

農薬専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたアシベンゾラル-S-メチルに係る食品健康影響評価（平成23年10月6日付け厚生労働省発食安1006第23号及び平成26年7月1日付け厚生労働省発食安0701第3号）については、平成26年10月10日に開催された第38回農薬専門調査会評価第二部会、平成26年11月14日に開催された第39回農薬専門調査会評価第二部会、平成27年1月21日に開催された第118回農薬専門調査会幹事会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. アシベンゾラル-S-メチルに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成27年2月3日（火）開催の食品安全委員会（第547回会合）の翌日の平成27年2月4日（水）から平成27年3月5日（木）までの30日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

農薬評価書

アシベンゾラル-S-メチル

2015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.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット①.....	9
(2) ラット②.....	12
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) 春小麦①.....	13
(2) 春小麦②.....	14
(3) たばこ.....	15
(4) トマト.....	17
(5) 水稲.....	18
(6) レタス.....	20
3. 土壌中運命試験.....	21
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	21
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	21
(3) 好氣的土壌中運命試験③.....	22
(4) 好氣的、好氣的／嫌氣的土壌中運命試験.....	23
(5) 土壌表面光分解試験.....	23
(6) 土壌吸脱着試験.....	24
4. 水中運命試験.....	25
(1) 加水分解試験.....	25
(2) 水中光分解試験.....	25
5. 土壌残留試験.....	26

6. 作物残留試験	26
7. 一般薬理試験	26
8. 急性毒性試験（原体）	27
(1) 急性毒性試験	27
(2) 急性毒性試験（代謝物/原体混在物）	28
(3) 急性神経毒性試験（ラット）	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	29
10. 亜急性毒性試験	29
(1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）	29
(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	30
(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞	31
(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	31
(5) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	32
(6) 28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）	33
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	33
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	33
(2) 2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）	34
(3) 18か月間発がん性試験（マウス）	35
12. 生殖発生毒性試験	35
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	35
(2) 発生毒性試験（ラット）①	36
(3) 発生毒性試験（ラット）②	37
(4) 発生毒性試験（経皮投与：ラット）＜参考資料＞	38
(5) 発生毒性試験（ウサギ）	38
(6) 発達神経毒性試験（ラット）	39
13. 遺伝毒性試験	40
14. その他の試験	43
(1) 組織における加水分解速度の比較	43
(2) 抗体産生の検討	43
(3) 溶血性貧血の発生機序解明のための検討	43
(4) 28日間免疫毒性試験（マウス）	46
(5) 胎児の器官形成への影響①	46
(6) 胎児の器官形成への影響②	47
III. 食品健康影響評価	49
・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	60
・別紙2：検査値等略称	61

▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績	63
▪ 参照	64

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2011年 10月 6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（厚生労働省発食安1006第23号）
- 2011年 10月 13日 第403回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 3月 5日 インポートトレランス設定の要請（いちご、ブルーベリー等）
- 2014年 7月 1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（厚生労働省発食安0701第3号）
- 2014年 7月 2日 関係書類の接受（参照2～79）
- 2014年 7月 8日 第521回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 10月 10日 第38回農薬専門調査会評価第二部会
- 2014年 11月 14日 第39回農薬専門調査会評価第二部会
- 2015年 1月 21日 第118回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 2月 3日 第547回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

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

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

- | | | |
|-----------|-------|--------|
| 納屋聖人（座長） | 佐々木有 | 平塚 明 |
| 林 真（座長代理） | 代田真理子 | 福井義浩 |
| 相磯成敏 | 高木篤也 | 藤本成明 |
| 赤池昭紀 | 玉井郁巳 | 細川正清 |
| 浅野 哲** | 田村廣人 | 堀本政夫 |
| 石井康雄 | 津田修治 | 本間正充 |
| 泉 啓介 | 津田洋幸 | 増村健一** |
| 上路雅子 | 長尾哲二 | 松本清司 |

臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)
山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

川口博明
代田眞理子
玉井郁巳

根本信雄
森田 健
與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

- 幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑
- 評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
- 評価第二部会

吉田 緑（座長）	腰岡政二	本間正充
松本清司（座長代理）	佐藤 洋	根岸友恵
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	吉田 充
桑形麻樹子		
- 評価第三部会

三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
- 評価第四部会

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

要 約

殺菌剤「アシベンゾラル-S-メチル」(CAS No. 135158-54-2) について各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(春小麦、たばこ等)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、発達神経毒性(ラット)、免疫毒性(マウス)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、アシベンゾラル-S-メチル投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液(溶血性貧血等)、肝臓(クッパー細胞ヘモジデリン沈着等)及び脾臓(ヘモジデリン沈着、髄外造血等)に認められた。

発がん性、免疫毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に影響の認められる用量で、胃壁破裂並びに臍帯ヘルニア等の外表、内臓及び骨格異常が、ウサギを用いた発生毒性試験において、母動物に影響の認められる用量で、尾椎体形態異常が認められた。

ラットを用いた発達神経毒性試験において、児動物に聴覚性驚愕反応の振幅の高値等が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアシベンゾラル-S-メチル(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の7.77 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0.077 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、アシベンゾラル-S-メチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の50 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0.5 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：アシベンゾラル-S-メチル

英名：acibenzolar-S-methyl (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：*S*-メチル ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-7-カルボチオエート

英名：*S*-methyl benzo[1,2,3]thiadiazole-7-carbothioate

CAS (No. 135158-54-2)

和名：1,2,3-ベンゾチアジアゾール-7-カルボチオ酸 *S*-メチルエステル

英名：1,2,3- benzothiadiazole-7-carbothioic acid *S*-methyl ester

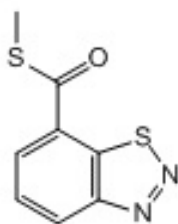
4. 分子式

$C_8H_6N_2OS_2$

5. 分子量

210.27

6. 構造式



7. 開発の経緯

アシベンゾラル-S-メチルはチバガイギー社（スイス）により開発されたベンゾチアジアゾール系の殺菌剤で、植物の全身獲得抵抗性を誘導して、病原菌による発病を抑制する効果を示すと考えられている。国内では1998年に農薬登録されたが、2006年に失効となっている。海外では米国、フランス、イタリア、ブラジル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（いちご、ブルーベリー等）の要請がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、アシベンゾラル-S-メチルのフェニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C] アシベンゾラル-S-メチル」という。）及び代謝物/分解物 B のフェニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C] B」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からアシベンゾラル-S-メチル換算した値 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) を示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に [phe- ^{14}C] アシベンゾラル-S-メチルを 0.5 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 100 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。

低用量群では雄で投与 0.25 時間後、雌で投与 0.5 時間後に C_{\max} (雄: 0.186 $\mu\text{g/g}$ 、雌: 0.264 $\mu\text{g/g}$) に達し、 $T_{1/2}$ は雄で 1~2 時間、雌で 2~4 時間であった。高用量群では、個体間のばらつきが大きいことから、正確なパラメータは得られなかった。（参照 2、3）

b. 吸収率

排泄試験 [1. (1) ④] で得られた投与後 168 時間の尿、組織、ケージ洗浄液及びカーカス¹中の放射能の合計から、吸収率は少なくとも雄で 92.3%、雌で 91.8% と考えられた。吸収率に投与量、性別及び単回・反復投与による差は認められなかった。

② 分布

SD ラットに [phe- ^{14}C] アシベンゾラル-S-メチルを低用量（一群雌雄各 3 匹）若しくは高用量（一群雌雄各 5 匹）で単回経口投与、又は SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与（以下 [1. (1)] ）において「反復経口投与」という。）後、標識体を低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 1 に示されている。

各種組織及び臓器の残留放射能は、雌雄とも T_{\max} 時に最も高く、腎臓で高い

¹組織及び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。）。

残留性が認められた。

投与 168 時間後において、高用量単回投与群では、肝臓及び腎臓のほかカーカスから比較的高い残留放射能が検出された。その他の組織及び臓器の残留放射能は、いずれも 0.02 µg/g 以下であった。

低用量反復投与群では、残留放射能はいずれの組織及び臓器においても 0.01 µg/g 以下であった。(参照 2、3)

