日間の反復投与による腎毒性発現の機序検討試験 [14. (3)]
19 において肝細胞の空胞化が認められたことから、Wistar Hannover ラットの
20 20,000 ppm 投与群における肝臓（左葉）を標本試料として、電子顕微鏡観察に
21 による肝臓病変の診断を行った。

22 その結果、肝細胞の空胞は内部に層板上の膜構造が集積した渦巻き状のミエリ
23 ン様小体を含んでおり、リン脂質の蓄積が示唆された。（参照 2、104）

1 *In vitro* リン脂質症発症評価及び肝細胞空胞の電子顕微鏡観察 [14. (1) 及び(2)]
 2 より、本剤はリン脂質症を誘発する可能性が示唆された。

3
 4 **(3) 腎毒性発現の機序検討試験(反復投与試験、ラット①)**

5 ラットを用いた亜急性毒性試験 [10. (2) 及び(3)] において好塩基性細胞尿管等
 6 の腎臓に対する影響が認められたことから、腎臓に対する急性期の影響及び
 7 系統差の検討のため、SD ラット及び Wistar Hannover ラット(一群雌雄各 5
 8 匹)を用いた混餌(原体: 0、4,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 72
 9 参照)投与による 7 日間反復投与試験が実施された。

10
 11 **表 72 反復投与試験(ラット①)の平均検体摂取量**

系統		SD		Wistar Hannover	
投与群		4,000 ppm	20,000 ppm	4,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	348	1,230	395	1,460
	雌	317	1,260	385	1,420

12
 13 反復投与後の血中アシノナピル濃度は表 73、各投与群で認められた毒性所見
 14 は表 74 に示されている。

15 血中アシノナピル濃度に顕著な雌雄差及び系統差は認められなかった。

16 両系統とも 20,000 ppm 投与群で上行脚の Ki-67 陽性細胞数の低下が、4,000
 17 ppm 以上投与群の雌雄で腎臓の上行脚単細胞壊死が認められた。(参照 2、105)

18
 19 **表 73 反復投与試験(ラット①)の血中アシノナピル濃度**

系統		SD		Wistar Hannover	
投与群		4,000 ppm	20,000 ppm	4,000 ppm	20,000 ppm
血中アシノナピル 濃度(µg/mL)	雄	0.70	1.03	0.57	1.11
	雌	0.59	1.34	0.57	1.54

20
 21 **表 74 反復投与試験(ラット①)で認められた毒性所見**

投与群	SD		Wistar Hannover	
	雄	雌	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • Eos 減少 • TP 減少 • AST^s、ALT^s 及び GGT^s 増加 • PL 及び血清カリウム^s 増加 • 脾絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> • Ht、MCV 及び MCH 減少 • MCHC 増加 • Eos 減少 • TP 減少 • AST^s、ALT 及び GGT 増加 • 血清カリウム 	<ul style="list-style-type: none"> • 死亡(1例、投与 8 日)[腎髄質外層内帯上行脚単細胞壊死並びに髄質外層外帯上行脚及び皮質遠位尿管単細胞壊 	<ul style="list-style-type: none"> • 切迫と殺(2例、投与 7 日) • 運動性低下及び粗毛 • RBC、Hb、Ht 及び MCV 減少 • WBC 及び Neu 増加

	<ul style="list-style-type: none"> ・副腎絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大[§] ・心小肉芽巣 ・脾ろ胞辺縁体マクロファージ空胞化及びリンパろ胞低形成 ・膵腺房細胞空胞化 ・肝クッパー細胞空胞化及びび慢性空胞化 ・副腎空胞化 	<p>増加</p> <ul style="list-style-type: none"> ・副腎絶対及び比重量増加 ・心小肉芽巣[§] ・脾ろ胞辺縁体マクロファージ空胞化及びリンパろ胞低形成 ・膵腺房細胞空胞化 ・肝クッパー細胞空胞化及びび慢性空胞化 ・副腎空胞化 	<p>死]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Eos 及び Lym 減少 ・Neu 増加 ・Alb、A/G 比、TP 及び Glu 減少 ・T.Chol、PL 及び BUN 増加 ・AST、ALT 及び GGT 増加 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・肝絶対[§]及び比重量増加 ・副腎絶対[§]及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大[§] ・脾ろ胞辺縁体マクロファージ空胞化及びリンパろ胞低形成 ・肝クッパー細胞空胞化及中心性空胞化 ・副腎空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・Eos 及び Lym 減少 ・BUN 増加 ・AST、ALT 及び GGT 増加 ・ChE 減少 ・尿タンパク及び潜血尿増加 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・腎、副腎絶対及び比重量増加 ・肝絶対[§]及び比重量増加 ・脾ろ胞辺縁体マクロファージ空胞化及びリンパろ胞低形成 ・肝クッパー細胞空胞化及中心性空胞化 ・副腎空胞化
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・褐色尿 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・Ret 減少 ・Alb、A/G 比^{§§}及び TG 減少 ・T.Chol^{§§}及び BUN^{§§}増加 ・腎上行脚上皮細胞単細胞壊死 ・肺泡沫細胞集簇^{§§} ・脾赤血球造血低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・褐色尿[§] ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・Ret 減少 ・Neu 増加 ・PLT 増加 ・Alb 及び A/G 比減少 ・BUN^{§§}増加 ・腎上行脚上皮細胞単細胞壊死 ・甲状腺ろ胞細胞肥大[§] ・肺泡沫細胞集簇 	<ul style="list-style-type: none"> ・褐色尿 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・Ret 減少 ・PLT 増加 ・脾絶対^{§§}及び比重量減少 ・腎上行脚上皮細胞単細胞壊死 ・肺泡沫細胞集簇^{§§} ・脾赤血球造血低下 ・膵腺房細胞空胞化^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> ・褐色尿[§] ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・Ret 減少 ・Alb、A/G 比^{§§}及び TP 減少 ・PLT 増加^{§§§} ・脾絶対^{§§}及び比重量[§]減少 ・腎上行脚上皮細胞単細胞壊死 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・肺泡沫細胞集簇 ・膵腺房細胞空胞化^{§§}

1 § : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

2 §§ : 4,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

3 §§§ : 20,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

1
2 **(4) 腎毒性発現の機序検討試験(反復投与試験、ラット②)**

3 ラットを用いた亜急性毒性試験[10.(2)及び(3)]において好塩基性細胞尿管等の腎臓に対する影響が認められたことから、腎臓に対する経時的な影響を検討するため、Wistar Hannover ラット(一群雄5匹)を用いた混餌(原体:0、
4 1,000及び4,000 ppm:平均検体摂取量は表75参照)投与による3、7、28、56
5 及び91日間反復投与試験が実施された。
6
7

8
9 **表75 反復投与試験(ラット②)の平均検体摂取量**

投与期間		3日間	7日間	28日間	56日間	91日間
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1,000 ppm	111	106	88.8	73.1	64.9
	4,000 ppm	403	411	387	292	282

10
11 投与後の血中アシノナピル濃度は表76、各投与群で認められた毒性所見は表
12 77に示されている。

13 いずれの投与量でも投与期間の延長に伴う血中アシノナピル濃度の増加は認
14 められなかった。

15 腎臓の病理組織学的検査の結果、3日間投与から腎PAS染色陽性線維様物質
16 が継続して認められ、91日間投与ではほかに好塩基性尿管等の所見が認めら
17 れ、全ての所見について程度が強くなった。好塩基性尿管のKi-67陽性細胞数
18 の増加は認められなかった。

19 本剤の腎毒性に関する詳細な発生のメカニズムは明らかではなかった。(参照
20 2、106)
21

22 **表76 反復投与試験(ラット②)の血中アシノナピル濃度**

投与期間		3日間	7日間	28日間	56日間	91日間
血中アシノナピル 濃度(µg/mL)	1,000 ppm	1.06	0.88	0.82	0.98	0.96
	4,000 ppm	3.98	3.61	4.31	4.26	4.24

23
24 **表77 反復投与試験(ラット②)で認められた毒性所見**

投与期間	3日間	7日間	28日間	56日間	91日間
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少(投与3日) ・腎PAS染色陽性線維様物質 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少(投与7日) ・T.Chol増加 ・TP及びA/G比減少 ・腎PAS染色陽性線維様物質 	<ul style="list-style-type: none"> ・TP及びAlb減少 ・血清カリウム増加 ・腎管腔拡張[§] ・腎PAS染色陽性線維様物質[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与4~5及び0~8週) ・Glu減少 ・血清カリウム増加 ・腎管腔拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(5~6、6~7、11~12、12~13及び0~13週) ・TP、Alb及びTG減少

			・腎単細胞壊死 [§]	・腎ヘンレ係蹄円柱 ・腎PAS染色陽性線維様物質 ・腎単細胞壊死 ・腎リポフスチン沈着 ・好塩基性尿細管	・ALP及び無機リン増加 ・腎管腔拡張 ・腎ヘンレ係蹄円柱 ・腎PAS染色陽性線維様物質 ・腎リポフスチン沈着 ・好塩基性尿細管
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(5) 肝薬物代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン測定試験(ラット)

