

(案)

## 農薬評価書

# アフィドピロペン

2019年2月

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット①.....	9
(2) ラット②.....	16
(3) ラット（代謝物 H）＜参考資料＞.....	22
(4) ウサギ.....	22
(5) ヤギ①.....	23
(6) ヤギ②.....	25
(7) ニワトリ.....	26
2. 植物体内運命試験.....	27
(1) キャベツ①.....	27
(2) キャベツ②.....	28
(3) キャベツ③.....	29
(4) トマト①.....	29
(5) トマト②.....	29
(6) だいず①.....	30
(7) だいず②.....	31
3. 土壌中運命試験.....	32
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	32
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	33
(3) 土壌吸脱着試験①.....	35
(4) 土壌吸脱着試験②.....	35

4.	水中運命試験	35
	(1) 加水分解試験	35
	(2) 水中光分解試験①	36
	(3) 水中光分解試験②	37
5.	土壌残留試験	38
6.	作物等残留試験	38
	(1) 作物残留試験	38
	(2) 畜産物残留試験	38
7.	一般薬理試験	39
8.	急性毒性試験	39
	(1) 急性毒性試験	39
	(2) 急性神経毒性試験(ラット)	40
9.	眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	40
10.	亜急性毒性試験	40
	(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	40
	(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②<参考資料>	41
	(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)③<参考資料>	42
	(4) 90日間亜急性毒性試験(ラット)④<参考資料>	43
	(5) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	44
	(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	45
	(7) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	46
	(8) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	47
	(9) 90日間亜急性毒性試験(代謝物H、ラット)	47
11.	慢性毒性試験及び発がん性試験	48
	(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)①	48
	(2) 1年間慢性毒性試験(ラット)②(補足試験)	48
	(3) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	49
	(4) 2年間発がん性試験(ラット)①	50
	(5) 2年間発がん性試験(ラット)②(補足試験)	51
	(6) 18か月間発がん性試験(マウス)	52
12.	生殖発生毒性試験	54
	(1) 2世代繁殖試験(ラット)①	54
	(2) 2世代繁殖試験(ラット)②	55
	(3) 発生毒性試験(ラット)①	56
	(4) 発生毒性試験(ラット)②	57
	(5) 発生毒性試験(ウサギ)	57
13.	遺伝毒性試験	58
14.	その他の試験	60

(1) 子宮腫瘍の発生機序検討試験 .....	60
(2) 交叉哺育試験 (ラット) .....	65
(3) 28日間免疫毒性試験 (ラット) .....	68
Ⅲ. 食品健康影響評価 .....	69
・ 別紙1：代謝物/分解物略称 .....	78
・ 別紙2：検査値等略称 .....	83
・ 別紙3：作物残留試験成績 (海外) .....	85
・ 別紙4：畜産物残留試験成績 .....	118
・ 参照 .....	122

### <審議の経緯>

2018年	3月	30日	インポートトレランス設定の要請（みかん、トマト等）
2018年	6月	21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 0621 第3号）、関係書類の接受（参照 1～89）
2018年	6月	26日	第702回食品安全委員会（要請事項説明）
2018年	10月	5日	第76回農薬専門調査会評価第一部会
2018年	11月	30日	第78回農薬専門調査会評価第一部会
2019年	1月	25日	第167回農薬専門調査会幹事会
2019年	2月	5日	第729回食品安全委員会（報告）

### <食品安全委員会委員名簿>

(2018年6月30日まで)	(2018年7月1日から)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山本茂貴（委員長代理）
吉田 緑	川西 徹
山本茂貴	吉田 緑
石井克枝	香西みどり
堀口逸子	堀口逸子
村田容常	吉田 充

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2018年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳（座長）	代田眞理子	本間正充
納屋聖人（座長代理）	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田 健
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
小野 敦	長野嘉介	
・評価第一部会		
浅野 哲（座長）	篠原厚子	福井義浩
平塚 明（座長代理）	清家伸康	藤本成明
堀本政夫（座長代理）	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		
・評価第二部会		
松本清司（座長）	桑形麻樹子	山手丈至
平林容子（座長代理）	中島美紀	山本雅子
義澤克彦（座長代理）	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜

久野壽也

・評価第三部会

小野 敦 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

美谷島克宏 (座長代理)

太田敏博

腰岡政二

・評価第四部会

本間正充 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

與語靖洋 (座長代理)

乾 秀之

佐藤 洋

杉原数美

高木篤也

永田 清

加藤美紀

川口博明

代田真理子

高橋祐次

中山真義

八田稔久

藤井咲子

安井 学

玉井郁巳

中島裕司

西川秋佳

根岸友恵

\* : 2018年6月30日まで

**<第167回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

三枝順三

林 真

## 要 約

ピロペン系の殺虫剤「アフィドピロペン」(CAS No. 915972-17-7) 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、ウサギ、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(キャベツ、トマト等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性、免疫毒性(ラット)等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、アフィドピロペン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、心臓(心筋空胞化等)、肝臓(重量増加、脂肪変性等)、大脳(白質及び神経網空胞化:イヌ)及び子宮(内膜過形成等)に認められた。催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間発がん性試験において子宮腺癌の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の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2世代繁殖試験において、着床数及び産児数減少が認められた。

また、ラットの雌においてプロラクチン減少、卵巣重量減少、性周期及び繁殖能に対する影響が認められ、これらは本剤が視床下部等に影響した可能性を示唆するものと考えられた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をアフィドピロペン(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8 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0.08 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ラットを用いた血中プロラクチン濃度測定試験において投与初期からプロラクチン減少が認められ、これは、アフィドピロペンの視床下部に対する直接影響並びに下垂体及び性腺軸への二次的な影響を示唆するものと考えられることから、プロラクチン減少はアフィドピロペン投与による急性影響を反映する指標であると考えられた。アフィドピロペンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた血中プロラクチン濃度測定試験の18.2 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0.18 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。また、雄生殖器にも検体投与の影響が認められ、アフィドピロペンの視床下部に対する直接影響並びに下垂体及び性腺軸への二次的な影響は雄にも起こりうると思われたことから、一般の集団を対象とすることが妥当と判断した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：アフィドピロペン

英名：afidopyropen

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：[(3*S*,4*R*,4*aR*,6*S*,6*aS*,12*R*,12*aS*,12*bS*)-3-(シクロプロパンカルボキシルオキシ)-6,12-ジヒドロキシ-4,6*a*,12*b*-トリメチル-11-オキソ-9-(ピリジン-3-イル)-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,12*a*,12*b*-デカヒドロ-11*H*,12*H*-ベンゾ[f]ピラノ[4,3-*b*]クロメン-4-イル]メチルシクロプロパンカルボキシレート

英名：[(3*S*,4*R*,4*aR*,6*S*,6*aS*,12*R*,12*aS*,12*bS*)-3-(cyclopropanecarbonyloxy)-6,12-dihydroxy-4,6*a*,12*b*-trimethyl-11-oxo-9-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,12*a*,12*b*-decahydro-11*H*,12*H*-benzo[f]pyrano[4,3-*b*]chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate

#### CAS (No. 915972-17-7)

和名：[(3*S*,4*R*,4*aR*,6*S*,6*aS*,12*R*,12*aS*,12*bS*)-3-[(シクロプロピルカルボニル)オキシ]-1,3,4,4*a*,5,6,6*a*,12,12*a*,12*b*-デカヒドロ-6,12-ジヒドロキシ-4,6*a*,12*b*-トリメチル-11-オキソ-9-(3-ピリジニル)-2*H*,11*H*-ナフト[2,1-*b*]ピラノ[3,4-*e*]ピラン-4-イル]メチルシクロプロパンカルボキシレート

英名：[(3*S*,4*R*,4*aR*,6*S*,6*aS*,12*R*,12*aS*,12*bS*)-3-[(cyclopropylcarbonyl)oxy]-1,3,4,4*a*,5,6,6*a*,12,12*a*,12*b*-decahydro-6,12-dihydroxy-4,6*a*,12*b*-trimethyl-11-oxo-9-(3-pyridinyl)-2*H*,11*H*-naphtho[2,1-*b*]pyrano[3,4-*e*]pyran-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate

### 4. 分子式

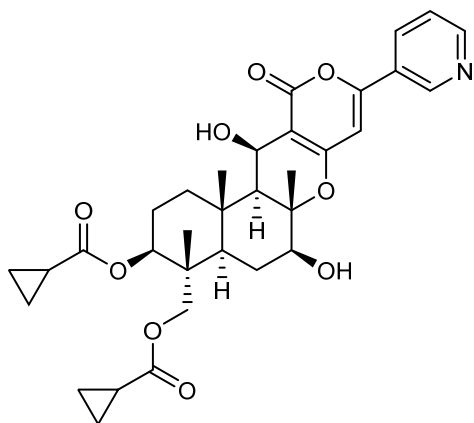
C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>9</sub>

### 5. 分子量

593.66



## 6. 構造式



## 7. 開発の経緯

アフィドピロペンは、学校法人北里研究所、Meiji Seika ファルマ株式会社及びBASF社により開発された、糸状菌の発酵産物であるピリピロペンAをリード化合物とするピロペン系の殺虫剤である。害虫の摂食行動を制御する神経系等に作用し、摂食行動を抑制することにより間接的な殺虫効果を示すと考えられている。

海外では、米国、豪州等において登録されている。

今回、インポートトレランス設定（みかん、トマト等）の要請がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、表 1 に示す標識体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）からアフィドピロペンの濃度（mg/kg 又はµg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

表 1 標識体の略号及び標識位置

	略称	標識位置
①	[pr4- <sup>14</sup> C]アフィドピロペン	ピラノン基の 4 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
②	[pr4- <sup>13</sup> C]アフィドピロペン	ピラノン基の 4 位の炭素を <sup>13</sup> C で標識したもの
③	[pr6- <sup>14</sup> C]アフィドピロペン	ピラノン基の 6 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
④	[pr6- <sup>13</sup> C]アフィドピロペン	ピラノン基の 6 位の炭素を <sup>13</sup> C で標識したもの
⑤	[ppy- <sup>14</sup> C]アフィドピロペン	ピラノン基の 6 位並びにピリジン基の 2 位及び 6 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
⑥	[cyp- <sup>14</sup> C]アフィドピロペン	シクロプロパンカルボキシ基のカルボニル炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
⑦	[cyp- <sup>13</sup> C]アフィドピロペン	シクロプロパンカルボキシ基のカルボニル炭素を <sup>13</sup> C で標識したもの

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット①

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移（単回経口投与）

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に[pr6-<sup>14</sup>C]アフィドピロペンを 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、血漿及び赤血球中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

高用量投与群において、 $T_{1/2}$  は低用量投与群に比べて長く、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  はいずれも低用量投与群との用量比以上であった。低用量投与群における  $C_{max}$  及び  $AUC$  は雌に比べて雄で高かったが、高用量投与群では顕著な性差は認められなかった。（参照 2、3）

表 2 全血、血漿及び赤血球中薬物動態学的パラメータ

試料	投与量		3 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
	性別		雄	雌	雄	雌
全血	T <sub>max</sub> (hr)		1.0	0.5	4.0	2.0
	C <sub>max</sub> (µg/mL)		0.141	0.079	20.7	22.7
	T <sub>1/2</sub> (hr)		2.5	1.0	16.0	15.1
	AUC <sub>0-∞</sub> (hr・µg/mL)		0.577	0.225	439	361
血漿	T <sub>max</sub> (hr)		0.5	0.5	4.0	2.0
	C <sub>max</sub> (µg/mL)		0.171	0.097	22.3	23.8
	T <sub>1/2</sub> (hr)		4.7	4.8	10.2	7.9
	AUC <sub>0-∞</sub> (hr・µg/mL)		0.845	0.336	418	297
赤血球	T <sub>max</sub> (hr)		1.0	0.25	4.0	2.0
	C <sub>max</sub> (µg/mL)		0.114	0.058	18.9	21.0
	T <sub>1/2</sub> (hr)		2.1	1.2	31.4	43.6
	AUC <sub>0-∞</sub> (hr・µg/mL)		0.357	0.167	593	623
全血／血漿中 放射能濃度比	経過 時間 (hr)	0.5	0.747	0.830	0.854	0.916
		1	0.868	0.880	0.871	1.03
		24			0.942	1.33

／：全血（雌雄）及び血漿（雌）における放射能濃度が検出限界（0.006 µg/mL）未満のため、算出されず。

#### b. 血中濃度推移（反復経口投与）

Fischer ラット（一群雌 4 匹）に、非標識アフィドピロペンを低用量又は 15 若しくは 50 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間経口投与後、[pr6-<sup>14</sup>C]アフィドピロペンを同用量で単回経口投与して、アフィドピロペン並びに代謝物 B、Q 及び AZ の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 3、アフィドピロペン並びに代謝物 B、Q 及び AZ の血漿中薬物動態学的パラメータは表 4 に示されている。

アフィドピロペン並びに代謝物 B 及び Q の血漿中濃度は最終投与 1~2 時間後に最大となり、消失は速やかであった。代謝物 AZ の T<sub>max</sub> 及び T<sub>1/2</sub> はアフィドピロペン並びに代謝物 B 及び Q に比べて長かった。

いずれの投与群においても、投与 24 時間後の全血中放射能濃度は血漿中に比べて高く、アフィドピロペンは経時的に赤血球へ移行すると考えられた。（参照 2、4）

表 3 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料	投与量	3 mg/kg 体重	15 mg/kg 体重	50 mg/kg 体重	
全血	T <sub>max</sub> (hr)	1	1	1~2	
	C <sub>max</sub> (µg/mL)	0.221	2.11	5.05	
	T <sub>1/2</sub> (hr)	96.5	55.2	/	
	AUC <sub>0-∞</sub> (hr・µg/mL)	3.29	15.5	/	
血漿	T <sub>max</sub> (hr)	1	1	1~2	
	C <sub>max</sub> (µg/mL)	0.262	2.80	6.98	
	T <sub>1/2</sub> (hr)	8.17	5.19	4.21	
	AUC <sub>0-∞</sub> (hr・µg/mL)	0.800	10.8	42.3	
全血/血漿中 放射能濃度比	経過 時間 (hr)	1	0.85	0.75	0.76
		4	1.24	0.80	0.82
		8	1.66	1.00	0.81
		24	2.87	1.59	1.55

/ : データなし

表 4 アフィドピロペン並びに代謝物 B、Q 及び AZ の血漿中薬物動態学的パラメータ

分析対象 化合物	アフィドピロペン			代謝物 B			代謝物 Q			代謝物 AZ		
	3	15	50	3	15	50	3	15	50	3	15	50
投与量 (mg/kg 体重)	3	15	50	3	15	50	3	15	50	3	15	50
T <sub>max</sub> (hr)	1	1	2	/	1	2	1	1	2	1	8	8
C <sub>max</sub> (µg/mL)	0.0247	1.50	4.75	/	0.153	0.457	0.00391	0.0516	0.175	0.195	1.56	4.19
T <sub>1/2</sub> (hr)	/	2.71	2.17	/	4.41	3.59	/	3.84	3.78	36.1	46.6	27.1
AUC <sub>0-∞</sub> (hr・µg/mL)	/	4.48	20.7	/	0.590	2.63	/	0.438	1.30	6.30	50.2	149

/ : データポイント数不足のため算出されず。

### c. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④c.] における尿、胆汁、ケージ洗浄液及びカーカス<sup>1</sup> 中放射能の合計から、投与後 48 時間の吸収率は、低用量投与群で少なくとも 67.4%、高用量投与群で少なくとも 71.8%と算出された。

## ② 分布

### a. 分布（単回経口投与）

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に[pr6-<sup>14</sup>C]アフィドピロペン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 5 に示されている。

<sup>1</sup> 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。）。

残留放射能の分布に性別及び投与量の違いによる顕著な差は認められなかった。いずれの投与群においても、残留放射能濃度は大部分の組織において  $T_{max}$  付近で最も高く、肝臓、副腎及び腎臓で比較的高く認められた。投与 96 時間後の臓器及び組織における残留放射能の合計は、いずれの投与群においても 0.80%TAR 以下であった。(参照 2、3)

表 5 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与量	性別	$T_{max}$ 付近 <sup>a</sup>	投与 96 時間後
3 mg/kg 体重	雄	肝臓(4.32)、副腎(0.936)、腎臓(0.661)、肺(0.395)、膵臓(0.394)、腸間膜リンパ節(0.321)、甲状腺/上皮小体(0.288)、心臓(0.280)、前立腺(0.263)、脾臓(0.238)、膀胱(0.215)、胸腺(0.214)、皮膚(0.174)、骨格筋(0.170)、骨(0.163)、脂肪(0.162)、カーカス(0.158)、下垂体(0.155)、血漿(0.152)、全血(0.126)、骨髄(0.122)、赤血球(0.105)	肝臓(0.029)、腎臓(0.015)、副腎(0.014)、心臓(0.014)、甲状腺/上皮小体(0.011)、骨(0.010)、皮膚(0.010)、脾臓(0.009)、胸腺(0.009)、骨格筋(0.009)、膀胱(0.009)、カーカス(0.009)、脳(0.008)、脊髄(0.008)、肺(0.006)、精巣上体(0.005)、精巣(0.005)、眼球(0.005)、膵臓(0.005)、前立腺(0.004)、腸間膜リンパ節(0.003)、血漿(<0.006 <sup>b</sup> )、全血(<0.006 <sup>b</sup> )、赤血球(<0.005 <sup>b</sup> )
	雌	肝臓(4.18)、副腎(1.07)、腎臓(0.555)、膵臓(0.374)、腸間膜リンパ節(0.296)、甲状腺/上皮小体(0.281)、心臓(0.269)、肺(0.264)、下垂体(0.246)、卵巣(0.237)、脾臓(0.234)、胸腺(0.200)、骨格筋(0.175)、膀胱(0.170)、脂肪(0.166)、皮膚(0.162)、カーカス(0.157)、血漿(0.142)、子宮(0.134)、骨(0.130)、赤血球(0.120)、全血(0.119)	肝臓(0.016)、副腎(0.012)、腎臓(0.011)、骨格筋(0.010)、甲状腺/上皮小体(0.009)、骨(0.009)、皮膚(0.008)、カーカス(0.008)、心臓(0.007)、脳(0.007)、胸腺(0.006)、脾臓(0.005)、卵巣(0.005)、膀胱(0.005)、肺(0.004)、脊髄(0.003)、子宮(0.003)、眼球(0.003)、腸間膜リンパ節(0.002)、膵臓(0.002)、血漿(<0.006 <sup>b</sup> )、全血(<0.006 <sup>b</sup> )、赤血球(<0.005 <sup>b</sup> )
300 mg/kg 体重	雄	肝臓(153)、副腎(80.2)、腎臓(65.6)、膀胱(59.4)、膵臓(55.8)、前立腺(52.5)、脂肪(48.8)、腸間膜リンパ節(48.7)、心臓(40.6)、肺(40.4)、皮膚(37.0)、骨髄(36.3)、甲状腺/上皮小体(29.8)、胸腺(29.0)、骨格筋(27.5)、脾臓(27.3)、カーカス(24.5)、精巣上体(24.3)、血漿(21.6)、骨(21.4)、全血(18.1)、下垂体(17.4)、赤血球(16.9)	肝臓(6.40)、心臓(4.69)、腎臓(3.94)、副腎(3.72)、甲状腺/上皮小体(2.95)、骨格筋(2.80)、骨(2.67)、脾臓(2.60)、胸腺(2.58)、脳(2.47)、カーカス(2.25)、脊髄(1.94)、膵臓(1.89)、肺(1.88)、膀胱(1.83)、皮膚(1.76)、精巣上体(1.59)、前立腺(1.52)、赤血球(1.40)、精巣(1.33)、眼球(1.21)、全血(0.854)、血漿(<0.679 <sup>b</sup> )
	雌	肝臓(176)、副腎(111)、下垂体(104)、腎臓(65.8)、膵臓(61.3)、脂肪(56.0)、腸間膜リンパ節(48.3)、脾臓(47.0)、卵巣(45.3)、心臓(43.4)、肺(43.2)、子宮(41.9)、皮膚(34.7)、骨格筋(31.8)、膀胱(31.4)、胸腺(30.9)、カーカス(30.3)、甲状腺/上皮小体(28.6)、血漿(25.7)、骨髄(23.0)、全血(22.2)、骨(21.9)、赤血球(21.5)	肝臓(4.54)、副腎(4.42)、心臓(4.30)、腎臓(2.84)、骨格筋(2.84)、甲状腺/上皮小体(2.78)、骨(2.45)、脳(2.29)、カーカス(2.26)、脾臓(2.12)、皮膚(2.07)、胸腺(1.89)、脊髄(1.74)、眼球(1.60)、肺(1.59)、卵巣(1.46)、膀胱(1.40)、膵臓(0.986)、腸間膜リンパ節(0.935)、赤血球(0.931)、子宮(0.809)、全血(0.550)、骨髄(0.308)、血漿(<0.679 <sup>b</sup> )

a : 低用量投与群では投与 0.5 時間後、高用量投与群では投与 2 時間後

b : 定量限界未満

## b. 分布（反復経口投与）

Fischer ラット（一群雌 4 匹）に、非標識アフィドピロペンを 15 又は 50 mg/kg 体重の用量で 14 日間経口投与後、[pr6-<sup>14</sup>C]アフィドピロペンを同用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

肝臓、子宮、血球及び血漿における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

いずれの投与群においても、残留放射能濃度は肝臓で高く認められた。（参照 2、4）

表 6 肝臓、子宮、血球及び血漿における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与量	性別	$T_{\text{max}}$ 付近 <sup>a</sup>
15 mg/kg 体重	雌	肝臓(42.2)、血球(12.3)、子宮(4.43)、血漿(3.45)
50 mg/kg 体重	雌	肝臓(92.7)、子宮(12.8)、血球(8.92)、血漿(3.45)

<sup>a</sup> : 15 mg/kg 体重投与群では投与 1 時間後、50 mg/kg 体重投与群では投与 1.5 時間後

## ③ 代謝

### a. 代謝（単回経口投与）

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] で得られた尿及び糞、並びに胆汁中排泄試験 [1. (1)④c.] で得られた胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 7 に示されている。

代謝物プロファイルに性別による顕著な差は認められなかった。

尿及び胆汁中において、未変化のアフィドピロペンは検出されず、代謝物として、尿中では B、C、Q、S 等、胆汁中では B、Q、S 及び AF が認められた。

糞中では未変化のアフィドピロペンが 10.4% TAR ~ 38.7% TAR 認められ、代謝物として B、C、D 等が認められた。（参照 2、5）

表 7 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	採取時間 (hr)	アフィドピロペン	代謝物
3 mg/kg 体重	雄	尿	0~96	ND	B(2.47)、Q(1.46)、C(0.60)、S(0.36)、J(0.31)、I(0.10)、D(0.09)
		糞		23.3	B(17.8)、C(6.45)、I(3.71)、K(3.28)、J(2.91)、M(2.35)、D(2.20)、L(0.92)、Q(0.58)
		胆汁	0~48	ND	Q(20.3)、S(6.21)、AF(4.68)、B(3.69)
	雌	尿	0~96	ND	B(1.96)、C(1.42)、Q(0.62)、S(0.29)
		糞		38.7	B(20.9)、C(7.91)、I(2.40)、J(2.01)、K(1.85)、D(1.72)、L(0.71)、M(0.12)
		胆汁	0~48	ND	Q(31.8)、S(9.13)、B(3.43)、AF(2.34)
300 mg/kg 体重	雄	尿	0~96	ND	B(9.64)、C(2.41)、S(2.10)、I(1.07)、J(0.73)、Q(0.55)、L/M(0.21)
		糞		10.4	B(18.6)、C(10.8)、I(8.05)、K(5.11)、J(3.67)、L(2.49)、M(2.22)、D(1.21)
		胆汁	0~48	ND	S(10.3)、Q(4.95)、B(3.88)、AF(2.03)
	雌	尿	0~96	ND	B(8.17)、C(4.18)、S(1.84)、I(1.03)、Q(0.59)、J(0.49)、L/M(0.15)
		糞		11.4	B(19.4)、C(8.34)、I(8.25)、K(6.50)、J(4.31)、L(2.74)、M(2.33)、D(1.33)
		胆汁	0~48	ND	S(10.1)、Q(6.35)、B(4.11)、AF(1.48)

ND : 検出されず

#### b. 代謝 (反復経口投与)

血中濃度推移検討試験 [1. (1)①b.] で得られた尿及び糞、並びに分布試験 [1. (1)②b.] で得られた肝臓及び子宮を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中における主要代謝物は表 8 に示されている。

未変化のアフィドピロペンは尿中で検出されず、糞中、肝臓及び子宮にそれぞれ最大 36.6%TAR、4.03%TAR 及び 0.03%TAR 認められた。各試料中において代謝物 B 及び Q が認められた。(参照 2、4)

表 8 各試料中における主要代謝物 (%TAR)

投与量	試料	採取時間 (hr)	総残留放射能 (μg/g)	アフィドピロペン	代謝物
3 mg/kg 体重	尿	8~72	/	ND	B(0.26)、Q(0.08)
	糞	8~72	/	36.6	B(11.0)
15 mg/kg 体重	尿	8~72	/	ND	B(0.37)、Q(0.08)
	糞	8~72	/	28.8	B(16.4)
	肝臓	1	42.2	4.03	B(0.61)、Q(0.17)
	子宮	1	4.43	0.03	B(0.01)
50 mg/kg 体重	尿	8~72	/	ND	B(0.48)、Q(0.07)
	糞	8~72	/	17.2	B(14.4)
	肝臓	1.5	92.7	2.47	B(0.54)、Q(0.01)
	子宮	1.5	12.8	0.03	Q(0.01)、B(0.005)

ND：検出されず、/：該当なし

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄（単回経口投与）

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[pr6-<sup>14</sup>C]アフィドピロペンを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 9 に示されている。

いずれの投与量においても排泄は速やかで、投与放射能は投与後 96 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。（参照 2、5）

表 9 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	採取時間 (hr)	投与量			
		3 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
		雄	雌	雄	雌
尿	0~24	6.72	4.71	16.6	16.5
	0~48	7.07	5.23	20.2	19.1
	0~96	7.23	5.48	20.4	19.4
糞	0~24	60.5	23.0	23.5	0.49
	0~48	82.7	77.5	69.4	70.3
	0~96	85.5	87.0	73.4	75.4
ケージ洗浄液	96	0.35	0.33	0.47	0.38
消化管及び内容物	96	0.08	0.27	0.11	0.09
カーカス	96	0.80	0.68	0.93	0.85

##### b. 尿及び糞中排泄（反復経口投与）

血中濃度推移検討試験 [1. (1)①b.] で得られた尿及び糞を試料として、排泄



試験が実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

いずれの投与量においても排泄は速やかで、投与放射能は投与後 72 時間で 66.6%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。(参照 2、4)

表 10 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	採取時間 (hr)	投与量		
		3 mg/kg 体重	15 mg/kg 体重	50 mg/kg 体重
尿	8~24	0.293	0.322	0.720
	8~48	0.680	0.961	1.28
	8~72	0.917	1.30	1.64
糞	8~24	34.3	42.5	43.9
	8~48	80.1	84.4	62.4
	8~72	84.7	89.5	65.0

### c. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[pr6-<sup>14</sup>C]アフィドピロペンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 11 に示されている。

低用量投与群で 53.1%TAR～53.3%TAR、高用量投与群で 40.2%TAR～40.5%TAR が胆汁中に排出された。本試験並びに尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④ a.]における糞中排泄率から、投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄された。(参照 2、5)

表 11 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	3 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	53.1	53.3	40.2	40.5
尿	16.2	13.0	29.9	30.3
糞	22.4	26.7	26.4	24.1
ケージ洗浄液	0.60	0.24	0.65	0.99
消化管及び内容物	1.03	1.05	2.83	4.20
カーカス	1.00	0.94	1.07	1.26