表 1 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	投与 168 時間後
0.5	雄	腎臓(3.15)、血漿(0.685)、肝臓(0.527)、血液(0.342)、肺(0.218)、心臓(0.149)	肝臓(0.0060)、腎臓(0.0011)、血漿(ND)
	雌	腎臓(3.55)、血漿(1.35)、肝臓(0.832)、血液(0.733)、肺(0.455)、心臓(0.313)	肝臓(0.0123)、腎臓(0.0020)、血漿(ND)
100	雄	腎臓(63.2)、血漿(30.9)、血液(16.8)、肝臓(10.8)、肺(9.59)、心臓(7.24)、カーカス(5.51)、精巢(5.05)	肝臓(0.321)、カーカス(0.224)、腎臓(0.0724)、血液(0.0073)、血漿(0.0057)
	雌	腎臓(44.7)、血漿(25.8)、血液(15.1)、肝臓(13.7)、肺(8.14)、心臓(7.46)、カーカス(3.28)	肝臓(1.09)、カーカス(0.205)、腎臓(0.166)、血液(0.0154)、血漿(0.0139)

* : 低用量雄で投与 0.25 時間後、雌で投与 0.5 時間後、高用量雄で投与 8 時間後、雌で投与 4 時間後
ND : 未検出

③ 代謝

排泄試験 [1. (1)④] で採取された尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中の主要代謝物は表 2 に示されている。

尿中では、未変化のアシベンゾラル-S-メチルは検出されず、主な代謝物として、代謝物 B が 78.6~92.0% TAR 認められたほかには代謝物 C が認められた。

糞中には未変化のアシベンゾラル-S-メチルが僅かに検出されたほか、代謝物 B 及び未同定代謝物が認められた。

アシベンゾラル-S-メチルの主要代謝経路はチオエステルの加水分解による代謝物 B の生成及び代謝物 B のグリシン抱合化による C の生成であると考えられた。(参照 2、4)

表 2 各投与群の尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	アシベン ゾラル-S- メチル	代謝物
単回経口	0.5	雄	尿	ND	B(81.6)、C(2.2)
			糞	0.24	B(0.96)
		雌	尿	ND	B(78.6)、C(1.5)
			糞	0.23	B(1.47)
	100	雄	尿	ND	B(92.0)、C(0.4)
			糞	0.99	B(2.80)
		雌	尿	ND	B(87.2)、C(0.7)
			糞	0.09	B(2.61)
反復経口	0.5	雄	尿	ND	B(89.1)、C(1.2)
			糞	0.63	B(0.73)
		雌	尿	ND	B(82.3)、C(1.2)
			糞	0.28	B(2.22)

ND：未検出

④ 排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe-¹⁴C] アシベンゾラル-S-メチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は反復経口投与後、標識体を低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 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 3 に示されている。

いずれの投与群においても排泄は速やかであり、投与後 48 時間で 92%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。（参照 2、3）

表 3 投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口	
	0.5		100		0.5	
投与量 (mg/kg 体重)	雄	雌	雄	雌	雄	雌
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	90.6	91.0	96.4	93.3	95.5	92.2
糞	3.34	4.29	5.04	4.40	3.16	4.93
呼気			<0.01	<0.01		
ケージ洗浄液	1.43	0.50	0.31	0.27	0.22	0.82
組織	0.07	0.10	0.02	0.06	0.02	0.07
カーカス	0.16	0.14	0.25	0.20	0.13	0.13
合計	95.4	95.8	102	98.0	98.9	97.9

／：該当なし

(2) ラット②

① 代謝

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-¹⁴C] アシベンゾラル-S-メチルを高用量で単回経口投与して、投与後 48 時間の尿及び糞並びに投与 48 時間後の肝臓を採取して、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 4、肝臓中の主要代謝物は表 5 に示されている。

代謝物のプロファイルに雌雄差は認められなかった。尿試料を直接分析した結果、代謝物 B が主要成分として認められた。そのほか代謝物 C 及び D が検出されたが、いずれも 1.0%TAR 以下であった。また、0.02N トリフルオロ酢酸及びメタノールで分配後のメタノール相では代謝物 E、F 及び G が僅かに認められた。

糞中では、未変化のアシベンゾラル-S-メチル及び代謝物 B が主要成分として認められた。

肝臓では、残留放射能が 0.05～0.14%TAR 認められた。雌雄とも放射能の大部分は抽出残渣中に認められた。

アシベンゾラル-S-メチルの主要代謝経路は、チオエステルの加水分解による代謝物 B の生成及び代謝物 B のグリシン抱合化による C の生成、又はグルクロン酸抱合化による D の生成、B のカルボキシル基の還元による G の生成並びに B のフェニル基の水酸化による代謝物 E 及び F の生成であると考えられた。（参照 2、5）

表 4 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	アシベン ゾラル-S- メチル	代謝物
単回経口	100	雄	尿	ND	B(91.1)、D(1.0)、C(0.5)
			糞	1.4	B(3.0)
		雌	尿	ND	B(91.4)、C(0.6)、D(0.4)
			糞	1.3	B(2.4)

ND：未検出

表 5 肝臓中の主要代謝物 (%TRR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	残留放射能 ^{a)}	抽出 画分	抽出		抽出 残渣
					アシベン ゾラル-S- メチル	代謝物 B	
単回経口	100	雄	0.05 (0.665)	11.4	ND	1.7	88.6

		雌	0.14 (2.40)	/	/	/	88.3
--	--	---	----------------	---	---	---	------

a) : 上段 : %TAR、下段 : mg/kg

ND : 未検出 / : 該当なし

② 排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe-¹⁴C] アシベンゾラル-S-メチルを高用量で単回経口投与後 48 時間の尿及び糞を採取して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与後の排泄は速やかで、48 時間以内に 99%TAR が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。（参照 2、5）

表 6 投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口	
投与量 (mg/kg 体重)	100	
性別	雄	雌
尿	94.0	94.4
糞	5.29	4.87
ケージ洗浄液	2.27	1.68
合計	102	101

2. 植物体内運命試験

(1) 春小麦①

温室で栽培された春小麦（品種：Besso）の播種 15 日後（3～4 葉期、草丈約 20 cm）に顆粒水和剤に調製した [phe-¹⁴C] アシベンゾラル-S-メチルを 50 g ai/ha の用量で 1 回散布し、処理当日、1、3、7 及び 14 日後に茎葉及び土壌を採取して植物体内運命試験が実施された。

茎葉の残留放射能分布及び代謝物濃度は表 7 に示されている。

植物体表面では、散布 14 日後には未変化のアシベンゾラル-S-メチルが 30%TRR、代謝物 B が 61%TRR 認められた。組織内に浸透した未変化のアシベンゾラル-S-メチルは経時的に減少し、代謝物 B は散布 1 日後に最大となり、その後減少した。（参照 2、7）

表 7 茎葉の残留放射能分布及び代謝物濃度 (mg/kg)

採取時期 (日)		0	1	3	7	14
総残留放射能		1.60	1.01	0.514	0.312	0.468
表面残留放射能		1.54	0.659	0.208	0.0661	0.0711
成分	アシベンゾラル-S-メチル	1.37 (89)	0.560 (85)	0.173 (83)	0.036 (55)	0.021 (30)
	代謝物 B	0.048 (3.1)	0.057 (8.6)	0.014 (6.6)	0.021 (31)	0.043 (61)
組織内浸透放射能		0.0608	0.355	0.306	0.246	0.397
画分	抽出性放射能	/	(23.4)	(38.4)	(36.0)	(22.1)
	非抽出性放射能		(11.6)	(21.2)	(42.7)	(62.7)
成分	アシベンゾラル-S-メチル		0.033 (14)	0.015 (7.5)	0.007 (6.0)	0.007 (7.0)
	代謝物 B		0.144 (61)	0.079 (40)	0.029 (26)	0.029 (28)

(): %TRR
 / : 該当なし

(2) 春小麦②

ほ場で栽培された春小麦 (品種: Besso) の播種 65 日後 (分けつ終期、茎数 10 本以上) に顆粒水和剤に調製した [phe-¹⁴C] アシベンゾラル-S-メチルを 50 g ai/ha の用量で 1 回散布し、処理 1 時間、14、28 及び 75 日後 (成熟期) に植物体及び土壌を採取して植物体内運命試験が実施された。なお、代謝物の特性を検討するため、茎管注入する区が設けられた。

各試料中の代謝物は表 8 に示されている。

土壌中における放射能は 0~5 cm の層に強く吸着され、総残留放射能は 0.041 ppm (散布 1 時間後) から 0.013 ppm (散布 75 日後) に減少した一方、非抽出性放射能は、30.5%TRR (散布 1 時間後) から 94.4%TRR (散布 75 日後) に増加した。