2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)[11.(2)]において900 ppm投与群の雄に甲状腺ろ胞細胞腺腫、同投与群の雌にろ胞上皮細胞過形成の発生頻度の増加が認められたことから、Wistar Hannover ラット(一群雌5匹)を用いた7日間混餌(原体:0、70、900及び4,000 ppm、平均検体摂取量は表78参照)投与による肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。また、混餌(原体:0及び4,000 ppm)による7日間投与群には14日間の回復群が設定された。

表78 肝薬物代謝酵素誘導試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群	70 ppm	900 ppm	4,000 ppm	4,000 ppm (回復群)
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	7.9	100	422	365

T₃、T₄及びTSH濃度は表79、肝臓中薬物代謝酵素活性は表80、肝臓中薬物代謝酵素のmRNA解析結果は表81にそれぞれ示されている。

本試験において、4,000 ppm投与群で体重増加抑制が認められた。血清中T₃、T₄及びTSHに検体投与に関連する影響は認められなかった。肝臓中薬物代謝酵素活性に検体投与による影響は認められなかったが、900 ppm以上投与群でUGT1A6及びUGT1A7、4,000 ppm投与群ではさらにUGT1A1の遺伝子発現亢進が認められた。回復群ではこれらの遺伝子発現の変化は認められず、可逆性があると考えられた。

以上のことから、アシノナピルの暴露期間の長期化により、UGT1ファミリー遺伝子の発現誘導に引き続き、UDP-GTの活性上昇及び甲状腺ホルモンの排泄促進が認められ、甲状腺病変の発生頻度の増加につながった可能性が考えられた。

1
2 甲状腺ろ胞細胞腺腫及び過形成の発生機序については、甲状腺ホルモンの代謝
3 にかかわる肝臓における *UGT1* ファミリーの誘導が認められたことから、甲状
4 腺ホルモンの代謝亢進による、ネガティブフィードバック機構に起因する変化で
5 ある可能性が考えられた。(参照2、107)

7 表79 血清中 T₃、T₄ 及び TSH 濃度

投与群		0 ppm	70 ppm	900 ppm	4,000 ppm
T ₃ (ng/mL)	7日間	0.95	1.07 (113)	1.03 (108)	0.90 (95)
	回復	0.87	/	/	0.90 (103)
T ₄ (µg/dL)	7日間	1.99	2.31 (116)	2.02 (102)	1.78 (89)
	回復	1.87	/	/	2.16 (116)
TSH (ng/mL)	7日間	0.80	0.63 (79)	0.78 (98)	0.89 (111)
	回復	0.64	/	/	0.54 (84)

8 ()内は対照群を100とした場合の値 / : 実施せず

9 表80 肝臓中薬物代謝酵素活性

投与群		0 ppm	70 ppm	900 ppm	4,000 ppm
ミクロソーム蛋白 (mg/mL)	7日間	3.5	2.8** (80)	2.9* (83)	2.7** (77)
	回復	3.2	/	/	3.9*** (122)
UDP-GT (nmol/min/mg protein)	7日間	18.2	21.2 (116)	21.8 (120)	21.4 (117)
	回復	15.8	/	/	13.8 (87)

11 ()内は対照群を100とした場合の値 / : 実施せず

12 * : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 (検体投与群 : Dunnett 又は Steel 検定、
13 回復群 : F 検定及び t 検定、両側)

14 表81 肝臓中薬物代謝酵素の mRNA 解析結果

投与群		0 ppm	70 ppm	900 ppm	4,000 ppm
<i>UGT1A1</i>	7日間	100	91	96	165*
	回復	100	/	/	136
<i>UGT1A6</i>	7日間	100	115	187*	176*

	回復	100			93
UGT1A7	7日間	100	116	135*	128*
	回復	100			104

数値は対照群を 100 とした場合の値 / : 実施せず

* : p<0.05 (Wilcoxon 検定、両側)

4 (6) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス)

5 マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (4)] 及び 18 か月間発がん性試験
6 [11. (3)]において肝細胞肥大の発生頻度の増加傾向が認められたことから、ICR
7 マウス (一群雄各 5 匹) を用いた 7 日間混餌 (原体 : 0、100、2,500 及び 8,000
8 ppm : 平均検体摂取量は表 82 参照) 投与による肝薬物代謝酵素誘導試験が実施
9 された。

11 表 82 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群	100 ppm	2,500 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	16.5	388	1,410

12 肝臓中薬物代謝酵素活性は表 83、肝臓中薬物代謝酵素の mRNA 解析結果は表
13 84 にそれぞれ示されている。

14 本試験において、8,000 ppm 投与群で肝絶対及び比重量増加が認められた。
15 2,500 ppm 以上投与群で P450 量及び PROD 活性の増加、100 ppm 以上投与群
16 で *Cyp2b10* の増加が認められた。病理組織学的検査の結果、2,500 ppm 以上投
17 与群の肝臓で Ki-67 陽性細胞数の増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

18 以上のことから、マウス肝臓における肝細胞肥大は CAR (Constitutive
19 Androstane Receptor) の活性化が関与した可能性が考えられた。(参照 2、108)

22 表 83 肝臓中薬物代謝酵素活性

投与群	0 ppm	100 ppm	2,500 ppm	8,000 ppm
ミクロソーム蛋白 (mg/mL)	1.9	2.0 (105)	2.1 (111)	2.0 (105)
P450 (nmol/mg タンパク)	0.57	0.54 (95)	0.78** (137)	0.80** (140)
PROD (nmol/min/mg タンパク)	61.7	90.8 (147)	655* (1,060)	1,050* (1,710)

23 ()内は対照群を 100 とした場合の値

24 * : p<0.05、** : p<0.01 (Dunnett 又は Steel 検定、両側)

26 表 84 肝臓中薬物代謝酵素の mRNA 解析結果

投与群	0 ppm	100 ppm	2,500 ppm	8,000 ppm
-----	-------	---------	-----------	-----------

<i>Cyp1a1</i>	100	67	96	129
<i>Cyp2b10</i>	100	259*	6,770*	10,700*
<i>Cyp3a11</i>	100	107	81	114
<i>Cyp4a14</i>	100	112	71	9

数値は対照群を 100 とした場合の値

* : $p < 0.05$ (Wilcoxon 検定、両側)

1
2
3
4

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「アシノナピル」の食品健康影響評価を実施し
3 た。

4 ¹⁴C で標識されたアシノナピルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口
5 投与されたアシノナピルの吸収率は、低用量で少なくとも 26.7%、高用量で少なく
6 とも 14.4%であった。投与放射能の排泄は速やかで、投与 48 時間以内に 91.1%TAR
7 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。尿中では未変化のアシノナ
8 ピルは検出されず、代謝物 J、M、Q、R/T、U 及び V が認められた。糞中では未
9 変化のアシノナピルのほか代謝物 C、D、F、I 及び Q が認められた。

10 ¹⁴C で標識されたアシノナピルの植物体内運命試験の結果、残留放射能の大部分
11 は表面洗浄画分から検出された。主要成分はアシノナピルであり、主要代謝物とし
12 て C、Q 及び W が 10%TRR 以上認められた。

13 野菜、果実、茶等を用いて、アシノナピル並びに代謝物 C、K 及び Q を分析対象
14 化合物とした作物残留試験が実施された。アシノナピル並びに代謝物 C 及び K の
15 最大残留値は、それぞれ茶(荒茶)の 4.88 並びに 9.64 及び 0.63 mg/kg、代謝物 Q
16 の最大残留値は、茶(熱湯抽出液)の 7.60 mg/kg であった。魚介類におけるアシ
17 ノナピルの最大推定残留値は、0.69 mg/kg であった。

18 各種毒性試験結果から、アシノナピル投与による影響は、主に体重(増加抑制)、
19 血液(貧血等)、肝臓(肝細胞肥大等)及び腎臓(好塩基性尿細管等)に認められ
20 た。また、多数の臓器における~~泡沬~~細胞集簇/空胞化(肺、リンパ節、甲状腺、肝臓
21 等)が認められた。長野専門委員コメントに基づき事務局修文神経毒性、催奇形性
22 及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

23 **【長野専門委員より】**

「細胞集簇」は「泡沬細胞集簇」と思います。

24
25 ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で腸間膜リンパ
26 節血管腫及び甲状腺ろ胞細胞腺腫が認められた。また、マウスを用いた発がん性試
27 験において、雄で血液リンパ系悪性リンパ腫の発生頻度増加が認められたが、発生
28 機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定する
29 ことは可能であると考えられた。

30 ラットを用いた繁殖試験において、着床数減少並びに交尾率及び受胎率低下が認
31 められた。

32 植物体内運命試験において、10%TRR を超える代謝物として C、Q 及び W が認
33 められ、代謝物 W はラットで認められなかったが、ラットで認められる代謝物 T
34 の糖抱合体であること並びに代謝物 C 及び Q はラットにおいても認められるが、
35 代謝物 C は急性毒性が親化合物よりも強く、作物残留試験における残留値が高いこ
36 とから、農産物中の暴露評価対象物質をアシノナピル及び代謝物 C、魚介類中の暴