## (2) ラット②

### ① 吸収

#### a. 血中濃度推移（単回経口及び静脈内投与）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 又は 5 匹）に、[pr4-<sup>14</sup>C]アフィドピロ

ロペンを低用量、30 mg/kg 体重（以下 [1.] において「中間用量」という。）若しくは高用量で単回経口投与、又は 0.5 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 12 に示されている。

単回経口投与したアフィドピロペンは投与量及び性別に関わらず速やかに吸収されたが、中間用量及び高用量投与群の  $C_{max}$  及び AUC はいずれも低用量投与群との用量比以上となった。中間用量投与群では各パラメータに性差が認められた。（参照 2、6）

表 12 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法		単回経口投与						単回静脈内投与		
投与量		3 mg/kg 体重		30 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重		
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
$T_{max}$ (hr)		1	1	1	8	4	4	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	
$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)		0.39	0.40	6.24	11.8	45.7	61.1	1.52	0.65	
$T_{1/2}$ (hr)	$\alpha$ 相	1.22	1.11	3.63	18.7	7.14	8.16	0.34	0.46	
	$\beta$ 相	18.7	16.8	82.9	39.0	92.0	81.6	61.9	48.7	
AUC <sub>0-∞</sub> (hr · $\mu$ g/mL)		2.1	2.2	49.7	544	784	1,000	4.5	3.8	
全血／血漿中 放射能濃度比	経過時間 (hr)	1	0.590	0.600	0.720	0.747	0.612	0.690	0.345	0.351
		24	2.00	2.00	1.27	1.29	0.735	0.853	0.258	0.365
		72	1.64	2.27	2.00	2.25	2.97	2.36	0.320	0.364
		168	5.56	6.25	3.50	2.50	3.63	4.56	0.870	1.16

a : 投与直後

## b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (2)④b.] における尿、胆汁、ケージ洗浄液及びカーカス中放射能の合計から、投与後 72 時間の吸収率は、低用量投与群で少なくとも 56.8%、高用量投与群で少なくとも 57.2%と算出された。

## ② 分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 3 匹）に [p<sup>r</sup>4-<sup>14</sup>C]アフィドピロペン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 13 に示されている。

残留放射能の分布に性別及び投与量の違いによる顕著な差は認められなかった。いずれの投与群においても、残留放射能濃度は大部分の組織において  $T_{max}$  付近で最も高く、胃及び消化管に次いで肝臓、副腎、甲状腺及び腎臓で比較的高く認められた。（参照 2、6）

表 13 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>	投与 8/36 時間後 <sup>b</sup>
3 mg/kg 体重	雄	胃(15.8)、肝臓(4.61)、消化管(4.53)、副腎(2.96)、腎臓(1.18)、甲状腺(1.14)、膵臓(1.04)、心臓(0.71)、脾臓(0.55)、脂肪(0.50)、肺(0.45)、骨髄(0.40)、筋肉(0.36)、皮膚(0.36)、カーカス(0.36)、血漿(0.28)、骨(0.13)、血球(0.12)	消化管(2.05)、胃(1.09)、肝臓(0.44)、甲状腺(0.38)、副腎(0.33)、心臓(0.11)、腎臓(0.10)、膵臓(0.10)、脂肪(0.09)、カーカス(0.06)、骨髄(0.05)、肺(0.04)、精巣(0.04)、筋肉(0.04)、皮膚(0.04)、脾臓(0.03)、血漿(0.02)、脳(0.02)、血球(0.01)
	雌	胃(18.9)、消化管(14.4)、卵巣(8.30)、肝臓(4.50)、副腎(1.90)、膵臓(1.79)、腎臓(0.85)、甲状腺(0.83)、子宮(0.81)、脂肪(0.56)、心臓(0.50)、脾臓(0.46)、カーカス(0.45)、肺(0.41)、骨髄(0.40)、筋肉(0.36)、皮膚(0.31)、血漿(0.24)、血球(0.19)	消化管(3.77)、胃(0.82)、卵巣(0.40)、肝臓(0.31)、甲状腺(0.12)、副腎(0.11)、子宮(0.06)、脂肪(0.06)、膵臓(0.06)、心臓(0.05)、骨髄(0.05)、カーカス(0.04)、腎臓(0.03)、血球(0.02)、肺(0.02)、脾臓(0.02)、筋肉(0.02)、皮膚(0.02)、血漿(0.01)
300 mg/kg 体重	雄	胃(1,170)、消化管(171)、肝臓(101)、副腎(99.5)、甲状腺(54.9)、腎臓(46.0)、膵臓(45.6)、脂肪(39.3)、カーカス(31.5)、心臓(30.9)、肺(28.6)、骨髄(26.9)、脾臓(25.5)、筋肉(23.7)、皮膚(21.8)、血漿(17.9)、血球(14.2)	消化管(5.85)、甲状腺(5.36)、骨髄(3.19)、肝臓(3.15)、胃(2.63)、カーカス(2.47)、心臓(1.43)、肺(1.12)、血球(1.05)、副腎(0.98)、膵臓(0.95)、皮膚(0.89)、脾臓(0.77)、腎臓(0.74)、脳(0.51)、脂肪(0.46)、精巣(0.39)、筋肉(0.38)、骨(0.34)、血漿(0.26)
	雌	胃(768)、消化管(182)、副腎(89.1)、肝臓(81.5)、甲状腺(60.7)、膵臓(45.3)、腎臓(38.3)、脂肪(35.6)、心臓(33.0)、子宮(32.7)、肺(26.8)、脾臓(26.1)、骨髄(24.0)、筋肉(23.1)、皮膚(22.8)、卵巣(22.8)、カーカス(21.6)、血漿(17.9)、血球(16.0)	胃(408)、消化管(43.8)、肝臓(23.0)、副腎(20.2)、甲状腺(18.5)、骨髄(10.0)、心臓(9.36)、子宮(8.90)、腎臓(8.31)、膵臓(8.24)、カーカス(7.77)、脂肪(7.49)、血球(7.08)、肺(6.78)、脾臓(6.23)、卵巣(4.94)、皮膚(4.18)、筋肉(4.13)、血漿(3.17)

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 4 時間後

b : 低用量投与群では投与 8 時間後、高用量投与群では投与 36 時間後

### ③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (2) ④a.] で得られた尿及び糞、胆汁中排泄試験 [1. (2) ④b.] で得られた胆汁、並びに Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pr4-<sup>14</sup>C]アフィドピロペン及び [pr4-<sup>13</sup>C]アフィドピロペン又は [pr6-<sup>13</sup>C]アフィドピロペンを混合した被験物質を低用量又は高用量でそれぞれ単回経口投与し、得られた肝臓、腎臓及び血漿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中における主要代謝物は表 14 に示されている。

代謝物プロファイルに顕著な性差は認められなかった。

尿中において、未変化のアフィドピロペンは最大 0.116% TAR 認められ、主要代謝物として B/AU、Q 等が認められた。

糞中における主要成分は未変化のアフィドピロペンであり、主要代謝物として B、C、D/Y、AX 等が認められた。

胆汁中において、未変化のアフィドピロペンは最大 1.38%TAR 認められ、主要代謝物として Q が認められた。

肝臓、腎臓及び血漿中における主要成分として、未変化のアフィドピロペン並びに代謝物 B/AU、C 及び D/Y が認められた。(参照 2、7)

[1. (1)及び(2)] から、ラットにおけるアフィドピロペンの主要代謝経路は、①1 個又は 2 個のシクロプロパンカルボン酸エステル基の加水分解による代謝物 B、C 又は D の生成及びこれら代謝物のメチル基の水酸化による I、AJ、AX 等の生成、②代謝物 C の 4 位のメチル基の酸化による代謝物 M の生成、③アフィドピロペン並びに代謝物 C 及び D のピリジン環の N-酸化による代謝物 S、Q 及び AF の生成であると考えられた。

表 14 各試料中における主要代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	採取時間 (hr)	総残留放射能 (µg/g)	アフィドピロペン	代謝物
3 mg/kg 体重	雄	尿	0~48	/	0.068	B/AU(2.18)、Q(0.933)、C/611u <sup>a</sup> (0.413)、AJ(0.313)、AV(0.174)、AX(0.105)、S/AY(0.098)、D/Y(0.071)、I/AL(0.061)、AF(0.023)
		糞	0~72	/	20.7	B(16.9)、C(6.09)、AX(5.92)、AE/523u <sup>b</sup> (5.42)、M(3.59)、I(3.39)、D/Y(2.63)、AJ(2.50)、X(1.09)、T(0.320)
		胆汁	0~39	/	0.307	Q(20.3)、S/AY(6.04)、B/AK(3.59)、I/AL(2.08)、AF/AC(1.61)、R(1.08)、M(0.565)、AH(0.506)、AI(0.409)、C(0.114)、AA(0.070)
		肝臓	1	8.03	4.69	C(0.928)、B/AU(0.438)
		腎臓	1	2.44	0.291	B/AU(0.084)、C(0.033)
		血漿	1	0.456	0.134	C(0.006)、D/Y(0.006)、B/AU(0.003)
	雌	尿	0~48	/	0.041	C/611u <sup>a</sup> (2.15)、B/AU(1.89)、Q(0.438)、AX(0.149)、S/AY(0.142)、AG(0.062)、D/Y(0.131)、AJ(0.024)、I/AL(0.024)、AV(0.017)、AF(0.004)
		糞	0~96	/	36.7	B(20.8)、C(10.0)、AX(3.42)、D/Y(3.10)、AJ(0.672)、I(0.109)、M(0.025)
		胆汁	0~39	/	1.38	Q(28.5)、S/AY(6.69)、B/AK(2.25)、AF/AC(2.22)、M(0.876)、I/AL(0.337)、C(0.320)、AI(0.318)、R(0.158)
		肝臓	1	3.27	1.86	C(0.788)、B/AU(0.359)
		腎臓	1	0.760	0.062	C(0.028)、B/AU(0.019)
		血漿	1	0.205	0.032	C(0.014)、B/AU(0.005)、D/Y(0.005)

投与量	性別	試料		採取時間 (hr)	総残留放射能 (µg/g)	アフィドピロペン	代謝物
		単回投与	尿				
300 mg/kg 体重	雄	単回投与	尿	0~72	/	0.058	B/AU(10.6)、C/611u <sup>a</sup> (2.25)、AX(1.69)、I/AL(0.823)、S/AY(0.697)、AJ(0.667)、AV(0.587)、Q(0.371)、D/Y(0.198)、AG(0.133)、AF(0.054)
			糞	0~168	/	10.3	B(18.0)、AX(13.2)、C(9.81)、I(7.24)、AJ(3.10)、M(1.21)、D/Y(0.720)、AE/523u <sup>b</sup> (0.106)
		反復投与	尿	0~48	/	0.036	B/AU(9.55)、I/AL(1.31)、AJ(1.10)、C/611u <sup>a</sup> (0.964)、AX(0.781)、Q(0.688)、D/Y(0.303)、S/AY(0.227)、AF(0.104)、AG(0.028)、AV(0.025)
			糞	0~72	/	7.76	B(14.9)、AX(11.7)、I(6.53)、AJ(4.17)、M(3.38)、C(3.27)、AE/523u <sup>b</sup> (0.500)、D/Y(0.106)
		胆汁	0~39	/	ND	Q(10.4)、S/AY(8.87)、B/AK(3.46)、I/AL(2.88)、R(2.67)、AF/AC(2.46)、M(1.84)、AI(1.13)、AH(0.952)、AA(0.291)、Z(0.223)、C(0.136)	
		肝臓	4	133	0.585	C(0.445)、B/AU(0.161)	
		腎臓	4	66.5	0.085	B/AU(0.020)、C(0.019)	
		血漿	4	18.2	0.042	C(0.015)、B/AU(0.007)、D/Y(0.005)	
	雌	単回投与	尿	0~72	/	0.017	B/AU(10.1)、C/611u <sup>a</sup> (5.38)、AX(0.870)、Q(0.716)、D/Y(0.715)、S/AY(0.674)、I/AL(0.370)、AJ(0.312)、AG(0.256)、AV(0.099)、AF(0.072)
			糞	0~96	/	5.32	B(23.5)、AX(14.1)、C(10.1)、I(4.79)、AJ(2.25)、D/Y(0.320)
		反復投与	尿	0~48	/	0.116	B/AU(7.81)、C/611u <sup>a</sup> (1.49)、I/AL(1.31)、AX(0.926)、AJ(0.634)、D/Y(0.461)、Q(0.426)、S/AY(0.408)、AF(0.131)、AG(0.069)
			糞	0~72	/	6.70	B(21.4)、AX(15.7)、I(7.86)、C(4.93)、AJ(4.46)、D/Y(1.02)、M(1.01)、AE/523u <sup>b</sup> (0.495)
		胆汁	0~39	/	0.035	Q(8.28)、S/AY(6.75)、B/AK(3.71)、I/AL(2.67)、AF/AC(2.06)、R(1.37)、M(1.18)、AH(0.716)、AI(0.559)、C(0.401)、AA(0.044)、Z(0.018)	
		肝臓	4	141	0.673	C(0.410)、B/AU(0.104)	
		腎臓	4	70.0	0.068	C(0.034)、B/AU(0.018)	
		血漿	4	27.1	0.048	C(0.031)、D/Y(0.004)、B/AU(0.002)	

ND：検出されず、/：該当なし

a：シクロプロパンカルボン酸エステル基を2つ持つ、分子量611の未同定代謝物

b：シクロプロパンカルボン酸エステル基を1つ持つ、分子量523の未同定代謝物

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各4匹）に[pr4-<sup>14</sup>C]アフィドピロペンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は非標識アフィドピロペンを高用量

で 14 日間経口投与後、[pr4-<sup>14</sup>C]アフィドピロペン<sup>2</sup>を単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。また、低用量単回経口投与群の雄 2 匹については呼気中排泄量も測定された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 15 に示されている。

いずれの投与量及び投与方法においても排泄は速やかで、投与放射能は投与後 72 時間で 89.4%TAR～92.7%TAR が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。投与後 48 時間の呼気中排泄率は 2%TAR 未満であった。(参照 2、6)

表 15 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	採取時間 (hr)	単回経口投与				反復経口投与	
		3 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0～24	5.17	5.61	15.1	15.8	16.5	13.6
	0～72	5.44	5.85	19.9	20.9	17.4	15.3
	0～96	5.46	5.88	20.0	21.1	17.6	15.4
	0～168	5.49	5.91	20.2	21.2	17.9	15.4
糞	0～24	58.5	77.5	22.8	16.9	33.0	18.7
	0～72	85.6	85.9	71.4	70.6	72.0	77.4
	0～96	85.8	87.4	71.8	73.8	72.2	78.0
	0～168	85.9	87.4	74.3	74.5	72.4	78.2
ケージ洗浄液	168	0.06	0.32	0.15	0.25	0.10	0.12
カーカス	168	0.09	0.12	0.13	0.13	0.14	0.16
その他 <sup>a</sup>	168	0.08	0.05	0.14	0.09	0.16	0.05

<sup>a</sup>: 血球、肝臓、皮膚及び消化管(内容物を含む。)の合計

## b. 胆汁中排泄

Wistar Hannover ラット(一群雌雄各 6 又は 12 匹)に[pr4-<sup>14</sup>C]アフィドピロペン<sup>2</sup>を低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 16 に示されている。

低用量投与群で 39.2%TAR～45.5%TAR、高用量投与群で 36.2%TAR～41.3%TAR が胆汁中に排出された。本試験並びに尿及び糞中排泄試験 [1. (2)④ a.]における糞中排泄率から、投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄された。(参照 2、6)

<sup>2</sup> 高用量投与群の雄のみ、代謝物同定のため[pr4-<sup>14</sup>C]アフィドピロペン及び[pr4-<sup>13</sup>C]アフィドピロペンを混合した被験物質が用いられた。

表 16 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	3 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	39.2	45.5	41.3	36.2
尿	17.4	10.9	15.2	21.5
糞	30.0	31.7	32.0	22.7
ケージ洗浄液	0.21	0.22	0.45	1.74
消化管及び内容物	0.35	0.21	0.19	0.46
カーカス	0.14	0.14	0.23	0.21

### (3) ラット (代謝物 H) <参考資料<sup>3</sup>>

Fischer ラット (雄 1 匹) に代謝物 H を高用量で単回経口投与し、投与後 72 時間の尿及び糞を採取して、代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中では未変化の H 及びアフィドピロペンが認められ、尿中ではいずれの代謝物及びアフィドピロペンは検出されなかったことから、代謝物 H の吸収率及びバイオアベイラビリティは非常に低いと考えられた。なお、アフィドピロペンは投与溶液中に不純物として混在し、糞中に比べ投与溶液中での含有率が高かったことから、糞中のアフィドピロペンが生体内で生成したか不明であった。(参照 2、8)

### (4) ウサギ

NZW ウサギ (一群雌 4 匹) の妊娠 6~13 日に強制経口 (原体 : 0、5、15、32 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒 0.5%CMC 水溶液) 投与し、妊娠 6 及び 13 日に採血<sup>4</sup>して、アフィドピロペン並びに代謝物 B、Q 及び AZ の血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 17 に示されている。

アフィドピロペンは速やかに吸収され、15 mg/kg 体重/日以上投与群におけるアフィドピロペンの AUC は 5 mg/kg 体重/日投与群との用量比以上であった。(参照 9)

<sup>3</sup> 動物数が少なく、検討試験のため参考資料とした。

<sup>4</sup> 妊娠 6 日は投与 1、2、4、8 及び 24 時間後、妊娠 13 日は投与 1、2、4、8、24、48 及び 72 時間後にそれぞれ採血された。

表 17 血漿中薬物動態学的パラメータ

採 血 日	分析対象化合物	アフィドピロペン				代謝物 B			
		5	15	32	60	5	15	32	60
妊 娠 6 日	T <sub>max</sub> (hr)	0.5	0.5-1	0.5-1	1-2	0.5-2	1-2	1	1-2
	C <sub>max</sub> (µg/mL)	0.0156	0.438	2.78	4.81	0.0668	0.185	0.898	1.15
	T <sub>1/2</sub> (hr)	—	0.961	—	1.99	6.36	4.41	4.72	4.21
	AUC <sub>0-t</sub> (hr・µg/mL)	0.0126	0.600	6.11	24.1	0.207	0.730	4.67	8.59
	AUC <sub>0-∞</sub> (hr・µg/mL)	—	0.500	—	24.1	0.231	0.870	4.91	8.80
妊 娠 13 日	T <sub>max</sub> (hr)	0.5-2	0.5-2	0.5-4	1-4	0.5-2	0.5-2	1-4	1-4
	C <sub>max</sub> (µg/mL)	0.00957	0.447	2.49	5.26	0.0555	0.193	0.837	1.17
	T <sub>1/2</sub> (hr)	—	—	1.60	4.95	—	11.6	15.3	11.1
	AUC <sub>0-24</sub> (hr・µg/mL)	—	0.348	7.33	83.2	0.221	0.963	5.62	20.0
	AUC <sub>0-t</sub> (hr・µg/mL)	0.0136	0.635	7.35	101	0.302	1.09	6.60	28.7
採 血 日	分析対象化合物	代謝物 Q				代謝物 AZ			
		5	15	32	60	5	15	32	60
妊 娠 6 日	T <sub>max</sub> (hr)	0.5-2	1-2	1-2	1-2	1-2	2	2-4	4-8
	C <sub>max</sub> (µg/mL)	0.337	1.32	4.09	5.95	0.192	0.447	1.16	1.81
	T <sub>1/2</sub> (hr)	6.41	3.69	3.92	3.70	—	—	6.53	—
	AUC <sub>0-t</sub> (hr・µg/mL)	0.816	4.11	19.8	46.8	0.710	2.96	10.5	25.9
	AUC <sub>0-∞</sub> (hr・µg/mL)	0.914	4.18	20.2	47.5	—	—	9.50	—
妊 娠 13 日	T <sub>max</sub> (hr)	0.5-2	0.5-2	1-4	2-4	2-4	2-4	4-8	0.5-24
	C <sub>max</sub> (µg/mL)	0.213	1.09	3.77	6.86	0.278	1.02	1.95	3.12
	T <sub>1/2</sub> (hr)	12.9	12.7	12.6	7.09	—	—	—	—
	AUC <sub>0-24</sub> (hr・µg/mL)	0.848	4.67	22.7	116	2.60	12.3	28.6	69.5
	AUC <sub>0-t</sub> (hr・µg/mL)	0.983	4.99	24.6	153	3.75	20.7	53.4	190

—：算出されず

AUC<sub>0-t</sub>：定量可能な時点までの薬物濃度曲線下面積

### (5) ヤギ①

泌乳ヤギ（ザーネン種及びトッケンブルグ種の交雑種、雌 1 頭）に[pr4-<sup>14</sup>C]アフィドピロペン及び[pr4-<sup>13</sup>C]アフィドピロペンを混合した被験物質を 12 mg/kg 飼料相当の用量で 1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、尿及び糞は 1 日 1 回、各臓器及び組織は最終投与 8 時間後に採取された。



各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 18 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄され、尿、糞及びケージ洗浄液中にそれぞれ 2.5%TAR、66.5%TAR 及び 1.4%TAR 排出された。乳汁及び組織中の残留放射能は 0.1%TAR 未満であった。乳汁中の残留放射能濃度は投与開始 4 日に定常状態（最大 0.006 µg/mL）となり、投与開始 5～6 日に採取された乳汁での乳脂肪分及び脱脂乳中の残留放射能濃度は、それぞれ 0.008 及び 0.006 µg/g であった。

乳汁中の主要成分として、未変化のアフィドピロペンが 6.8%TRR 認められたほか、代謝物 B 及び F が 10%TRR を超えて認められた。

組織中の主要成分として、未変化のアフィドピロペンが 16.6%TRR～49.3%TRR、代謝物 B が肝臓、腎臓及び筋肉で 23.5%TRR～65.8%TRR、代謝物 D が腎臓及び筋肉で 12.1%TRR～22.4%TRR 認められた。

尿及び胆汁中に未変化のアフィドピロペンは認められず、尿、糞及び胆汁中の主要成分として、尿中では代謝物 B 及び G、糞中では未変化のアフィドピロペン及び代謝物 B、胆汁中では代謝物 G が認められた。また、胆汁中未同定画分に β-グルクロニダーゼ処理した結果、代謝物 B (34.1%TRR、1.10 µg/g) が認められた。（参照 2、10）

表 18 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料 <sup>a</sup>	総残留放射能 (µg/g)	抽出画分	アフィドピロペン	代謝物					
				B	C	D	E	F	G
乳汁	0.005	95.6 (0.005)	6.8 (<0.001)	45.0 (0.002)	ND	3.6 (<0.001)	ND	17.1 (0.001)	5.4 (<0.001)
肝臓	0.182	97.2 (0.188)	35.0 (0.068)	46.3 (0.089)	2.1 (0.004)	4.4 (0.009)	2.9 (0.006)	ND	ND
腎臓	0.037	97.6 (0.036)	16.6 (0.006)	65.8 (0.025)	ND	12.1 (0.005)	ND	ND	ND
筋肉	0.005	77.7 (0.006)	26.3 (0.002)	23.5 (0.002)	ND	22.4 (0.002)	ND	ND	5.3 (<0.001)
脂肪	0.006	89.2 (0.004)	49.3 (0.002)	4.6 (<0.001)	ND	8.1 (<0.001)	ND	ND	5.2 (<0.001)
尿	0.193	(0.292)	ND	57.1 (0.110)	ND	ND	ND	ND	13.9 (0.027)
糞	4.91	(5.01)	28.9 (1.42)	17.3 (0.847)	2.0 (0.098)	7.3 (0.357)	ND	ND	ND
胆汁	3.34	(3.22)	ND	34.1 <sup>§</sup> (1.10)	ND	ND	ND	ND	35.2 (1.13)

( ): µg/g、ND : 検出されず

<sup>§</sup> : 未同定画分にβ-グルクロニダーゼ処理した結果認められた。

<sup>a</sup> : 尿、糞及び乳は投与 2～6 日の試料。筋肉は外側腹部及び腰部筋肉の混合試料、脂肪は皮下、大網及び腎周囲脂肪の混合試料。

## (6) ヤギ②

泌乳ヤギ（ザーネン種及びトッケンブルグ種の交雑種、雌 1 頭）に[cyp-<sup>14</sup>C]アフィドピロペン及び[cyp-<sup>13</sup>C]アフィドピロペンを混合した被験物質を 12 mg/kg 飼料相当の用量で 1 日 1 回、9 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、尿及び糞は 1 日 1 回、各臓器及び組織は最終投与約 10 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 19 に示されている。

投与放射能は主に尿及び糞中に排泄され、尿、糞及びケージ洗浄液中にそれぞれ 13.2%**TAR**、49.9%**TAR** 及び 2.3%**TAR** 排出された。乳汁及び組織中の残留放射能は、乳汁中で 1.9%**TAR**、組織中では筋肉（外側腹部及び腰筋）で最大 0.5%**TAR** 認められた。乳汁中の残留放射能濃度は投与開始 7 日に定常状態 (0.185 µg/mL) となり、投与開始 7~8 日に採取された乳汁での乳脂肪分及び脱脂乳中の残留放射能濃度は、それぞれ 2.57 及び 0.185 µg/g であった。

乳汁中において代謝物は同定されず、極性成分が 40.5%**TRR**、未同定代謝物が最大 35.1%**TRR** 認められた。

組織中の主要成分として、肝臓で未変化のアフィドピロペン、代謝物 D 及び BA がそれぞれ 18.5%**TRR**、12.4%**TRR** 及び 27.8%**TRR**、腎臓で代謝物 BA が 64.1%**TRR**、筋肉で代謝物 AZ が 91.0%**TRR** 認められた。

尿及び糞中の主要成分として、未変化のアフィドピロペンのほか、尿中で代謝物 C、F、Q、AZ 及び BA、糞中で代謝物 C、D 及び F が認められた。（参照 2、11）

表 19 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料 <sup>a</sup>	総残留放射能 (µg/g)	抽出画分	アフィドピロペン	代謝物					
				C	D	F	Q	AZ	BA
乳汁	0.318	76.9 (0.182)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
クリーム	2.57	99.8 (2.00)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.6 (0.052)
無脂肪乳	0.185								
肝臓	0.221	84.4 (0.174)	18.5 (0.038)	1.5 (0.003)	12.4 (0.026)	ND	3.7 (0.008)	6.9 (0.014)	27.8 (0.057)
腎臓	0.474	91.4 (0.438)	ND	ND	1.4 (0.007)	ND	ND	5.8 (0.028)	64.1 (0.307)
筋肉	0.330	98.3 (0.306)	ND	ND	0.2 (0.001)	ND	ND	91.0 (0.283)	2.3 (0.007)
脂肪	0.010	97.0 (0.009)							
尿		—	0.1	0.1	ND	0.1	1.5	4.1	1.4
糞	2.99	61.8	33.5	2.6	8.7	0.5	ND	ND	ND

( ): µg/g、ND : 検出されず、— : 該当なし、/ : データなし

<sup>a</sup> : 糞は投与後 7 日、乳汁は投与 128~192 時間、クリーム及び無脂肪乳は投与 192 時間の試料。  
筋肉は外側腹部及び腰部筋肉の混合試料、脂肪は皮下、大網及び腎周囲脂肪の混合試料。

## (7) ニワトリ

産卵鶏（系統不明、一群雌 10 羽）に [cyp-<sup>14</sup>C]アフィドピロペン及び [cyp-<sup>13</sup>C]アフィドピロペンを混合した被験物質を 12 mg/kg 飼料相当の用量で 1 日 1 回、14 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。卵は 1 日 2 回、排泄物は 1 日 1 回、各臓器及び組織は最終投与約 10 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 20 に示されている。