未変化のアシベンゾラル-S-メチルは、散布 1 時間後には茎葉に 92.8%TRR 検出されたが、以降はいずれの植物体試料においても検出されなかった。

成熟期 (散布 75 日後) の全ての植物体試料で、主要成分として代謝物 B 及び E が同定された。

穀粒では、アセトニトリル/水抽出画分において代謝物 B が 8.4%TRR (0.001 mg/kg)、代謝物 E が 3.7%TRR (0.001 mg/kg) 認められた。アセトニトリル/水抽出画分を NaOH 処理した場合には、代謝物 B 及び E はそれぞれ 23.5%TRR (0.003 mg/kg) 及び 4.8%TRR (0.001 mg/kg) 認められた。そのほか、放射能

はセルロース画分 (8.5%TRR)、デンプン画分 (5.8%TRR) 及びタンパク質画分 (8.7%TRR) で確認され、放射能の一部は組織に取り込まれた。(参照 2、7)

表 8 各試料中の代謝物 (mg/kg)

採取時期 (生育段階)	試料	総残留 放射能 (mg/kg)	アシベン ゾラル -S-メチル	抽出性放射能			非抽出性放射能	
				B ^{a)}	E	未同 定代 謝物	B ^{b)}	合計
1 時間後	茎葉	1.85	1.71 (92.8)	0.063(3.4)	ND	ND	0.076(23.1)	0.037 (2.0)
14 日後	茎葉	0.290	ND	0.045(15.4)	0.008(2.6)	0.200		0.038 (13.0)
				0.168(57.9)	0.007(2.4)	(68.7)		
28 日後	茎葉	0.227	ND	0.009(4.1)	0.003(1.2)	0.158		0.051 (22.3)
				0.103(45.5)	0.006(2.7)	(69.5)		
	穂	0.183	ND	0.013(7.1)	0.004(2.1)	0.133		0.031 (16.8)
				0.103(56.3)	0.009(4.9)	(72.8)		
75 日後 (成熟期)	麦わ ら	0.328	ND	0.047(14.4)	0.006(1.7)	0.038		0.223 (67.9)
				0.073(22.2)	0.004(1.3)	(11.8)		
	もみ 殻	0.233	ND	0.028(12.1)	0.004(1.9)	0.048		0.132 (56.6)
				0.055(23.5)	0.005(2.0)	(20.6)		
	穀粒	0.014	ND	0.001(8.4)	0.001(3.7)	0.003	0.008 (59.7)	
				0.003(23.5)	0.001(4.8)	(24.4)		

a) : 抽出性放射能について、上段 ; アセトニトリル/水抽出、下段 ; アセトニトリル/水抽出後に NaOH 処理抽出

b) : 非抽出性放射能について、アセトニトリル/水抽出残渣を NaOH 処理抽出

ND : 未検出

() : %TRR

(3) たばこ

ポットに播種 56 日後のたばこ苗 (品種 : Xanthi) を移植し、顆粒水和剤に調製した [phe-¹⁴C] アシベンゾラル-S-メチルを 20 g ai/ha の用量で 7 葉期に処理 (1 回目) し、1 回目処理 21 日後に 50 g ai/ha の用量で処理 (2 回目)、1 回目処理 34 日後に 100 g ai/ha の用量で処理 (3 回目) を行い、1 回目処理から 1 時間後に全地上部、21 日後に古葉 1 枚及び新展開葉 1 枚、2 回目処理から 13 日後に全地上部及び 3 回散布葉、3 回目処理から 17~52 日後に成熟葉を上葉及び下葉に分けて採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の代謝物は表 9 に示されている。

収穫時 (未乾燥葉) の総残留放射能は、下葉、上葉及び茎でそれぞれ 1.39、0.434 及び 0.022 mg/kg 検出され、各試料中の主要成分として未変化のアシベンゾラル-S-メチルのほか、代謝物 B、E 及び F がそれぞれ最大で 24.3、1.7 及び 1.3%TRR 認められた。

また、収穫時 (乾燥葉) のアセトニトリル/水抽出画分において代謝物 B、E 及

びFがそれぞれ最大で13.5、2.4及び2.9%TRR、未同定画分が最大71.7%TRR認められたが、アセトニトリル/水抽出画分をセルラーゼ及びNaOHで処理した場合には、代謝物B、E及びFはそれぞれ最大で69.5、3.2及び6.4%TRR検出され、未同定画分の残留量が大幅に減少したことから、代謝物B、E及びFの大部分は抱合体（エステル又はO-グリコシド）を形成していると考えられた。（参照2、8）

表9 各試料中の代謝物 (mg/kg)

採取時期	試料	総残留放射能 (mg/kg)	アシバソラール-S-メチル	抽出性放射能			マイクロ波抽出	非抽出性放射能
				B	E	F		
1回目 散布1 時間後	全地上部	8.85	8.64 (97.6)	0.363 (4.1)	0.018 (0.2)	ND		
1回目 散布21 日後	新展開葉	0.031	0.001 (3.1)	0.000 (0.2)	0.000 (1.2)	0.000 (0.6)		
	古葉	0.596	0.053 (8.9)	0.085 (14.3)	0.018 (3.1)	ND		0.038 (6.3)
3回目 散布1 時間後	全地上部	2.14	1.50 (70.2)	0.325 (15.2)	0.015 (0.7)	ND	0.011 (0.5)	0.034 (1.6)
	3回散布 葉	3.21	0.683 (21.3)	0.593 (18.5)	0.061 (1.9)	0.080 (2.5)	0.038 (1.2)	0.350 (10.9)
1回目 散布44 日後	2回散布 葉	1.88	0.449 (24.7)	0.430 (22.9)	0.045 (2.4)	ND	0.011 (0.6)	0.066 (3.5)
3回目 散布17 ~52日 後 ^{c)}	未乾燥 下葉 ^{a)}	1.39	0.079 (5.7)	0.125 (9.0)	0.024 (1.7)	0.018 (1.3)	0.011 (0.8)	0.069 (5.0)
				0.977 (70.4)	0.037 (2.7)	0.067 (4.8)		
	未乾燥 上葉 ^{b)}	0.434	0.026 (6.1)	0.028 (6.4)	0.004 (0.9)	0.003 (0.7)	0.006 (1.3)	0.020 (4.5)
				0.319 (73.4)	0.011 (2.5)	0.028 (6.4)		
茎	0.022	0.002 (11.2)	0.005 (24.3)	ND	ND	0.001 (3.2)	0.005 (21.7)	
乾燥下葉	11.6	0.326	1.57 (13.5)	0.279 (2.4)	0.337 (2.9)	0.547 (4.7)	1.09 (9.4)	

			(2.8)	7.70 (66.2)	0.372 (3.2)	0.593 (5.1)		
	乾燥上葉	2.72	0.035 (1.3)	0.239 (8.8)	0.076 (2.8)		0.103 (3.8)	0.198 (7.3)
				1.89 (69.5)	0.033 (1.2)	0.174 (6.4)		

a) : 3 回目散布 17~48 日後

b) : 3 回目散布 52 日後

c) : 抽出性放射能について、上段 ; アセトリル/水抽出、下段 ; アセトリル/水抽出後にセルラーゼ + NaOH 処理抽出

ND : 未検出、/ : 該当なし

() : %TRR

(4) トマト

温室内で栽培したトマト（品種：Mont Favet）に、顆粒水和剤に調製した [phe-¹⁴C] アシベンズラル-S-メチルを 91 g ai/ha の用量で生育ステージ 69（第 9 花序の開花時）、14 日後及び 28 日後の合計 3 回散布し、初回処理 1 時間後、3 回目処理 1 時間後及び 1 週間後に葉と果実、1 か月後（収穫期）に果実、2 か月後に葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料中の代謝物は表 10 に示されている。

収穫期果実の主要成分は代謝物 B（抱合体を含む；64.3%TRR）であり、そのほかに未変化のアシベンズラル-S-メチル（0.8%TRR）、E（7.9%TRR）及び F（6.8%TRR）が認められた。（参照 2、9）

表 10 各試料中の代謝物（上段：mg/kg、下段：(%TRR)）

採取時期	試料		総残留放射能 (mg/kg)	アシベンズラル-S-メチル	抽出性放射能			非抽出性放射能
					B	E	F	
1 回目散布 1 時間後	果実	表面	/	1.29 (92.1)	ND	ND	ND	/
		組織内		0.031 (2.2)	0.024 (1.7)	ND	ND	
		合計	1.40	1.32 (94.3)	0.024 (1.7)	ND	ND	0.003 (0.2)
	葉		6.83	6.19 (90.5)	0.622 (9.1)	ND	ND	(0.4)
3 回目散布 1 時間後	果実	表面	/	0.242 (31.9)	0.004 (0.5)	ND	ND	/
		組織内		0.014 (1.8)	0.167 (22.0)	0.022 (2.9)	ND	