1 露評価対象物質をアシノナピル(親化合物のみ)と設定した。

2

【與語専門委員より】
 (網掛け部) Qは、急性毒性はCと同様、遺伝毒性 (*in vitro*) の1つの試験で陽性、茶における残留量も大きいので、暴露評価対象物質として選定しなかった理由を記載してください。

【事務局より】
 代謝物 Cは急性毒性試験において 300 mg/kg 体重投与群で死亡例がみられることを考慮して暴露評価対象物質にすることとされました。
 代謝物 Qについては急性毒性試験において死亡が認められたのは 2,000 mg/kg 体重投与群のみであったこと、遺伝毒性試験については問題ないと判断されたこと、親化合物の量を超えて残留する作物も茶のみであることから、暴露評価対象物質としないこととされました。

3

4 各試験における無毒性量等は表 85 に、単回経口投与等により惹起されると考え
 5 られる毒性影響等は表 86 に示されている。

6 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、
 7 イヌを用いた1年間慢性毒性試験の 4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根
 8 拠として、安全係数 100 で除した 0.04 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と
 9 設定した。

10 また、アシノナピルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認め
 11 られなかったため、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

12

ADI	0.04 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

13

ARfD	設定の必要なし
------	---------

14

15

16

1

表 85 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、60、250、1,000、 4,000 ppm 雄：0、3.7、15.2、 60.5、260 雌：0、4.3、18.4、 72.5、290	雄：15.2 雌：18.4	雄：60.5 雌：72.5	雄：尿 pH 上昇等 雌：体重増加抑制等
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、60、250、1,000、 4,000/2,000 ppm 雄：0、3.9、17.1、 68.9、286/125 雌：0、4.6、21.2、 83.5、304/149	雄：17.1 雌：21.2	雄：68.9 雌：83.5	雌雄：好塩基性尿細管等
	2年間慢性 毒性/発がん性併合 試験	0、70、250、900 ppm (慢性毒性試験群) 雄：0、3.8、13.5、 51.5 雌：0、5.2、17.5、 68.2 (発がん性試験群) 雄：0、3.5、12.3、 45.1 雌：0、4.6、16.2、 60.9	雄：12.3 雌：16.2	雄：45.1 雌：60.9	雌雄：慢性進行性腎症等 (雄：腸間膜リンパ節血管腫)
	2世代繁殖 試験	0、80、400、1,000 ppm P雄：0、4.8、23.9、 61.7 P雌：0、5.9、30.0、 74.3 F ₁ 雄：0、5.3、27.1、 71.5 F ₁ 雌：0、7.1、35.9、 93.1	親動物 P雄：4.8 P雌：5.9 F ₁ 雄：5.3 F ₁ 雌：7.1 児動物 P雄：23.9 P雌：30.0 F ₁ 雄：27.1 F ₁ 雌：35.9 繁殖能 P雄：23.9 P雌：30.0 F ₁ 雄：27.1 F ₁ 雌：35.9	親動物 P雄：23.9 P雌：30.0 F ₁ 雄：27.1 F ₁ 雌：35.9 児動物 P雄：61.7 P雌：74.3 F ₁ 雄：71.5 F ₁ 雌：93.1 繁殖能 P雄：61.7 P雌：74.3 F ₁ 雄：71.5 F ₁ 雌：93.1	親動物： 雌雄：体重増加抑制 児動物： 低体重等 繁殖能： 着床数減少並びに交尾率及び受胎率低下
	発生毒性 試験	0、20、150、1,000	母動物：150 胎児：150	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
					胎児：低体重及び骨化遅延 (催奇形性は認められない)
マウス	90日間亜急性毒性試験	0、60、320、1,600、8,000 ppm 雄：0、8.1、39.9、216、1,130 雌：0、9.3、48.4、256、1,270	雄：39.9 雌：48.4	雄：216 雌：256	雌雄：副腎皮質肥大、脾髄外造血亢進等
	18か月発がん性試験	0、100、500、2,500 ppm 雄：0、13.2、69.7、342 雌：0、15.5、79.3、393	雄：69.7 雌：79.3	雄：342 雌：393	雄：血液リンパ系悪性リンパ腫等 雌：慢性腎症及び肝細胞壊死 (雄：血液リンパ系悪性リンパ腫)
ウサギ	発生毒性試験	0、15、50、150	母動物：50 胎児：50	母動物：150 胎児：150	母動物：流産等 胎児：低体重 (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、50、200	雌雄：10	雌雄：50	雄：胸骨及び大腿骨骨髓造血亢進等 雌：T.Bil増加
	1年間慢性毒性試験	0、4、20、80	雌雄：4	雌雄：20	雌雄：胸骨骨髓造血亢進等
ADI			NOAEL：4 SF：100 ADI：0.04		
ADI設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験		

1 ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

2 ¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

3

4

1 <別紙1:代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	NA-89 水酸化体 NA-89-OH	(NA-89 の水酸化の位置不明)
C	AP	3- <i>endo</i> [2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン
D	AP-水酸化体 AP-OH	(AP の水酸化の位置不明)
E	AP-OH グルクロン酸 抱合体 AP-OH-Glu	(AP-水酸化体のグルクロン酸結合位置不明)
F	AP-1	3- <i>endo</i> [2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン
G	AP-1 グルクロン酸 抱合体 AP-1-Glu	(AP-1 のグルクロン酸結合位置不明)
H	AP-1 硫酸抱合体 AP-1-Sul	(AP-1 の硫酸結合位置不明)
I	AP-1 水酸化体 AP-1-OH	(AP-1 の水酸化の位置不明)
J	AP-1-OH グルクロン酸 抱合体 M の異性体	(AP-1 水酸化体のグルクロン酸結合位置不明)
K	AP-2	3- <i>endo</i> [2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボアルデヒド
M	AP-4 グルクロン酸 抱合体 AP-4-Glu J の異性体	(AP-4 のグルクロン酸結合位置不明)
N	AP-Suc	4-オキソ-4-{3- <i>endo</i> [2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル}酪酸
O	AP-CN	3- <i>endo</i> [2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボニトリル
P	AH	2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノール
Q	AY	5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジノール
R	AY グルクロン酸 抱合体 AY-Glu	(AY のグルクロン酸結合位置不明)
S	AY メチル化体 AY-Met	(AY のメチル化の位置不明)
T	AY-1 HPDO	3-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリドン
U	AY-1 グルクロン酸 抱合体 AY-1-Glu	(AY-1 のグルクロン酸結合位置不明)

V	AY-1 硫酸抱合体 AY-1-Sul	(AY-1 の硫酸結合位置不明)
W	AY-1 グルコース 抱合体 AY-1-Glc	(AY-1 のグルコース結合位置不明)
X	AY-1 糖抱合体 AY-1-Conj	(AY-1 の糖種及び糖結合位置不明)
Y	AY-4	6-(トリフルオロメチル)-2-アザビシクロ[2.2.0] ヘキサ-5-エン-3-オン
Z	AY-5	6-ヒドロキシニコチン酸
AA	AZ	3- <i>endo</i> -9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-オール
AB	AZ-1	9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-オン
AC	AZ-2	3- <i>endo</i> -ヒドロキシ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン -9-カルボアルデヒド
AD	AZ-3	3-オキソ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボ アルデヒド
AE	AZ-6	2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インドリジニウム
AF	AZ-8	9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-2-エン
原体混在物	—	—

1
2

1 <別紙2:検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
A/G	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
CMC	カルボキシメチルセルロース
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
Eos	好酸球数
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ダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HCO	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
Lym	リンパ球数
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
Neu	好中球数
P450	シトクローム P450
PAS	Periodic Acid-Schiff
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ

略称	名称
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RDW	赤血球分布幅
Ret	網状赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T. Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TSH	甲状腺刺激ホルモン
TRR	総残留放射能
UDP-GT	ウリジン二リン酸-グルクロノシルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

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 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								アシノナ ピル及び Cの含量*1
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
なす (施設) [果実] 平成25年度	1	196 ^{SC}	2	1	0.101	0.099	0.028	0.028	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.127
				3	0.043	0.041	0.016	0.016	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.057
				7	0.015	0.014	0.013	0.013	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.027
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
なす (施設) [果実] 平成25年度	1	258 ^{SC}	2	1	0.309	0.298	0.009	0.009	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.307
				3	0.266	0.260	0.012	0.012	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.272
				7	0.084	0.084	0.010	0.009	<0.007	<0.007	0.016	0.016	0.093
				14	0.006	0.006	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.014
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
なす (施設) [果実] 平成25年度	1	246~ 256 ^{SC}	2	1	0.064	0.064	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.072
				3	0.047	0.044	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.052
				7	0.026	0.025	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.033
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
	1	193~ 199 ^{SC}	2	1	0.030	0.030	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.038
				3	0.017	0.015	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.023
				7	0.011	0.010	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.018
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
なす (施設)	1	254~ 255 ^{SC}	2	1	0.101	0.098	0.009	0.009	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.107