投与放射能は排泄物中に 93.4% TAR 排出され、卵黄及び卵白には 0.2% TAR 及び 0.4% TAR、各組織及び未形成卵には最大 0.1% TAR 認められた。卵黄及び卵白中の残留放射能濃度は投与開始 12 日に定常状態となり、全卵、卵黄及び卵白でそれぞれ 0.232、0.390 及び 0.170 µg/g 認められた。

組織及び卵中の主要成分として、未変化のアフィドピロペンが最大 96.6% TRR (卵黄)、代謝物 Q が最大 20.9% TRR (肝臓)、代謝物 AZ が最大 37.7% TRR (筋肉) 認められた。

排泄物中には未変化のアフィドピロペン及び代謝物 Q が認められた。(参照 2、12)

表 20 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能 (µg/g)	抽出画分	アフィドピロペン	代謝物		
				Q	AZ	BA
肝臓	0.405	85.4 (0.349)	59.1 <sup>§</sup> (0.241)	20.9 <sup>§</sup> (0.085)	ND	4.1 <sup>§</sup> (0.017)
筋肉	0.042	98.6 (0.045)	46.5 (0.021)	ND	37.7 (0.017)	ND
脂肪	0.106	99.3 (0.099)	96.1 (0.097)	ND	ND	ND
卵黄 <sup>a</sup>	0.379	99.4 (0.365)	96.6 (0.355)	ND	ND	ND
卵白 <sup>a</sup>	0.161	98.8 (0.136)	90.5 (0.125)	5.4 (0.007)	ND	ND
排泄物	/	95.9	49.2	44.3	ND	ND

( ) : µg/g、ND : 検出されず、/ : データなし

<sup>§</sup> : 抽出画分及び抽出残渣をプロテアーゼ処理して得られた放射性成分の合計

<sup>a</sup> : 投与 10~13 日の試料

ヤギ及びニワトリにおけるアフィドピロペンの主要代謝経路は、①ピリジン環の *N*-酸化による代謝物 Q の生成、②1 個又は 2 個のシクロプロパンカルボン酸エステル基の加水分解による代謝物 B、C 又は D 及び BA の生成、③代謝物 B、C 及び D のヒドロキシル基の酸化による代謝物 E、F 及び G の生成、④代謝物 BA のカルニチン抱合による代謝物 AZ の生成であると考えられた。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) キャベツ①

キャベツ (品種 : Mozart) に、乳剤に調製した [pr4-<sup>14</sup>C]アフィドピロペンを 62.5 g ai/ha の用量で、7 日間隔で 2 回茎葉散布処理し、最終処理翌日に外葉及び結球部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

キャベツの各部位における放射能分布及び代謝物は表 21 に示されている。

キャベツにおける主要成分は未変化のアフィドピロペン及び代謝物 H であり、ほかに代謝物 Q が認められたが、いずれの試料においても 3%TRR 未満であった。また、代謝物 T が外葉に 1.6%TRR、結球部に 2.6%TRR 認められたが、被験物質中に代謝物 T が不純物として含まれていたことから、植物体内で生じた代謝物ではないと考えられた。(参照 2、13)

表 21 キャベツの各部位における放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分 <sup>§</sup>	アフィドピロペン	H	Q	炭水化物
外葉	1.73	83.2 (1.46)	22.7 (0.398)	17.3 (0.302)	2.1 (0.037)	2.3 (0.041)
結球部	0.426	86.4 (0.377)	21.6 (0.094)	13.8 (0.060)	2.8 (0.012)	7.9 (0.034)

( ): mg/kg

§ : メタノール及び水抽出画分の合計

## (2) キャベツ②

キャベツ (品種不明) の 4~5 葉期に、顆粒水和剤に調製した[pr6-<sup>14</sup>C]アフィドピロペンを 800 g ai/ha の用量で土壌灌注処理した後、150 g ai/ha の用量で 7 日間隔で 2 回茎葉散布処理し、最終処理 7 日後に中間採取試料、14 日後に最終採取試料として外葉及び結球部をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

キャベツの各部位における放射能分布及び代謝物は表 22 に示されている。

中間及び最終採取試料ともに、処理放射能の大部分は表面洗浄液及び外葉に認められた。

キャベツにおける主要成分として、未変化のアフィドピロペンのほかに、代謝物 H が中間採取試料の表面洗浄液中に 13.5%TRR 認められた。ほかに代謝物 AM 及び AN が認められたが、いずれの試料においても 10%TRR 未満であった。(参照 2、14)

表 22 キャベツの各部位における放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分	アフィドピロペン	H	AM	AN	
中間採取試料	表面洗浄液	0.685	46.6 (0.685)	9.5 (0.139)	13.5 (0.198)	/	/
	外葉	0.644	30.0 (0.440)	2.8 (0.041)	2.2 (0.032)	7.0 (0.102)	3.0 (0.043)
	結球部	0.141	8.7 (0.128)	1.5 (0.022)	1.0 (0.014)	2.8 (0.041)	0.7 (0.010)
最終採取試料	表面洗浄液	0.462	43.6 (0.462)	5.0 (0.053)	8.1 (0.086)	/	/
	外葉	0.516	34.7 (0.369)	1.6 (0.017)	1.6 (0.017)	5.4 (0.058)	2.2 (0.023)
	結球部	0.083	7.6 (0.081)	0.3 (0.003)	0.2 (0.002)	2.7 (0.029)	0.3 (0.004)

( ): mg/kg、/ : 分析せず

### (3) キャベツ③

だいずを用いた植物体内運命試験① [2. (6)] において代謝物 AB (トリゴネリン) が認められたことから、キャベツを用いた植物体内運命試験② [2. (2)] における最終採取の外葉を用いて、キャベツにおける代謝物 AB 生成の有無が確認された。

メタノール抽出液の極性画分から代謝物 AB が 7.0%TRR (0.076 mg/kg) 認められたが、水抽出液及び表面洗浄液においては極性画分の放射能濃度が僅かであったことから代謝物 AB 生成の有無は確認できなかった。(参照 2、15)

### (4) トマト①

トマト (品種: Cintel) に、水和剤に調製した [pr4-<sup>14</sup>C]アフィドピロペンを 62.5 g ai/ha の用量で、7 日間隔で 2 回茎葉散布処理し、最終処理翌日に果実 (成熟及び未成熟) 及び葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

トマトの各部位における放射能分布及び代謝物は表 23 に示されている。

果実 (成熟) における主要成分として、未変化のアフィドピロペン及び代謝物 H が 61.3%TRR 及び 14.2%TRR、葉部における主要成分として、未変化のアフィドピロペンが 27.2%TRR 認められた。ほかに代謝物 B、C、Q 及び S が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。また、代謝物 T が果実 (成熟) に 5.3%TRR、葉部に 3.0%TRR 認められたが、被験物質中に T が不純物として含まれていたことから、植物体内で生じた代謝物ではないと考えられた。(参照 2、16)

表 23 トマトの各部位における放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分 <sup>§</sup>	代謝物					
			アフィドピロペン	B	C	H	Q	S
果実 (成熟)	0.048	86.0 (0.046)	61.3 (0.033)	ND	ND	14.2 (0.008)	ND	ND
果実 (未成熟)	0.082							
葉部	2.53	82.4 (1.90)	27.2 (0.627)	2.3 (0.053)	3.6 (0.082)	2.1 (0.048)	8.4 (0.193)	3.1 (0.071)

( ) : mg/kg、ND : 検出されず、/ : 分析せず

<sup>§</sup> : 果実 (成熟) はメタノール抽出画分、葉部はメタノール及び水抽出画分並びに抽出残渣可溶性画分の合計

### (5) トマト②

トマト (品種: Saturn) に、顆粒水和剤に調製した [pr6-<sup>14</sup>C]アフィドピロペンを 400 g ai/ha の用量で土壌灌注処理 (播種 31 日後) した後、150 g ai/ha の用量で 2 週間間隔で 2 回 (播種 86 及び 100 日後) 茎葉散布処理し、最終処理 7 日後に果実 (中間採取試料)、14 日後に果実及び葉部 (最終採取試料) を採取し

て、植物体内運命試験が実施された。

トマトの各部位における放射能分布及び代謝物は表 24 に示されている。

果実における主要成分として、未変化のアフィドピロペン及び代謝物 H が 16.1%TRR～32.1%TRR 及び 6.70%TRR～10.2%TRR 認められた。ほかに代謝物 AN が検出されたが 1%TRR 未満であった。葉部における主要成分として、未変化のアフィドピロペン及び代謝物 H が 24.8%TRR 及び 15.2%TRR 認められた。(参照 2、17)

表 24 トマトの各部位における放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料		総残留放射能 (mg/kg)	表面洗浄液	固相抽出液	抽出画分		
					アフィドピロペン	H	AN
中間採取試料	果実	0.336	27.9 (0.0937)	52.8 (0.178)	32.1 (0.108)	10.2 (0.0344)	<0.54
最終採取試料	果実	0.300	12.1 (0.0363)	64.0 (0.192)	16.1 (0.0484)	6.70 (0.0201)	<0.80
	葉部	4.30	22.0 (0.944)	52.7 (2.22)	24.8 (1.04)	15.2 (0.628)	ND

( ): mg/kg、ND : 検出されず

## (6) だいち①

だいち (品種 : Oxford) に、乳剤に調製した [ppy-<sup>14</sup>C]アフィドピロペン又は [pr4-<sup>14</sup>C]アフィドピロペンを 62.5 g ai/ha の用量で、7 日間隔で 2 回 (播種 100 及び 107 日後) 茎葉散布処理し、最終処理 14 日後 (BBCH : 95～97) に葉部、子実、成熟さや、未成熟さや及び残りの植物体を採取して、植物体内運命試験が実施された。

だいちの各部位における放射能分布及び代謝物は表 25 に示されている。

葉部、成熟さや及び残りの植物体における主要成分として、未変化のアフィドピロペンのほかに代謝物 H 及び AB が 10%TRR を超えて認められた。子実における主要成分として、代謝物 AB が 52.8%TRR 認められた。(参照 2、18)

表 25 だいずの各部位における放射能分布及び代謝物 (%TRR)

標識体	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分 <sup>§</sup>	アフィドピロペン	アフィドピロペン異性体	H	N	AB	AD	炭水化物	
[ppy- <sup>14</sup> C] アフィドピロペン	葉部	18.5	82.1 (13.9)	18.0 (3.03)	3.1 (0.516)	13.8 (2.33)	2.1 (0.359)	27.2 <sup>a</sup> (4.58)	1.3 (0.216)	ND	
	子実	0.413	95.0 (0.359)	ND	ND	ND	ND	52.8 <sup>b</sup> (0.200)	ND	ND	
	成熟さや	1.55	85.1 (1.28)	12.6 (0.189)	ND	26.3 (0.397)	ND	38.5 <sup>a</sup> (0.580)	ND	ND	
	未成熟さや	0.756									
	残りの植物体	0.423	91.4 (0.367)	8.2 (0.033)	ND	13.7 (0.055)	ND	60.2 <sup>a</sup> (0.241)	ND	ND	
[pr4- <sup>14</sup> C] アフィドピロペン	葉部	20.2	83.5 (16.8)	18.9 (3.80)	4.0 (0.797)	17.6 (3.53)	3.5 <sup>c</sup> (0.695)	—	0.7 (0.148)	4.4 (0.892)	
	子実	0.167	79.4 (0.132)	0.4 (0.001)	ND	1.0 (0.002)	ND	—	ND	41.6 (0.069)	
	成熟さや	1.67	84.0 (1.32)	17.8 (0.278)	ND	49.9 (0.782)	ND	—	ND	7.7 (0.120)	
	未成熟さや	0.505									
	残りの植物体	0.341	91.0 (0.324)	17.7 (0.063)	ND	38.1 (0.136)	ND	—	ND	13.9 (0.050)	

( ): mg/kg, ND: 検出されず, —: 標識部位を含まないため検出されず, /: 分析せず

§: メタノール及び水抽出画分並びに抽出残渣可溶性画分の合計

a: 代謝物 AB/極性成分として検出された。

b: 代謝物 AB/極性成分を 5.5%TRR (0.021 mg/kg) 含む。

c: 代謝物 N/V として検出された。

## (7) だいず②

だいず (品種名: Sultana) に、乳剤に調製した被験物質 ([cyp-<sup>14</sup>C]アフィドピロペン及び[cyp-<sup>13</sup>C]アフィドピロペンを混合したもの。) を 62.5 g ai/ha の用量で、7 日間隔で 2 回 (播種 99 及び 106 日後) 茎葉散布し、最終処理 14 日後に葉部、子実、成熟さや及び未成熟さやを採取して、植物体内運命試験が実施された。

だいずの各部位における放射能分布及び代謝物は表 26 に示されている。

葉部における主要成分として、未変化のアフィドピロペンが 31.7%TRR 認められた。子実における主要成分として、代謝物 H が 12.1%TRR 認められた。成熟及び未成熟さやにおける主要成分として、未変化のアフィドピロペン及び代謝物 H が 10%TRR を超えて認められた。(参照 2、19)



表 26 だいずの各部位における放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分						
			アフィドピロペン	アフィドピロペン異性体	H	N	AD	糖類
葉部	5.21	3.72 (75.0)	31.7 (1.57)	4.1 (0.205)	9.2 (0.457)	3.9 (0.193)	1.5 (0.074)	1.6 (0.079)
子実	0.015	0.008 (57.0)	ND	ND	12.1 (0.002)	ND	ND	ND
成熟さや	2.54	1.84 (70.5)	17.0 (0.441)	ND	23.6 (0.614)	1.1 (0.029)	ND	ND
未成熟さや	0.178	0.118 (68.0)	17.8 (0.031)	ND	32.2 (0.056)	ND	ND	ND

( ): mg/kg、ND : 検出されず

植物におけるアフィドピロペンの主要代謝経路は、①2個の2-ピロン環の付加環化による代謝物 H の生成、②グリコシル化による代謝物 AD の生成、③脱水反応による代謝物 N の生成、④1個又は2個のシクロプロパンカルボン酸エステル基の加水分解による代謝物 B 又は C の生成、⑤ピリジン環の *N*-酸化による代謝物 Q の生成、⑥ピロン環の開環による代謝物 AN の生成及びそれに続く *N*-メチル化による代謝物 AB の生成等であり、その後、炭水化物、極性物質を含むその他多数の微量代謝物の生成を経て、植物構成成分に取り込まれると考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験①

4種類の土壌 [壤土 (米国)、シルト質壤土 (米国)、壤質砂土 (ドイツ) 及び砂壤土 (ドイツ)] の水分含量を最大容水量の 40%に調整し、20°Cの暗条件下で 4~6 日間プレインキュベートした後、[pr4-<sup>14</sup>C]アフィドピロペン又は [ppy-<sup>14</sup>C]アフィドピロペンを 0.2 mg/kg 乾土の用量で混合し、20°Cの暗条件下で最長 121 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。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表 27、アフィドピロペン及び分解物の推定半減期は表 28 に示されている。

いずれの土壌においてもアフィドピロペンは経時的に分解され、試験終了時の残留放射能は 0.9%TAR~7.7%TAR であった。主要分解物として、[pr4-<sup>14</sup>C]アフィドピロペン処理区では C 及び D、[ppy-<sup>14</sup>C]アフィドピロペン処理区では C 及び W が 10%TAR を超えて認められた。ほかに、いずれの土壌においても分解物として N、O、P、U 及び AW、揮発性物質として CO<sub>2</sub> がそれぞれ認められた。(参照 2、20)

表 27 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

処理区	供試土壌 <sup>§</sup>	処理後日数(日)	抽出画分										CO <sub>2</sub>	抽出残渣
				アフィドピロペン	C	D	N	O	P	U	W	AW		
[pr4- <sup>14</sup> C]アフィドピロペン	壤土	0	99.1	95.1	ND	ND	0.3	0.7	ND	ND	ND	ND	/	0.9
		7	88.8	59.1	7.9	10.4	0.6	1.0	1.1	0.7	4.8	0.4	0.3	6.7
		31	69.8	22.0	4.8	11.0	2.0	4.7	4.7	2.6	5.4	1.0	1.5	18.0
		120	42.6	5.6	1.2	3.4	0.8	1.9	4.7	3.0	2.8	0.3	6.4	37.1
	壤質砂土	0	98.6	95.0	ND	ND	ND	0.7	ND	ND	ND	ND	/	1.4
		7	86.7	48.0	11.0	5.7	ND	0.7	1.6	2.3	6.2	3.8	0.7	8.4
		31	62.4	20.1	4.0	3.1	0.2	0.6	2.0	2.7	4.5	3.2	3.7	28.4
		120	38.3	7.4	1.1	0.8	ND	0.4	0.6	1.1	1.3	1.0	11.9	43.9
[ppy- <sup>14</sup> C]アフィドピロペン	シルト質壤土	0	98.3	86.4	ND	0.3	3.2	3.0	ND	ND	0.6	ND	/	1.7
		7	84.6	35.7	5.0	9.5	5.4	8.0	1.8	0.8	6.0	1.3	0.8	12.7
		29	71.1	15.6	3.1	9.9	0.1	2.4	7.2	2.3	12.1	1.5	2.0	29.6
		120	43.3	0.9	0.2	2.7	4.4	5.2	0.1	0.9	0.8	0.3	6.9	51.0
	砂壤土	0	98.8	92.0	0.1	0.0	ND	2.6	ND	ND	ND	ND	/	1.2
		7	90.5	45.9	11.3	7.7	ND	1.7	1.9	2.3	6.3	3.9	0.5	9.7
		31	68.9	18.7	4.7	3.7	0.2	1.0	2.4	2.8	4.7	2.5	2.4	27.4
		121	45.6	7.7	1.9	1.0	0.1	0.4	1.1	1.4	2.1	1.2	6.7	44.9

ND：検出されず、/：分析せず

§：土性はUSDA分類に基づく。

表 28 アフィドピロペン及び分解物の推定半減期（日）

標識体	供試土壌	推定半減期					
		アフィドピロペン	分解物 C	分解物 C <sup>a</sup>	分解物 D	分解物 D <sup>a</sup>	分解物 W <sup>a</sup>
[pr4- <sup>14</sup> C]アフィドピロペン	壤土	11.3	/	/	24.1	45.2	/
	壤質砂土	6.4	4.7	20.5	/	/	/
[ppy- <sup>14</sup> C]アフィドピロペン	シルト質壤土	4.0	/	/	36.1	55.5	28.4
	砂壤土	6.1	5.3	28.4	/	/	/

/：データなし

<sup>a</sup>：消失相データにより算出された消失半減期

## (2) 好氣的土壤中運命試験②

2種類の土壌 [砂壤土 (ドイツ) 及び壤質砂土 (米国)] の水分含量を最大容水量の40%に調整し、20°Cの暗条件下で5又は7日間プレインキュベートした後、[ppy-<sup>14</sup>C]アフィドピロペンを0.2 mg/kg 乾土の用量で混合し、20°Cの暗条件

下で最長 121 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における放射能分布及び分解物は表 29、アフィドピロペン及び分解物の推定半減期は表 30 に示されている。

いずれの土壤においてもアフィドピロペンは経時的に分解され、試験終了時の残留放射能は 2.7%TAR～13.3%TAR であった。主要分解物として、C 及び AW が 10%TAR を超えて認められた。ほかに分解物 D、AO、AP/AT、AQ 及び AS、揮発性物質として CO<sub>2</sub> がそれぞれ認められた。（参照 2、21）

表 29 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

供試土壤 <sup>§</sup>	処理後日数(日)	抽出画分	放射能分布及び分解物 (%TAR)								CO <sub>2</sub>	抽出残渣
			アフィドピロペン	C	D	AO	AP/AT	AQ	AS	AW		
砂壤土	0	97.9	94.1	0.4	0.1	0.0	ND	ND	ND	ND	/	2.1
	10	92.8	64.0	10.2	6.6	0.4	ND	ND	ND	3.8	0.2	7.0
	30	78.3	38.5	7.5	5.3	2.1	ND	ND	ND	3.3	3.1	15.1
	121	40.7	13.3	3.8	3.2	1.6	ND	ND	ND	2.6	17.8	29.9
壤質砂土	0	99.1	94.1	0.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	/	0.9
	7	89.7	22.2	4.7	ND	ND	3.3	4.1	0.8	36.5	0.7	7.9
	29	68.0	7.3	1.2	ND	ND	7.1	8.0	2.4	16.4	8.7	18.7
	120	32.2	2.7	0.5	ND	ND	2.4	3.6	3.3	4.7	28.1	27.7

ND：検出されず、/：分析せず

<sup>§</sup>：土性は USDA 分類に基づく。

表 30 アフィドピロペン及び分解物の推定半減期 (日)

供試土壤	推定半減期			
	アフィドピロペン	分解物 C	分解物 D	分解物 AW
砂壤土	18.6	5.5	9.5	3.5
壤質砂土	2.7	0.3	/	9.9

/：データなし

好氣的土壤におけるアフィドピロペンの主要分解経路は、①1 個又は 2 個のシクロプロパンカルボン酸エステル基の加水分解による分解物 C 又は D の生成、②ピリジン環の酸化による分解物 P、U 及び W の生成、③分解物 C 又は D のジヒドロピラン環の脱水による分解物 AP 及び AT の生成、④分解物 C のジヒドロピラン環の酸化による分解物 AQ の生成又はデカリン環の酸化による分解物 AO 及び AW の生成であり、最終的に CO<sub>2</sub> へ無機化される又は結合残渣を形成すると考えられた。

### (3) 土壤吸脱着試験①

6 種類の海外土壤 [壤質砂土 (①米国及び②ドイツ)、壤土 (2 種、いずれも米国)、シルト質壤土 (米国) 及び砂壤土 (ドイツ)] に[pr6-<sup>14</sup>C]アフィドピロペンを添加して、アフィドピロペンの土壤吸脱着試験が実施された。

各土壤における吸脱着係数は表 31 に示されている。(参照 2、22)

表 31 各土壤における吸脱着係数

土壤 <sup>§</sup>	$K_{ads_F}$	$K_{ads_{Foc}}$	$K_{des_F}^a$	$K_{des_{Foc}}^a$	$K_{des_F}^b$	$K_{des_{Foc}}^b$
壤質砂土①	6.66	765	10.5	1,210	14.8	1,700
壤質砂土②	13.7	978	18.3	1,300	23.6	1,690
壤土①	23.5	1,930	26.0	2,140	34.0	2,790
壤土②	18.1	1,810	21.4	2,140	24.7	2,470
シルト質壤土	30.1	3,710	28.1	3,460	33.5	4,120
砂壤土	9.36	849	13.3	1,210	17.3	1,570

$K_{ads_F}$  及び  $K_{des_F}$  : Freundlich の吸着係数及び脱着係数

$K_{ads_{Foc}}$  及び  $K_{des_{Foc}}$  : 有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

<sup>§</sup> : 土性は USDA 分類に基づく。

a : 脱着試験 1 回目の結果

b : 脱着試験 2 回目の結果

### (4) 土壤吸脱着試験②

5 種類の国内土壤 [砂壤土 (青森)、壤土 (福島)、シルト質壤土 (栃木)、シルト質埴土 (埼玉) 及び砂土 (徳島)] に[pr6-<sup>14</sup>C]アフィドピロペンを添加して、土壤吸脱着試験が実施された。

各土壤における吸脱着係数は表 32 に示されている。(参照 2、23)

表 32 各土壤における吸脱着係数

土壤 <sup>§</sup>	$K_{ads_F}$	$K_{ads_{Foc}}$	$K_{des_F}$	$K_{des_{Foc}}$
砂壤土	22.4	790	31.3	1,100
壤土	14.3	3,240	17.6	4,000
シルト質壤土	73.2	838	95.8	1,100
シルト質埴土	29.3	840	37.0	1,060
砂土	4.87	6,960	4.40	6,290

$K_{ads_F}$  及び  $K_{des_F}$  : Freundlich の吸着係数及び脱着係数

$K_{ads_{Foc}}$  及び  $K_{des_{Foc}}$  : 有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

<sup>§</sup> : 土性は USDA 分類に基づく。

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

pH 9 (ホウ酸緩衝液) の滅菌緩衝液に[pr6-<sup>14</sup>C]アフィドピロペンを 2.0 mg/L の用量で添加し、10、25 又は 50°C の暗条件下で最長 30 日間インキュベートし

て加水分解試験が実施された。なお、予備試験として pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[pr6-<sup>14</sup>C]アフィドピロペンを 2.0 mg/L の用量で添加し、50±0.5℃の暗条件下で 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。その結果、pH 4 及び 7 ではほとんど分解は認められなかったが、pH 9 では速やかな分解が認められた。

pH 9 緩衝液中における分解物は表 33、アフィドピロペンの推定半減期は表 34 に示されている。

アフィドピロペンは経時的に加水分解され、分解物として B、C、D 及び AN が認められた。

アルカリ性条件下におけるアフィドピロペンの主要分解経路は、①1 個又は 2 個のシクロプロパンカルボン酸エステル基の加水分解による分解物 B、C 又は D の生成、②その後のピラノン環の開環による分解物 AN の生成であると考えられた。(参照 2、24)

表 33 pH 9 緩衝液中における分解物 (%TRR)

温度	分解物	処理後日数(日)			
		0	3	6/7 <sup>a</sup>	30
10℃	アフィドピロペン	99.9	99.7	98.7	97.6
	B	ND	ND	0.9	0.4
	C	ND	ND	ND	1.5
25℃	アフィドピロペン	99.4	99.0	97.3	85.0
	B	ND	ND	0.3	3.7
	C	ND	0.5	1.7	8.2
	D	ND	ND	0.3	2.1
50℃	アフィドピロペン	99.7	78.2	59.6	15.0
	B	ND	4.8	14.8	46.9
	C	ND	10.2	13.6	5.6
	D	ND	2.9	3.7	1.6
	AN	ND	0.7	3.5	22.0

ND : 検出されず

a : 10 及び 25℃では処理 7 日後、50℃では処理 6 日後

表 34 アフィドピロペンの推定半減期

pH	温度	推定半減期(日)
9	10℃	1,260
	25℃	133
	50℃	9.84

## (2) 水中光分解試験①

滅菌緩衝液 (リン酸緩衝液、pH 7) 及び滅菌自然水 [河川水 (英国)、pH 8.4]

に[pr6-<sup>14</sup>C]アフィドピロペンを 2 mg/L の用量で添加し、25±1°Cで最長 8 日間キセノンランプ（光強度：39.8～41.4 W/m<sup>2</sup>、波長：290 nm 未満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。また、暗所対照区が設定された。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 35、アフィドピロペンの推定半減期は表 36 に示されている。

緩衝液及び自然水ともに、光照射区においてアフィドピロペンは経時的に分解され、分解物として H 及び AN、揮発性成分として CO<sub>2</sub> がそれぞれ認められた。

暗所対照区において、アフィドピロペンはほとんど分解されなかった。（参照 2、25）

表 35 各試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

供試水	分解物	処理後日数(日)					
		0	1	4	6	8	8 (暗所 対照区)
緩衝液	アフィドピロペン	95.0	83.9	77.4	68.3	64.3	98.3
	H	ND	1.5	2.4	1.7	1.8	ND
	AN	ND	4.1	ND	ND	5.7	ND
	CO <sub>2</sub>	NA	0.2	0.3	0.6	0.5	
自然水	アフィドピロペン	99.6	92.2	76.2	52.4	45.4	98.6
	H	ND	5.4	2.3	1.8	0.8	ND
	AN	ND	ND	5.3	21.5	20.4	ND
	CO <sub>2</sub>	NA	ND	0.2	0.8	0.8	