		合計	0.759	0.256 (33.7)	0.171 (22.5)	0.022 (2.9)	ND	0.017 (2.3)
		葉	3.49	2.59 (74.3)	0.265 (7.6)	ND	ND	0.112 (3.2)
3 回目散布 1 週間後	果 実	表面	/	0.083 (12.0)	0.001 (0.2)	ND	ND	/
		組織内	/	0.018 (2.6)	0.101 (14.7)	0.017 (2.5)	ND	/
		合計	0.689	0.101 (14.6)	0.103 (14.9)	0.017 (2.5)	ND	0.033 (4.8)
	葉	2.99	1.37 (46.0)	0.072 (2.4)	0.460 (15.4) ^{b)}		0.164 (5.5)	
3 回目散布 1 か月後 (収穫期)	果 実	表面	/	0.002 (0.8)	0.000 (0.1)	ND	ND	/
		組織内	/	ND	0.025 (8.0)	0.020 (6.5)	0.001 (0.4)	/
		合計	0.312	0.002 (0.8)	0.025 (8.1)	0.020 (6.5)	0.001 (0.4)	0.011 (3.4)
	合計 ^{a)}	0.312	0.002 (0.8)	0.201 (64.3)	0.025 (7.9)	0.021 (6.8)	0.011 (3.4)	
3 回目散布 2 か月後		葉	0.719	ND	0.138 (19.2)	0.011 (1.5)	0.044 (6.1)	0.053 (7.4)

ND：未検出

a)：セルラーゼ + NaOH 処理

b)：代謝物 E 及び F のほか 2 画分の合計値

/：該当なし

(5) 水稲

容器に稲苗（品種：農林）を 6 株（約 3～5 本/株）移植し、収穫 1 週間前まで湛水状態にして、温室内で栽培し、3 葉期の苗に粒剤に調製した [phe-¹⁴C] アシベンゾラル-S-メチルを 200 g ai/ha の用量で散布処理し、処理 1 日後に茎葉、11 日後、50 日後及び 78 日後に茎葉及び田面水、119 日後に玄米、もみ殻、稲わら及び土壌をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の代謝物は表 11 に示されている。

未変化のアシベンゾラル-S-メチルは処理 1 日後の茎葉において 0.251 mg/kg (1.7%TRR) 認められたが、ほかの試料中には検出されなかった。

玄米において、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 2、10）

表 11 各試料中の代謝物（上段：mg/kg、下段：(%TRR)）

採取時期	試料	総残留放射能 (mg/kg)	アソパ [®] ラ [®] S-メチル	抽出性放射能 ^{a)}			非抽出性放射能	
				B	H	未同定		
処理 1 日後	茎葉	14.8	0.251 (1.7)	12.7 (86.1)	ND	1.51 (10.2)	0.310 (2.1)	
処理 11 日後	茎葉	22.3	ND	2.47 (11.1)	0.378 (1.7)	12.7 (56.9)	6.77 (30.4)	
				12.7 (57.0)	ND	2.81 (12.6)		
	田面水	0.308	ND	0.100 (32.5)	0.056 (18.2)	0.152 (49.3)	ND	
処理 50 日後	茎葉	1.29	ND	0.086 (6.7)	0.004 (0.3)	0.838 (65.2)	0.395 (30.7)	
				0.647 (50.3)	0.023 (1.8)	0.257 (20)		
	田面水	0.063	ND	0.029 (45.6)	0.005 (8.6)	0.029 (45.5)	ND	
処理 78 日後	茎葉	0.425	ND	0.045 (10.6)	0.003 (0.6)	0.238 (56)	0.136 (32.0)	
				0.201 (47.4)	ND	0.061 (20.1)		
	田面水	0.007	ND	0.004 (56.6)	ND	0.003 (43.4)	ND	
処理 119 日後	玄米	0.085	ND	0.001 (1.7)	0.001 (0.6)	0.002 (4.1)	0.033 (39.3)	
				0.003 (3.7)	ND	0.003 (2.8)		
	もみ殻	0.159	ND	ND	0.006 (3.7)	0.006 (3.7)	0.058 (36.6)	0.005 (3.1)
					0.009 (5.5)	0.001 (0.6)	0.042 (26.4)	
	稲わら	1.99	ND	ND	0.203 (10.2)	0.020 (1.0)	1.02 (51.1)	0.01 (0.5)
					0.556 (27.9)	0.020 (1.0)	0.246 (12.3)	
	土壌	0.136	ND	0.026 (19.0)	ND	0.030 (22.1)	0.081 (59.2)	

ND：未検出

a)：上段；アセトニトリル水抽出、下段；アセトニトリル水抽出後にセルラーゼ + NaOH 処理抽出

(6) レタス

レタス（品種：Nabucco）を播種 4 週間後（7～9 葉期）に水和剤に調製した [phe-¹⁴C] アシベンゾラル-S-メチルを合計 140 g ai/ha 又は 420 g ai/ha となるように 1 週間間隔で 4 回散布し、140 g ai/ha 処理区では 1 回目処理 1 時間後及び 4 回目処理 1 週間後（処理 29 日後）、420 g ai/ha 処理区では 4 回目処理 1 週間後（処理 29 日後）に試料を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の代謝物は表 12 に示されている。

レタス表面及び組織内の総残留放射能は 20.2～23.0%TRR 及び 74.2～83.2%TRR であった。抽出残渣からは 4.6～14.9%TRR 認められた。

レタス表面の主要成分は未変化のアシベンゾラル-S-メチル（16.5～19.3%TRR）であった。レタス結球の主要成分は代謝物 B（抱合体を含む；12.8～24.5%TRR）及び F（抱合体を含む；20.0～22.3%TRR）であった。

未同定画分の合計は 140 g ai/ha 処理区及び 420 g ai/ha 処理区で、それぞれ 22.4 及び 19.9%TRR であり、これらの画分の酵素及びアルカリ処理の結果、代謝物 B、F 及び G は主に抱合体として存在することが推察された。（参照 2、11）

表 12 各試料中の代謝物 (mg/kg)

処理量	1 倍量 (合計 140 g ai/ha)			3 倍量 (合計 420 g ai/ha)			
	試料	表面	結球	合計	表面	結球	合計
総残留放射能 (mg/kg)	0.204	0.810	1.01	0.844	2.82	3.67	
アシベンゾラル-S-メチル ^{a)}	0.167 (16.5)	0.004 (0.4) ND	0.171 (16.9) 0.167 (16.5)	0.708 (19.3)	ND ND	0.708 (19.3) 0.708 (19.3)	
抽出性放射能 ^{a)}	B	0.006 (0.6)	0.045 (4.4) 0.248 (24.5)	0.051 (5.0) 0.255 (25.1)	0.022 (0.6)	0.048 (1.3) 0.470 (12.8)	0.070 (1.9) 0.492 (13.4)
		E	0.001 (0.1)	0.009 (0.9) 0.005 (0.5)	0.010 (1.0) 0.006 (0.6)	0.004 (0.1)	0.018 (0.5) ND
	F		0.001 (0.1)	0.010 (1.0)	0.011 (1.1)	0.004 (0.1)	0.029 (0.8)
		0.203 (20.0)		0.204 (20.1)	0.818 (22.3)		0.822 (22.4)
	G	ND	0.007 (0.7)	0.007 (0.7)	ND	ND	ND
			0.048 (4.7)	0.048 (4.7)		0.077 (2.1)	0.077 (2.1)
	非抽出性放射能	0.047 (4.6)			0.547 (14.9)		

a)：上段；アセトニトリル水抽出、下段；アセトニトリル水抽出後にセルラーゼ + NaOH 処理抽出

ND：未検出

()：%TRR

植物体におけるアシベンゾラル-S-メチルの代謝経路は、チオエステルの加水分解によるカルボン酸体 B の生成、B のフェニル環の水酸化による E 及び F の生成、B のカルボキシル基の還元による G の生成、B、E 及び F のエステル抱合体の生成並びにその後の非抽出性化合物の生成であると考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

土壤水分を 30 又は 60%に調整したシルト質壤土（スイス）に[phe-¹⁴C] アシベンゾラル-S-メチルを 0.1 又は 1 mg/kg 乾土となるように処理し、10 又は 20°C で最長 182 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。