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								
					アシノナビル		C		K		Q		アシノナ ビル及び Cの含量*1
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
[果実] 平成26年度													
なす (施設) [果実] 平成26年度	1	197~ 201 ^{SC}	2	1	0.026	0.026	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.034
すいか (施設) [果実] 平成25年度	1	201~ 250 ^{SC}	2	1	0.127	0.118	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.126
				3	0.106	0.106	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.114
				7	0.118	0.110	0.009	0.009	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.119
				14	0.070	0.068	0.010	0.009	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.077
				28	0.047	0.042	0.012	0.012	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.054
すいか (施設) [果肉] 平成25年度	1	201~ 250 ^{SC}	2	1	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				3	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				7	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
すいか (施設) [果実] 平成25年度	1	222 ^{SC}	2	1	0.091	0.087	0.016	0.015	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.102
				3	0.052	0.048	0.010	0.010	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.058
				7	0.048	0.048	0.015	0.015	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.063
				14	0.036	0.033	0.024	0.024	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.057

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						アシノナ ピル及び Cの含量*1		
					アシノナピル		C		K			Q	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値
すいか (施設) [果肉] 平成25年度	1	167 ^{SC}	2	28	0.019	0.018	0.021	0.021	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.039
				1	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				3	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				7	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
すいか (施設) [果実] 平成26年度	1	167 ^{SC}	2	1	0.034	0.034	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.042
				3	0.013	0.013	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.021
				7	0.011	0.011	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.019
				14	0.008	0.008	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.016
				28	0.007	0.007	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.015
すいか (施設) [果肉] 平成26年度	1	167 ^{SC}	2	1	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				3	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				7	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
すいか (施設)	1	200~ 269 ^{SC}	2	1	0.073	0.070	0.008	0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.078
				3	0.079	0.078	0.010	0.010	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.088

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 [果実] 平成26年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						アシノナ ピル及び Cの含量*1		
					アシノナピル		C		K			Q	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値
すいか (施設) [果肉] 平成26年度	1	280 ^{SC}	2	7	0.098	0.096	0.018	0.018	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.114
				14	0.039	0.037	0.015	0.015	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.052
				28	0.014	0.014	0.013	0.013	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.027
すいか (施設) [果実] 平成26年度	1	280 ^{SC}	2	1	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				3	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				7	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
すいか (施設) [果実] 平成26年度	1	280 ^{SC}	2	1	0.186	0.186	0.013	0.013	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.199
				3	0.175	0.168	0.018	0.018	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.186
				7	0.174	0.173	0.022	0.021	0.011	0.011	<0.016	<0.016	0.194
				14	0.138	0.134	0.037	0.037	0.015	0.015	<0.016	<0.016	0.171
				28	0.019	0.018	0.013	0.012	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.030
すいか (施設) [果肉] 平成26年度	1	280 ^{SC}	2	1	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				3	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				7	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								アシノナ ピル及び Cの含量*1
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
すいか (施設) [果実] 平成26年度	1	280 ^{SC}	2	1	0.030	0.030	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.038
				3	0.108	0.108	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.116
				7	0.069	0.067	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.075
				14	0.034	0.032	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.040
				28	0.009	0.008	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.016
すいか (施設) [果肉] 平成26年度				1	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				3	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				7	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
温州みかん (施設) [果肉] 平成25年度	1	575 ^{SC}	1	1	0.007	0.006	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.014
				3	0.007	0.007	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.015
				7	0.006	0.006	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.014
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
温州みかん (施設)			1	1.27	1.26	0.056	0.054	0.008	0.008	0.028	0.028	1.31	
			3	1.26	1.26	0.109	0.107	0.020	0.019	0.040	0.037	1.37	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 [果皮] 平成25年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						アシノナ ピル及び Cの含量*1		
					アシノナピル		C		K			Q	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値
				7	1.28	1.27	0.154	0.153	0.027	0.027	0.028	0.028	1.42
				14	0.812	0.806	0.138	0.137	0.022	0.022	0.022	0.019	0.943
				28	1.42	1.41	0.237	0.235	0.045	0.045	0.022	0.019	1.65
温州みかん (施設) [果肉] 平成25年度	1	667 ^{SC}	1	1	0.007	0.007	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.015
				3	0.006	0.006	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.014
				7	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	0.005	0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.013
温州みかん (施設) [果皮] 平成25年度	1	667 ^{SC}	1	1	1.25	1.22	0.079	0.076	<0.007	<0.007	0.065	0.062	1.30
				3	1.35	1.34	0.154	0.153	0.026	0.026	0.049	0.049	1.49
				7	1.12	1.09	0.219	0.219	0.042	0.042	0.034	0.031	1.31
				14	1.23	1.22	0.309	0.306	0.045	0.044	0.040	0.037	1.53
				28	0.828	0.821	0.401	0.385	0.045	0.044	0.049	0.049	1.21
温州みかん (施設) [果肉] 平成26年度	1	625 ^{SC}	1	1	0.011	0.011	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.019
				3	0.020	0.020	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.028
				7	0.009	0.008	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.016
				14	0.005	0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.013

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						アシノナ ピル及び Cの含量*1		
					アシノナピル		C		K			Q	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値
温州みかん (施設) [果皮] 平成26年度				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				42	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				1	2.77	2.69	0.088	0.085	<0.007	<0.007	0.065	0.062	2.78
				3	2.17	2.07	0.106	0.103	0.008	0.008	0.083	0.083	2.17
				7	2.83	2.82	0.144	0.141	0.020	0.019	0.077	0.077	2.96
				14	2.48	2.44	0.191	0.185	0.026	0.024	0.071	0.068	2.63
				28	2.04	1.98	0.209	0.206	0.024	0.024	0.056	0.056	2.19
温州みかん (施設) [果肉] 平成26年度	1	600 ^{SC}	1	42	1.76	1.68	0.253	0.250	0.037	0.037	0.043	0.043	1.93
				1	0.007	0.007	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.015
				3	0.009	0.008	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.016
				7	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				14	0.007	0.006	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.014
				28	0.006	0.006	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.014
				42	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
温州みかん (施設) [果皮]				1	1.04	1.01	0.088	0.085	<0.007	<0.007	0.062	0.062	1.10
				3	1.45	1.42	0.096	0.093	0.012	0.011	0.031	0.031	1.51
				7	1.34	1.30	0.138	0.138	0.022	0.022	0.028	0.028	1.44

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 平成26年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						アシノナ ピル及び Cの含量*1		
					アシノナピル		C		K			Q	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値
				14	0.955	0.926	0.156	0.150	0.020	0.019	0.019	0.019	1.08
				28	0.843	0.840	0.172	0.171	0.023	0.023	<0.016	<0.016	1.01
				42	0.512	0.508	0.143	0.141	0.019	0.019	<0.016	<0.016	0.649
温州みかん (施設) [果肉] 平成26年度	1	667 ^{SC}	1	1	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				3	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				7	0.006	0.006	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.014
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				42	0.008	0.008	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.016
温州みかん (施設) [果皮] 平成26年度	1	667 ^{SC}	1	1	1.45	1.42	0.054	0.054	<0.007	<0.007	0.031	0.031	1.47
				3	1.19	1.14	0.188	0.187	0.011	0.011	0.056	0.056	1.33
				7	1.09	1.06	0.209	0.206	0.016	0.016	0.043	0.043	1.27
				14	1.05	1.05	0.397	0.385	0.029	0.027	0.049	0.049	1.44
				28	0.634	0.626	0.256	0.250	0.027	0.027	0.031	0.031	0.876
				42	0.924	0.896	0.303	0.298	0.042	0.041	0.022	0.022	1.19
温州みかん (施設)	1	600 ^{SC}	1	1	0.010	0.010	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.018
				3	0.011	0.011	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.019

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 [果肉] 平成26年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						アシノナ ピル及び Cの含量*1		
					アシノナピル		C		K			Q	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値
				7	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				14	0.008	0.008	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.016
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				42	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				1	2.25	2.23	0.090	0.090	<0.007	<0.007	0.056	0.056	2.32
温州みかん (施設) [果皮] 平成26年度				3	2.39	2.39	0.135	0.135	0.008	0.008	0.083	0.080	2.53
				7	2.08	2.08	0.153	0.153	0.015	0.015	0.053	0.049	2.23
				14	2.16	2.12	0.200	0.200	0.019	0.019	0.049	0.049	2.32
				28	2.13	2.12	0.257	0.256	0.033	0.033	0.046	0.046	2.38
				42	1.46	1.42	0.160	0.160	0.020	0.019	0.022	0.022	1.58
なつみかん (露地) [果実] 平成24年度	1	606 ^{SC}	1	1	0.468	0.440	0.013	0.013	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.453
				3	0.404	0.397	0.019	0.019	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.416
				7	0.427	0.420	0.021	0.021	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.441
				14	0.407	0.400	0.028	0.028	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.428
				28	0.375	0.373	0.040	0.038	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.411
なつみかん (露地) [果実]	1	556 ^{SC}	1	1	0.180	0.174	0.082	0.082	<0.007	<0.007	0.043	0.043	0.256
				3	0.324	0.311	0.144	0.141	<0.007	<0.007	0.040	0.040	0.452
				7	0.163	0.160	0.087	0.085	<0.007	<0.007	0.022	0.022	0.245