ND：検出されず、／：分析せず

表 36 アフィドピロペンの推定半減期 (日)

供試水	キセノンランプ	東京春換算
緩衝液	14.8	77.7
自然水	6.58	33.8

### (3) 水中光分解試験②

滅菌緩衝液（リン酸緩衝液、pH 7）及び滅菌自然水〔河川水（茨城）、pH 7.4〕に[pr4-<sup>14</sup>C]アフィドピロペンを 2 mg/L の用量で添加し、25±1°Cで最長 14 日間キセノンランプ（光強度：212 W/m<sup>2</sup>、波長：290 nm 未満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。また、暗所対照区が設定された。

アフィドピロペンの推定半減期は表 37 に示されている。

光照射区において、未変化のアフィドピロペンは照射 14 日後に緩衝液中では 51.2%TAR、自然水中では 34.1%TAR に減少し、多数の未同定分解物が認められたが、いずれも 6.10%TAR 以下であった。揮発性成分として CO<sub>2</sub> が認められた。

暗所対照区において、アフィドピロペンはほとんど分解されなかった。（参照 2、26）

表 37 アフィドピロペンの推定半減期（日）

供試水	キセノンランプ	東京春換算
緩衝液	16	48
自然水	9	28

水中におけるアフィドピロペンの主要光分解経路は、①2 個の 2-ピロン環の付加環化による分解物 H の生成、②ピラノン環の開環による分解物 AN の生成であり、その後、多数の微量分解物の生成又は CO<sub>2</sub> へ無機化されることが考えられた。

## 5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

## 6. 作物等残留試験

### （1）作物残留試験

海外において、野菜、果実等を用いて、アフィドピロペン及び代謝物 H を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

アフィドピロペン及び代謝物 H の最大残留値は、最終散布当日に収穫したからしな（葉）の 3.13 及び 1.70 mg/kg であった。（参照 2、27～38）

### （2）畜産物残留試験

泌乳牛（ホルスタイン種、一群 3 又は 6 頭）にアフィドピロペンを 1.5、4.5 及び 15.0 mg/kg 飼料相当の用量<sup>5</sup>で、1 日 1 回、29 日間カプセル経口投与し、アフィドピロペン並びに代謝物 B、D、F 及び AZ を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。15.0 mg/kg 飼料投与群については、29 日間の投与終了後、14 日間の休薬期間が設けられた。乳汁は投与期間中経時的に、臓器及び組織は最終投与 17.5～22.5 時間後に採取された。

結果は別紙 4 に示されている。

乳汁中におけるアフィドピロペンの最大残留値は、15.0 mg/kg 飼料投与群における 0.0029 µg/mL であったが、休薬期間はいずれも定量限界（0.001 µg/mL）未満であった。代謝物 B 及び F はいずれの試料においても定量限界未満であった。代謝物 AZ の最大残留値は 15.0 mg/kg 飼料投与群における 0.0290 µg/mL で

<sup>5</sup> 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から予想される乳牛における最大飼料負荷量と比較して高かった。

あったが、休薬 6 日以降は定量限界 (0.005 µg/mL) 未満であった。

15.0 mg/kg 飼料投与群の脱脂乳及び乳脂肪中におけるアフィドピロペンの最大残留値は 0.0014 及び 0.0018 µg/g、代謝物 AZ の最大残留値は 0.0261 及び 0.0217 µg/g であった。代謝物 B 及び D はいずれの試料においても定量限界 (0.001 µg/g) 未満であった。

組織中におけるアフィドピロペン並びに代謝物 B 及び AZ の最大残留値は、15.0 mg/kg 飼料投与群における 0.20 µg/g (肝臓)、0.025 µg/g (肝臓) 及び 0.13 µg/g (筋肉) であった。代謝物 D はいずれの組織においても定量限界 (0.01 µg/g) 未満又は検出限界 (0.002 µg/g) 未満であった。(参照 2、39)

## 7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

アフィドピロペン原体のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 38 に示されている。(参照 2、40~42)

表 38 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 <sup>a</sup>	Wistar ラット 一群雌 3 匹	/		投与量：300 及び 2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
経皮 <sup>b</sup>	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 <sup>c</sup>	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌雄：異常呼吸音
		>5.48	>5.48	雌雄：死亡例なし

/：該当なし

a：毒性等級法による評価。溶媒として 0.5%MC 水溶液が用いられた。

b：24 時間閉塞貼付

c：4 時間鼻部暴露 (ダスト)

代謝物 H を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 39 に示されている。(参照 2、43)

表 39 急性毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	観察された症状
H	経口 <sup>a</sup>	Wistar ラット 一群雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし

a：毒性等級法による評価。溶媒として 0.5%MC 水溶液が用いられた。



## (2) 急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、200、700 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：1%CMC 水溶液）投与による急性神経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 40 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、700 mg/kg 体重以上投与群の雄で不安定歩行等、雌で立毛が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重であると考えられた。本試験で認められた所見はいずれも全身状態の悪化に伴うものと考えられ、明らかな急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、44）

表 40 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	・総自発運動量減少	・振戦 <sup>§</sup> （軽微） ・低体温 <sup>§</sup> ・総自発運動量減少
700 mg/kg 体重以上	・不安定歩行 <sup>§</sup> ・硬直性鶏状歩行 <sup>§</sup>	・立毛 <sup>§</sup>
200 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

いずれの所見も投与日に認められた。低体温は 2 例、その他の所見は各投与量群で 1 例認められた。

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

アフィドピロペン原体の 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、眼結膜における発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、24 時間後までに回復し、洗眼により症状の軽減が認められた。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、45～47）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、150、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 41 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		150 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.9	18.3	61.0	182
	雌	10.2	20.4	68.2	197

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で RBC、Hb 及び Ht 減少等、雌で小葉周辺性肝細胞及び心筋細胞空胞化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：18.3 mg/kg 体重/日、雌：20.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、48）

表 42 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
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・後肢握力減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・A/G 比、BUN 及び ALP 増加</li> <li>・TG 減少</li> <li>・肝及び脾絶対及び比重量<sup>6</sup>増加</li> <li>・小葉周辺性肝細胞及び心筋細胞空胞化<sup>§</sup>(脂肪沈着<sup>a</sup>)</li> <li>・脾うっ血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 2 週)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1、6 及び 9 週)</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・Glu、A/G 比及び ALP 増加</li> <li>・TP、TG 及びカルシウム減少</li> <li>・尿量減少</li> <li>・脾及び胸腺絶対及び比重量増加</li> <li>・心、卵巣及び子宮絶対及び比重量減少<sup>b</sup></li> <li>・脾うっ血</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ウロビリノーゲン増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・BUN、AST、ALT 及びカリウム増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉周辺性肝細胞及び心筋細胞空胞化(脂肪沈着<sup>a</sup>)</li> </ul>
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup>：オイルレッド O 染色により確認。

<sup>b</sup>：卵巣及び子宮絶対重量は、対照群に対してそれぞれ約 20%及び約 40%減少。

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②<参考資料<sup>7</sup>>

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 43 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、性周期検査<sup>8</sup>、心筋トロポニン I 測定及び副腎、心臓、肝臓、膵臓、甲状腺（及び上皮小体）、子宮（及び子宮頸部）等の病理組織学的検査が行われた。

<sup>6</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

<sup>7</sup> ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] の結果から、投与に関連して認められる可能性があると考えられる変化を検証するために実施された試験であり、病理組織学的検査項目がガイドラインを充足しておらず、300 及び 1,000 ppm 投与群では実施されていないことから、参考資料とした。

<sup>8</sup> 剖検前 3 週間の性周期を膻スデアにより測定（以下ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験③及び④ [10. (3) 及び (4)] においても同じ。）。

表 43 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		300 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19.8	79.1	171
	雌	25.5	97.8	197

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

性周期検査において、統計学的有意差はないが、4,000 ppm 投与群で性周期が規則的に回帰しない個体が対照群に比べて増加する傾向があった。（参照 2、49）

表 44 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)</li> <li>・ 摂餌量減少<sup>§</sup>(投与 2 週以降)</li> <li>・ Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ Ret 増加</li> <li>・ Glu、TG、無機リン及びカルシウム減少</li> <li>・ 脾髄外造血亢進<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ カリウム増加</li> <li>・ 心筋トロポニン I 増加(投与 13 週)</li> <li>・ 卵巣及び子宮絶対及び比重量減少<sup>a</sup></li> <li>・ 子宮び慢性萎縮<sup>§</sup></li> </ul>
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下	・ PLT 増加
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup>：卵巣比重量減少、子宮絶対及び比重量減少について統計学的有意差は認められていないが、検体投与の影響と考えられた。卵巣及び子宮絶対重量は、対照群に対してそれぞれ約 20% 及び約 15%減少した。

### (3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③<参考資料<sup>9</sup>>

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 45 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、性周期検査、心筋トロポニン I 及びプロラクチン測定<sup>10</sup>並びに副腎、心臓、肝臓、膵臓、甲状腺（及び上皮小体）及び子宮（及び子宮頸部）の病理組織学的検査が行われた。

表 45 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.7	65.5	226
	雌	20.5	79.4	404

<sup>9</sup> 90 日間亜急性毒性試験（ラット）① [10. (1)] の結果から、投与に関連して認められる可能性があると考えられる変化を検証するために実施された試験であり、病理組織学的検査項目がガイドラインを充足しておらず、300 及び 1,000 ppm 投与群では実施されていないことから、参考資料とした。

<sup>10</sup> 試験終了時の雌について測定（以下ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験④ [10. (4)] においても同じ。）。

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

性周期検査において、対照群では大部分の個体で性周期が規則的に回帰しなかったことから、検体投与による性周期への影響について判断できなかった。（参照 2、50）

表 46 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少<sup>§</sup>（いずれも投与 1 週以降）</li> <li>・ 前肢握力低下<sup>a</sup></li> <li>・ 自発運動量減少<sup>a</sup></li> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ Ret 増加</li> <li>・ ALP、Ure、Chol 及びカリウム増加</li> <li>・ Glu、ナトリウム、無機リン及びカルシウム減少</li> <li>・ 尿中 Glu 増加</li> <li>・ 心筋トロポニン I 増加（投与 4 週）</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 前立腺及び精嚢絶対及び比重量減少</li> <li>・ 睪嚢細胞変性<sup>§</sup>及び副腎皮質空胞化<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCHC 減少</li> <li>・ ALP、GGT 及び Alb 増加</li> <li>・ ナトリウム、無機リン及びカルシウム減少</li> <li>・ 心筋トロポニン I 増加（投与 4 及び 13 週）</li> <li>・ プロラクチン減少<sup>b</sup></li> <li>・ 子宮絶対及び比重量減少<sup>c</sup></li> <li>・ 甲状腺及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝小葉周辺性脂肪変性<sup>§</sup></li> <li>・ 子宮び慢性萎縮<sup>§</sup>及び子宮頸部萎縮<sup>§</sup></li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ Alb 増加</li> <li>・ TG 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ Ure、Chol 及びカリウム増加</li> <li>・ 肝及び胸腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 卵巣絶対及び比重量減少<sup>c</sup></li> </ul>
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup>：投与 84～86 日に認められた。

<sup>b</sup>：本試験において性周期に対する検体投与の影響は評価できないが、1,000 ppm 以下投与群と比較して低値であったことから、検体投与の影響と考えられた。

<sup>c</sup>：4,000 ppm 投与群の卵巣及び子宮絶対重量は、対照群に対して約 30%及び約 50%、1,000 ppm 投与群の卵巣絶対重量は、対照群に対して約 10%それぞれ減少した。

#### （4）90 日間亜急性毒性試験（ラット）④<参考資料<sup>11</sup>>

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、性周期検査、心筋トロポニン I 及びプロラクチン測定並びに副腎、心臓、肝臓、睪嚢、甲状腺（及び上皮小体）及び子宮（及び子宮頸部）の病理組織学的検査が行われた。

<sup>11</sup> ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] の結果から、投与に関連して認められる可能性があると考えられる変化を検証するために実施された試験であり、病理組織学的検査項目がガイドラインを充足しておらず、300 及び 1,000 ppm 投与群では実施されていないことから参考資料とした。

表 47 90 日間亜急性毒性試験（ラット）④の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.5	53.5	181
	雌	19.9	59.7	361

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

性周期検査において、4,000 ppm 投与群で統計学的有意差はないが性周期回数の減少傾向及び性周期日数の延長傾向（発情休止期の持続）が認められた。（参照 2、51）

表 48 90 日間亜急性毒性試験（ラット）④で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1～10 週)及び摂餌量減少(投与 1 週以降)<sup>§1</sup></li> <li>・前肢握力低下<sup>a</sup></li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・副腎及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・前立腺及び精囊<sup>§2</sup>絶対及び比重量減少</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>§1</sup>及び肝小葉中心性脂肪変性<sup>§1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1～2 週)</li> <li>・前肢握力低下<sup>a</sup></li> <li>・ALP、GGT 及び TP 増加</li> <li>・ナトリウム、無機リン及びカルシウム減少</li> <li>・プロラクチン減少<sup>§3</sup></li> <li>・副腎及び子宮<sup>b</sup>絶対及び比重量減少</li> <li>・肝小葉周辺性及びび慢性脂肪変性<sup>§1</sup></li> <li>・子宮及び子宮頸部び慢性萎縮<sup>§1</sup></li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PLT 及び Ret 増加</li> <li>・尿素及びカリウム増加</li> <li>・TG 及び無機リン減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・PLT 及び Ret 増加</li> <li>・Alb、Chol、尿素及びカリウム増加</li> <li>・心筋トロポニン I 増加<sup>§4</sup>(投与 4 及び 13 週)</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・卵巣絶対及び比重量減少<sup>b</sup></li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP、Alb、Glob 及び Chol 増加</li> </ul>	300 ppm 毒性所見なし

§1：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：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：統計学的有意差はないが、対照群及び 1,000 ppm 以下投与群では性周期によると考えられるばらつきが認められた一方で、4,000 ppm 投与群ではばらつきが少なくかつ低値であったことから、検体投与の影響と考えられた。

§4：1,000 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。

a：投与 84～86 日に認められた。

b：4,000 ppm 投与群の卵巣及び子宮絶対重量は対照群に対して約 40%及び約 50%、1,000 ppm 投与群の卵巣絶対重量は対照群に対して約 15%、それぞれ減少した。

### (5) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、150、500、2,000 及び 6,000 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（マウス）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20.9	68.9	285	819
	雌	25.2	82.8	327	919

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で T.Bil 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：68.9 mg/kg 体重/日、雌：82.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 52）

表 50 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
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RDW 及び HDW 増加</li> <li>・ PLT 及び Lym 減少</li> <li>・ AST 及び ALT 増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 顎下腺顆粒管分泌液減少</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 肝単細胞壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡(1 例：投与 2 週)[脾(白脾髄)リンパ球アポトーシス及び多臓器での細胞空胞化(心筋線維、肝細胞等)]</li> <li>・ 切迫と殺(4 例：投与 4、10 及び 13 週)[横臥位、自発運動低下及び緩徐呼吸、骨髄(胸骨及び大腿骨)造血低下、脾(白脾髄)及び胸腺皮質リンパ球アポトーシス、頸部及び腸間膜リンパ節ろ胞アポトーシス及び多臓器での細胞空胞化<sup>a</sup>(心筋線維、肝細胞等)]</li> <li>・ Hb、PLT 及び Lym 減少<sup>§</sup></li> <li>・ RDW 増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
2,000 ppm 以上	・ T.Bil 増加	・ T.Bil 増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[ ]：死亡又は切迫と殺動物で認められた所見

<sup>§</sup>：PLT 及び Lym 減少について、統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup>：心臓、肝臓及び大脳を対象としたオイルレッド O 及びナイルブルー染色により、心筋線維及び肝細胞については脂肪沈着（中性脂質）であることが確認されたが、大脳皮質神経網はいずれの色素においても染色が認められなかった。

## （6）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、15、30 及び 90/60 mg/kg 体重/日<sup>12</sup>）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>12</sup> 高用量投与群において、90 mg/kg 体重/日の投与量で雌雄ともに重度の影響が認められたことから、雄は投与 7 週以降、雌は投与 5 週以降に投与量が 60 mg/kg 体重/日に変更された。

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

本試験において、90/60 mg/kg 体重/日投与群の雄で大脳神経網及び白質空胞化等、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝細胞硝子滴沈着等が認められたので、無毒性量は雄で 30 mg/kg 体重/日、雌で 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、53)

表 51 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
90/60 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(1 例、投与 9 週)[外陰部被毛の汚れ、肝うっ血、肝出血、小葉中心性及び限局性肝細胞脂肪変性等]</li> <li>・流涎(投与 7~10 週)、無便<sup>§</sup>(投与 6~9 週)</li> <li>・嘔吐(飼料)(投与 1 週以降)</li> <li>・体重増加抑制<sup>§</sup>及び摂餌量減少<sup>§</sup>(いずれも投与期間累積)</li> <li>・BUN 及びカリウム増加</li> <li>・尿量減少及び尿 pH 低下</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・精巣、精巣上体及び前立腺絶対及び比重量減少<sup>§</sup></li> <li>・大脳神経網及び白質空胞化<sup>a</sup></li> <li>・下腿筋横紋筋線維変性/再生<sup>§</sup></li> <li>・精細管萎縮<sup>§</sup></li> <li>・精巣上体精子減少症<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺(1 例、投与 9 週)[側臥位、起立不能、振戦、肝うっ血、小葉中心性及び門脈周囲性肝細胞脂肪変性、クッパー細胞褐色色素沈着等]</li> <li>・流涎<sup>§</sup>(投与 6~9 週)、無便<sup>§</sup>(投与 3~9 週)</li> <li>・嘔吐(飼料)(投与 1 週以降)</li> <li>・体重増加抑制<sup>§</sup>及び摂餌量減少<sup>§</sup>(いずれも投与期間累積)</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・子宮絶対及び比重量減少<sup>§</sup></li> <li>・大脳神経網及び白質空胞化<sup>§、a</sup></li> <li>・下腿筋横紋筋線維変性/再生<sup>§</sup></li> </ul>
30 mg/kg 体重/日以上	30 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Alb 増加</li> <li>・肝細胞硝子滴沈着<sup>§</sup></li> </ul>
15 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

[ ] : 死亡又は切迫と殺動物で認められた所見

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup> : 雌雄各 1 匹を用いた皮質下白質の髄鞘染色 (クリューバー・バレラ染色) によりミエリン密度の低下が認められたことから、ミエリン鞘の減少又は浮腫が空胞を形成していると考えられた。

### (7) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,000 及び 4,000 ppm : 平均検体摂取量は表 52 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 52 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量* (mg/kg 体重/日)	雄	20	73	396
	雌	24	92	438

\* : 餌こぼしにより、実際の摂取量より高い値となっている可能性がある。

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、4,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制（投与 1 週以降）が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 1,000 ppm (73 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 4,000 ppm (438 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、54）

#### （8）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日間/週）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

検体投与群で投与部位の皮膚に用量相関的な不全角化型の軽微な多巣性角化亢進の増加が認められたが、いずれも角化亢進の重症度は軽微に留まっており、局所的な処理に関連した変化と考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、55）

#### （9）90 日間亜急性毒性試験（代謝物 H、ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 H；0、600、4,000 及び 10,000 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れた。

表 53 90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 H）の平均検体摂取量

投与群		600 ppm	4,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	42	277	708
	雌	47	317	797

10,000 ppm 投与群の雄で心筋壊死/線維化（3 例）が認められたが、アフィドピロペンを用いた 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①～④ [10. (1)～(4)] の対照群においても認められていることから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 10,000 ppm（雄：708 mg/kg 体重/日、雌：797 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、56）



## 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（ラット）①

Fischer ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、75、150、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 54 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 54 1 年間慢性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		75 ppm	150 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.7	7.3	14.6	47.6
	雌	4.4	8.9	17.7	56.1

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、1,000 ppm 投与群の雄で T.Chol 及び TG 減少等、雌で心筋細胞空胞化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：14.6 mg/kg 体重/日、雌：17.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、57）

表 55 1 年間慢性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ BUN 増加</li> <li>・ T.Chol 及び TG 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少</li> <li>・ BUN 及び ALP 増加</li> <li>・ 小葉周辺性肝細胞空胞化<sup>a</sup></li> <li>・ 心筋細胞空胞化<sup>a</sup></li> </ul>
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：特殊染色は行われていないが、90 日間亜急性毒性試験（ラット）①及び③ [10. (1) 及び (3)] の結果から脂肪変性（脂肪沈着）と考えられた。

### (2) 1年間慢性毒性試験（ラット）②（補足試験）

Fischer ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 56 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。本試験は 1 年間慢性毒性試験（ラット）① [11. (1)] よりも高用量における影響及び同試験の 1,000 ppm 投与群で認められた毒性所見の再現性を確認することを目的に実施された。

表 56 1 年間慢性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	48.2	143
	雌	57.1	161

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、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝、脾及び腎絶対及び比重量

増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm 未満（雄：48.2 mg/kg 体重/日未満、雌：57.1 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 2、58）

表 57 1 年間慢性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 2 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・PLT 及び Ret 増加</li> <li>・TG 及び無機リン減少</li> <li>・副腎、甲状腺、精巣及び精巣上体絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿量減少及び尿蛋白増加</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・MCHC 減少</li> <li>・ALP、Glu 及びカリウム増加</li> <li>・TG 及びカルシウム減少</li> <li>・卵巣及び子宮絶対及び比重量減少</li> <li>・胆管増生</li> <li>・変異肝細胞巣(好塩基性、虎斑状)</li> <li>・下垂体前葉限局性過形成</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝、脾及び腎絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少</li> <li>・BUN 増加</li> <li>・肝、脾、腎及び下垂体絶対及び比重量増加</li> <li>・心絶対及び比重量減少</li> <li>・心筋及び小葉周辺性肝細胞空胞化</li> <li>・膵腺房細胞チモーゲン顆粒減少</li> </ul>

1 年間慢性毒性試験（ラット）①及び②の総合評価として、無毒性量は雄で 14.6 mg/kg 体重/日、雌で 17.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。

### (3) 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、8、20 及び 50/40 mg/kg 体重/日<sup>13</sup>）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。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上雌雄で肝細胞硝子滴沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、59）

<sup>13</sup> 高用量投与群において、50 mg/kg 体重/日の投与量で雌雄ともに重度の影響が認められたことから、雄は投与 30 週以降、雌は投与 29 週以降に投与量が 40 mg/kg 体重/日に変更された。

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
50/40 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺(1 例、投与 27 週)[自発運動量減少、肝うっ血、び慢性肝細胞脂肪変性、下腿三頭筋横紋筋線維変性等]</li> <li>・結膜充血(投与 32~52 週)</li> <li>・嘔吐(飼料)(投与 1 週以降)</li> <li>・ALP 及び BUN 増加</li> <li>・塩素減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎、強直性痙攣及び側臥位(投与 42~51 週)</li> <li>・嘔吐(飼料)(投与 1 週以降)</li> <li>・結膜充血(投与 40~50 週)</li> <li>・血尿(投与 18 週)</li> <li>・体重増加抑制<sup>§1</sup>(投与期間累積)及び摂餌量減少(投与 38 及び 41 週)</li> <li>・WBC 減少</li> <li>・BUN 及び T.Bil 増加</li> <li>・Glu 減少</li> <li>・限局性肝細胞脂肪変性<sup>§1</sup></li> <li>・大脳白質<sup>§1</sup>及び神経網空胞化<sup>a</sup></li> </ul>
20 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝細胞硝子滴沈着<sup>§2</sup></li> <li>・大脳白質及び神経網空胞化<sup>§2, a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝細胞硝子滴沈着<sup>§1</sup></li> </ul>
8 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[ ] : 切迫と殺動物で認められた所見

<sup>§1</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§2</sup> : 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。

<sup>a</sup> : 50/40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 匹を用いた皮質下白質の髓鞘染色（クリューバー・バレラ染色）によりミエリン密度の低下が認められたことから、ミエリン鞘の減少又は浮腫が空胞を形成していると考えられた。

#### (4) 2 年間発がん性試験（ラット）①

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 59 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 59 2 年間発がん性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与量		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.4	12.9	42.7
	雌	5.3	15.5	50.8

1,000 ppm 投与群の雄で腎絶対及び比重量増加、同投与群の雌で体重増加抑制（投与 24 週以降）及び摂餌量減少（投与 3 週以降）が認められた。

子宮における腫瘍性病変の発生頻度は表 60 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雌で子宮腺癌の発生頻度増加が認められた。

同投与群の雄で副腎褐色細胞腫の発生頻度増加が認められたが、より高用量で実施された 2 年間発がん性試験（ラット）② [11. (5)] においては認められなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雄で腎絶対及び比重量増加、雌で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：

12.9 mg/kg 体重/日、雌：15.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、60)

(子宮腺癌の発生メカニズムについては [14. (1)] を参照)

表 60 子宮における腫瘍性病変の発生頻度

投与群		0 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
子宮腺癌	途中死亡/切迫と殺動物	1/13	1/12	0/8	0/10
	最終と殺動物	3/37	0/38	2/42	10/40*
	全動物	4/50	1/50	2/50	10/50

／：該当なし、\*：p<0.05 (Fisher 検定)

#### (5) 2年間発がん性試験 (ラット) ② (補足試験)

Fischer ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体：0、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 61 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。本試験は 2 年間発がん性試験 (ラット) ① [11. (4)] よりも高用量における発がん性の有無及び同試験の 1,000 ppm 投与群で認められた毒性所見の再現性を確認することを目的に実施された。

表 61 2 年間発がん性試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	41.6	128
	雌	50.4	147

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 62、子宮における非腫瘍性/腫瘍性病変の発生頻度は表 63 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雌で子宮腺癌の発生頻度増加が認められた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で精巣上体絶対及び比重量増加、同投与群の雌で胆管増生等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm 未満 (雄：41.6 mg/kg 体重/日未満、雌：50.4 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 2、61)

(子宮腺癌の発生メカニズムについては [14. (1)] を参照)

表 62 2年間発がん性試験（ラット）②で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 2 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・肝、腎及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・下顎リンパ節洞拡張</li> <li>・変異肝細胞巣(明細胞性)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加</li> <li>・肝、腎及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・膵腺房細胞チモーゲン顆粒減少</li> <li>・慢性腎症</li> <li>・子宮内膜過形成</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精巣上体絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 8 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・胆管増生</li> </ul>

表 63 子宮における非腫瘍性/腫瘍性病変の発生頻度

投与群		0 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
途中死亡/ 切迫と殺動物	検査動物数	10	10	18
	内膜過形成	2	1	3
	腺腫	0	0	1
	腺癌	0	2	6
最終と殺動物	検査動物数	40	40	32
	内膜過形成	5	10	13**
	腺腫	1	3	3
	腺癌	0	3	6**
全動物	検査動物数	50	50	50
	内膜過形成	7	11	16*
	腺腫	1	3	4
	腺癌	0	5*	12**

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher 検定)

2年間発がん性試験（ラット）①及び②の総合評価として、無毒性量は雄で 12.9 mg/kg 体重/日、雌で 15.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。

#### (6) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌 [原体 : 0、120、700、4,000/3,000/2,000 ppm<sup>14</sup>（雌）及び 4,000 ppm（雄） : 平均検体摂取量は表 64 参照] 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

<sup>14</sup> 高用量投与群において 4,000 ppm の投与量で死亡又は切迫と殺動物の増加が認められたことから、投与 24 週に 3,000 ppm、投与 44 週に 2,000 ppm に投与量が変更された。

表 64 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		120 ppm	700 ppm	4,000/3,000/ 2,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.3	78.7	333	445
	雌	12.9	75.8		