アシベンゾラル-S-メチルの推定半減期は表 13 に示されている。

アシベンゾラル-S-メチルの分解は速やかで、推定半減期はいずれも 1 日未満であった。乾燥条件及び低温条件下では、分解速度の低下が認められた。

主要分解物 B は処理直後～1 週間で 87.0～90.9%TAR に達し、その後減少した。ほかに未同定分解物が認められたが 10%TAR 未満であった。

非抽出性放射能は試験期間を通して最大で 47.1～55.5%TAR 認められた。試験終了時（第 182 日）には 21～45%TAR 認められた。

好氣的土壤におけるアシベンゾラル-S-メチルの分解経路はチオエステルの加水分解による分解物 B の生成並びにその後の非抽出性物質及び CO₂ 生成と考えられた。（参照 2、12）

表 13 アシベンゾラル-S-メチルの推定半減期（日）

温度(°C)	土壤水分(%)	処理濃度(mg/kg)	推定半減期(日)
20	60	1.0	0.26
20	30	1.0	0.54
10	60	1.0	0.98
20	60	0.1	0.26

(2) 好氣的土壤中運命試験②

壤質砂土及び砂壤土（スイス）並びに砂土（ドイツ）に[phe-¹⁴C] アシベンゾラル-S-メチルを 1.17 mg/kg 乾土の用量で処理し、20±2°C、暗条件下で最長 120 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。

アシベンゾラル-S-メチル及び分解物 B の推定半減期は表 14 に示されている。

アシベンゾラル-S-メチルの分解は速やかで、推定半減期はいずれも 1 日未満であった。

主要分解物 B は処理 1～3 日後に 92.8～98.2%TAR に達し、その後減少し、推定半減期は 19.3～106 日であった。壤質砂土及び砂壤土で 45～59 日後の間に 10

～12%TAR の未同定の 2 種類の分解物が認められたが、いずれも 10%TAR 未満だった。

非抽出性放射能は試験期間を通して最大で 31.0～44.1%TAR 認められた。

$^{14}\text{CO}_2$ は試験終了時（第 120 日）に 9.93～48.5%TAR 認められた。

好氣的土壤におけるアシベンゾラル-S-メチルの分解経路はチオエステルの加水分解による分解物 B の生成並びにその後の非抽出性物質及び CO_2 生成と考えられた。（参照 2、13）

表 14 アシベンゾラル-S-メチル及び分解物 B の推定半減期（日）

土壤	アシベンゾラル-S-メチル	分解物 B
壤質砂土	0.21	23.1
砂土	0.52	106
砂壤土	0.37	19.3

（3）好氣的土壤中運命試験③

4 種類の土壤 [砂質壤土（英国、米国及びスイス）及びシルト質壤土（スイス）] に [phe- ^{14}C] アシベンゾラル-S-メチルを 0.143 mg/kg 乾土 [砂質壤土（英国及び米国）] 又は 0.151 mg/kg 乾土 [砂質壤土（スイス）及びシルト質壤土（スイス）] の用量で処理し、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 、暗条件下でそれぞれ最長 125 又は 189 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。

試験終了時の抽出放射能の主要成分は表 15 に示されている。

アシベンゾラル-S-メチルの分解は速やかで、全ての土壤で処理 2 日以降は検出されなかった。推定半減期は 0.073～0.380 日であった。

いずれの土壤においても、土壤中放射能の経時的な低下が認められ、抽出性放射能は処理 0 日後の 66.2～84.1%TAR から試験終了時の 18.7～39.1%TAR に低下した。

経時的な抽出残渣放射能及び $^{14}\text{CO}_2$ の増加が認められた。

抽出残渣放射能は砂質壤土（英国及び米国）及びシルト質壤土（スイス）で処理 58 日後に 26.6～32.0%TAR、砂質壤土（スイス）で処理 92 日後に 21.9% TAR に達した。

$^{14}\text{CO}_2$ は 4 土壤で最大 46.0%～62.5%TAR 認められた。

主な分解物として、分解物 B が処理 4 時間～2 日後に 92.0～94.1%TAR、分解物 K が処理 125 日で 21.8～33.6%TAR 認められた。

好氣的土壤におけるアシベンゾラル-S-メチルの分解経路はチオエステルの加水分解による分解物 B の生成、B のフェニル基の水酸化による K の生成並びにその後の非抽出性物質及び CO_2 生成と考えられた。（参照 2、14）

表 15 試験終了時における抽出放射能の主要成分(%TAR)

土壌	アシベンゾラル-S-メチル	B	K	未同定分解物
砂質壤土 (英国) a)	0.00	0.00	18.7	0.00
砂質壤土 (米国) a)	0.00	0.00	20.2	0.00
砂質壤土 (スイス) b)	0.00	5.48	33.6	0.00
シルト質壤土 (スイス) b)	0.00	0.69	23.8	0.00

a) : 処理 189 日後

b) : 処理 125 日後

(4) 好氣的、好氣的／嫌氣的土壤中運命試験

シルト質壤土 (スイス) に[phe-¹⁴C] アシベンゾラル-S-メチルを 2 mg/kg 乾土の用量で処理し、暗所、20±2°Cで好氣的条件では約 1 年間、好氣的／嫌氣的条件では 28 日間の好氣的条件の後嫌氣的条件にして、それぞれ 360 及び 120 日間インキュベートして土壤中運命試験が実施された。なお、好氣的条件下では、滅菌処理区が設定された。

アシベンゾラル-S-メチルの好氣的条件下における推定半減期は 0.22 日であり、速やかに分解した。分解物 B の推定半減期は約 16.5 日であった。

好氣的／嫌氣的条件下において、好氣的条件下ではアシベンゾラル-S-メチルは速やかに分解し、分解物 B の生成がみられた。一方、嫌氣的条件に転換後はほとんど分解しなかった。

また、滅菌／好氣的条件下では、アシベンゾラル-S-メチルの推定半減期は 344 日であり、好氣的土壌におけるアシベンゾラル-S-メチルの分解は、主に土壌微生物によるものと考えられた。

アシベンゾラル-S-メチルの分解経路は好氣的土壌で分解物 B の生成並びにその後の非抽出性物質及び CO₂ 生成と考えられた。(参照 2、15)

(5) 土壌表面光分解試験

シルト質壤土 (スイス) に[phe-¹⁴C] アシベンゾラル-S-メチルを活性土壌²では 22.2 mg/kg 乾土、乾燥土壌では 19.8 mg/kg 乾土の用量で添加した後、24±1°Cで最長 30 日間キセノンアークランプ (光強度 : 35.0 W/m²、波長 : 290 nm 以下をフィルターでカット) を照射して、土壌表面光分解試験が実施された。

アシベンゾラル-S-メチルの推定半減期は表 16 に示されている。

活性土壌では、アシベンゾラル-S-メチルの推定半減期は、光照射区及び暗所対照群区でそれぞれ 1.19 及び 1.29 日であり、主要分解物として、分解物 B が最大で処理 4 時間後に 68.5%TAR 認められた。光照射区では暗所対照区と比較し

² 水分含量をほ場容水量の 75%に調整した土壌。

て分解物 B の生成量は少なく、処理 720 時間後では 4.38% TAR と減少したことから、分解物 B の光分解が進行したものと考えられた。

光照射区、暗所対照区とも、非抽出性放射能及び $^{14}\text{CO}_2$ の増加傾向が認められ、処理 720 時間後にはそれぞれ 33~61% TAR 及び 2~4% TAR 認められた。

乾燥土壌では、アシベンゾラル-S-メチルの推定半減期は光照射区で 654 日であり、主要分解物として分解物 B が 10% TAR 以下認められた。処理 720 時間後の非抽出性放射能及び $^{14}\text{CO}_2$ はそれぞれ 8~20% TAR 及び 1% TAR 以下であった。

活性土壌におけるアシベンゾラル-S-メチルの分解経路はチオエステルの加水分解による分解物 B の生成並びにその後の非抽出性物質及び CO_2 生成と考えられた。(参照 2、16)

表 16 アシベンゾラル-S-メチルの推定半減期 (日)

試験	キセノン光	春季太陽光換算(北緯 35 度)
活性土壌光照射区	1.19	5.36
活性土壌暗所対照区	1.29	/
乾燥土壌光照射区	654	2,950
乾燥土壌暗所対照区	3,480	/