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 平成24年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								
					アシノナピル		C		K		Q		アシノナ ピル及び Cの含量*1
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
				14	0.221	0.212	0.097	0.096	<0.007	<0.007	0.028	0.025	0.308
				28	0.136	0.132	0.087	0.085	<0.007	<0.007	0.025	0.025	0.217
なつみかん (露地) [果実] 平成25年度	1	480 ^{SC}	1	1	0.472	0.465	0.032	0.032	<0.007	<0.007	0.022	0.022	0.497
				3	0.372	0.368	0.046	0.046	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.414
				7	0.366	0.351	0.062	0.062	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.413
				14	0.250	0.243	0.082	0.082	<0.007	<0.007	0.016	0.016	0.325
				28	0.225	0.224	0.069	0.069	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.293
かぼす (露地) [果実] 平成25年度	1	640 ^{SC}	1	1	0.269	0.265	0.091	0.088	<0.007	<0.007	0.046	0.043	0.353
				3	0.211	0.203	0.097	0.094	<0.007	<0.007	0.025	0.025	0.297
				7	0.229	0.223	0.185	0.185	0.011	0.011	0.025	0.022	0.408
				14	0.067	0.066	0.091	0.091	0.012	0.012	<0.016	<0.016	0.157
				28	0.025	0.024	0.068	0.066	0.011	0.011	<0.016	<0.016	0.090
すだち (露地) [果実] 平成25年度	1	500 ^{SC}	1	1	0.259	0.254	0.129	0.129	0.008	0.008	0.028	0.028	0.383
				3	0.212	0.206	0.196	0.196	0.011	0.011	<0.016	<0.016	0.402
				7	0.104	0.103	0.200	0.197	0.018	0.018	<0.016	<0.016	0.300
				14	0.040	0.040	0.084	0.082	0.012	0.011	<0.016	<0.016	0.122
				28	0.037	0.034	0.071	0.071	0.008	0.008	<0.016	<0.016	0.105
りんご (露地)	1	900 ^{SC}	1	1	0.775	0.756	0.068	0.068	<0.007	<0.007	0.037	0.031	0.824
				3	0.569	0.565	0.148	0.148	0.008	0.008	0.046	0.043	0.713

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 [果実*2] 平成25年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							アシノナ ピル及び Cの含量*1	
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値		平均値
				7	0.462	0.458	0.251	0.250	0.018	0.016	0.049	0.046	0.708
				14	0.288	0.286	0.116	0.115	0.014	0.014	0.043	0.040	0.401
				28	0.184	0.182	0.066	0.065	0.015	0.014	0.037	0.037	0.247
りんご (露地) [果実*2] 平成25年度	1	880 ^{SC}	1	1	0.740	0.737	0.169	0.168	0.016	0.016	0.074	0.071	0.905
				3	0.423	0.418	0.144	0.144	0.020	0.020	0.071	0.071	0.562
				7	0.414	0.413	0.178	0.176	0.053	0.046	0.114	0.111	0.589
				14	0.329	0.322	0.198	0.197	0.082	0.082	0.151	0.148	0.519
				28	0.115	0.114	0.109	0.107	0.052	0.052	0.108	0.105	0.221
りんご (露地) [果実*2] 平成26年度		900 ^{SC}		1	1.38	1.31	0.021	0.021	<0.007	<0.007	0.062	0.056	1.33
				3	1.61	1.59	0.041	0.041	0.018	0.018	0.071	0.068	1.63
				7	1.34	1.32	0.047	0.047	0.033	0.033	0.068	0.068	1.37
				14	1.08	1.06	0.046	0.044	0.034	0.033	0.077	0.074	1.10
りんご (露地) [果実*2] 平成26年度		900 ^{SC}		1	1.13	1.12	0.024	0.024	0.007	0.007	0.025	0.025	1.14
				3	0.712	0.704	0.046	0.044	0.015	0.014	0.043	0.043	0.748
				7	0.785	0.784	0.065	0.065	0.034	0.033	0.071	0.071	0.849
				14	0.527	0.522	0.065	0.065	0.061	0.060	0.099	0.099	0.587
りんご		900 ^{SC}		1	0.944	0.928	0.119	0.119	<0.007	<0.007	0.059	0.056	1.05

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 (露地) [果実*2] 平成26年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								アシノナ ピル及び Cの含量*1
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
				3	0.713	0.699	0.173	0.172	<0.007	<0.007	0.065	0.062	0.871
				7	0.443	0.435	0.116	0.115	<0.007	<0.007	0.043	0.043	0.550
				14	0.326	0.324	0.143	0.141	0.014	0.014	0.056	0.056	0.465
				1	0.345	0.340	0.096	0.094	0.008	0.008	0.049	0.049	0.434
りんご (露地) [果実*2] 平成26年度		1,000 ^{SC}		3	0.251	0.248	0.128	0.126	0.042	0.041	0.062	0.059	0.374
				7	0.125	0.124	0.090	0.090	0.061	0.060	0.049	0.049	0.214
				14	0.076	0.076	0.050	0.050	0.022	0.022	0.034	0.031	0.126
				1	0.803	0.789	0.072	0.071	<0.007	<0.007	0.068	0.065	0.860
りんご (露地) [果実*2] 平成27年度	1	834 ^{SC}	1	1	0.745	0.744	0.059	0.059	<0.007	<0.007	0.053	0.049	0.803
りんご (露地) [可食部*3] 平成27年度				1	0.221	0.214	0.013	0.012	<0.007	<0.007	0.016	0.016	0.226
日本なし (露地) [果実*2]	1	400 ^{SC}	1	3	0.213	0.212	0.029	0.029	<0.007	<0.007	0.031	0.031	0.241
				7	0.168	0.168	0.053	0.053	<0.007	<0.007	0.037	0.037	0.221

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 平成25年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								アシノナ ピル及び Cの含量*1
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
				14	0.118	0.116	0.050	0.050	<0.007	<0.007	0.025	0.025	0.166
				28	0.092	0.090	0.094	0.094	<0.007	<0.007	0.016	0.016	0.184
日本なし (露地) [果実*2] 平成25年度	1	431 ^{SC}	1	1	0.268	0.267	0.034	0.032	<0.007	<0.007	0.031	0.031	0.299
				3	0.134	0.132	0.044	0.044	<0.007	<0.007	0.034	0.031	0.176
				7	0.114	0.114	0.071	0.071	<0.007	<0.007	0.022	0.022	0.185
				14	0.042	0.041	0.057	0.057	<0.007	<0.007	0.022	0.022	0.098
				28	0.062	0.060	0.097	0.094	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.154
日本なし (露地) [果実*2] 平成26年度	1	450 ^{SC}	1	1	0.179	0.176	0.031	0.031	<0.007	<0.007	0.028	0.028	0.207
				3	0.138	0.133	0.046	0.044	<0.007	<0.007	0.031	0.031	0.177
				7	0.116	0.113	0.063	0.062	<0.007	<0.007	0.040	0.037	0.175
				14	0.074	0.074	0.074	0.071	<0.007	<0.007	0.022	0.022	0.145
				21	0.055	0.052	0.082	0.082	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.134
				28	0.046	0.046	0.076	0.076	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.122
日本なし (露地) [果実*2] 平成26年度	1	480 ^{SC}	1	1	0.228	0.219	0.028	0.026	<0.007	<0.007	0.028	0.028	0.245
				3	0.124	0.121	0.050	0.050	<0.007	<0.007	0.040	0.037	0.171
				7	0.094	0.090	0.063	0.057	<0.007	<0.007	0.022	0.019	0.147
				14	0.057	0.057	0.069	0.068	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.125
				21	0.041	0.040	0.082	0.081	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.121

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								アシノナ ピル及び Cの含量*1
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
				28	0.016	0.015	0.056	0.051	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.066
日本なし (露地) [果実*2] 平成26年度	1	500 ^{SC}	1	1	0.384	0.380	0.031	0.024	<0.007	<0.007	0.028	0.022	0.404
				3	0.362	0.358	0.029	0.028	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.386
				7	0.278	0.246	0.056	0.046	<0.007	<0.007	0.034	0.025	0.292
				14	0.158	0.152	0.050	0.050	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.202
				21	0.124	0.122	0.071	0.068	<0.007	<0.007	0.022	0.019	0.190
				28	0.072	0.072	0.046	0.044	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.116
日本なし (露地) [果実*2] 平成26年度	1	431 ^{SC}	1	1	0.354	0.344	0.063	0.059	<0.007	<0.007	0.053	0.046	0.403
				3	0.256	0.240	0.119	0.116	<0.007	<0.007	0.040	0.031	0.356
				7	0.212	0.204	0.129	0.128	<0.007	<0.007	0.037	0.037	0.332
				14	0.137	0.136	0.110	0.109	<0.007	<0.007	0.031	0.031	0.245
				21	0.111	0.108	0.122	0.119	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.227
				28	0.084	0.082	0.115	0.106	0.007	0.007	<0.016	<0.016	0.188
日本なし (露地) [果実*2] 平成27年度	1	476 ^{SC}	1	1	0.200	0.198	0.016	0.015	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.213
日本なし (露地)				1	0.179	0.179	0.016	0.016	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.195