／：該当なし

各投与群における毒性所見（非腫瘍性病変）は表 65 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、4,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等、4,000/3,000/2,000 ppm 投与群の雌で心筋線維化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 700 ppm（雄：78.7 mg/kg 体重/日、雌：75.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、62）

表 65 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
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 72 週)及び摂餌量減少(投与 1 週)</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>a</sup></li> <li>・顎下腺顆粒管分泌液減少</li> </ul>	／
4,000/3,000/ 2,000 ppm	／	
700 ppm 以下		毒性影響なし

／：該当なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (5)] において、2,000 ppm 以上投与群で T.Bil 増加が認められたことから、毒性所見とした。

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①

Wistar Hannover (GALAS) ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 66 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 66 2 世代繁殖試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	20.4	69.1
		雌	26.8	86.3
	F <sub>1</sub> 世代	雄	22.1	73.2
		雌	26.9	87.4

各投与群で認められた毒性所見は表 67 に示されている。

1,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 児動物で包皮分離遅延が認められたが、発育遅延による二次的な影響と考えられた。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められ、児動物では同投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 300 ppm (P 雄 : 20.4 mg/kg 体重/日、P 雌 : 26.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 22.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 26.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、63)

表 67 2 世代繁殖試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群		親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,000 ppm	・肝絶対及び比重量増加 <sup>a</sup>	・肝 <sup>a</sup> 及び副腎絶対及び比重量増加	毒性所見なし	・副腎絶対及び比重量増加
	300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	1,000 ppm	・体重増加抑制 (哺育 21 日) ・包皮分離遅延	・体重増加抑制 (哺育 21 日) ・脾絶対及び比重量減少	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験①、③及び④ [10. (1)、(3)及び(4)] において、同様の用量で肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化が認められたことから、毒性所見とした。

## (2) 2世代繁殖試験（ラット）②

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 68 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。本試験において心筋トロポニン I 測定が行われた。

表 68 2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	7.4	37.0	143
		雌	8.4	41.3	155
	F <sub>1</sub> 世代	雄	8.1	40.3	168
		雌	8.9	44.0	178

各投与群で認められた毒性所見は表 69 に示されている。

心筋トロポニン I について検体投与の影響は認められなかった。

2,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 児動物で包皮分離及び膈開口遅延が認められたが、発育遅延による二次的な影響と考えられた。

本試験において、親動物では 2,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等、500 ppm 以上投与群の雌で副腎絶対及び比重量増加が認められ、児動物では 500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 500 ppm（P 雄：37.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：40.3 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（P 雌：8.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：8.9 mg/kg 体重/日）、児動物で雌雄とも 100 ppm（P 雄：7.4 mg/kg 体重/日、P 雌：8.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：8.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：8.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、2,000 ppm 投与群で着床数及び産児数減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 500 ppm（P 雄：37.0 mg/kg 体重/日、P 雌：41.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：40.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：44.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、64）



表 69 2 世代繁殖試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1～10 週累積)及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・Hb 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・哺育不良(3 例)</li> <li>・体重増加抑制(妊娠 20 日～哺育 14 日)及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・Hb 及び Ht 減少</li> <li>・Ret 増加</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・卵巣絶対及び比重量減少</li> <li>・副腎皮質空胞化<sup>§2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・哺育不良(1 例)</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・着床数減少</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・Ret 増加</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・卵巣絶対及び比重量減少</li> <li>・副腎皮質空胞化<sup>§2</sup></li> </ul>
	500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎絶対及び比重量増加</li> </ul>	500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎絶対及び比重量<sup>§1</sup>増加</li> </ul>
	100 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>		
児動物	2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全同腹児死亡(1 例)<sup>§2</sup></li> <li>・死亡児数及び食殺児動物数増加<sup>§2</sup></li> <li>・哺育率低下<sup>§3</sup></li> <li>・体重増加抑制(雌雄)</li> <li>・包皮分離及び膈開口遅延</li> <li>・脾(雌雄)及び胸腺(雄)絶対及び比重量減少</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・全同腹児死亡(3 例)<sup>§2</sup></li> <li>・産児数減少</li> <li>・死亡児数及び食殺児動物数増加<sup>§2</sup></li> <li>・哺育率低下<sup>§3</sup>及び生存率減少(哺育 0～4 日)</li> </ul>	
	500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胸腺絶対及び比重量減少(雌)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(雌雄)</li> <li>・脾(雌雄)及び胸腺(雄)絶対及び比重量減少</li> </ul>	
	100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	

§1：2,000 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。

§2：統計検定は実施していないが、検体投与の影響と考えられた。

§3：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 世代繁殖試験（ラット）①及び②の総合評価として、無毒性量は親動物の雄で 500 ppm（P 雄：37.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：40.3 mg/kg 体重/日）、雌で 300 ppm（P 雌：26.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：26.9 mg/kg 体重/日）、児動物で雌雄とも 300 ppm（P 雄：20.4 mg/kg 体重/日、P 雌：26.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：22.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：26.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する無毒性量は 1,000 ppm（P 雄：69.1 mg/kg 体重/日、P 雌：86.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：73.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：87.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

### （3）発生毒性試験（ラット）①

Wistar Hannover (GALAS) ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC-Na 水溶液）

投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 70 に示されている。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で副腎絶対及び比重量増加、胎児では同投与群で骨格変異（腰肋）の発現頻度増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、65）

表 70 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	・副腎絶対及び比重量増加	・骨格変異(腰肋)
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (4) 発生毒性試験（ラット）②

Wistar Hannover (GALAS) ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC-Na 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 71 に示されている。

本試験において、母動物では 200 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等、胎児では同投与群で骨格変異（過剰肋骨、上顎骨及び頬骨の癒合）の発現頻度増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 100 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、66）

表 71 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制(妊娠 6～9 日)及び摂餌量減少(妊娠 6～9 日以降)	・骨格変異(過剰肋骨) ・骨格変異(上顎骨及び頬骨の癒合)
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

発生毒性試験（ラット）①及び②の総合評価として、無毒性量は母動物及び胎児とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。

#### (5) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、8、16 及び 32 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC-Na 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

用量設定試験（原体：0、10、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日）において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児で吸収胚及び胎児死亡数増加が認められ、100 mg/kg 体重/日以上投与群では母動物

の死亡、流産等により十分な数の生存胎児が得られなかったことから、本試験の最高用量は 32 mg/kg 体重/日と設定された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 32 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、67）

### 1 3. 遺伝毒性試験

アフィドピロペン原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

試験結果は表 72 に示されているとおり全て陰性であったことから、アフィドピロペンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、68～76）

表 72 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	プレインキュベーション法 ①TA98、TA100、TA1535、TA1537 株 2.3～556 µg/プレート(-S9) 61.7～5,000 µg/プレート(+S9) WP2 <i>uvrA</i> 株 20.6～5,000 µg/プレート(-S9) 61.7～5,000 µg/プレート(+S9) ②TA98、TA100、TA1535、TA1537 株 9.8～313 µg/プレート(-S9) 313～5,000 µg/プレート(+S9) WP2 <i>uvrA</i> 株 156～5,000 µg/プレート(-S9) 313～5,000 µg/プレート(+S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①33～5,300 µg/プレート(+/-S9) (プレート法) ②33～5,300 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	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)	①33～5,200 µg/プレート(+/-S9) (プレート法) ②33～5,200 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	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)	①33～5,600 µg/プレート(+/-S9) (プレート法) ②33～5,600 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞(CHO) ( <i>Hgpert</i> 遺伝子)	①4.7～300 µg/mL(-S9) 2.3～300 µg/mL(+S9) ②3.9～250 µg/mL(-S9) 3.9～250 µg/mL(+S9) (いずれも 4 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(CHL/IU)	①78.1～625 µg/mL(+/-S9) (6 時間処理、18 時間培養) ②30.9～69.4 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (500 及び 1,000 mg/kg 体重投与群：単 回経口投与 24 時間後採取、2,000 mg/kg 体重投与群：単回経口投与 24 及び 48 時間後採取)	陰性
	小核試験	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雄 7 匹、対照群雄 5 匹)	250、500 及び 1,000 mg/kg 体重 <sup>a</sup> (250 及び 500 mg/kg 体重投与群：単回 経口投与 24 時間後採取、1,000 mg/kg 体重投与群：単回経口投与 24 及び 48 時間後採取)	陰性
	小核試験	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雄 7 匹、対照群雄 5 匹)	①500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 <sup>b、c</sup> ②2,000 mg/kg 体重 <sup>d</sup> (500 及び 1,000 mg/kg 体重投与群： 単回経口投与 24 時間後採取、2,000 mg/kg 体重投与群：単回経口投与 24 及び 48 時間後採取)	陰性

+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

注) 復帰突然変異試験及び小核試験については、ロットの異なる被験物質を用いて複数回行われた。

a：1,000 mg/kg 体重投与群で自発運動低下（投与 1 時間）及び被毛の逆立ち（投与 1～48 時間）が認められた。

b：500 mg/kg 体重投与群で自発運動低下が認められた（1 例、投与 1 時間後）。

c：濃度分析による実測濃度は、それぞれ 350、700 及び 1,400 mg/kg 体重。

d：部分的閉眼（投与 1～4 時間）、被毛の逆立ち（投与 1～48 時間）及び自発運動低下（投与 1～6 時間）が認められた。

代謝物 H（植物及び水中由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 73 に示されているとおり全て陰性であった。（参照 2、77～81）

表 73 遺伝毒性試験結果概要（代謝物 H）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	プレインキュベーション法 ①61.7～5,000 µg/プレート(+/-S9) ②313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①33～5,200 µg/プレート(+/-S9) (プレート法) ②33～5,200 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (マウスリンフォーマ TK 試験) マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+/+</sup> )	①9.38～300 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理) ②9.38～300 µg/mL(-S9) (24 時間処理) 12.5～300 µg/mL(+S9) (4 時間処理)	陰性
	小核試験 ヒト末梢血リンパ球	①8.0～32.1 µg/mL(-S9) 16.1～64.2 µg/mL(+S9) (いずれも 4 時間処理) ②16.1～64.2 µg/mL(+/-S9) (+S9 : 4 時間処理、-S9 : 20 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 <sup>a</sup> (500 及び 1,000 mg/kg 体重投与群 : 単回経口投与 24 時間後採取、2,000 mg/kg 体重投与群 : 単回経口投与 24 及び 48 時間後採取)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

<sup>a</sup>: 1,000 mg/kg 体重以上投与群で立毛が認められた(1,000 mg/kg 体重投与群 : 投与 2 時間～1 日、2,000 mg/kg 体重投与群 : 投与 1 時間～1 日)。

#### 14. その他の試験

##### (1) 子宮腫瘍の発生機序検討試験

ラットを用いた 2 年間発がん性試験①及び②[11. (4) 及び(5)]において、1,000 ppm 以上投与群の雌で子宮腺癌の発生頻度増加が認められたことから、アフィドピロペンによる子宮腺癌の発生機序検討試験が実施された。

##### ① 肝臓及び子宮における薬物代謝酵素誘導試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌 5 匹）を用いた 14 日間混餌（原体：0 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量：197 mg/kg 体重/日）投与による、肝臓及び子宮における薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

肝チトクローム P450 活性は表 74、肝臓及び子宮における mRNA 発現解析結果は表 75 に示されている。

本試験において、投与 1 週に摂餌量減少、投与 5 及び 8 日に体重低値が認められたが、最終体重及び投与期間中の体重増加量について統計学的有意差は認められなかった。肝比重量増加並びに子宮絶対及び比重量減少が認められた。肝臓における EROD 及びエストラジオール-2-水酸化活性の増加、肝臓及び子宮における CYP1A1 mRNA の発現増加が認められた。肝臓におけるエストラジオール-4-水酸化活性並びに肝臓及び子宮における CYP1B1 mRNA 発現増加は認められなかった。(参照 2、82)

表 74 肝チトクローム P450 活性

投与群	0 ppm	3,000 ppm
EROD(CYP1A) (pmol resorfin formed/min/mg タンパク)	26.4±2.3	43.2±3.3* (163)
エストラジオール-2-水酸化(CYP1A/CYP1B) (pmol 2-hydroxyestradiol formed/min/mg タンパク)	161±19	281±30* (174)

平均値±標準偏差、( ) 内は対照群を 100 とした場合の値

\* : p<0.001 (Student の t 検定)

表 75 肝臓及び子宮における mRNA 発現解析結果

投与群		0 ppm	3,000 ppm
肝臓	CYP1A1	1.00±0.46	3.93±2.77*
	CYP1B1	1.00±0.32	2.02±0.66
子宮	CYP1A1	1.00±0.38	57.4±38.0**
	CYP1B1	1.00±0.41	0.86±0.16

数値は対照群を 1.00 とした場合の値

\* : p<0.01、\*\* : p<0.001 (Student の t 検定)

## ② エストロゲン受容体を介した転写活性化能試験

アフィドピロペンのヒトエストロゲン受容体 $\alpha$ アゴニスト作用を検討するため、ヒト頸部腫瘍由来 hER $\alpha$ -Hela-9903 細胞株を用いたレポーター遺伝子アッセイ試験(処理濃度:  $10^{-12}$ ~ $10^{-5}$  mol/L)が実施された。

アフィドピロペンの相対転写活性化率は表 76 に示されている。

本試験において、陽性対照に対するアフィドピロペンの相対転写活性化率は最大で  $0.3\pm 0.3\%$  (1 回目試験:  $10^{-8}$  mol/L) 又は  $0.8\pm 0.9\%$  (2 回目試験:  $10^{-10}$  mol/L) であったことから、ヒトエストロゲン受容体 $\alpha$ に対するアゴニスト作用は認められなかった。(参照 2、83)

表 76 アフィドピロペンの相対転写活性化率 (%)

処理濃度(mol/L)	1 回目試験	2 回目試験
$10^{-12}$	$0.0 \pm 0.3$	$0.2 \pm 0.6$
$10^{-11}$	$0.0 \pm 0.2$	$-0.2 \pm 0.5$
$10^{-10}$	$0.2 \pm 0.5$	$0.8 \pm 0.9$
$10^{-9}$	$0.1 \pm 0.3$	$0.2 \pm 0.7$
$10^{-8}$	$0.3 \pm 0.3$	$0.4 \pm 0.6$
$10^{-7}$	$0.2 \pm 0.2$	$0.4 \pm 0.4$
$10^{-6}$	$0.2 \pm 0.3$	$0.0 \pm 0.5$
$10^{-5}$	$-0.1 \pm 0.5$	$-0.1 \pm 0.9$

注) 陽性対照 (1 nmol/L 17 $\beta$ -エストラジオール) 比

### ③ エストロゲン受容体結合性試験

卵巣を摘出した SD ラット (雌 100 匹) の子宮から調製した細胞質画分に [ $^3\text{H}$ ]17 $\beta$ -エストラジオールを  $10^{-9}$  mol/L、アフィドピロペン並びに代謝物 B 及び C を  $10^{-10}$ ~ $10^{-3}$  mol/L の用量で添加し、4 $^{\circ}\text{C}$ で最長約 20 時間競合反応させて、エストロゲン受容体への結合性が検討された。

本試験において、アフィドピロペンの特異的結合率は  $10^{-3}$  mol/L で 58.1%~78.6%認められたが、 $10^{-3}$  mol/L を除く濃度ではいずれも 93%以上であったことから、エストロゲン受容体への結合活性に対する明確な結果は得られなかった。代謝物 B 及び C についてエストロゲン受容体への結合性は認められなかった。(参照 2、84)

### ④ ドーパミン様活性についての試験

アフィドピロペン並びに代謝物 B、C、D 及び Q を被験物質 (処理濃度:  $10^{-7}$ ~ $10^{-5}$  mol/L) とし、ヒトドーパミントランスポーター遺伝子発現 CHO 細胞を用いたドーパミントランスポーターへの結合作用、ヒトドーパミン D<sub>1</sub> 受容体遺伝子発現 CHO 細胞を用いた cAMP 刺激作用、ラット線条体シナプトームを用いたドーパミン取込み作用、ウサギ脾動脈を用いたドーパミン D<sub>1</sub> 受容体アゴニスト及びアンタゴニスト作用並びにウサギ耳介動脈を用いたドーパミン D<sub>2</sub> 受容体アゴニスト及びアンタゴニスト作用についてそれぞれ検討された。

本試験において、アフィドピロペン及び代謝物 C についてドーパミン D<sub>2</sub> 受容体アゴニストのキンピロールと同様の血管反応が認められたが、アンタゴニストである(-)スルピリドにより拮抗されなかった。代謝物 B、D 及び Q についてドーパミン受容体に対する作用は認められなかった。(参照 2、85)

### ⑤ ドーパミン受容体結合試験

ヒトドーパミン D<sub>2</sub> 受容体遺伝子発現 HEK-293 細胞を用い、アフィドピロペン及び代謝物 C (処理濃度:  $10^{-11}$ ~ $10^{-4}$  mol/L) のドーパミン D<sub>2S</sub> 及び D<sub>2L</sub> 受容体結合能について検討された。

本試験において、アフィドピロペン及び代謝物 C について、ドーパミン D<sub>2S</sub> 及び D<sub>2L</sub> 受容体との結合作用は認められなかった。（参照 2、86）

#### ⑥ 血中プロラクチン濃度測定試験

Fischer ラット（一群雌 20 匹）にアフィドピロペンを 28 日間混餌（原体：0、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 77 参照）投与して、血中プロラクチン濃度測定試験が実施された。また、最終投与日にドーパミン D<sub>2</sub> 受容体アンタゴニストであるメトクロプラミドを 500 µg/kg 体重の用量で腹腔内投与して、血中プロラクチン濃度が測定された。また、メシル酸ブロモクリプチン（以下「ブロモクリプチン」という。）を 10 mg/kg 体重/日の用量で 28 日間強制経口投与する群が設定された。本試験において性周期検査（全投与期間）並びに下垂体、子宮（及び子宮頸部）、卵巣及び膣の病理組織学的検査が行われた。

表 77 血中プロラクチン濃度測定試験の平均検体摂取量

投与群	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	18.2	80.8	368

各投与群で認められた影響は表 78、血中プロラクチン濃度は表 79 に示されている。

アフィドピロペン及びブロモクリプチン投与群において、メトクロプラミドによるプロラクチン分泌促進の有無にかかわらず血中プロラクチン減少及び下垂体重量減少が認められた。

アフィドピロペン投与群では卵巣及び子宮重量の減少が認められた。性周期検査において、3,000 ppm 投与群で投与初期より性周期が回帰せず、発情休止期/発情後期を示す動物数の増加傾向が認められた。ブロモクリプチン投与群の性周期は正常な回帰を示した。また、ブロモクリプチン投与群では卵巣重量の増加が認められ、子宮重量への影響は認められなかった。

本試験において、アフィドピロペンの 1,000 ppm 以上投与群においてプロラクチン分泌や雌性生殖器に対する影響が認められたが、性周期、卵巣重量等に対する影響はブロモクリプチンと異なることが示唆された。（参照 2、87）



表 78 各投与群で認められた影響

投与群	所見
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・発情期回数及び性周期確認動物数減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・卵巢、子宮、副腎及び下垂体絶対及び比重量減少</li> <li>・卵巢、子宮、子宮頸部及び膣び慢性萎縮、膣粘液分泌増加</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加促進及び摂餌量増加<sup>a</sup></li> <li>・血中プロラクチン減少(発情前期<sup>§</sup>：投与 0～4 及び 15～22 日、 発情後期：メトクロプラミド刺激後)</li> </ul>
300 ppm	影響なし
プロモクリプチン	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少(投与 0～7 日)</li> <li>・血中プロラクチン減少(発情前期：投与 0～3 日及び 16～22 日、 発情期：投与 18～22 日、24 日及びメトクロプラミド刺激後、 発情後期：投与 24 日及びメトクロプラミド刺激後)</li> <li>・卵巢絶対及び比重量増加</li> <li>・下垂体絶対及び比重量減少</li> </ul>

§：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：1,000 ppm 投与群では投与 0～7 日、3,000 ppm 投与群では投与 14～28 日

表 79 血中プロラクチン濃度 (ng/mL)

性 周期 <sup>a</sup>	検査時期	アフィドピロペン				プロモ クリプチン
		0 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	
発情 前期	投与開始 7 日前	438[13] (435±299)				
	投与 24 日	757[2]	22.3[1]	627[3] (641±75)		
	投与 0～3 日	565[9] (416±370)				5.99**[11] (8.75±6.88)
	投与 0～4 日	565[11] (444±343)	438[10] (396±307)	128[9] (201±223)	27.8[9] (168±268)	
	投与 15～22 日	865[7] (641±476)	721[6] (735±168)	485[9] (604±285)	13.7[2]	
	投与 16～22 日	880[6] (747±421)				6.03**[13] (8.49±4.12)
	投与 28 日		27.3[4] (26.5±6.3)	42.0[2]		89.4[1]
	投与 28 日 (メトクロプラ ミド刺激後)		1,150[4] (1,150±351)	1,220[2]		137[1]

性 周期 <sup>a</sup>	検査時期	アフィドピロペン				プロモ クリプチン
		0 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	
発情 期	投与開始 7日前	56.5[28] (331±412)				
	投与 24 日	764[1]	137[3] (465±650)	792[2]		5.00#[2]
	投与 18～22 日	245[9] (500±491)	415[10] (579±612)	762[13] (708±422)		5.17**[6] (5.71±1.07)
	投与 28 日	52.2[2]	62.5[5] (71.0±45.1)	24.1[4] (36.5±30.2)		104[7] (107±69)
	投与 28 日 (メトクロプラ ミド刺激後)	2,660[2]	2,530[5] (2,640±432)	2,390[4] (2,350±609)		401[7] (375±213)
発情 後期	投与開始 7日前	11.4[24] (56.4±184)				
	投与 24 日	13.9[15] (102±235)	13.4[15] (187±349)	19.5#[11] (28.2±23.6)	22.2[11] (25.8±19.7)	5.00***#[18] (5.72±1.96)
	投与 28 日	14.2[18] (14.1±7.8)	13.5[11] (32.9±65.7)	5.29[14] (8.51±4.85)	8.85[19] (11.4±8.1)	95.7**[11] (96.3±69.8)
	投与 28 日 (メトクロプラ ミド刺激後)	920[18] (1,060±582)	1,430[11] (1,300±731)	606*[14] (638±191)	314**[19] (313±108)	374**[11] (327±171)
発情 休止 期	投与開始 7日前	11.3[28] (94.8±264)				
	投与 24 日	53.2[2]	5.00[1]	13.1[4] (25.3±28.5)	15.4[9] (28.0±27.3)	
	投与 28 日				44.3[1]	34.7[1]
	投与 28 日 (メトクロプラ ミド刺激後)				420[1]	153[1]

注) 値は中央値

[ ] : 動物数、 ( ) : 平均値±標準偏差、 / : 該当なし

<sup>a</sup> : 採血前の膺スミアの状態により分類された。

\* : p<0.05、 \*\* : p<0.01 (Wilcoxon 検定、対照群との比較)

# : p<0.05、 ## : p<0.01 (Wilcoxon 検定、投与開始 7 日前との比較)

## (2) 交叉哺育試験 (ラット)

ラットを用いた 2 世代繁殖試験② [12. (2)] において産児毒性が認められたため、子宮内での暴露又は授乳を介する暴露の影響を検討することを目的として交叉哺育試験が実施された。試験構成は表 80 に示されている。

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いて混餌 (原体:0 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 81 参照) 投与し、検体を投与していない母動物の児動物と、既定の期間に検体を投与した母動物の児動物とを交叉哺育させた。母動

物への投与は哺育 21 日まで継続され、一般毒性並びに繁殖能及び児動物への影響について検討された。

表 80 試験構成

試験群	雄	雌			哺育児動物の由来
	投与量 (ppm)	投与量(ppm)			
		交配前	妊娠期間	哺育期間	
対照群 1	0	0	0	0	群 1
対照群 2 <sup>§</sup>	0	0	0	0	対照群 2
1	0	0	0	1,500	対照群 1
2	1,500	1,500	1,500	1,500	群 4
3	1,500	1,500	1,500	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>
4	0	0	0	0	群 3

<sup>§</sup> : 半数の母動物で帝王切開を行い、得られた児動物を残り半数の母動物 (対照群 2) に哺育させた。

<sup>a</sup> : 分娩直前に帝王切開を行った。

表 81 交叉哺育試験 (ラット) の平均検体摂取量

試験群		1	2	3	4	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	交配前	雄	0.0	131	131	0.0
		雌	0.0	132	133	0.0
	妊娠期間		0.0	112	112	0.0
	哺育期間		251	249	/	0.0

/ : 帝王切開を行ったためデータなし

各投与群で認められた毒性所見は表 82 に示されている。

本試験において、児動物では、哺育期間中暴露動物 (試験群 1 及び 2) で体重増加抑制が認められたが、子宮内で暴露され哺育期間中には暴露されなかった動物 (試験群 4) では認められなかった。また、試験群 1 及び 2 における児動物の生存率及び体重増加量に顕著な差は認められなかったことから、授乳による検体暴露が児動物の体重増加抑制に影響していることが示唆された。(参照 2、88)

表 82 交叉哺育試験（ラット）で認められた毒性所見

試験群	親動物		児動物	
	雄	雌	雄	雌
1	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(哺育1～21日)</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(哺育1～21日)</li> <li>・ 脾絶対及び比重量減少</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ TG 減少</li> <li>・ 肝、腎、脾及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Chol 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(哺育1～21日)</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(哺育1～21日)</li> <li>・ 脾絶対及び比重量減少</li> </ul>
3	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(妊娠0～7日)及び摂餌量減少(交配前～妊娠期間)</li> </ul>	/	
4	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし <sup>a</sup>	

/ : 該当なし

<sup>§</sup> : 統計検定は実施していないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup> : 死亡児数及び食殺動物数増加並びに哺育0～4日生存率減少が認められたが、対照群2の児動物においても統計学的有意差はないものの死亡児数及び食殺動物数増加が認められたことから、帝王切開に起因するものと考えられた。

<アフィドピロペン投与による雌生殖器及び繁殖能に対する影響並びに子宮腺癌の発生頻度増加に対する考察>

子宮腺癌の発生機序検討試験結果から、アフィドピロペンは高用量投与ではドーパミン D<sub>2</sub> 受容体アゴニストに類似した作用を有すると考えられた。視床下部に対する D<sub>2</sub> 受容体アゴニストに類似した作用により、プロラクチン分泌が投与初期から低下し、繁殖に影響（着床阻害、哺育不良に伴う産児死亡率の上昇及び産児体重増加抑制）することが考えられたほか、アフィドピロペンが視床下部・下垂体・性腺軸に影響することにより、性周期への影響、卵巣の萎縮、子宮腺癌の発生頻度増加等の毒性影響が引き起こされると考えられた。一方、卵巣重量や性周期に対する影響がブロモクリプチン投与時と異なることから、アフィドピロペン投与による作用は、ブロモクリプチンの D<sub>2</sub> 受容体刺激により生じる作用とは異なることが示唆された。

本剤のドーパミン D<sub>2</sub> 受容体アゴニストに類似した作用に関連して、2年間発がん性試験（ラット）①及び② [11. (4) 及び (5)] において、1,000 ppm 以上投与群の雄で加齢に伴う精細管萎縮並びに 3,000 ppm 投与群の雌で乳腺腺腫/線維腺腫及び乳腺導管拡張の発生頻度減少がそれぞれ認められた。

90日間亜急性毒性試験（ラット）②～④ [10. (2)～(4)] で認められた子宮萎縮の発生メカニズムについては、明らかにならなかった。

### (3) 28日間免疫毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 10 匹）を用いて、アフィドピロペンを混餌（原体：0、300、1,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 83 参照）投与し、投与 22 日にヒツジ赤血球を静脈内投与して、28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 83 28 日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	25 [21]	102 [69]	752 [278]