/ : 該当なし

(6) 土壌吸脱着試験

① アシベンゾラル-S-メチル

[phe- ^{14}C] アシベンゾラル-S-メチルを用いた、6 種類の土壌 [シルト質壤土、砂土、壤土、壤質砂土、埴壤土及び砂壤土 (米国)] における土壌吸脱着試験が実施された。

結果は表 17 に示されている。(参照 2、17)

表 17 アシベンゾラル-S-メチルの土壌吸脱着試験概要

土壌	シルト質壤土	砂土	壤土	壤質砂土	埴壤土	砂壤土
$K_{F^{ads}}$	22.5	3.6	49.6	13.2	12.0	3.7
$K_{F^{des}}$	1,620	1,040	3,290	2,840	2,080	492
$K_{Foc^{ads}}$	31.6	5.0	67.7	27.0	14.5	5.4
$K_{Foc^{des}}$	2,270	1,450	4,490	5,830	2,490	723

$K_{F^{ads}}$ 及び $K_{F^{des}}$: Freundlich の吸着係数及び脱着係数

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

② 分解物 B

[phe- ^{14}C]B を用いた、6 種類の土壌 [シルト質壤土、砂土、壤土、壤質砂土、埴壤土及び砂壤土 (米国)] における土壌吸脱着試験が実施された。

結果は表 18 に示されている。(参照 2、18)

表 18 分解物 B の土壌吸脱着試験概要

土壌	シルト質壤土	砂土	壤土	壤質砂土	埴壤土	砂壤土
$K_{F^{ads}}$	0.9	0.6	2.3	1.4	0.5	0.3
$K_{F^{des}}$	65	174	150	312	89	40
$K_{Foc^{ads}}$	3.4	2.0	5.8	5.1	8.9	3.6
$K_{Foc^{des}}$	244	561	383	1,090	1,530	474

$K_{F^{ads}}$ 及び $K_{F^{des}}$: Freundlich の吸着係数及び脱着係数

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

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 1 (塩酸)、pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液)、pH 9 (ホウ酸緩衝液) 及び pH 13 (水酸化ナトリウム水溶液) の各試験水に、[phe-¹⁴C] アシベンゾラル-S-メチルを 3.5 mg/L となるように添加した後、25、50 又は 70°C、遮光下で最長 450 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各試験水における推定半減期は表 19 に示されている。

全ての pH において、主な加水分解物は B であった。アシベンゾラル-S-メチルは pH 5 で最も安定であることが示された。(参照 2、19)

表 19 各試験水における推定半減期

pH	1	5	7	9	13
試験温度(°C)	20				25
推定半減期	57.5 日	3.8 年	23.1 週	19.4 時間	< 5 分

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

pH 5.12 (酢酸緩衝液) の滅菌緩衝液に [phe-¹⁴C] アシベンゾラル-S-メチルを 1.91 mg/L となるように添加した後、25±1°C で最長 30 日間キセノンランプ (光強度: 26.9 W/m²、波長: 290 nm 以下をフィルターでカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

滅菌緩衝液における光分解物は表 20 に示されている。

推定半減期は 0.86~0.92 時間、東京春換算で 1.48~1.59 時間と算出された。

主な光分解物として分解物 B が光照射区及び暗所対照区でそれぞれ最大 3.44% TAR (照射 2 日後) 及び 6.66% TAR (照射 30 日後) 認められた。

水中におけるアシベンゾラル-S-メチルの分解経路は分解物 B の生成及びその後のオリゴマー生成並びに CO₂ 生成と考えられた。(参照 2、20)

表 20 滅菌緩衝液における光分解物 (%TAR)

処理後時間	光照射区			暗所対照区		
	アシベン ゾラル-S- メチル	B	その他	アシベン ゾラル-S- メチル	B	その他
0 分	96.7	ND	ND	/	/	/
30 分	67.1	ND	7.70	96.3	ND	ND
4 時間	7.32	ND	68.6	94.2	ND	0.68
2 日	1.63	3.44	79.8	91.3	0.95	3.63
7 日	1.25	2.06	73.0	89.0	2.47	2.58
15 日	6.24	1.28	67.9	82.4	5.35	4.45
30 日	ND	1.46	68.7	90.5	6.66	2.92

/ : 該当なし
 ND : 未検出

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. 作物残留試験

海外において、いちごを用いてアシベンゾラル-S-メチルを分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。アシベンゾラル-S-メチルの最大残留値は、いちご（果実）の 0.088 mg/kg であった。

7. 一般薬理試験

アシベンゾラル-S-メチルのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 21 に示されている。（参照 2、21）

表 21 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 (匹/群)	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	ICR マウス	雄 3	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	1,500	5,000	5,000 mg/kg 体重投与群で投与 2~6 時間に軽度の反応性、自発運動量の減少、体姿勢の異常、握力及び体幹緊張度の低下並びに筋弛緩作用 5,000 mg/kg 体重で死亡例

		Wistar ラット	雄 6	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
	睡眠誘発作用	ICR マウス	雄 8	0、150、500、 1,500 (経口)	1,500	—	投与による影響なし
	痙攣誘発作用 (電撃痙攣)	ICR マウス	雄 10	0、150、500、 1,500 (経口)	1,500	—	投与による影響なし
	正常体温	Wistar ラット	雄 6	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
循環 器系	血圧・心拍数	Wistar ラット	雄 6	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
自律 神経系	瞳孔径				5,000	—	投与による影響なし
消化 器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 8	0、150、500、 1,500 (経口)	1,500	—	投与による影響なし
骨格 筋	懸垂動作				1,500	—	投与による影響なし
血液	血液凝固能	Wistar ラット	雄 6	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
	溶血性				5,000	—	投与による影響なし

注：検体は 0.1%ポリソルベート 80 添加 0.5%CMC 水溶液に懸濁。
—：最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（原体）

アシベンゾラル-S-メチル（原体）のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されている。（参照 2、22~25）

表 22 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	顔面の赤色の汚れ、流涙、削瘦、よろめき歩行、泌尿生殖器部の黄色の汚れ、軟便、水様便、体重増加抑制 死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	5,150	活動性低下、よろめき歩行、低体温、呼吸困難、立ち直り反射の消失、粗毛、泌尿生殖器部の黄色の汚れ、腹臥位 雄：5,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：4,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		立毛、円背位、呼吸困難 死亡例なし
		>5	>5	

(2) 急性毒性試験（代謝物/原体混在物）

アシベンゾラル-S-メチルの代謝物 B/原体混在物 1 並びに代謝物 E、F 及び H を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 23 に示されている。（参照 2、26~29）

表 23 急性毒性試験概要（代謝物/原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B/ 原体混在物 1	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌雄：呼吸困難、立毛及び円背位 雌：体重減少、小腸拡張及び小型胸腺 死亡例なし
代謝物 E		SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 F		SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 H		SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌雄：立毛及び円背位 死亡例なし

(3) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体:0 及び 2,000 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

2,000 mg/kg 体重投与群雄 2 例が投与 2 又は 9 日後に死亡した。投与 2 日後に死亡した個体は投与前期間の体重増加量が最も低く、投与 1 日の機能検査では体温低下及び運動量減少が見られたが、肉眼的病理検査では異常は認められなかった。投与 9 日に死亡した個体は投与 8 日の検査で異常は認められず、死亡前の一般状態にも変化は見られなかった。これら 2 例とも死因は不明であるが、投与による影響とは考えられなかった。

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、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 2、30)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼粘膜に対しては、検体投与 1~24 時間に結膜の軽度の発赤又は浮腫が認められたが、48 時間までに回復した。皮膚に対しては、パッチ除去後 24 時間で紅斑が認められたが、48 時間には消失した。

Pirbright White モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。アシベンズラル-S-メチルは本試験条件下において、モルモットに対し強度の皮膚感作性を示すものと判断された。(参照 2、31~33)

10. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体:0、10、100 及び 800 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、800 mg/kg 体重/日投与群雌雄で TP 及び Glob 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、34)

表 24 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none">・ T.Bil 及び A/G 比増加・ TP 及び Glob 減少	<ul style="list-style-type: none">・ 立毛、円背位、下痢及び体重減少 (投与 3 週以降 1 例)・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 1 週以降)

		<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Ht、Hb、MCH、MCV、MCHC 減少 ・ RDW 増加 ・ Eos 及び Mon 減少 ・ T.Bil 及び A/G 比増加 ・ TP 及び Glob 減少 ・ 胸腺絶対及び比重量³減少、脾及び肝比重量増加 ・ 脾褐色色素沈着 ・ 肝細胞壊死
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (主群：一群雌雄各 10 匹、回復群：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、40、400、2,000 及び 8,000 ppm、平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、0 及び 8,000 ppm 投与群については、90 日間投与後に 4 週間の回復群が設けられた。