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								アシノナ ピル及び Cの含量*1
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
[可食部*3] 平成27年度													
すもも (露地) [果実*4] 平成26年度	1	400 ^{SC}	1	1	0.017	0.016	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.024
				3	0.010	0.010	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.018
				7	0.007	0.006	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.014
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				21	0.024	0.022	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.030
				28	0.014	0.014	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.022
すもも (露地) [果実*4] 平成26年度	1	400 ^{SC}	1	1	0.039	0.038	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.046
				3	0.018	0.018	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.026
				7	0.024	0.023	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.031
				14	0.007	0.007	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.015
				21	0.017	0.016	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.024
				28	0.006	0.006	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.014
うめ (露地) [果実*4] 平成26年度	1	333 ^{SC}	1	1	0.750	0.721	0.091	0.090	<0.007	<0.007	0.031	0.031	0.811
				3	0.706	0.704	0.137	0.132	<0.007	<0.007	0.025	0.025	0.836
				7	0.336	0.330	0.081	0.079	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.409
				14	0.073	0.072	0.024	0.024	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.096
				21	0.078	0.078	0.069	0.068	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.146
				28	0.040	0.040	0.046	0.044	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.084

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								
					アシノナビル		C		K		Q		アシノナ ビル及び Cの含量*1
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
うめ (露地) [果実*4] 平成26年度	1	300 ^{SC}	1	1	0.762	0.724	0.015	0.015	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.739
				3	0.689	0.640	0.038	0.038	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.678
				7	0.471	0.459	0.091	0.088	0.007	0.007	0.019	0.019	0.547
				14	0.327	0.316	0.060	0.059	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.375
				21	0.411	0.384	0.125	0.121	0.012	0.012	0.022	0.022	0.505
				28	0.211	0.210	0.085	0.085	0.008	0.008	<0.016	<0.016	0.295
うめ (露地) [果実*4] 平成26年度	1	320~ 375 ^{SC}	1	1	0.644	0.640	0.035	0.035	<0.007	<0.007	0.022	0.022	0.675
				3	0.370	0.360	0.037	0.037	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.397
				7	0.066	0.063	0.009	0.009	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.072
				14	0.054	0.052	0.009	0.009	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.061
				21	0.173	0.172	0.050	0.050	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.222
				28	0.072	0.068	0.022	0.021	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.089
おうとう (施設) [果実*4] 平成27年度	1	399 ^{SC}	1	1	0.836	0.795	0.057	0.056	0.010	0.010	0.037	0.037	0.851
				3	1.01	0.954	0.087	0.081	0.015	0.014	0.043	0.043	1.04
				7	1.12	1.10	0.148	0.147	0.016	0.016	0.046	0.046	1.25
				14	1.00	0.976	0.160	0.159	0.014	0.014	0.037	0.037	1.14
				21	0.257	0.252	0.162	0.162	0.016	0.016	0.028	0.028	0.414
				28	0.281	0.260	0.166	0.162	0.016	0.014	0.028	0.028	0.422
				35	0.217	0.215	0.134	0.132	0.008	0.008	0.019	0.019	0.347
				42	0.195	0.182	0.144	0.138	0.008	0.008	<0.016	<0.016	0.320

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								アシノナ ピル及び Cの含量*1
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
おとう (施設) [果実*4] 平成27年度	1	400 ^{SC}	1	1	0.460	0.460	0.028	0.026	<0.007	<0.007	0.025	0.025	0.486
				3	0.460	0.458	0.066	0.065	0.008	0.008	0.046	0.046	0.523
				7	0.578	0.575	0.140	0.138	0.012	0.012	0.065	0.062	0.713
				10	0.332	0.331	0.125	0.121	0.008	0.008	0.046	0.046	0.452
				21	0.219	0.214	0.101	0.100	<0.007	<0.007	0.040	0.037	0.314
				28	0.133	0.132	0.107	0.106	<0.007	<0.007	0.031	0.031	0.238
				35	0.033	0.032	0.059	0.059	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.091
42	0.028	0.028	0.063	0.057	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.085				
いちご (施設) [果実] 平成24年度	1	175 ^{SC}	2	1	0.776	0.774	0.170	0.160	0.014	0.014	0.148	0.145	0.934
				3	0.491	0.484	0.172	0.168	0.018	0.016	0.139	0.133	0.652
				7	0.308	0.302	0.094	0.091	0.012	0.011	0.080	0.080	0.393
				14	0.112	0.108	0.059	0.059	0.018	0.016	0.059	0.059	0.167
				21	0.067	0.066	0.053	0.053	0.010	0.010	0.037	0.037	0.119
いちご (施設) [果実] 平成24年度	1	172 ^{SC}	2	1	0.308	0.308	0.035	0.035	<0.007	<0.007	0.040	0.040	0.343
				3	0.279	0.276	0.032	0.032	<0.007	<0.007	0.040	0.040	0.308
				7	0.212	0.212	0.037	0.035	<0.007	<0.007	0.046	0.046	0.247
				14	0.132	0.130	0.028	0.028	<0.007	<0.007	0.043	0.043	0.158
				28	0.046	0.046	0.016	0.016	<0.007	<0.007	0.031	0.031	0.062
いちご (施設)	1	201~ 202 ^{SC}	2	1	0.685	0.674	0.034	0.034	<0.007	<0.007	0.093	0.093	0.708
				3	0.523	0.514	0.034	0.032	<0.007	<0.007	0.114	0.114	0.546

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 [果実] 平成25年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								アシノナ ピル及び Cの含量*1
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
				7	0.303	0.300	0.019	0.019	<0.007	<0.007	0.065	0.062	0.319
				14	0.104	0.102	0.016	0.016	<0.007	<0.007	0.049	0.049	0.118
茶 (露地) [荒茶] 平成25年度	1	666 ^{EC}	1	7*	4.14	4.13	15.6	15.6	0.44	0.44	9.73	9.58	19.7
				14	2.34	2.28	4.75	4.70	0.39	0.38	3.55	3.52	6.98
				21	0.16	0.16	0.57	0.56	<0.06	<0.06	0.53	0.49	0.72
茶 (露地) [熱湯抽出液] 平成25年度	1	666 ^{EC}	1	7*	<0.02	<0.02	0.29	0.29	0.04	0.04	11.1	11.0	0.31
				14	<0.02	<0.02	0.13	0.13	0.04	0.04	4.23	4.11	0.15
				21	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.59	0.56	<0.05
茶 (露地) [荒茶] 平成25年度	1	698 ^{EC}	1	7*	19.7	19.6	13.6	13.4	1.09	1.06	13.8	13.6	33.0
				14	3.35	3.32	9.64	9.23	0.63	0.63	6.86	6.55	12.6
				21	0.78	0.77	6.88	6.53	0.30	0.30	2.63	2.44	7.30
茶 (露地) [熱湯抽出液] 平成25年度	1	698 ^{EC}	1	7*	<0.02	<0.02	0.47	0.46	0.14	0.14	18.8	18.3	0.48
				14	<0.02	<0.02	0.18	0.18	0.07	0.07	7.60	7.48	0.20
				21	<0.02	<0.02	0.10	0.10	0.03	0.03	3.09	2.97	0.12

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								アシノナ ピル及び Cの含量*1
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
茶 (露地) [荒茶] 平成26年度	1	648 ^{EC}	1	14	0.61	0.60	5.78	5.63	0.26	0.26	3.96	3.83	6.23
				21	<0.04	<0.04	0.62	0.62	<0.06	<0.06	0.71	0.71	0.66
茶 (露地) [荒茶] 平成26年度	1	724 ^{EC}	1	14	1.41	1.38	9.54	9.53	0.34	0.33	6.15	5.93	10.9
				21	0.16	0.16	3.03	3.01	0.12	0.12	2.16	2.16	3.17
茶 (露地) [荒茶] 平成27年度	1	666 ^{EC}	1	14	4.88	4.84	7.35	7.26	0.60	0.60	7.17	7.14	12.1
				21	0.32	0.30	3.47	3.45	0.18	0.16	2.69	2.63	3.75
茶 (露地) [荒茶] 平成27年度	1	666 ^{EC}	1	14	1.35	1.28	5.51	5.23	0.12	0.11	3.74	3.58	6.51
				21	<0.04	<0.04	0.53	0.51	<0.06	<0.06	0.59	0.56	0.55

注) ・SC: 20%フロアブル剤、EC: 20%乳剤

・代謝物C、K及びQの分析値はアシノナピルに換算して記載した(換算係数はそれぞれ1.47、1.36及び3.09)。

・農薬の使用時期(PHI)が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHIに*を付した。

- *1：アシノナビルと代謝物 C の平均値の合計
- *2：果梗を除去したもの
- *3：花おち、しん及び果梗の基部を除去したもの
- *4：果梗及び種子を除去したもの