[ ]：1,000 ppm 以上投与群では顕著な餌こぼしが認められ、現実的な摂取量ではないと考えられたことから、2010～2013 年の間に試験施設で実施されたラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験での投与開始後 28 日間のデータから算出された 95%推定区間下限値を示す。

1,000 ppm 以上投与群で体重増加抑制傾向（1,000 ppm：投与 21～28 日、4,000 ppm：投与 0～7 日及び 0～28 日）が認められた。

本試験条件下において免疫毒性は認められなかった。（参照 2、89）

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「アフィドピロペン」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C 及び <sup>13</sup>C で標識したアフィドピロペンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後の吸収率は、少なくとも低用量投与群で 56.8%、高用量投与群で 57.2%と推定された。残留放射能濃度は、主に消化管、肝臓、腎臓、副腎及び甲状腺で高かった。投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄され、主要成分として尿中では代謝物 B、C、Q、S 等、糞では未変化のアフィドピロペン及び代謝物 B、C、D 等、胆汁中では代謝物 B、Q、S 及び AF が認められた。臓器及び組織中には未変化のアフィドピロペンのほか代謝物 B、B/AU、C、D/Y 及び Q が認められ、血漿中には代謝物 AZ も認められた。

<sup>14</sup>C 及び <sup>13</sup>C で標識したアフィドピロペンの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、可食部における主要成分として未変化のアフィドピロペンのほか、10%TRR を超える代謝物として、ヤギでは B、D、F、AZ 及び BA、ニワトリでは Q 及び AZ が認められた。

<sup>14</sup>C 及び <sup>13</sup>C で標識したアフィドピロペンの植物体内運命試験の結果、主要成分として未変化のアフィドピロペンのほか、10%TRR を超える代謝物として H 及び AB が認められた。

アフィドピロペン及び代謝物 H を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、最大残留値はからしな（葉）の 3.13 及び 1.70 mg/kg であった。

アフィドピロペン並びに代謝物 B、D、F 及び AZ を分析対象化合物とした泌乳牛を用いた畜産物残留試験の結果、アフィドピロペン並びに代謝物 B 及び AZ の最大残留値は 15.0 mg/kg 飼料投与群における 0.20 µg/g（肝臓）、0.025 µg/g（肝臓）及び 0.13 µg/g（筋肉）であった。代謝物 D 及び F はいずれの試料においても定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、アフィドピロペン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、心臓（心筋空胞化等）、肝臓（重量増加、脂肪変性等）、大脳（白質及び神経網空胞化：イヌ）及び子宮（内膜過形成等）に認められた。催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間発がん性試験において子宮腺癌の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の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 2 世代繁殖試験において、着床数及び産児数減少が認められた。

また、ラットの雌においてプロラクチン減少、卵巣重量減少、性周期及び繁殖能に対する影響が認められ、これらは本剤が視床下部等に影響した可能性を示唆するものと考えられた。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、植物で H 及び AB、畜産動物の可食部で B、D、F、Q、AZ 及び

BA が認められた。代謝物 B、D、Q 及び AZ はラットにおいて認められ、代謝物 BA はラットでは検出されなかったが、シクロプロパンカルボン酸エステル基の加水分解による代謝物 B、C 又は D の生成時に生成していると考えられた。代謝物 F、H 及び AB はラットにおいて認められなかった。代謝物 F は畜産物残留試験においていずれの試料においても定量限界未満であり、代謝物 H の急性毒性は弱く (LD<sub>50</sub>: 2,000 mg/kg 体重超)、90 日間亜急性毒性試験において毒性影響は認められず、遺伝毒性試験の結果は陰性であった。代謝物 AB は植物アルカロイドとして植物中に普遍的に認められる化合物である。以上のことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をアフィドピロペン (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 84 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 85 に示されている。

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、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 8 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 0.08 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ラットを用いた血中プロラクチン濃度測定試験において投与初期からプロラクチン減少が認められ、これは、アフィドピロペンの視床下部に対する直接影響並びに下垂体及び性腺軸への二次的な影響を示唆するものと考えられることから、プロラクチン減少はアフィドピロペン投与による急性影響を反映する指標であると考えられた。アフィドピロペンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた血中プロラクチン濃度測定試験の 18.2 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 0.18 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。また、雄生殖器にも検体投与の影響が認められ、アフィドピロペンの視床下部に対する直接影響並びに下垂体及び性腺軸への二次的な影響は雄にも起こりうると考えられたことから、一般の集団を対象とすることが妥当と判断した。

ADI	0.08 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)	8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.18 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	血中プロラクチン濃度測定試験
(動物種)	ラット

(期間)	28 日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	18.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<参考>

<EPA : 2018 年>

<b>cRfD</b>	0.08 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料①)	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

(cRfD 設定根拠資料②)	繁殖試験②
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	8 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

<b>aRfD</b>	0.16 mg/kg 体重
※13~49 歳の女性	
(aRfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6~27 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	16 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

<b>aRfD</b>	設定の必要なし
※一般の集団	

<APVMA : 2018 年>

<b>ADI</b>	0.07 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	7.3 mg/kg 体重/日



(安全係数) 100

ARfD 0.3 mg/kg 体重  
(ARfD 設定根拠資料) 発生毒性試験  
(動物種) ウサギ  
(期間) 妊娠 6~27 日  
(投与方法) 強制経口  
(無毒性量) 32 mg/kg 体重/日  
(安全係数) 100

(参照 90、91)

表 84 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 <sup>1)</sup>	
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、150、300、1,000、 3,000 ppm	雄：18.3 雌：20.4	雄：61.0 雌：68.2	雄：RBC、Hb 及び Ht 減少等 雌：小葉周辺性肝細胞 及び心筋細胞空 胞化等	
		雄：0、8.9、18.3、61.0、 182 雌：0、10.2、20.4、68.2、 197				
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、300、1,000、4,000 ppm	雄：73 雌：438	雄：396 雌：-	雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし  (亜急性神経毒性は 認められない)	
		雄：0、20、73、396 雌：0、24、92、438				
	1 年間 慢性毒性 試験①	0、75、150、300、1,000 ppm	雄：14.6 雌：17.7	雄：47.6 雌：56.1	雄：T.Chol 及び TG 減少等 雌：心筋細胞空胞化 等	
		雄：0、3.7、7.3、14.6、 47.6 雌：0、4.4、8.9、17.7、 56.1				
	1 年間 慢性毒性 試験②	0、1,000、3,000 ppm	雄：- 雌：-	雄：48.2 雌：57.1	雌雄：肝、脾、腎絶 対及び比重量増加 等	
		雄：0、48.2、143 雌：0、57.1、161				
	1 年間慢性毒性試験①及び②の 総合評価			雄：14.6 雌：17.7		
	2 年間 発がん性 試験①	0、100、300、1,000 ppm	雄：12.9 雌：15.5	雄：42.7 雌：50.8	雄：腎絶対及び比重量 増加 雌：体重増加抑制及 び摂餌量減少等  (雌で子宮腺癌の発 生頻度増加)	
雄：0、4.4、12.9、42.7 雌：0、5.3、15.5、50.8						
2 年間 発がん性 試験②	0、1,000、3,000 ppm	雄：- 雌：-	雄：41.6 雌：50.4	雄：精巣上体絶対及 び比重量増加 雌：胆管増生等  (雌で子宮腺癌の発 生頻度増加)		
	雄：0、41.6、128 雌：0、50.4、147					
2 年間発がん性試験①及び②の 総合評価			雄：12.9 雌：15.5			
2 世代 繁殖試験	0、100、300、1,000 ppm	親動物 P 雄：20.4	親動物 P 雄：69.1	親動物：		

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 <sup>1)</sup>
	①	P 雄 : 0、7.0、20.4、69.1 P 雌 : 0、9.1、26.8、86.3 F <sub>1</sub> 雄 : 0、7.7、22.1、73.2 F <sub>1</sub> 雌 : 0、9.3、26.9、87.4	P 雌 : 26.8 F <sub>1</sub> 雄 : 22.1 F <sub>1</sub> 雌 : 26.9  児動物 P 雄 : 20.4 P 雌 : 26.8 F <sub>1</sub> 雄 : 22.1 F <sub>1</sub> 雌 : 26.9	P 雌 : 86.3 F <sub>1</sub> 雄 : 73.2 F <sub>1</sub> 雌 : 87.4  児動物 P 雄 : 69.1 P 雌 : 86.3 F <sub>1</sub> 雄 : 73.2 F <sub>1</sub> 雌 : 87.4	雌雄:肝絶対及び比重量増加等  児動物: 雌雄:体重増加抑制等  (繁殖能に対する影響は認められない)
	2 世代繁殖試験 ②	0、100、500、2,000 ppm	親動物 P 雄 : 37.0 P 雌 : 8.4 F <sub>1</sub> 雄 : 40.3 F <sub>1</sub> 雌 : 8.9  児動物 P 雄 : 7.4 P 雌 : 8.4 F <sub>1</sub> 雄 : 8.1 F <sub>1</sub> 雌 : 8.9  繁殖能 P 雄 : 37.0 P 雌 : 41.3 F <sub>1</sub> 雄 : 40.3 F <sub>1</sub> 雌 : 44.0	親動物 P 雄 : 143 P 雌 : 41.3 F <sub>1</sub> 雄 : 168 F <sub>1</sub> 雌 : 44.0  児動物 P 雄 : 37.0 P 雌 : 41.3 F <sub>1</sub> 雄 : 40.3 F <sub>1</sub> 雌 : 44.0  繁殖能 P 雄 : 143 P 雌 : 155 F <sub>1</sub> 雄 : 168 F <sub>1</sub> 雌 : 178	親動物: 雄:体重増加抑制及び摂餌量減少等 雌:副腎絶対及び比重量増加  児動物: 雌雄:体重増加抑制等  繁殖能:着床数及び産児数減少
		2 世代繁殖試験①及び②の 総合評価	親動物 P 雄 : 37.0 P 雌 : 26.8 F <sub>1</sub> 雄 : 40.3 F <sub>1</sub> 雌 : 26.9  児動物 P 雄 : 20.4 P 雌 : 26.8 F <sub>1</sub> 雄 : 22.1 F <sub>1</sub> 雌 : 26.9  繁殖能 P 雄 : 69.1 P 雌 : 86.3 F <sub>1</sub> 雄 : 73.2 F <sub>1</sub> 雌 : 87.4		

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 <sup>1)</sup>
	発生毒性試験①	0、10、30、100	母動物：30 胎児：30	母動物：100 胎児：100	母動物：副腎絶対及び比重量増加  胎児：骨格変異(腰肋)  (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、50、100、200	母動物：100 胎児：100	母動物：200 胎児：200	母動物：体重増加抑制等  胎児：骨格変異(過剰肋骨及び上顎骨と頬骨の癒合)  (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験①及び②の総合評価		母動物：50 胎児：50		
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、150、500、2,000、 6,000 ppm ----- 雄：0、20.9、68.9、285、 819 雌：0、25.2、82.8、327、 919	雄：68.9 雌：82.8	雄：285 雌：327	雌雄：T.Bil 増加
	18か月間 発がん性 試験	0、120、700、 4,000/3,000/2,000(雌)、 4,000(雄) ppm ----- 雄：0、13.3、78.7、445 雌：0、12.9、75.8、333	雄：78.7 雌：75.8	雄：445 雌：333	雄：体重増加抑制及び摂餌量減少等 雌：心筋線維化等  (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、8、16、32	母動物：32 胎児：32	母動物：－ 胎児：－	母動物及び胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、15、30、90/60	雄：30 雌：15	雄：90/60 雌：30	雄：大脳神経網及び白質空胞化等 雌：肝細胞硝子滴沈着等
	1年間 慢性毒性 試験	0、8、20、50/40	雄：8 雌：8	雄：20 雌：20	雌雄：肝細胞硝子滴沈着等

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 <sup>1)</sup>
		ADI	NOAEL : 8 SF : 100 ADI : 0.08		
		ADI 設定根拠資料	イヌ 1 年間慢性毒性試験		

ADI : 一日摂取許容量、NOAEL : 無毒性量、SF : 安全係数

— : 最小毒性量又は無毒性量は設定できなかった。

／ : 該当なし

<sup>1)</sup> : 備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

表 85 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性神経毒性試験	0、200、700、2,000	雌雄：200  雄：不安定歩行等 雌：立毛
	発生毒性試験①	0、10、30、100	胎児：30  胎児：骨格変異(腰肋)
	発生毒性試験②	0、50、100、200	胎児：100  胎児：骨格変異(過剰肋骨、上顎骨及び頬骨の癒合)
	血中プロラクチン 濃度測定試験	18.2、80.8、368	雌：18.2  雌：血中プロラクチン減少
ARfD			NOAEL：18.2 SF：100 ARfD：0.18
ARfD 設定根拠資料			血中プロラクチン濃度測定試験

ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	M440I01	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6,12-trihydroxy-4-hydroxymethyl-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-9-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-11 <i>H</i> ,12 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]-chromen-11-one
C	M440I02	[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6,12-trihydroxy-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-11-oxo-9-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-11 <i>H</i> ,12 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]-chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate
D	M440I03	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-6,12-dihydroxy-4-hydroxymethyl-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-11-oxo-9-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-11 <i>H</i> ,12 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]-chromen-3-yl-cyclopropanecarboxylate
E	M440I04	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,12-dihydroxy-4-hydroxymethyl-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-9-(pyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -octahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]-chromen-6,11(6 <i>aH</i> )-dione
F	M440I05	[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,12-dihydroxy-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-6,11-dioxo-9-(pyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]-chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate
G	M440I06	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-12-hydroxy-4-hydroxymethyl-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-6,11-dioxo-9-(pyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-3-yl-cyclopropanecarboxylate
H	M440I07	(3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,10 <i>R</i> ,10 <i>bS</i> ,13 <i>S</i> ,16 <i>S</i> ,16 <i>aS</i> ,20 <i>R</i> ,20 <i>bS</i> )-3,13-bis[(cyclopropylcarbonyl)oxy]-6,10,16,20-tetrahydroxy-4,6 <i>a</i> ,10 <i>b</i> ,14,16 <i>a</i> ,20 <i>b</i> -hexamethyl-9,19-dioxo-7 <i>c</i> ,17 <i>c</i> -di(pyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,7 <i>b</i> ,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> ,11,12,13,14,14 <i>a</i> ,15,16,16 <i>a</i> ,17 <i>b</i> ,17 <i>c</i> ,19,20,20 <i>a</i> ,20 <i>b</i> -tetracosahydro-2 <i>H</i> ,7 <i>cH</i> ,9 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -naphtho[2,1- <i>b</i> ]-naphtha[1''',2''':5''',6''']pyrano[2''',3''':4''',5'']pyrano[3'',2'':3',4']-cyclobuta[1',2':5,6]pyrano[3,4- <i>e</i> ]pyran-4,14-diyl]bis-(methylene)dicyclopanecarboxylate
I	M440I08	[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6,12-trihydroxy-4-hydroxymethyl-6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -dimethyl-11-oxo-9-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-11 <i>H</i> ,12 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]-chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate
J	M440I09	(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6,12-trihydroxy-4,4-bis(hydroxymethyl)-6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -dimethyl-9-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-11 <i>H</i> ,12 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]-chromen-11-one
K	M440I10	[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6,12-trihydroxy-4-hydroxymethyl-6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -dimethyl-11-oxo-9-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-11 <i>H</i> ,12 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]-chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate
L	M440I11	(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-6,12-dihydroxy-4,4-bis(hydroxymethyl)-6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -dimethyl-11-oxo-9-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-11 <i>H</i> ,12 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]-chromen-3-yl-cyclopropanecarboxylate

記号	略称	化学名
M	M440I12	(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-4-(cyclopropanecarbonyloxymethyl)-3,6,12-trihydroxy-6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -dimethyl-11-oxo-9-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-11 <i>H</i> ,12 <i>H</i> -benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-4-carboxylic acid
N	M440I14	[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3-[(cyclopropylcarbonyl)oxy]-6-hydroxy-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-11-oxo-9-(pyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -octahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate
O	M440I15	[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3-[(cyclopropylcarbonyl)oxy]-6-hydroxy-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-11-oxo-9-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -octahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate
P	M440I16	[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-6,12-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-11-oxo-9-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-3-yl]cyclopropanecarboxylate
Q	M440I17	[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3-(cyclopropanecarbonyloxy)-6,12-dihydroxy-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-11-oxo-9-(1-oxidopyridin-3-yl)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-11 <i>H</i> ,12 <i>H</i> -benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate
R	M440I18	[(3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6,12-trihydroxy-4-(hydroxymethyl)-6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -dimethyl-9-(1-oxidopyridin-3-yl)-11-oxo-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate
S	M440I19	[(3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6,12-trihydroxy-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-9-(1-oxidopyridin-3-yl)-11-oxo-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate
T	M440I20	[(3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i> )-3-[(cyclopropylcarbonyl)oxy]-6-hydroxy-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-11,12-dioxo-9-(pyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate
U	M440I21	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6,12-trihydroxy-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-11-oxo-9-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate
V	M440I22	(4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,10 <i>aS</i> ,10 <i>bR</i> )-8-[(cyclopropylcarbonyl)oxy]-7-[(cyclopropylcarbonyl)oxy]methyl}-3,5-dihydroxy-4 <i>a</i> ,10 <i>a</i> -dimethyl-1-oxododecahydro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-7-carboxylic acid
W	M440I24	[(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3-[(cyclopropylcarbonyl)oxy]-6,12-dihydroxy-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-11-oxo-9-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate



記号	略称	化学名
X	M440I25	[(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3-[(cyclopropylcarbonyl)oxy]-12-hydroxy-6-methoxy-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-11-oxo-9-(pyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate
Y	M440I26	[(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3-[(cyclopropylcarbonyl)oxy]-6,12-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -dimethyl-11-oxo-9-(pyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate
Z	M440I27	(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6,12-trihydroxy-4,(4 or 6 <i>a</i> or 12 <i>b</i> )-bis(hydroxymethyl)-6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -dimethyl-9-(1-oxidopyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-11-one
AA	M440I28	(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6,12-trihydroxy-4-(hydroxymethyl)-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-9-(1-oxidopyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-11-one
AB	M440I31	1-methylpyridine-1-ium-3-carboxylate
AC	M440I32	[(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3-[(cyclopropylcarbonyl)oxy]-6,12-dihydroxy-(4 or 6 <i>a</i> or 12 <i>b</i> )-(hydroxymethyl)-9-[(2 or 4 or 5 or 6)-hydropyridin-3-yl]-4,6 <i>a</i> -dimethyl-11-oxo-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate
AD	M440I33	glycosylated[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3-(cyclopropylcarbonyloxy)-6,12-dihydroxy-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-11-oxo-9-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-11 <i>H</i> ,12 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-4-yl]Methyl cyclopropanecarboxylate
AE	M440I34	[(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bR</i> )-3-[(cyclopropylcarbonyl)oxy]-6,12-dihydroxy-12 <i>b</i> -(hydroxymethyl)-4,6 <i>a</i> -dimethyl-11-oxo-9-(pyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate
AF	M440I35	(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-6,12-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-9-(1-oxidopyridin-3-yl)-11-oxo-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-3-yl-cyclopropanecarboxylate
AG	M440I36	[(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6-dihydroxy-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-9-(1-oxidopyridin-3-yl)-11-oxo-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -octahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate
AH	M440I37	(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6,12-trihydroxy-4-(hydroxymethyl)-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-9-(1-oxidopyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-11-one
AI	M440I38	(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6,12-trihydroxy-4-(hydroxymethyl)-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-9-(pyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> benzo[ <i>A</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-11-one

記号	略称	化学名
AJ	M440I39	(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6,12-trihydroxy-4,4-bis(hydroxymethyl)-6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -dimethyl-9-(pyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> benzo[ <i>f</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]-chromen-11-one
AK	M440I40	(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,12-dihydroxy-4,4-bis(hydroxymethyl)-6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -dimethyl-9-(pyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -octahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> benzo[ <i>f</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]-chromen-6,11(6 <i>aH</i> )-dione
AL	M440I43	glucuronidated[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6,12-trihydroxy-4-hydroxymethyl-6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -dimethyl-11-oxo-9-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-11 <i>H</i> ,12 <i>H</i> benzo[ <i>f</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate
AM	M440I44	pyridine-3-carboxamide
AN	M440I45	pyridine-3-carboxylic acid
AO	M440I48	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,12-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-9-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,12,12 <i>a</i> -octahydrobenzo[ <i>f</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-6,11-(6 <i>aH</i> ,12 <i>bH</i> )-dione
AP	M440I49	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -dimethyl-9-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> -octahydrobenzo[ <i>f</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]-chromen-11(12 <i>bH</i> )-one
AQ	M440I50	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -dimethyl-9-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> -octahydrobenzo[ <i>f</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]-chromen-11,12(12 <i>aH</i> ,12 <i>bH</i> )-dione
AS	M440I52	(5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,9 <i>aR</i> )-6,8-dihydroxy-5 <i>a</i> ,9-dimethyl-3-(pyridin-3-yl)-5 <i>a</i> ,6,7,8,9,9 <i>a</i> -hexahydrobenzo[ <i>f</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]-chromen-1,10-dione
AT	M440I53	(4 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-6-hydroxy-6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -dimethyl-11-oxo-9-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,11,12 <i>b</i> -decahydrobenzo[ <i>f</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]-chromen-4-carboxylic acid
AU	M440I54	glucuronidated(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6,12-trihydroxy-4-hydroxymethyl-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-9-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> decahydro-11 <i>H</i> ,12 <i>H</i> benzo[ <i>f</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-11-one
AV	M440I56	(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-6,12-dihydroxy-4,4-bis(hydroxymethyl)-6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -dimethyl-9-(pyridin-3-yl)-1,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -octahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> benzo[ <i>f</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]-chromen-3,11-(4 <i>H</i> )-dione
AW	M440I57	[(4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-6,12-dihydroxy-4,6 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -trimethyl-3,11-dioxo-9-(pyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> benzo[ <i>f</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]-chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate
AX	M440I58	[(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6,12-trihydroxy-12 <i>b</i> -(hydroxymethyl)-4,6 <i>a</i> -dimethyl-11-oxo-9-(pyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> benzo[ <i>f</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate

記号	略称	化学名
AY	M440I59	glucuronidated [(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aS</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aS</i> ,12 <i>bS</i> )-3,6,12-trihydroxy-12 <i>b</i> -(hydroxymethyl)-4,6 <i>a</i> -dimethyl-11-oxo-9-(pyridin-3-yl)-1,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> -decahydro-2 <i>H</i> ,11 <i>H</i> benzo[ <i>f</i> ]pyrano[4,3- <i>b</i> ]chromen-4-yl]methyl cyclopropanecarboxylate
AZ	M440I60	(2 <i>R</i> )-3-carboxy-2-[(cyclopropylcarbonyl)oxy]- <i>N,N,N</i> -trimethylpropan-1-aminium
BA	M440I61	cyclopropanecarboxylic acid

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
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) ]
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
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
BBCH	<b>Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and C</b> hemical industry : 植物成長の段階を表す
BUN	血液尿素窒素
cAMP	環状アデノシンーリン酸
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CMC-Na	カルボキシメチルセルロースナトリウム
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
EPA	米国環境保護庁
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
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)
HDW	ヘモグロビン濃度分布幅
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LUC	大型非染色球数
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

略称	名称
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
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 <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフ
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
Ure	尿素
USDA	米国農務省
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績 (海外) >

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
ばれいしょ (塊茎) 2014年 米国	16	119~133 <sup>DC</sup> (散布)	4	7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				0	<0.002	<0.002
				5	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				10	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				ばれいしょ (塊茎) 2014年 カナダ	4	119~122 <sup>DC</sup> (散布)
14	<0.002	<0.002				
7	<0.002	<0.002				
14	<0.002	<0.002				
0	<0.002	<0.002				
5	<0.002	<0.002				
7	<0.002	<0.002				
10	<0.002	<0.002				
14	<0.002	<0.002				
7	<0.002	<0.002				
14	<0.002	<0.002				

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
セルリー (茎葉) 2014～2015年 米国	9	117～123 <sup>DC</sup> (散布)	4	7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				0	0.131	0.124
				3	0.057	0.034
				5	0.040	0.015
				7	0.025	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				0	0.531	0.056
				3	0.137	0.052
				7	0.040	0.022
				14	0.022	<0.01
				0	1.05	0.061
				3	0.233	0.143
				7	0.080	0.044
				14	0.058	0.027
				0	1.12	0.059
				3	0.233	0.060
				7	0.067	0.013
14	0.022	<0.01				
0	1.89	0.263				
3	0.127	0.044				
7	0.032	0.012				
14	<0.01	<0.01				
0	0.447	0.139				
3	0.040	0.020				
7	0.028	0.018				
15	<0.002	<0.01				
0	0.030	0.038				
3	0.015	0.021				
7	0.014	0.017				
14	<0.01	0.010				
0	0.291	0.038				
3	0.061	0.047				
7	0.027	0.018				
14	<0.01	<0.01				
0	0.133	0.097				
3	0.062	0.043				
7	0.030	0.028				
14	0.037	0.039				
レタス (結球、外葉付き) 2014～2015年 米国	8	119～125 <sup>DC</sup> (散布)	4	0	0.170	0.182
				3	0.040	0.083
				7	0.014	0.016
				14	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					アフィド ピロペン	代謝物 H				
				0	0.236	0.377				
				3	0.151	0.222				
				7	0.039	0.063				
				14	0.035	0.055				
				0	0.152	0.168				
				3	0.010	0.012				
				7	0.021	0.023				
				14	<0.01	<0.01				
				0	0.287	0.509				
				3	0.084	0.120				
				7	0.029	0.037				
				14	0.024	0.028				
				0	0.202	0.489				
				3	0.034	0.075				
				5	0.027	0.076				
				7	0.011	0.028				
				14	<0.01	0.012				
				0	0.104	0.076				
				3	0.055	0.055				
				7	<0.01	0.010				
				14	<0.01	<0.01				
				0	0.191	0.228				
				3	0.031	0.066				
				7	0.029	0.080				
14	0.014	0.040								
				0	0.016	0.027				
				3	0.016	0.026				
				7	0.018	0.027				
				14	0.024	0.036				
				レタス (結球、外葉なし) 2014～2015年 米国	8	119～125 <sup>DC</sup> (散布)	4	0	0.021	0.018
								3	<0.01	<0.01
								7	<0.01	<0.01
								14	<0.01	<0.01
								0	0.025	0.047
								3	0.024	0.050
								7	<0.01	0.014
								14	<0.002	<0.002
0	<0.01	<0.01								
3	<0.002	<0.01								
7	<0.002	<0.002								
14	<0.002	<0.002								
0	0.275	0.432								
3	0.058	0.097								
7	0.017	0.026								
14	<0.01	<0.01								



作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					アフィド ピロペン	代謝物 H				
				0	0.060	0.144				
				3	<0.01	<0.01				
				5	<0.01	<0.01				
				7	<0.002	<0.002				
				14	<0.002	<0.002				
				0	<0.01	<0.01				
				3	<0.002	<0.002				
				7	<0.002	<0.002				
				14	<0.002	<0.002				
				0	0.025	0.031				
				3	<0.002	<0.01				
				7	0.002	<0.01				
				14	0.01	0.011				
				0	<0.002	<0.01				
				3	<0.002	<0.01				
				7	<0.01	<0.01				
				14	0.011	<0.01				
				リーフレタス (葉) 2014~2015年 米国	8	119~124 <sup>DC</sup> (散布)	4	0	0.720	1.09
								3	0.113	0.212
								7	0.056	0.099
14	0.038	0.074								
0	0.489	1.31								
3	0.284	0.788								
7	0.096	0.162								
14	0.031	0.058								
0	0.641	0.742								
3	0.039	0.020								
7	<0.01	<0.01								
14	<0.01	<0.002								
0	0.286	0.455								
3	0.105	0.197								
7	0.026	0.040								
14	0.012	0.018								
0	0.184	0.438								
3	0.042	0.099								
5	0.039	0.095								
7	0.021	0.061								
14	0.011	0.030								
0	0.969	0.408								
3	0.132	0.196								
7	0.069	0.121								
14	0.018	0.034								