表 25 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量(ppm)		40	400	2,000	8,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.42	24.6	126	516
	雌	2.64	26.3	131	554

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

4 週間の回復期間後、脾臓を除き変化は観察されなかった。

本試験において、8,000 ppm 以上投与群の雌雄で脾褐色色素沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄：126 mg/kg 体重/日、雌：131 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、35)

表 26 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 2 週以降) ・ Hb 及び MCHC 減少 ・ WBC 増加 ・ Cre 増加 ・ A/G 比増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 1 週以降) ・ WBC 増加 ・ Cre 増加 ・ TP 及び Glob 減少 ・ A/G 比増加

³体重比重量を比重量という (以下同じ。)

	<ul style="list-style-type: none"> ・肝及び脾絶対[§]及び比重量増加 ・肝細胞グリコーゲン沈着 ・脾褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾絶対[§]及び比重量増加、肝比重量増加 ・肝細胞グリコーゲン沈着[§] ・脾褐色色素沈着[§]
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料⁴＞

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 4,000 ppm、平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		200	1,000	4,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	30.6	152	624
	雌	47.4	220	803

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で脾褐色色素沈着及び髓外造血が、200 ppm 以上投与群雌で脾絶対及び比重量増加並びに髓外造血が認められた。（参照 36）

表 28 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
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ HDW 増加 ・ 赤血球色調不同 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 白脾髄萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 及び Ht 減少 ・ MCHC 及び HDW 増加 ・ 赤血球色調不同
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾褐色色素沈着及び髓外造血 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾褐色色素沈着 ・ 白脾髄萎縮
200 ppm	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 脾髓外造血

(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（主群：一群雌雄各 4 匹、回復群：一群雌雄各 2 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、50 及び 200 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、0 及び 200 ppm 投与群については、90 日間投与後に 4 週間の回復群が設けられた。

⁴ 本試験は用量設定のための試験であることから参考資料とした。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

200 mg/kg 体重投与群で認められた毒性所見は 4 週間の回復期間後、観察されなかった。

本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群雌雄で肝重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(参照 2、37)

表 29 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・ MCV、RDW 及び Ret 増加 ・ Chol、TG 及び PL 増加 ・ TP[§]、Alb[§] 及び Glob 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝クッパー細胞色素沈着 ・ 脾うっ血及び褐色色素沈着[§] ・ 骨髄細胞過形成[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制[§]及び摂餌量減少（投与 2～6 週） ・ RBC、Hb、Ht[§] 及び MCHC 減少 ・ MCV、RDW 及び Ret 増加 ・ Chol 及び TG[§] 増加 ・ TP、Alb[§] 及び Glob 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 脾絶対[§] 及び比重量増加 ・ 肝クッパー細胞色素沈着 ・ 脾うっ血[§]、褐色色素沈着^{a)} 及び髓外造血^{a)} ・ 骨髄細胞過形成^{a)}
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a)：1 例のみであるが、毒性影響と判断した。

(5) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、400、2,000 及び 8,000 ppm、平均検体摂取量は表 30 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 30 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		400	2,000	8,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	24.4	126	575
	雌	26.0	143	628

本試験において、8,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制（雄：投与 2 週以降、雌：投与 1 週以降）及び摂餌量減少（雌雄：投与 1 週以降）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm（雄：126 mg/kg 体重/日、雌：143 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、38）

(6) 28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

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

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見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、39）

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた強制経口（原体：0、5、25及び200 mg/kg 体重/日）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表31に示されている。

25 mg/kg 体重/日投与群雄で投与52週に統計学的に有意なRBC、Hb及びHt減少が認められたが、いずれも投与前値が対照群と比較して低値であり、投与開始後の変化は対照群と同程度であったこと及び同投与群ではほかに貧血を示唆する変化が認められないことから、食品安全委員会農薬専門調査会は毒性所見ではないと判断した。

本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で脾髄外造血、ヘモジデリン沈着等が認められたため、無毒性量は雌雄とも25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照2、40）

表31 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
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・ RDW、Ret 及び PLT 増加 ・ Neu 及び Baso 減少 ・ Chol[§]、TG 及び T.Bil 増加 ・ Alb、TP、Na 及び Ca 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加[§]、脾絶対及び比重量減少 ・ 骨髄ヘモジデリン沈着 ・ 脾髄外造血及びヘモジデリン沈着^{§、a)} ・ 肝炎症性細胞浸潤、肝内胆管胆汁栓塞及びクッパー細胞ヘモジデリン沈着^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・ RDW、Ret 及び PLT[§] 増加 ・ WBC、Neu 及び Baso 減少 ・ PT 短縮 ・ Chol、TG 及び T.Bil 増加 ・ Alb 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 骨髄ヘモジデリン沈着 ・ 脾髄外造血及びヘモジデリン沈着^{a)} ・ 肝炎症性細胞浸潤、肝内胆管胆汁栓塞及びクッパー細胞ヘモジデリン沈着^{a)}
25 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a) : ヘモジデリンについては鉄染色で確認。

(2) 2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験(ラット)

SDラット(主群:一群雌雄各50匹、12か月中間と殺群:一群雌雄各10匹、血液学的検査用⁵:一群雌雄各20匹)を用いた混餌(原体:0、20、200、2,500及び7,500ppm、平均検体摂取量は表32参照)投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表32 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

投与量(ppm)		20	200	2,500	7,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.77	7.77	96.9	312
	雌	0.90	9.08	111	388

各投与群で認められた毒性所見は表33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、2,500ppm以上投与群雌雄で脾褐色色素沈着が認められたので、無毒性量は雌雄とも200ppm(雄:7.77mg/kg体重/日、雌:9.08mg/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、41)

表33 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
7,500ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) ・RBC、Hb、MCHC及びHDW減少 ・MCV、MCH及びRet^{a)}増加 ・T.Bil及びA/G比増加 ・TP及びGlob減少 ・カリウム増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・尿ビリルビン及び黄褐色調 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降) ・RBC、Hb、Ht、MCHC及びHDW減少 ・MCV、RDW及びRet^{a)}増加 ・T.Bil及びA/G比増加 ・TP及びGlob減少 ・カリウム増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・肺胞泡沫細胞増加 ・肝クッパー細胞褐色色素沈着
2,500ppm以上	・脾褐色色素沈着	・脾褐色色素沈着
200ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a) : 7,500ppm群のみ検査を実施

⁵ 投与13週、26週、53週、78週及び105週に各群雌雄20匹を血液学的検査に、同一時期に各群雌雄10匹を血液生化学的検査及び尿検査に供した。

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (主群: 一群雌雄各 50 匹、血液学的検査用 (投与 53 週及び 79 週): 一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100、2,000 及び 6,000 ppm、平均検体摂取量は表 34 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 34 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与量(ppm)		10	100	2,000	6,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.14	11.1	237	698
	雌	1.14	10.8	234	696

各投与群で認められた毒性所見は表 35 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、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で脾へモジデリン沈着、骨髄へモジデリン沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 11.1 mg/kg 体重/日、雌: 10.8 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、42)

表 35 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 1 週以降) ・RDW、MCH、MCHC 及び HDW 増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・骨髄細胞密度増加 ・肺胞泡沫細胞増加及び線維化を伴う炎症[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 22 週以降) ・RDW、Ret^{b)}及び MCHC 増加 ・肝へモジデリン沈着^{a)}及び細胞増殖巣 ・肺胞泡沫細胞増加及び巨細胞肉芽腫 ・ハーダー腺リンパ球浸潤
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝へモジデリン沈着^{a)} ・脾へモジデリン沈着^{a)}及び髓外造血 ・骨髄へモジデリン沈着^{a)} ・腺外分泌部過形成 ・副腎セロイド沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・HDW 増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・脾へモジデリン沈着^{a)} ・骨髄へモジデリン沈着^{a)} ・ハーダー腺萎縮
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a): ヘモジデリンについては鉄染色で確認。

b): 6,000 ppm 群のみ検査を行った。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、200、2,000 及び

4,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 36 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			20	200	2,000	4,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.5	15.3	155	306
		雌	1.6	16.2	167	321
	F ₁ 世代	雄	1.7	17.2	169	356
		雌	1.7	17.5	173	364

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、親動物では 2,000 ppm 以上投与群の雌雄で脾へモジデリン沈着等が、児動物では 2,000 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物とも 200 ppm（P 雄：15.3 mg/kg 体重/日、P 雌：16.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：17.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：17.5 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、43）