1 <別紙4：推定摂取量>

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
なす	0.307	12.0	3.68	2.1	0.64	10.0	3.07	17.1	5.25
みかん	0.028	17.8	0.50	16.4	0.46	0.6	0.02	26.2	0.73
なつみかんの 果実全体	0.497	1.3	0.65	0.7	0.35	4.8	2.39	2.1	1.04
その他の かんきつ類 果実	0.497	5.9	2.93	2.7	1.34	2.5	1.24	9.5	4.72
りんご	1.63	24.2	39.5	30.9	50.4	18.8	30.6	32.4	52.8
日本なし	0.404	6.4	2.59	3.4	1.37	9.1	3.68	7.8	3.15
すもも	0.046	1.1	0.05	0.7	0.03	0.6	0.03	1.1	0.05
うめ	0.836	1.4	1.17	0.3	0.25	0.6	0.50	1.8	1.50
おうとう	1.25	0.4	0.50	0.7	0.88	0.1	0.13	0.3	0.38
いちご	0.934	5.4	5.04	7.8	7.29	5.2	4.86	5.9	5.51
茶	0.20	6.6	1.32	1.0	0.20	3.7	0.74	9.4	1.88
その他の スパイス	2.96	0.1	0.30	0.1	0.30	0.1	0.30	0.2	0.59
魚介類	0.69	93.1	64.2	39.6	27.3	53.2	36.7	114.8	79.2
合計			122		90.8		84.3		157

- 2 ・残留値は、申請されている使用時期・回数のアシノナピル及び代謝物 C の平均含量のうち最大のもの
3 のを用いた(別紙3参照)。
4 ・ff：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照111)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)
5 ・摂取量：残留値及び最大推定残留値から求めたアシノナピルの推定摂取量(μg/人/日)
6 ・魚介類の残留値には、アシノナピルの推定残留値を用いた。
7 ・その他のかんきつ類果実については、なつみかんの果実全体、かぼす及びすだちのうち残留量の高い
8 なつみかんの果実全体の値、その他のスパイスには、みかんの皮の値を用いた。
9 ・すいかについては、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。

10
11
12
13
14

- 1 <参照>
- 2 1. 食品健康影響評価について(平成29年9月27日付け厚生労働省発食0927第4
- 3 号)
- 4 2. 農薬ドシエ アシノナピル(殺虫剤)(2017年):日本曹達株式会社、一部公表
- 5 予定
- 6 3. NA-89: The Metabolism of [Phenyl-U-¹⁴C]NA-89 in the Rat (GLP): Charles
- 7 River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2016年、未公表
- 8 4. Investigation of the Biotransformation of [Phenyl-U-¹⁴C]NA-89 in Rats
- 9 Following Oral Administration (GLP): Charles River Laboratories Edinburgh
- 10 Ltd. (英国)、2016年、未公表
- 11 5. Isolation of AP-4 from Rat Urine Obtained Following Administration of
- 12 [Phenyl-U-¹⁴C]NA-89 in Rats (非 GLP): Charles River Laboratories Edinburgh
- 13 Ltd. (英国)、2015年、未公表
- 14 6. NA-89: The Metabolism of [Pyridine-2,6-¹⁴C]NA-89 in the Rat (GLP): Charles
- 15 River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2016年、未公表
- 16 7. Investigation of the Biotransformation of [Pyridine-2,6-¹⁴C]NA-89 in Rats
- 17 Following Oral Administration (GLP): Charles River Laboratories Edinburgh
- 18 Ltd. (英国)、2016年、未公表
- 19 8. The Metabolism of [¹⁴C]NA-89 in Cucumber (GLP): Charles River Laboratories
- 20 Edinburgh Ltd. (英国)、2016年、未公表
- 21 9. NA-89 植物代謝物 PM-1 の定性分析 (GLP): 日本曹達株式会社、2016年、未公
- 22 表
- 23 10. [Phenyl-U-¹⁴C]NA-89 (74-2793) のみかんにおける代謝試験 (GLP): 日本曹達
- 24 株式会社、2012年、未公表
- 25 11. [Pyridine-2,6-¹⁴C]NA-89 (74-2793) のみかんにおける代謝試験 (GLP): 日本
- 26 曹達株式会社、2012年、未公表
- 27 12. [Azabicyclo-1,5-¹⁴C]NA-89 のみかんにおける代謝試験 (GLP): 日本曹達株式会
- 28 社、2013年、未公表
- 29 13. The Metabolism of [¹⁴C]NA-89 in Apples (GLP): Charles River Laboratories,
- 30 Tranent, Edinburgh. (英国)、2013年、未公表
- 31 14. Aerobic Soil Metabolism of NA-89 (GLP): Charles River Laboratories
- 32 Edinburgh Ltd. (英国)、2014年、未公表
- 33 15. [¹⁴C]AP: Degradation and Metabolism of [¹⁴C]AP in One Soil Incubation under
- 34 Anaerobic Conditions (GLP): Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2015
- 35 年、未公表
- 36 16. Anaerobic Soil Metabolism of [¹⁴C]AY (GLP): PRTR West (米国)、2015年、
- 37 未公表

- 1 17. NA-89 の土壌吸着試験 (GLP) : 株式会社日本曹達分析センター、2016 年、未
2 公表
- 3 18. Soil Adsorption Study of AP, AY and AP-2 (GLP) : 株式会社日本曹達分析セン
4 ター、2016 年、未公表
- 5 19. Hydrolysis of [¹⁴C]NA-89 (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd.
6 (英国)、2016 年、未公表
- 7 20. [Pyridine-2,6-¹⁴C]NA-89 の加水分解動態試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2017
8 年、未公表
- 9 21. Hydrolysis of [Azabicyclo-¹⁴C]NA-89 (GLP) : Charles River Laboratories
10 Edinburgh Ltd. (英国)、2016 年、未公表
- 11 22. pH 4 緩衝液中における[Azabicyclo-1,5-¹⁴C]NA-89 の加水分解動態試験 (補足試
12 験) (GLP) : 日本曹達株式会社、2016 年、未公表
- 13 23. [Phenyl-U-¹⁴C]NA-89 水中光分解動態試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2016
14 年、未公表
- 15 24. [Pyridine-2,6-¹⁴C]NA-89 水中光分解動態試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2014
16 年、未公表
- 17 25. [Azabicyclo-1,5-¹⁴C]NA-89 水中光分解動態試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2015
18 年、未公表
- 19 26. NA-89 (OD-1010) フロアブル 土壌残留試験 (非 GLP) : 株式会社日本曹達分
20 析センター、2016 年、未公表
- 21 27. NA-89 フロアブル なす作物残留試験 (GLP) : 一般社団法人日本植物防疫協会、
22 2014 年、未公表
- 23 28. NA-89 フロアブル なす作物残留試験 (GLP) : 株式会社日本曹達分析センター、
24 2015 年、未公表
- 25 29. NA-89 (OD-1010) フロアブル なす作物残留試験 (GLP) : 株式会社日本曹達
26 分析センター、2015 年、未公表
- 27 30. NA-89 フロアブル すいか作物残留試験 (GLP) : 一般社団法人日本植物防疫協
28 会、2014 年、未公表
- 29 31. NA-89 (OD-1010) フロアブル すいか作物残留試験 (GLP) : 一般社団法人日
30 本植物防疫協会、2015 年、未公表
- 31 32. NA-89 フロアブル 温州みかん作物残留試験 (GLP) : 一般社団法人日本植物防
32 疫協会、2014 年、未公表
- 33 33. NA-89 (OD-1010) フロアブル 温州みかん作物残留試験 (GLP) : 一般社団法
34 人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
- 35 34. NA-89 (OD-1010) フロアブル なつみかん作物残留試験 (GLP) : 一般社団法
36 人日本植物防疫協会、2013 年、未公表
- 37 35. NA-89 フロアブル なつみかん作物残留試験 (GLP) : 一般社団法人日本植物防

- 1 疫協会、2014年、未公表
- 2 36. NA-89 フロアブルを処理したかぼすの残留分析(非GLP)：株式会社日本曹達分
- 3 析センター、2013年、未公表
- 4 37. NA-89 フロアブルを処理したすだちの残留分析(非GLP)：株式会社日本曹達分
- 5 析センター、2014年、未公表
- 6 38. NA-89 フロアブル りんご作物残留試験(GLP)：一般社団法人日本植物防疫協
- 7 会、2014年、未公表
- 8 39. NA-89 (OD-1010) フロアブル りんご作物残留試験(GLP)：一般社団法人日
- 9 本植物防疫協会、2015年、未公表
- 10 40. NA-89 (OD-1010) フロアブル りんご作物残留試験(GLP)：一般社団法人日
- 11 本植物防疫協会、2016年、未公表
- 12 41. NA-89 フロアブル 日本なし作物残留試験(GLP)：一般社団法人日本植物防疫
- 13 協会、2014年、未公表
- 14 42. NA-89 (OD-1010) フロアブル 日本なし作物残留試験(GLP)：一般社団法人
- 15 日本植物防疫協会、2015年、未公表
- 16 43. NA-89 (OD-1010) フロアブル 日本なし作物残留試験(GLP)：一般社団法人
- 17 日本植物防疫協会、2016年、未公表
- 18 44. NA-89 フロアブルを処理したすももの残留分析(非GLP)：株式会社日本曹達分
- 19 析センター、2014年、未公表
- 20 45. NA-89 (OD-1010) フロアブル うめ作物残留試験(GLP)：一般社団法人日本
- 21 植物防疫協会、2015年、未公表
- 22 46. NA-89 フロアブルを処理したおうとうの残留分析(非GLP)：株式会社日本曹達
- 23 分析センター、2016年、未公表
- 24 47. NA-89 (OD-1010) フロアブル いちご作物残留試験(GLP)：一般社団法人日
- 25 本植物防疫協会、2014年、未公表
- 26 48. NA-89 フロアブル いちご作物残留試験(GLP)：株式会社日本曹達分析センタ
- 27 ー、2014年、未公表
- 28 49. NA-89 乳剤 茶作物残留試験(GLP)：一般社団法人日本植物防疫協会、2014
- 29 年、未公表
- 30 50. NA-89 (OD-1010) 乳剤 茶作物残留試験(GLP)：一般社団法人日本植物防疫
- 31 協会、2014年、未公表
- 32 51. NA-89 (OD-1010) 乳剤 茶作物残留試験(GLP)：一般社団法人日本植物防疫
- 33 協会、2015年、未公表
- 34 52. NA-89 の生体機能影響試験(ラットを用いた多次元観察法による症状観察)
- 35 (GLP)：日本曹達株式会社、2014年、未公表
- 36 53. NA-89 の生体機能影響試験(マウスを用いた多次元観察法による症状観察)
- 37 (GLP)：日本曹達株式会社、2014年、未公表