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
ほうれんそう (葉) 2014~2015年 米国	8	119~124 <sup>DC</sup> (散布)	4	0	0.816	0.384
				3	0.017	0.011
				7	<0.01	<0.02
				14	<0.002	<0.02
				0	0.054	0.088
				3	<0.01	0.022
				7	0.013	0.037
				0	0.631	0.675
				3	0.237	0.220
				7	0.271	0.237
				14	0.177	0.189
				0	0.043	0.013
				3	0.069	0.022
				7	0.098	0.034
				14	0.020	<0.01
				0	1.17	1.11
3	0.184	0.126				
7	0.073	0.039				
14	0.032	0.017				
0	1.06	1.57				
3	0.376	0.479				
7	0.161	0.220				
14	0.035	0.077				
0	0.847	0.839				
3	0.346	0.966				
7	0.181	0.373				
14	0.050	0.077				
0	0.564	0.860				
3	0.239	0.447				
7	0.100	0.217				
14	0.035	0.073				
0	0.628	0.428				
3	0.073	0.060				
7	0.028	0.037				
14	0.012	0.026				
0	0.716	1.55				
3	0.188	0.367				
5	0.155	0.341				
7	0.160	0.341				
14	0.032	0.092				
ブロッコリー (花蕾及び花茎) 2014~2015年 米国	10	119~121 <sup>DC</sup> (散布)	4	0	0.051	0.026
				3	0.021	0.021
				7	0.012	0.012
				14	<0.002	<0.002

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					アフィド ピロペン	代謝物 H				
				0	0.235	0.060				
				3	0.051	0.034				
				5	0.011	<0.01				
				7	<0.01	<0.002				
				14	<0.002	<0.022				
				0	0.128	<0.002				
				3	0.033	<0.002				
				7	<0.002	<0.002				
				14	<0.002	<0.002				
				0	0.202	0.141				
				3	0.015	<0.01				
				7	<0.01	<0.002				
				14	<0.002	<0.002				
				0	0.197	0.105				
				3	0.042	0.039				
				7	0.018	0.018				
				14	0.012	0.011				
				0	0.130	0.029				
				3	0.034	0.031				
				7	0.019	0.014				
				14	<0.01	<0.002				
				0	0.050	<0.01				
				3	0.026	<0.01				
				7	0.025	<0.01				
				14	0.013	<0.01				
				0	0.089	0.040				
				3	0.123	0.055				
				7	0.040	0.026				
				14	0.059	0.028				
				0	0.102	0.033				
				3	0.017	<0.01				
				7	<0.01	<0.01				
				14	<0.01	<0.01				
				0	0.110	0.046				
				3	0.038	0.020				
				7	0.010	<0.01				
				14	<0.01	<0.01				
				キャベツ (結球、外葉付き) 2014年 米国	10	117~125 <sup>DC</sup> (散布)	4	0	0.067	0.065
								3	0.015	0.026
								7	<0.01	0.010
14	<0.01	<0.01								
0	0.038	0.036								
3	0.032	0.016								
7	<0.01	<0.002								
14	<0.01	<0.002								

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					アフィド ピロペン	代謝物 H				
				0	0.290	0.028				
				3	0.047	0.070				
				7	0.027	0.013				
				14	<0.01	<0.01				
				0	0.050	0.064				
				3	<0.01	<0.01				
				7	<0.002	<0.002				
				14	<0.002	<0.002				
				0	0.188	0.028				
				3	0.020	0.020				
				5	<0.01	<0.01				
				7	<0.01	<0.01				
14	<0.01	<0.01								
				0	0.010	<0.002				
				3	<0.002	<0.002				
				7	<0.002	<0.002				
				14	<0.002	<0.002				
				0	0.047	0.055				
				3	0.017	0.015				
				7	<0.01	<0.01				
				14	<0.01	<0.002				
				0	0.012	0.015				
				3	0.021	0.011				
				7	0.010	<0.01				
				14	<0.01	<0.002				
				0	0.063	0.011				
				3	0.021	0.015				
				7	0.012	<0.01				
				14	<0.01	<0.01				
				0	0.294	0.133				
				3	0.056	0.035				
				7	0.034	0.016				
				14	0.015	<0.01				
				キャベツ (結球、外葉なし) 2014年 米国	10	117~125 <sup>DC</sup> (散布)	4	0	<0.01	<0.01
								3	<0.01	<0.01
								7	<0.01	<0.002
								14	<0.002	<0.002
0	<0.002	<0.002								
3	<0.002	<0.002								
7	<0.002	<0.002								
14	<0.002	<0.002								
0	0.028	<0.01								
3	<0.01	<0.01								
7	<0.01	<0.002								
14	<0.002	<0.002								

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					アフィド ピロペン	代謝物 H				
				0	<0.01	<0.01				
				3	<0.002	<0.002				
				7	<0.002	<0.002				
				14	<0.002	<0.002				
				0	<0.01	<0.01				
				3	<0.01	<0.01				
				5	<0.002	<0.01				
				7	<0.002	<0.01				
				14	<0.002	<0.002				
				0	<0.002	<0.002				
				3	<0.002	<0.002				
				7	<0.002	<0.002				
				14	<0.002	<0.002				
				0	<0.01	<0.01				
				3	<0.002	<0.002				
				7	<0.002	<0.002				
				14	<0.002	<0.002				
				0	<0.01	<0.01				
				3	<0.002	<0.002				
				7	<0.002	<0.002				
				14	<0.002	<0.002				
				0	<0.01	<0.01				
				3	<0.002	<0.002				
				7	<0.002	<0.002				
				14	<0.002	<0.002				
				0	0.022	0.016				
				3	<0.01	<0.01				
				7	<0.01	<0.002				
				14	<0.01	<0.002				
				からしな (葉) 2014~2015年 米国	8	118~122 <sup>DC</sup> (散布)	4	0	1.36	1.66
								3	0.717	0.592
								5	0.305	0.340
								7	0.226	0.184
								14	0.076	0.070
								0	3.13	1.70
								3	0.379	0.181
								7	0.230	0.120
								14	0.039	0.014
								0	1.85	1.57
								3	0.829	0.746
7	0.207	0.162								
14	0.098	0.088								

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
				0	2.12	0.770
				3	0.202	0.075
				7	0.119	0.039
				14	0.040	0.020
				0	0.729	1.36
				3	0.359	0.251
				7	0.151	0.117
				14	0.071	0.064
				0	1.13	1.50
				3	0.539	0.601
				7	0.200	0.178
				14	0.080	0.067
				0	1.11	0.196
				3	0.176	0.128
				7	0.077	0.044
				14	0.019	<0.01
				0	<0.01	<0.01
				3	0.085	0.059
				7	<0.01	<0.01
				14	0.140	0.037
				6	0.075	<0.01
				14	0.031	<0.01
				20	0.029	<0.002
				7	0.021	<0.01
				14	0.012	<0.01
				21	<0.01	<0.002
				7	0.022	<0.002
				14	0.0101	<0.002
				22	<0.01	<0.002
				7	0.037	<0.01
				14	0.019	<0.002
				21	0.015	<0.002
				7	0.048	<0.01
				14	0.014	<0.002
				21	0.015	<0.002
				7	0.055	0.011
14	0.012	<0.002				
21	<0.01	<0.002				
7	0.062	0.014				
15	0.030	<0.01				
21	0.020	<0.002				
7	0.036	<0.01				
14	0.015	<0.002				
21	<0.01	<0.002				

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					アフィド ピロペン	代謝物 H				
				8	0.031	0.0105				
				17	0.014	<0.01				
				22	0.013	<0.01				
				7	0.029	<0.002				
				15	0.013	<0.002				
				21	<0.01	<0.002				
				8	0.019	<0.01				
				14	0.0108	<0.002				
				21	<0.01	<0.002				
				0	0.200	0.093				
				2	0.060	<0.01				
				8	0.023	<0.002				
				14	0.0109	<0.002				
				21	<0.01	<0.002				
				6	0.026	<0.01				
				13	0.014	<0.002				
				21	<0.01	<0.002				
				7	0.040	<0.01				
				14	0.023	<0.002				
				21	0.0101	<0.002				
				7	0.040	<0.01				
				14	0.018	<0.01				
				21	<0.01	<0.002				
				7	0.041	0.030				
				14	0.0104	<0.01				
				21	<0.01	<0.002				
				0	0.270	0.066				
				3	0.040	<0.002				
				7	0.023	<0.002				
				14	<0.002	<0.002				
				21	<0.002	<0.002				
				6	0.065	<0.01				
				14	0.034	<0.01				
				21	0.011	<0.002				
				だいず (青刈) 2014年 カナダ	2	19.7~20.0 <sup>DC</sup> (散布)	2	7	0.074	0.0106
								14	0.045	<0.01
21	0.021	<0.01								
7	0.070	<0.01								
14	0.040	<0.01								
21	0.023	<0.002								
だいず (干草) 2014~2015年	18	19.2~20.9 <sup>DC</sup> (散布)	2	6	0.197	0.033				
				14	0.106	0.0101				
				20	0.067	<0.01				

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名 米国	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
				7	0.068	0.018
				14	0.053	<0.01
				21	0.033	<0.01
				7	0.061	<0.01
				14	0.035	<0.01
				22	0.016	<0.002
				7	0.058	<0.01
				14	0.038	<0.01
				21	0.023	<0.01
				7	0.144	0.0101
				14	0.061	<0.01
				21	0.043	<0.002
				7	0.055	0.021
				14	0.048	<0.01
				21	0.020	<0.01
				7	0.174	0.036
				14	0.101	<0.01
				21	0.070	<0.01
				7	0.229	0.045
				14	0.115	0.013
				21	0.055	<0.01
				8	0.096	0.032
				17	0.045	<0.01
				22	0.037	<0.01
				7	0.111	<0.01
				15	0.044	<0.002
				21	0.045	<0.002
				8	0.122	0.013
				14	0.041	<0.01
				21	0.014	<0.002
				0	1.27	0.588
				2	0.300	0.019
				8	0.122	<0.01
				14	0.051	<0.002
				21	0.017	<0.002
				6	0.109	<0.01
				13	0.058	<0.01
				21	0.039	<0.01
				7	0.217	0.027
				14	0.099	<0.01
				21	0.064	<0.002
				7	0.113	0.032
				14	0.055	<0.01
				21	0.037	<0.01



作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					アフィド ピロペン	代謝物 H				
				7	0.145	0.105				
				14	0.044	0.012				
				21	0.022	<0.01				
				0	0.341	0.087				
				3	0.070	<0.01				
				7	0.046	<0.002				
				14	<0.002	<0.002				
				21	<0.002	<0.002				
				6	0.204	0.032				
				14	0.108	0.012				
				21	0.058	<0.01				
				だいず (干草) 2014年 カナダ	2	19.7~20.0 <sup>DC</sup> (散布)	2	7	0.166	0.025
								14	0.084	0.012
								21	0.042	<0.01
								7	0.152	0.019
								14	0.088	<0.01
								21	0.040	<0.01
				だいず (種実) 2014~2015年 米国	18	17.7~20.6 <sup>DC</sup> (散布)	2	7	<0.002	<0.002
								13	<0.002	<0.002
								21	<0.002	<0.002
								6	<0.002	<0.002
14	<0.01	<0.002								
21	<0.01	<0.002								
7	<0.002	<0.002								
14	<0.002	<0.002								
21	<0.002	<0.002								
8	<0.01	<0.002								
14	<0.01	<0.002								
20	<0.002	<0.002								
8	<0.002	<0.002								
15	<0.002	<0.002								
21	<0.002	<0.002								
7	<0.002	<0.002								
16	<0.002	<0.002								
22	<0.002	<0.002								
6	<0.002	<0.002								
14	<0.002	<0.002								
21	<0.002	<0.002								
7	<0.002	<0.002								
14	<0.002	<0.002								
21	<0.002	<0.002								

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
				0	0.030	<0.002
				3	0.013	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				21	<0.002	<0.002
				6	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				21	<0.002	<0.002
				6	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				21	<0.002	<0.002
				6	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				22	<0.002	<0.002
				0	<0.002	<0.002
				3	<0.002	<0.002
				6	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				22	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
14	<0.002	<0.002				
21	<0.002	<0.002				
7	<0.002	<0.002				
15	<0.002	<0.002				
21	<0.002	<0.002				
7	<0.002	<0.002				
14	<0.002	<0.002				
21	<0.002	<0.002				
7	<0.002	<0.002				
14	<0.002	<0.002				
20	<0.002	<0.002				
7	<0.002	<0.002				
14	<0.002	<0.002				
21	<0.002	<0.002				
だいず (種実) 2014年 カナダ	2	18.9~19.4 <sup>DC</sup> (散布)	2	7	<0.002	<0.002
				13	<0.002	<0.002
				22	<0.002	<0.002
				8	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				22	<0.002	<0.002
チェリートマト (果実) 2014年 米国	3	121~125 <sup>DC</sup> (散布)	4	0	0.045	0.010
				3	0.021	0.012
				5	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
				10	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
トマト (果実) 2014~2015年 米国	17	116~133 <sup>DC</sup> (散布)	4	0	0.074	0.022
				3	0.035	0.017
				7	0.013	<0.01
				0	0.020	<0.01
				3	0.016	<0.01
				7	0.012	<0.002
				0	0.027	<0.01
				3	<0.01	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				0	0.013	<0.002
				3	<0.01	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				0	<0.01	<0.002
				3	<0.01	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				0	0.012	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.002
				0	0.040	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
				0	0.103	0.012
				3	0.025	<0.01
				7	0.013	<0.01
0	0.058	<0.01				
3	0.011	<0.01				
7	0.014	<0.01				
0	0.017	<0.002				
3	<0.01	<0.01				
7	<0.01	<0.002				
0	0.016	0.017				
3	<0.01	<0.002				
7	<0.002	<0.002				
0	0.024	<0.01				
3	<0.01	<0.002				
7	<0.01	<0.002				
0	0.014	<0.01				
3	<0.01	<0.01				
7	<0.01	<0.002				
0	0.017	<0.01				
3	<0.01	<0.002				
7	<0.002	<0.002				
0	0.072	<0.01				
3	<0.01	<0.01				
7	<0.002	<0.01				

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
				0	0.044	<0.01
				3	0.014	<0.01
				7	<0.01	<0.01
				0	0.030	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				6	<0.01	<0.002
				0	0.021	<0.01
				3	<0.01	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				0	<0.01	<0.002
				3	<0.01	<0.002
				5	<0.01	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				10	<0.01	<0.002
				0	0.057	0.016
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.002
				0	0.028	<0.002
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.002
				0	0.025	<0.01
3	<0.01	<0.002				
7	<0.01	<0.002				
0	0.016	<0.01				
3	<0.01	<0.002				
7	<0.01	<0.01				
0	0.012	<0.01				
3	<0.01	<0.002				
7	<0.01	<0.002				
0	0.030	<0.01				
3	0.029	0.010				
7	0.017	<0.01				
0	<0.01	<0.002				
3	<0.002	<0.002				
5	<0.002	<0.002				
7	<0.002	<0.002				
10	<0.002	<0.002				
とうがらし (果実) 2014年 米国	3	120~122 <sup>DC</sup> (散布)	4	0	0.060	0.015
				3	0.037	0.013
				7	0.028	0.011
				0	0.052	<0.01
				3	0.018	0.014
				7	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
きゅうり (果実) 2014年 米国	9	118~122 <sup>DC</sup> (散布)	4	0	0.061	0.051
				3	<0.01	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				0	0.117	0.0663
				3	0.0250	0.0111
				7	<0.01	<0.01
				0	0.177	0.0385
				3	0.0333	<0.01
				7	0.0140	<0.01
				0	0.443	0.175
				3	0.0748	0.0685
				7	0.0298	0.0193
				0	0.0900	0.0318
				3	0.0166	0.0120
				7	<0.01	<0.01
				0	0.126	0.0325
				3	0.0202	0.0161
				7	<0.01	<0.01
				0	0.187	0.0305
				3	0.0400	0.0189
				7	<0.01	<0.01
				0	0.393	0.123
				3	0.0903	0.0423
				7	0.0255	<0.01
				0	0.0605	<0.01
				3	0.0273	0.0114
				7	<0.01	<0.01
0	0.0988	0.0132				
1	0.0643	0.0108				
3	0.0328	<0.01				
5	0.0179	<0.01				
7	0.0163	<0.01				
メロン (果実) 2014年 米国	8	117~123 <sup>DC</sup> (散布)	4	0	0.0238	<0.01
				3	<0.01	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				0	0.0208	<0.01
				3	<0.01	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				0	0.0204	<0.01
				3	0.0108	<0.01
				7	<0.01	<0.002
				0	0.0189	<0.002
				3	<0.01	<0.002
				7	<0.002	<0.002

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
				0	0.0255	<0.002
				3	<0.01	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				0	<0.002	<0.002
				3	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				0	0.0199	<0.01
				3	<0.01	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				0	0.0127	<0.01
				1	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				5	<0.01	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				0	0.0383	0.0116
				3	<0.01	0.0117
				7	<0.01	<0.002
				0	0.0192	<0.01
				3	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				0	0.0318	<0.01
				3	<0.002	<0.01
				7	<0.002	<0.002
				0	<0.01	<0.002
3	<0.002	<0.002				
7	<0.002	<0.002				
0	<0.01	<0.01				
3	<0.002	<0.002				
7	<0.002	<0.002				
0	0.0236	<0.01				
3	<0.01	<0.01				
7	<0.01	<0.002				
0	0.0375	<0.01				
3	<0.01	<0.01				
7	<0.01	<0.002				
0	<0.01	0.0105				
3	<0.002	<0.002				
7	<0.002	<0.002				
0	0.0125	0.0113				
3	<0.01	<0.01				
7	<0.002	<0.01				

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
オレンジ (果実) 2013~2014年 米国	12	122~128 <sup>DC</sup> (散布)	3	0	0.0119	0.0102
				1	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				5	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				0	0.027	<0.01
				7	0.023	<0.002
				14	0.017	<0.002
				0	0.036	<0.01
				7	0.032	<0.01
				14	0.025	<0.002
				0	0.047	<0.01
				7	0.033	<0.01
				14	0.026	<0.01
				0	0.070	<0.01
				7	0.037	<0.01
				14	0.028	<0.002
				0	0.064	<0.01
				7	0.028	<0.01
				14	0.017	<0.01
				0	0.072	<0.01
				7	0.024	<0.01
				14	0.020	<0.002
				0	0.051	<0.002
				7	0.032	<0.002
				14	0.027	<0.002
				0	0.023	<0.002
				7	0.022	<0.002
				14	0.015	<0.002
				0	0.019	<0.01
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				0	0.025	<0.002
				7	0.015	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				0	0.064	<0.002
				7	0.037	<0.002
				14	0.041	<0.002
				0	0.052	<0.002
				7	0.044	<0.002
				14	0.030	<0.002

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
				0	0.063	<0.002
				7	0.029	<0.002
				14	0.014	<0.002
				0	0.034	<0.002
				7	0.013	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				0	0.069	<0.002
				7	0.043	<0.002
				14	0.034	<0.002
				0	0.048	<0.002
				7	0.035	<0.002
				14	0.024	<0.002
				0	0.069	0.012
				7	0.013	<0.01
				14	0.033	0.017
				0	0.072	0.014
				7	0.018	<0.01
				14	0.018	<0.01
				0	0.032	<0.002
				7	0.011	<0.002
				10	<0.01	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				21	<0.01	<0.002
				0	0.046	<0.002
				7	0.016	<0.002
				10	0.014	<0.002
				14	0.014	<0.002
				21	<0.01	<0.002
				0	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				0	<0.002	<0.002
				7	<0.01	<0.01
				14	<0.002	<0.002
				0	0.028	<0.002
				7	0.025	<0.01
				14	0.020	<0.01
				0	0.040	<0.002
				7	0.023	<0.01
				14	0.012	<0.002



作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
オレンジ (果皮) 2014年 米国	1	123,124 <sup>DC</sup> (散布)	3	0	<0.002	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				0	<0.002	<0.01
				7	0.011	<0.002
				14	<0.002	<0.002
オレンジ (果肉) 2014年 米国	1	123,124 <sup>DC</sup> (散布)	3	0	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				0	<0.002	<0.01
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
レモン (果実) 2013~2015年 米国	8	123~128 <sup>DC</sup> (散布)	3	0	0.012	<0.002
				7	0.011	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				0	0.023	<0.002
				7	0.019	<0.002
				14	0.011	<0.002
				0	0.041	<0.002
				7	0.039	<0.01
				14	<0.01	<0.002
				0	0.055	<0.01
				7	0.051	<0.01
				14	0.019	<0.002
				0	<0.01	<0.002
				7	0.031	0.011
				14	0.020	<0.01
				0	<0.01	<0.002
				7	0.035	0.024
				14	<0.01	<0.002
				0	0.031	<0.002
				7	0.013	<0.002
				10	<0.002	<0.002
				14	0.014	<0.002
				21	0.013	<0.002
				0	0.035	<0.01
7	0.015	<0.002				
10	0.013	<0.002				
14	0.013	<0.002				
21	<0.01	<0.002				

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
				0	0.018	<0.002
				7	0.011	<0.01
				14	<0.01	<0.002
				0	0.041	<0.01
				7	0.012	<0.01
				14	<0.01	<0.002
				0	<0.01	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				0	<0.01	<0.002
				7	<0.01	<0.01
				14	<0.002	<0.002
				0	0.046	<0.01
				7	0.014	<0.01
				14	<0.01	<0.002
				0	0.041	<0.002
				7	0.013	<0.002
				14	0.010	<0.002
				0	0.070	<0.01
				7	0.027	<0.01
				14	0.018	<0.01
0	0.041	<0.002				
7	0.020	<0.002				
14	0.011	<0.002				
レモン (果皮) 2015年 米国	1	124 <sup>DC</sup> (散布)	3	0	<0.01	<0.01
				7	0.054	0.020
				14	<0.01	<0.002
				0	0.013	<0.01
				7	0.029	0.014
				14	<0.01	<0.002
レモン (果肉) 2015年 米国	1	124 <sup>DC</sup> (散布)	3	0	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				0	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
グレープフルーツ (果実) 2013~2014年 米国	6	122~128 <sup>DC</sup> (散布)	3	0	0.054	<0.002
				7	0.046	<0.002
				14	0.032	<0.002
				0	0.031	<0.002
				7	0.025	<0.002
				14	0.025	<0.002

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					アフィド ピロペン	代謝物 H				
				0	0.033	<0.002				
				7	0.030	<0.002				
				14	0.025	<0.002				
				0	0.035	<0.002				
				7	0.027	<0.002				
				14	0.014	<0.002				
				0	0.062	<0.002				
				7	0.027	<0.002				
				14	0.017	<0.002				
				0	0.041	<0.002				
				7	0.020	<0.002				
				14	0.019	<0.002				
				0	<0.01	<0.01				
				7	<0.01	<0.01				
				10	<0.01	<0.01				
				14	<0.002	<0.002				
				21	<0.002	<0.002				
				0	<0.002	<0.002				
				7	<0.01	<0.01				
				10	<0.002	<0.002				
				14	<0.002	<0.002				
				21	<0.002	<0.002				
				0	0.011	<0.01				
				7	<0.01	<0.002				
				14	<0.002	<0.002				
				0	0.014	<0.01				
				7	<0.01	<0.002				
				14	<0.01	<0.002				
				0	0.017	<0.002				
				7	<0.01	<0.002				
				14	<0.01	<0.002				
				0	0.020	<0.002				
				7	<0.01	<0.002				
				14	<0.01	<0.002				
				オレンジ (収穫時果実) 2014～2015年 米国	3	619～638 <sup>DC*</sup> (散布)	3	0	0.14 0.15 0.28	<0.01 0.011 0.048
				オレンジ (加工開始前果実) 2014～2015年 米国	3	619～638 <sup>DC*</sup> (散布)	3	0	0.078 0.081 0.12	<0.01 <0.01 0.037
オレンジ (ジュース) 2014～2015年 米国	3	619～638 <sup>DC*</sup> (散布)	3	0	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002				

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
オレンジ (搾りかす) 2014～2015年 米国	3	619～638 <sup>DC*</sup> (散布)	3	0	0.045 0.043 0.053	<0.01 <0.01 <0.01
オレンジ (乾燥搾りかす) 2014～2015年 米国	3	619～638 <sup>DC*</sup> (散布)	3	0	0.23 0.20 0.23	<0.01 0.017 0.042
オレンジ (果肉) 2014～2015年 米国	3	619～638 <sup>DC*</sup> (散布)	3	0	<0.01 0.013 <0.01	<0.002 <0.002 <0.002
オレンジ (乾燥果肉) 2014～2015年 米国	3	619～638 <sup>DC*</sup> (散布)	3	0	0.035 0.035 0.033	<0.01 <0.01 <0.01
オレンジ (果皮) 2014～2015年 米国	3	619～638 <sup>DC*</sup> (散布)	3	0	0.15 0.16 0.12	<0.01 0.015 0.025
オレンジ (オイル抽出後果皮) 2014～2015年 米国	3	619～638 <sup>DC*</sup> (散布)	3	0	0.040 0.052 0.052	<0.002 <0.01 <0.01
オレンジ (オイル) 2014～2015年 米国	3	619～638 <sup>DC*</sup> (散布)	3	0	0.36 0.34 0.92	0.011 0.020 0.090
オレンジ (マーマレード) 2014～2015年 米国	3	619～638 <sup>DC*</sup> (散布)	3	0	<0.01 <0.01 0.012	<0.002 <0.002 <0.01
なし (果実) 2014～2015年 米国	9	48～51 <sup>DC</sup> (散布)	2	7	<0.01	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					アフィド ピロペン	代謝物 H				
				7	0.015	<0.002				
				14	0.011	<0.002				
				7	0.013	<0.002				
				14	<0.01	<0.002				
				7	<0.01	<0.002				
				14	0.019	<0.002				
				7	<0.01	<0.002				
				14	<0.01	<0.002				
				0	<0.01	<0.002				
				3	0.012	<0.002				
				7	0.011	<0.002				
				14	<0.01	<0.002				
				21	<0.01	<0.002				
				0	<0.002	<0.002				
				3	0.013	<0.002				
				7	<0.01	<0.002				
				14	<0.01	<0.002				
				21	<0.01	<0.002				
				7	<0.01	<0.002				
				14	0.013	<0.01				
				7	<0.01	<0.002				
				14	<0.01	<0.002				
				7	<0.01	<0.002				
				14	<0.01	<0.002				
				7	<0.01	<0.002				
				14	<0.01	<0.002				
				7	<0.01	<0.002				
				14	<0.01	<0.002				
				7	0.012	<0.002				
				14	<0.01	<0.002				
				りんご (果実) 2014~2015年 米国	15	49~51 <sup>DC</sup> (散布)	2	6	<0.002	<0.002
								13	<0.01	<0.002
								6	<0.002	<0.002
								13	<0.01	<0.002
								7	<0.01	<0.002
								14	<0.01	<0.002
								7	<0.01	<0.002
								14	<0.01	<0.002

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
				0	0.023	<0.002
				3	0.015	<0.002
				7	0.011	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				21	<0.01	<0.002
				0	0.013	<0.002
				3	0.010	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				21	<0.01	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				13	<0.01	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				13	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				0	<0.01	<0.002
				3	<0.01	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				21	<0.002	<0.002
				0	<0.01	<0.002
				3	<0.01	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				21	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	0.017	<0.002
				14	0.01	<0.002
				7	0.011	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				7	0.021	<0.002
				14	0.011	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	0.0112	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				7	0.01	<0.002
				14	0.01	<0.002
7	<0.01	<0.002				
14	<0.002	<0.002				
7	<0.01	<0.01				
14	<0.01	<0.002				

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					アフィド ピロペン	代謝物 H				
				7	<0.01	<0.002				
				14	<0.01	<0.002				
				7	<0.01	<0.002				
				14	<0.01	<0.002				
				0	0.01	<0.002				
				3	<0.01	<0.002				
				7	<0.01	<0.002				
				14	<0.01	<0.002				
				21	<0.01	<0.002				
				0	<0.01	<0.002				
				3	<0.01	<0.002				
				7	<0.01	<0.002				
				14	<0.01	<0.002				
				21	<0.01	<0.002				
				7	<0.01	<0.002				
				14	<0.01	<0.002				
				7	<0.01	<0.002				
				14	<0.01	<0.002				
				もも (果実) 2014~2015年 米国	13	20~21 <sup>DC</sup> (散布)	2	7	<0.01	<0.002
								14	<0.002	<0.002
7	<0.01	<0.002								
14	<0.002	<0.002								
7	<0.01	<0.002								
14	<0.002	<0.002								
0	0.0209	<0.002								
3	<0.01	<0.002								
7	<0.01	<0.002								
14	<0.002	<0.002								
21	<0.002	<0.002								
0	0.0110	<0.002								
3	<0.01	<0.002								
7	<0.01	<0.002								
14	<0.002	<0.002								
21	<0.002	<0.002								
7	<0.01	<0.002								
14	<0.002	<0.002								
7	<0.01	<0.002								
14	<0.002	<0.002								
7	<0.01	<0.002								
14	<0.002	<0.002								
7	<0.01	<0.002								
14	<0.002	<0.002								



作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
				7	<0.01	<0.002
				14	— a	— a
				7	<0.01	<0.002
				14	— a	— a
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.002	<0.002
7	<0.01	<0.002				
14	<0.01	<0.002				
7	<0.01	<0.002				
14	<0.002	<0.002				
7	<0.01	<0.002				
14	<0.01	<0.002				
7	<0.01	<0.002				
14	<0.01	<0.002				
7	<0.01	<0.002				
14	<0.01	<0.002				
7	<0.01	<0.002				
14	<0.01	<0.002				
7	<0.01	<0.002				
14	<0.01	<0.002				
7	0.012	<0.002				
14	<0.01	<0.002				
すもも (果実) 2014～2015年 米国	10	20～21 <sup>DC</sup> (散布)	2	7	<0.01	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	— a	— a
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				0	<0.01	<0.002
				3	<0.002	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				21	<0.002	<0.002
				0	<0.01	<0.002
				3	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				21	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
ペカン (仁) 2014年 米国	5	20.2 <sup>DC</sup> (散布)	2	8	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				8	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
				0	<0.002	<0.002
				3	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				22	<0.002	<0.002
				0	<0.002	<0.002
				3	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				22	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				6	<0.002	<0.002
				13	<0.002	<0.002
6	<0.002	<0.002				
13	<0.002	<0.002				
ピスタチオ (仁) 2014年 米国	3	20.2 <sup>DC</sup> (散布)	2	7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				0	<0.002	<0.002
				3	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				21	<0.002	<0.002
				0	<0.01	<0.002
				3	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				21	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
7	<0.002	<0.002				
14	<0.002	<0.002				
アーモンド (殻) 2014年 米国	5	20.2 <sup>DC</sup> (散布)	2	7	0.028	<0.002
				14	0.036	<0.002
				7	0.017	<0.002
				14	0.055	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					アフィド ピロペン	代謝物 H				
				0	0.045	<0.002				
				3	0.012	<0.002				
				7	0.020	<0.002				
				14	0.013	<0.002				
				21	0.014	<0.002				
				0	0.11	<0.002				
				3	0.075	<0.002				
				7	0.057	<0.002				
				14	0.027	<0.002				
				21	0.028	<0.002				
				7	0.060	<0.002				
				14	0.030	<0.002				
				7	0.048	<0.002				
				14	0.035	<0.002				
				7	0.020	<0.002				
				14	0.014	<0.002				
				7	0.041	<0.002				
				14	0.029	<0.002				
				7	0.032	<0.002				
				14	0.030	<0.002				
				7	0.029	<0.002				
				14	0.017	<0.002				
				アーモンド (仁) 2014年 米国	5	20.2 <sup>DC</sup> (散布)	2	7	<0.002	<0.002
								14	<0.002	<0.002
								7	<0.002	<0.002
								14	<0.002	<0.002
								0	<0.002	<0.002
								3	<0.002	<0.002
7	<0.002	<0.002								
14	<0.002	<0.002								
21	<0.002	<0.002								
0	<0.002	<0.002								
3	<0.002	<0.002								
7	<0.002	<0.002								
14	<0.002	<0.002								
21	<0.002	<0.002								
7	<0.002	<0.002								
14	<0.002	<0.002								
7	<0.002	<0.002								
14	<0.002	<0.002								
7	<0.002	<0.002								
14	<0.002	<0.002								
7	<0.002	<0.002								
14	<0.002	<0.002								
7	<0.002	<0.002								
14	<0.002	<0.002								

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					アフィド ピロペン	代謝物 H
わた (種子) 2014年 米国	12	48.2~50.1 <sup>DC</sup> (散布)	4	7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.002	<0.002
				14	<0.002	<0.002
				7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.002
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				7	0.031	0.011
				14	0.043	0.011
				7	0.019	0.015
				14	0.013	<0.01
				7	<0.01	<0.002
				14	<0.01	<0.002
				0	0.014	0.015
				7	<0.01	<0.01
				10	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
				0	0.015	0.020
7	0.011	<0.01				
10	<0.01	<0.01				
14	0.012	<0.01				
21	<0.01	<0.01				
7	0.029	0.013				
14	0.022	<0.01				
7	0.061	0.049				
14	0.034	0.026				
7	<0.01	<0.01				
14	<0.01	<0.002				
7	<0.002	<0.002				
14	<0.002	<0.002				
7	<0.01	<0.002				
14	<0.002	<0.002				
わた (Gin byproducts <sup>#</sup> ) 2014年 米国	3	48.6~48.8 <sup>DC</sup> (散布)	4	7	0.630	0.430
				14	0.410	0.130
				7	0.650	0.140
				14	0.550	0.110
				7	0.460	0.180
				14	0.450	0.160

DC : 水和剤

注) 表中の値は分析対象化合物の相当量。アフィドピロペンに換算する場合は、換算係数(代謝物 H : 0.500)を用いる。

・データが検出限界未満又は定量限界未満の場合には、検出限界値(0.002 mg/kg)又は定量限界値(0.01 mg/kg)に<を付して記載した。

\* : 申請された使用量の5倍相当量

a : 試料採取前に果樹から全ての果実が落下したためデータなし。  
# : 綿繰り後のくずを指す。

<別紙 4 : 畜産物残留試験成績>

乳汁中残留値

試料	投与群	試料 採取日(日)	残留値(μg/g)			
			アフィド ピロペン	代謝物 B	代謝物 F	代謝物 AZ
乳汁	1.5 mg/kg 飼料	1	NA	NA	NA	<0.005
		4	NA	NA	NA	<0.005
		7	NA	NA	NA	<0.005
		10	NA	NA	NA	<0.005
		13	NA	NA	NA	<0.005
		16	NA	NA	NA	<0.005
		19	NA	NA	NA	<0.005
		22	NA	NA	NA	<0.005
		25	NA	NA	NA	<0.005
	28	NA	NA	NA	<0.005	
	4.5 mg/kg 飼料	1	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005
		4	<0.001	<0.001	<0.001	0.0052~ 0.0056
		7	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005~ 0.0056
		10	<0.001	<0.001	<0.001	0.0051~ 0.0055
		13	<0.001	<0.001	<0.001	0.0058~ 0.0065
		16	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005~ 0.0063
		19	<0.001	<0.001	<0.001	0.0063~ 0.0076
		22	<0.001	<0.001	<0.001	0.0076~ 0.0084
		25	<0.001	<0.001	<0.001	0.0058~ 0.0094
	28	<0.001	<0.001	<0.001	0.0053~ 0.0064	
	15.0 mg/kg 飼料	1	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005~ 0.0080
		4	<0.001~ 0.0011	<0.001	<0.001	0.0053~ 0.0138
		7	<0.001~ 0.0010	<0.001	<0.001	0.0054~ 0.0161
		10	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005~ 0.0183
		13	<0.001~ 0.0012	<0.001	<0.001	0.0058~ 0.0187
		16	<0.001	<0.001	<0.001	0.0075~ 0.0166
		19	<0.001~ 0.0013	<0.001	<0.001	0.0082~ 0.0198

試料	投与群	試料採取日(日)	残留値(μg/g)			
			アフィドピロペン	代謝物 B	代謝物 F	代謝物 AZ
		22	<0.001～ 0.0021	<0.001	<0.001	0.0090～ 0.0290
		25	<0.001～ 0.0010	<0.001	<0.001	0.0086～ 0.0220
		28	<0.001～ 0.0029	<0.001	<0.001	0.0088～ 0.0229
		31 (休薬 2 日)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005～ 0.0078
		35 (休薬 6 日)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005
		38 (休薬 9 日)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005
		42 (休薬 13 日)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005
脱脂乳	15.0 mg/kg 飼料	22	<0.001～ 0.0014	<0.001	<0.001	0.0132～ 0.0261
クリーム	15.0 mg/kg 飼料	22	<0.001～ 0.0018	<0.001	<0.001	0.0067～ 0.0217

注) 表中の値は分析対象化合物相当量。アフィドピロペンに換算する場合は、換算係数(代謝物 B: 1.30、F: 1.13、AZ: 2.23)を用いる。

NA: 分析せず

#### 組織中残留値

試料	投与群	試料採取日(日)	残留値(μg/g)			
			アフィドピロペン	B	D	AZ
肝臓	1.5 mg/kg 飼料	29	0.015～ 0.019	<0.01	<0.002	<0.01
	4.5 mg/kg 飼料	29	0.040～ 0.056	<0.01	<0.002	<0.01
	15.0 mg/kg 飼料	29	0.17～0.20	0.016～ 0.025	<0.01	<0.01
		32 (休薬 3 日)	0.011	<0.002	<0.002	<0.01
		36 (休薬 7 日)	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01
		43 (休薬 14 日)	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01
腎臓	1.5 mg/kg 飼料	29	<0.02	<0.02	<0.002	<0.01
	4.5 mg/kg 飼料	29	<0.02	<0.01	<0.002	<0.01
	15.0 mg/kg 飼料	29	<0.01～ 0.010	<0.01	<0.002	<0.05
		32 (休薬 3 日)	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01



試料	投与群	試料 採取日(日)	残留値(μg/g)				
			アフィド ピロペン	B	D	AZ	
		36 (休薬 7 日)	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01	
		43 (休薬 14 日)	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01	
筋肉*	1.5 mg/kg 飼料	29	<0.002	<0.002	<0.002	<0.05	
	4.5 mg/kg 飼料	29	<0.002	<0.002	<0.002	<0.05~ 0.067	
	15.0 mg/kg 飼料	29	<0.002	<0.002	<0.002	0.12	
		32 (休薬 3 日)	<0.002	<0.002	<0.002	0.13	
		36 (休薬 7 日)	<0.002	<0.002	<0.002	<0.05	
		43 (休薬 14 日)	<0.002	<0.002	<0.002	<0.05	
脂肪	皮下	1.5 mg/kg 飼料	29	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
		4.5 mg/kg 飼料	29	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01
		15.0 mg/kg 飼料	29	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01
			32 (休薬 3 日)	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01
			36 (休薬 7 日)	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01
			43 (休薬 14 日)	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01
	腸間膜	1.5 mg/kg 飼料	29	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01
		4.5 mg/kg 飼料	29	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01
		15.0 mg/kg 飼料	29	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01
			32 (休薬 3 日)	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01
			36 (休薬 7 日)	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01
			43 (休薬 14 日)	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01
	腎周囲	1.5 mg/kg 飼料	29	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01
		4.5 mg/kg 飼料	29	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01
		15.0 mg/kg 飼料	29	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01
			32 (休薬 3 日)	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01
			36 (休薬 7 日)	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01
			43 (休薬 14 日)	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01

試料	投与群	試料 採取日(日)	残留値(μg/g)			
			アフィド ピロペン	B	D	AZ
		43 (休薬 14 日)	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01

注) 表中の値は分析対象化合物相当量。アフィドピロペンに換算する場合は、換算係数(代謝物 B:1.30、D:1.13、AZ:2.23)を用いる。

\*: 外側腹部、腰部及び大腿部の混合試料

<参照>

1. 食品健康影響評価について（平成 30 年 6 月 21 日付け厚生労働省発生食 0621 第 3 号）
2. 農薬ドシエ アフィドピロペン（殺虫剤）（2017 年 11 月 30 日）：BASF ジャパン株式会社、一部公表
3. Single-Dose Oral Pharmacokinetic and Tissue Distribution Study of [NCA-<sup>14</sup>C]ME5343 in Fischer 344 Rats (GLP) : Ricerca Bioscience, LCC (米国)、2015 年、未公表
4. <sup>14</sup>C-BAS 440 I: Study on absorption, distribution, metabolism and excretion in the F344 rat (Japanese clone) after combined dietary and oral administration (GLP) : WIL Research Europe B.V. (オランダ)、2016 年、未公表
5. Metabolic Fate of [NCA-<sup>14</sup>C]ME5343 in Rats Excretion Balance Study (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2015 年、未公表
6. Kinetics of <sup>14</sup>C-BAS 440 I in Rats after Oral and Intravenous Administration (GLP) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology (ドイツ)、2015 年、未公表
7. Excretion and Metabolism of <sup>14</sup>C-Meiji Reg. No. 5599022 (BAS 440 I) after Oral Administration in Rats (GLP) : BASF SE Corp Protection Ecology and Environmental Analytics (ドイツ)、2015 年、未公表
8. Metabolic Fate of ME5343-T7 Pure in Rats-Identification of Metabolites in Urine and Feces : The Institute of Environmental Toxicology、2013 年、未公表
9. Pharmacokinetics Study of BAS 440 I (Afidopyropen) in Pregnant Rabbits after Single and Repeated Oral Gavage Administration (GLP) : Charles River Laboratories Den Bosch B.V. (オランダ)、2017 年、未公表
10. The Metabolism of <sup>14</sup>C-BAS 440 I (Reg. No. 5599022) in the Lactating Goat (GLP) : Charles River Preclinical Services (英国)、2013 年、未公表
11. The Metabolism of [<sup>14</sup>C-CPCA]-BAS 440 I in the Lactating Goat (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2016 年、未公表
12. The Metabolism of [<sup>14</sup>C-CPCA]-BAS 440 I in the Laying Hen (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2016 年、未公表
13. Metabolism of <sup>14</sup>C-BAS 440 I in Cabbage (GLP) : BASF SE Corp Protection Ecology and Environmental Analytics (ドイツ)、2015 年、未公表
14. Amended Report-[NCA-<sup>14</sup>C]ME5343-Metabolism in Cabbages (GLP) : Envigo CRS Ltd. (英国)、2015 年、未公表
15. Investigation of BAS M440I031 (Trigonelline) in [<sup>14</sup>C]-BAS 440 I Treated Cabbage (GLP) : BASF SE Corp Protection Ecology and Environmental Analytics (ドイツ)、2016 年、未公表

16. Metabolism of  $^{14}\text{C}$ -BAS 440 I in Tomato (GLP) : BASF SE Corp Protection Ecology and Environmental Analytics (ドイツ)、2015年、未公表
17. [NCA- $^{14}\text{C}$ ]ME5343: Metabolic Fate in Tomato (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2015年、未公表
18. Metabolism of  $^{14}\text{C}$ -BAS 440 I in Soybean (GLP) : BASF SE Corp Protection Ecology and Environmental Analytics (ドイツ) ①、2015年、未公表
19. Metabolism of  $^{14}\text{C}$ -BAS 440 I in Soybean (GLP) : BASF SE Corp Protection Ecology and Environmental Analytics (ドイツ) ②、2015年、未公表
20. Aerobic Soil Metabolism of BAS 440 I (GLP) : BASF SE Corp Protection Ecology and Environmental Analytics (ドイツ)、2015年、未公表
21. Degradation of BAS 440 I in aerobic soils (GLP) : BASF SE Corp Protection Ecology and Environmental Analytics (ドイツ)、2015年、未公表
22. Adsorption / Desorption behavior of  $^{14}\text{C}$ -BAS 440 I in US and European soils (GLP) : BASF S.A. Global Environmental and Consumer Safety Laboratory-GENCS (ブラジル)、2015年、未公表
23. Adsorption - Desorption of [NCA- $^{14}\text{C}$ ]ME5343 Using a Batch Equilibrium Method (GLP) The Institute of Environmental Toxicology、2011年、未公表
24. [NCA- $^{14}\text{C}$ ]ME5343- Hydrolysis in Water (GLP) : Huntingdon Life Science (英国)、2014年、未公表
25. [NCA- $^{14}\text{C}$ ]ME5343-Photodegradation in Water and Determination of the Quantum Yield (GLP) : Huntingdon Life Science (英国)、2014年、未公表
26. [pyranon- $^{14}\text{C}$ ]ME5343-Photolytic Fate in Water (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2015年、未公表
27. Magnitude of BAS 440 I and Metabolite Residues in Potato Following Applications of BAS 440 00I DC in North America (GLP) : Eurofins Agroscience Services, Inc. (米国)、2016年、未公表
28. Magnitude of the Residues of BAS 440 I in/on Leafy Vegetables Following Applications of BAS 440 00 I (GLP) : SynTech Research Laboratory Services, LLC. (米国)、2015年、未公表
29. Magnitude of the Residues of BAS 440 I in Brassica Leafy Vegetables Following Applications of BAS 440 00 I (GLP) : Stewart Agricultural Research Services, Inc. (米国)、2016年、未公表
30. Magnitude of BAS 440 I and Metabolite Residues in Soybean Following Applications of BAS 440 01 I in North America (GLP) : Eurofins Agroscience Services, Inc. (米国)、2016年、未公表
31. Magnitude of the Residues of BAS 440 I in Fruiting Vegetables Following Applications of BAS 440 00 I (GLP) : SynTech Research Laboratory Services, LLC. (米国)、2016年、未公表

32. Magnitude of the Residues of BAS 440 I in/on Cucurbit Vegetables Following Applications of BAS 440 00 I (GLP) : SynTech Research Laboratory Services, LLC. (米国) 、2015年、未公表
33. Magnitude of the Residues of Afidopyropen in Citrus Fruits Following Foliar Applications of BAS 440 00 I (GLP) : Stewart Agricultural Research Services, Inc. (米国) 、2016年、未公表
34. Magnitude of Afidopyropen Residues in Orange Processed Fractions Following Foliar Applications of BAS 440 00 I (GLP) : Stewart Agricultural Research Services, Inc. (米国) 、2016年、未公表
35. Magnitude of the Residues of BAS 440 I in Pome Fruits (Crop Group 11) (GLP) : Landis International, Inc.、Eurofins Agroscience Services, Inc. (米国) 、2016年、未公表
36. Magnitude of the Residues of BAS 440 I in Stone Fruits (Crop Group 12) (GLP) : Landis International, Inc.、Eurofins Agroscience Services, Inc. (米国) 、2016年、未公表
37. Magnitude of the Residues of BAS 440 I in Tree Nut Raw Agricultural Commodities (GLP) : The Carringers, Inc. (米国) 、2016年、未公表
38. Magnitude and Decline of BAS 440 I and Metabolite Residues in Cotton Following Applications of BAS 440 00I DC (GLP) : Eurofins Agroscience Services, Inc. (米国) 、2017年、未公表
39. A Meat and Milk Magnitude of the Residues Study with BAS 440 I in Lactating Dairy Cows (GLP) : BASF Corp Protection (米国) 、2016年、未公表
40. Acute Oral Toxicity Study of ME5343 Technical in Rats (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2009年、未公表
41. Acute Dermal Toxicity Study of ME5343 Technical in Rats (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2009年、未公表
42. Acute Inhalation Toxicity Study of ME5343 Technical in Rats (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2010年、未公表
43. Acute Oral Toxicity Study of ME5343-T7 in Rats (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2012年、未公表
44. BAS 440 I (Reg. No. 5599022, ME5343 technical); Acute oral neurotoxicity study in Wistar rats; Administration via gavage (GLP) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology (ドイツ) 、2012年、未公表
45. Skin Irritation Study of ME5343 Technical in Rabbits (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2009年、未公表
46. Eye Irritation Study of ME5343 Technical in Rabbits (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2009年、未公表

47. Skin Sensitization Study of ME5343 Technical in Guinea Pigs-Maximization Test (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2009年、未公表
48. Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study of ME5343 Technical in Rats (Including Amendment No.1) (GLP) : Nisseiken Co., Ltd.、2010年、未公表
49. BAS 440 I (Afidopyropen); Repeated-dose 90-Day oral toxicity study in Wistar rats; Administration via the diet (GLP) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology (ドイツ) 、2016年、未公表
50. BAS 440 I (Afidopyropen); Repeated-dose 90-Day oral toxicity study in Fischer F344 rats; Administration via the diet (GLP) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology (ドイツ) ①、2016年、未公表
51. BAS 440 I (Afidopyropen); Repeated-dose 90-Day oral toxicity study in Fischer F344 rats; Administration via the diet (GLP) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology (ドイツ) ②、2016年、未公表
52. Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study of ME5343 Technical in Mice (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2010年、未公表
53. Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study of ME5343 Technical in Dogs (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2010年、未公表
54. BAS 440 I (Afidopyropen); Repeated Dose 90-Day Oral Neurotoxicity Study in Wistar Rats; Administration via the diet (GLP) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology (ドイツ) 、2016年、未公表
55. BAS 440 I (Reg. No. 5599022, ME5343 technical); Repeated dose 28-day dermal toxicity study in Wistar rats (GLP) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology (ドイツ) 、2012年、未公表
56. Reg. No. 5824749 (Metabolite of BAS 440 I, Afidopyropen); Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Wistar Rats; Administration via the Diet (GLP) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology (ドイツ) 、2016年、未公表
57. Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study of ME5343 Technical in Rats (GLP) : Nisseiken Co., Ltd.、2011年、未公表
58. Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study of BAS 440 I (Reg. No. 5599022, ME5343 technical) in Rats (GLP) : Nisseiken Co., Ltd.、2015年、未公表
59. Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study of ME5343 Technical in Dogs (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2011年、未公表
60. Carcinogenicity Study of ME5343 Technical in Rats (GLP) : Nisseiken Co., Ltd.、2014年、未公表
61. Carcinogenicity Study of BAS 440 I (Reg. No. 5599022, ME5343 technical) in Rats- Administration via the Diet (GLP) : Nisseiken Co., Ltd.、2015年、未公表

62. Carcinogenicity Study of ME5343 Technical in Mice (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2012年、未公表
63. Two-generation Reproductive Toxicity Study of ME5343 Technical in Rats (GLP) : Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.、2013年、未公表
64. Two-generation Reproduction Toxicity Study in Wistar Rats; Administration via the Diet (GLP) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology (ドイツ)、2016年、未公表
65. Teratogenicity Study of ME5343 Technical in Rats (GLP) : Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.、2013年、未公表
66. Teratogenicity Study of ME5343 Technical in Rats (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
67. Teratogenicity Study of ME5343 Technical in Rabbits (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2011年、未公表
68. Bacterial Reverse Mutation Test on ME5343 Technical (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2009年、未公表
69. *Salmonella typhimurium* / *Escherichia coli* Reverse Mutation Assay (GLP) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology (ドイツ)、2015年、未公表
70. BAS 440 I (Afidopyropen); *Salmonella typhimurium* / *Escherichia coli* Reverse Mutation Assay (GLP) ① : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology (ドイツ)、2015年、未公表
71. BAS 440 I (Afidopyropen); *Salmonella typhimurium* / *Escherichia coli* Reverse Mutation Assay (GLP) ② : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology (ドイツ)、2015年、未公表
72. BAS 440 I (Afidopyropen); *In vitro* Gene Mutation Test in CHO Cells (HPRT Locus Assay) (GLP) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology (ドイツ)、2015年、未公表
73. Chromosome Aberration Test in Cultured Mammalian Cells with ME5343 Technical (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2009年、未公表
74. Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of the Mouse (GLP) :Envigo CRS GmbH (ドイツ)、2016年、未公表
75. Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of the Mouse (Including the Analytical Report) (GLP) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2015年、未公表
76. Micronucleus Test in Mice with ME5343 Technical (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2009年、未公表
77. Bacterial Reverse Mutation Test on ME5343-T7 (GLP) : The Institute of

- Environmental Toxicology、2012年、未公表
78. Reg. No. 5824749 (Metabolite of BAS 440 I, Afidopyropen); *Salmonella typhimurium* / *Escherichia coli* Reverse Mutation Assay (GLP) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology (ドイツ)、2014年、未公表
  79. Reg. No. 5824749 (Metabolite of BAS 440 I, Afidopyropen); *In vitro* Gene Mutation Test in L5178Y Mouse Lymphoma Cells (TK<sup>+/+</sup> Locus Assay, Microwell Version) (GLP) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology (ドイツ)、2015年、未公表
  80. Reg. No. 5824749 (Metabolite of BAS 440 I, Afidopyropen); Micronucleus Test in Human Lymphocytes *In Vitro* (GLP) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2015年、未公表
  81. Reg. No. 5824749 (Metabolite of BAS 440 I, Afidopyropen); Micronucleus Test in Bone Marrow Cells of the Mouse (GLP) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology (ドイツ)、2015年、未公表
  82. 14 Day Dietary Study Investigating Potential for BAS 440 I (Afidopyropen) to Induce CYP1A1 and CYP1B1 in Female F344 Rats : CXRBiosciences Ltd. (英国)、2015年、未公表
  83. Estrogen Receptor Transcriptional Activation (Human Cell Line (HeLa-9903)) (GLP) : Cyprotex US, LLC (米国)、2015年、未公表
  84. Estrogen Receptor Binding Assay Using Rat Uterine Cytosol (ER-RUC) (GLP) : Cyprotex US, LLC (米国)、2015年、未公表
  85. *In vitro* Pharmacology-Study of Several Compounds BASF SE Study Number: 99V0676/09X179 : Eurofins Cerep (フランス)、2015年、未公表
  86. *In vitro* Pharmacology-Study of Compounds 09/0676-1 and 15/0197-:Eurofins Cerep (フランス)、2015年、未公表
  87. BAS 440 I (Afidopyropen); Repeated-dose 28-day toxicity study in Fischer F344 rats to determine treatment-related effects on prolactin levels in comparison to the positive control Bromocriptine mesylate, 28-day acclimatization period, Administration via the diet (GLP) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology (ドイツ)、2016年、未公表
  88. Cross Fostering Study to detect prenatal and postnatal developmental toxicity in Wistar rats; Oral administration via the Diet (GLP) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology (ドイツ)、2016年、未公表
  89. BAS 440 I (Afidopyropen); Immunotoxicity Study in Female Wistar Rats- Administration via the Diet for 4 Weeks (GLP) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology (ドイツ)、2016年、未公表
  90. EPA : Afidopyropen; Human Health Risk Assessment for Section 3 Requests for a New Active Ingredient、2018年



91. APVMA : Public Release Summary on the Evaluation of the New Active Afidopyropen in the Product Versys Insecticide、2018年