- 1 54. NA-89 の生体機能影響試験(ラット呼吸器系に対する影響) (GLP) : 日本曹達
- 2 株式会社、2015年、未公表
- 3 55. NA-89 の生体機能影響試験(ラット循環器系に対する影響) (GLP) : 日本曹達
- 4 株式会社、2015年、未公表
- 5 56. NA-89 の生体機能への影響に関する試験(GLP) : 一般財団法人残留農薬研究所、
- 6 2014年、未公表
- 7 57. NA-89 のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP) : 日本曹達株式会社、2013
- 8 年、未公表
- 9 58. NA-89 のラットを用いた急性経皮毒性試験(GLP) : 日本曹達株式会社、2013
- 10 年、未公表
- 11 59. An Acute Toxicity Study of NA-89 by Inhalation Administration in Rats
- 12 (GLP) : Charles River Laboratories Preclinical Services, Tranent(PCS-EDI)
- 13 (英国)、2014年、未公表
- 14 60. AP のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP) : 日本曹達株式会社、2014年、
- 15 未公表
- 16 61. AP-2 のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP) : 日本曹達株式会社、2014年、
- 17 未公表
- 18 62. AY のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP) : 日本曹達株式会社、2015年、
- 19 未公表
- 20 63. 31-3619 (28-2031系(II)) のマウスを用いた急性経口毒性試験(非GLP) :
- 21 日本曹達株式会社、2011年、未公表
- 22 64. AY-5 のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP) : 株式会社ボゾリサーチセン
- 23 ター、2013年、未公表
- 24 65. AH のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP) : 株式会社ボゾリサーチセンタ
- 25 ー、2013年、未公表
- 26 66. AZ-2 のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP) : 株式会社ボゾリサーチセンタ
- 27 ー、2013年、未公表
- 28 67. AP-Suc のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP) : 日本曹達株式会社、2014
- 29 年、未公表
- 30 68. AZ-1 のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP) : 日本曹達株式会社、2016年、
- 31 未公表
- 32 69. AZ-6-Cl のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP) : 日本曹達株式会社、2016
- 33 年、未公表
- 34 70. TOBOP のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP) : 日本曹達株式会社、2015
- 35 年、未公表
- 36 71. An Acute Neurotoxicity Study of NA-89 by Oral Gavage in Rats (GLP) :
- 37 Charles River Laboratories Preclinical Services, Pennsylvania(PCS-PA)(米国)、

- 1 2014年、未公表
- 2 72. NA-89のウサギを用いた皮膚刺激性試験(GLP) : 日本曹達株式会社、2013年、
3 未公表
- 4 73. NA-89のウサギを用いた眼刺激性試験(GLP) : 日本曹達株式会社、2013年、
5 未公表
- 6 74. NA-89のモルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization法)(GLP) : 日
7 本曹達株式会社、2014年、未公表
- 8 75. 74-2793のラットを用いた28日間の反復投与毒性試験(非GLP) : 日本曹達株
9 式会社、2011年、未公表
- 10 76. 74-2793のラットを用いた90日間の反復投与毒性試験(GLP) : 日本曹達株式
11 会社、2012年、未公表
- 12 77. A 13 Week Dietary Study of 74-2793 in Rats (GLP) : Charles River
13 Laboratories Preclinical Services, Tranent(PCS-EDI) (英国)、2013年、未公
14 表
- 15 78. A 13 Week Dietary Study of 74-2793 in Mice (GLP) : Charles River
16 Laboratories Preclinical Services, Tranent(PCS-EDI) (英国)、2013年、未公
17 表
- 18 79. A 13 Week Oral (Capsule) Study of NA-89 in Dogs (GLP) : Charles River
19 Laboratories, Tranent, Edinburgh. (英国)、2015年、未公表
- 20 80. AP-2のラットを用いた28日間の反復投与毒性試験(非GLP) : 日本曹達株式
21 社、2015年、未公表
- 22 81. A 52 Week Oral (Capsule) Study of NA-89 in Dogs (GLP) : Charles River
23 Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2015年、未公表
- 24 82. A 2 year Combined Toxicity and Carcinogenicity Dietary Study of NA-89 in
25 Rats (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2016年、
26 未公表
- 27 83. A 78 Week Carcinogenicity Dietary Study of NA-89 in Mice (GLP) : Charles
28 River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2016年、未公表
- 29 84. Two-Generation (One Litter per Generation) Reproduction Study of NA-89
30 Diet in Rats (GLP) : Charles River Laboratories, Inc. (米国)、2016年、未
31 公表
- 32 85. An Embryo-Fetal Development Study of NA-89 by Oral Gavage in Rats
33 (GLP) : Charles River Laboratories Preclinical Services,
34 Pennsylvania(PCS-PA) (米国)、2014年、未公表
- 35 86. An Embryo-Fetal Development Study of NA-89 by Oral (Stomach Tube) in
36 Rabbits (GLP) : Charles River Laboratories Preclinical Services,
37 Pennsylvania(PCS-PA) (米国)、2014年、未公表

- 1 87. NA-89 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2014 年、
2 未公表
- 3 88. NA-89 : *in vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Human
4 Peripheral Lymphocyte Cultures (GLP) : Charles River Laboratories
5 Edinburgh Ltd. (英国)、2014 年、未公表
- 6 89. NA-89 : Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test in Mouse Bone Marrow
7 (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2014 年、未
8 公表
- 9 90. AP の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2014 年、未
10 公表
- 11 91. AP-2 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2014 年、
12 未公表
- 13 92. AY の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2015 年、未
14 公表
- 15 93. AY : Micronucleus Test in Mice (GLP) : The Institute of Environmental
16 Toxicology、2015 年、未公表
- 17 94. 31-3619 (28-2031 系 (II)) の細菌を用いた復帰突然変異試験 (非 GLP) : 日
18 本曹達株式会社、2011 年、未公表
- 19 95. HPDO : Micronucleus Test in Mice (GLP) : The Institute of Environmental
20 Toxicology、2002 年、未公表
- 21 96. AY-5 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP) : 株式会社ボゾリサーチセンタ
22 ー、2013 年、未公表
- 23 97. AH の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP) : 株式会社ボゾリサーチセンター、
24 2013 年、未公表
- 25 98. AZ-2 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP) : 株式会社ボゾリサーチセンター、
26 2013 年、未公表
- 27 99. AP-Suc の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2014 年、
28 未公表
- 29 100. AZ-1 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2016 年、
30 未公表
- 31 101. AZ-6-Cl の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2016
32 年、未公表
- 33 102. TOBOP の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2014
34 年、未公表
- 35 103. NA-89 の CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* リン脂質症発症評価 (非 GLP) : 日本
36 曹達株式会社、2015 年、未公表
- 37 104. NA-89 を投与したラットの肝臓にみられた空胞の電子顕微鏡による観察 (非

- 1 GLP) : 日本曹達株式会社、2015年、未公表
- 2 105. 74-2793 (28-2031系) のラットを用いた腎毒性機序検討(非GLP) : 日本曹達
- 3 株式会社、2013年、未公表
- 4 106. 74-2793 (28-2031系) のラットを用いた腎毒性機序検討(2) (非GLP) : 日
- 5 本曹達株式会社、2013年、未公表
- 6 107. NA-89 のラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験(非GLP) : 日本曹達株式会
- 7 社、2016年、未公表
- 8 108. NA-89 のマウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験(非GLP) : 日本曹達株式会
- 9 社、2016年、未公表
- 10 109. 「アシノナピルの食品健康評価に係る提出資料について」に対する回答 平成
- 11 30年1月17日 : 日本曹達株式会社
- 12 110. 農薬評価書 ピリダリル(殺虫剤) (第7版) : 食品安全委員会、2017年、公
- 13 表
- 14 111. 平成17~19年の食品摂取頻度・摂取量調査(薬事・食品衛生審議会食品衛生分
- 15 科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014年2月20日)
- 16