表 37 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	4,000 ppm	・脾絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加	・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 15 日）	・体重増加抑制 ・脾うっ血	・体重増加抑制及び摂餌量減少
	2,000 ppm 以上	・脾へモジデリン沈着 ^{§、a)}	・脾絶対及び比重量増加 ・脾へモジデリン沈着 ^{§、a)}	・脾絶対及び比重量増加 ・脾へモジデリン沈着 ^{§、a)}	・脾絶対及び比重量増加 ・脾へモジデリン沈着 ^{§、a)} 及びうっ血
	200 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
児動物	4,000 ppm				
	2,000 ppm 以上		・体重増加抑制（哺育 4 日以降）	・体重増加抑制（哺育 7 日以降）	
	200 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a)：ヘモジデリンについては鉄染色で確認。

(2) 発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、50、200 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC ナトリウム水溶液）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 38 に示されている。

胎児検査において、400 mg/kg 体重/日投与群で合計 5 腹 13 胎児に、臍帯ヘルニア、頭蓋脊椎破裂、内水頭症、脾臓無形成、大腿骨骨化異常等が、200 mg/kg 体重/日投与群で 1 腹 2 胎児に胃壁破裂、無眼球及び小眼球が認められた。

本試験において、200 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が、胎児で骨格変異発生頻度増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性影響のみられる用量で、胎児に外表、内臓及び骨格異常が認められた。（参照 2、44）

（胎児の器官形成への影響については [14. (5) 及び(6)] を参照）

表 38 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
400 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・会陰部血液様分泌物 ・全胚吸収腹数増加 ・妊娠子宮重量低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・早期吸収胚数増加 ・生存胎児数減少 ・低体重 ・骨格奇形（大腿骨骨化異常等） ・外表奇形（臍帯ヘルニア及び頭蓋脊椎破裂） ・内臓奇形（内水頭症及び脾臓無形成）
200 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制[§]及び摂餌量減少^{a)}（投与 1 日以降） 	<ul style="list-style-type: none"> ・内臓奇形（無眼球、小眼球等）[§] ・骨格変異（基節骨未骨化、胸骨分節未骨化、中足骨未骨化及び胸椎体ダンベル状）
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^{a)}：400 mg/kg 体重/日投与群では、統計学的有意差なし（母動物数 6 例）。

（3）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、75、150 及び 350 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC ナトリウム水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。本試験は、ラットを用いた発生毒性試験① [12. (2)] における奇形の再現性を確認するために実施された。

本試験において、母動物ではいずれの投与群でも毒性所見は認められず、胎児では、350 mg/kg 体重/日投与群で腰肋骨の発現頻度の有意な増加がみられたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 350 mg/kg 体重/日、胎児で 150 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、45）

(4) 発生毒性試験（経皮投与：ラット）＜参考資料⁶＞

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に経皮（原体：0、10、100 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC ナトリウム水溶液、6 時間/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与の影響は認められなかった。（参照 2、46）

＜発生毒性試験（ラット）における催奇形性について＞

発生毒性試験（ラット①）[12. (2)]における胎児検査においては、母動物に強い毒性影響の認められる用量で、臍帯ヘルニア、頭蓋脊椎破裂、内水頭症、脾臓無形成、大腿骨骨化異常、胃壁破裂、無眼球、小眼球等の奇形の発生頻度増加が認められたが、奇形の再現性を確認するために行われた発生毒性試験（ラット②）[12. (3)]においては、催奇形性は認められなかった。また、本剤によるラット胎児の器官形成に及ぼす時期を特定するために、器官形成期を 5 分割し、投与期間を 2 日間に限定して実施された試験[14. (5) 及び(6)]においては、器官発生時期特異性を示唆する外表異常は認められなかった。

これらのことから、発生毒性試験（ラット①）において認められた奇形は、母動物の毒性に起因する二次的な影響であると考えられた。

(5) 発生毒性試験（ウサギ）

ロシア種ウサギ（一群雌 17 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、10、50、300 及び 600 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC ナトリウム水溶液）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 39 に示されている。

本試験において、母動物では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡又は切迫と殺例（7 例）が、胎児では 600 mg/kg 体重/日投与群で尾椎体形態異常の発現頻度増加が認められたので、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に影響が見られる用量で胎児に尾椎体形態異常が認められた。（参照 2、47）

⁶ 母動物及び胎児において最高用量でも検体投与の影響が認められなかったことから参考資料とした。

表 39 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
600 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（6 例）^{a)} ・会陰部出血、下痢、活動性低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・尾椎体形態異常
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1 例） ・体重増加抑制及び摂餌量減少（300 mg/kg 体重/日以上投与群の死亡動物） 	300 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
50 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	

a)：死亡数の 6 例中 3 例は切迫と殺。

（6）発達神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 7 日～哺育 22 日に混餌（原体：0、100、1,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与し、生後 63 日まで児動物を観察して、発達神経毒性試験が実施された。

表 40 発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	1,000	4,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期	8.2	82.0	326
	哺育期	15.5	154	608

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

1,000 ppm 投与群雄で生後 63 日に小脳虫部錐体（錐体前裂部）の分子層の厚さが減少したが、生後 12 日では変化が認められなかったこと、虫部錐体の顆粒層及び小脳山頂葉腹側では影響が認められなかったこと、脳重量及び病理組織学的結果において影響が認められなかったことに加え、背景データの範囲内であり、同投与群雌では影響が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。100 ppm 以上投与群の脳の変化については用量相関性がないため毒性影響としなかった。

本試験において、母動物ではいずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったが、児動物では 4,000 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は母動物で本試験の最高用量 4,000 ppm（妊娠期：326 mg/kg 体重/日、哺育期：608 mg/kg 体重/日）、児動物で 1,000 ppm（妊娠期：82.0 mg/kg 体重/日、哺育期：154 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、児動物で、4,000 ppm 投与群で聴覚性驚愕反応の振幅の高値等が認められたので、発達神経毒性に対する無毒性量は 1,000 ppm（妊娠期：82.0 mg/kg 体重/日、哺育期：154 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、48）

表 41 発達神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物
4,000 ppm	4,000 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（生後 18 及び 22 日）（雌雄） ・聴覚性驚愕反応の振幅の高値（生後 23 日）（雌） ・小脳山頂葉腹側（山頂前裂部）の分子層の厚さ減少（生後 63 日）（雄） ・小脳虫部錐体（錐体前裂部）の分子層の厚さ減少（生後 63 日）（雄）
1,000 ppm 以下		毒性所見なし

13. 遺伝毒性試験

アシベンゾラル-S-メチル（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V79細胞及びマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子変異試験、ラット肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

試験結果は表 42 に示されているとおり、全て陰性であったことから、アシベンゾラル-S-メチルに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、49~57）

表 42 遺伝毒性試験概要（原体）

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	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)	312.5~5,000 µg/7 [°] レット (+/-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> pKM101, WP2 pKM101 株)	3~5,000 µg/7 [°] レット (+/-S9) ^{a)}	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	37.04~1,000 µg/mL (+S9) 3.70~100 µg/mL (-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK)	4.4~70.0 µg/mL (-S9) ^{b)} 8.8~140 µg/mL (+S9) ^{c)}	陰性
	UDS 試験	SD ラット肝細胞	①9.77~312.5 µg/mL ②15.63~500 µg/mL	陰性

	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1)	①7.5~30 µg/mL (-S9) (18 時間処理) 7.5~30 µg/mL (+S9) (3 時間処理、15 時間回復) ②15~60 µg/mL (-S9) (18 及び 42 時間処理) 15~60 µg/mL (+S9) (3 時間処理、15 及び 39 時間 回復)	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	312.5、625、1,250 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^{a)} : 1,000 µg/プレート以上で析出、^{b)} : 35.0 µg/mL 以上で析出、^{c)} : 70.0 µg/mL 以上で析出

代謝物 B/原体混在物 1 (動物、植物、土壌及び水由来) 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 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験並びに代謝物 E (動物及び植物由来)、F (動物及び植物由来) 及び H の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 43 に示されているとおり、代謝物 B/原体混在物 1 について結果は全て陰性であり、遺伝毒性はないものと考えられた。また、代謝物 E、F 及び H についても結果は全て陰性だった。(参照 2、58~67)

表 43 遺伝毒性試験概要 (代謝物/原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B/ 原体混在物 1	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102、 TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	312.5~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102、 TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	312.5~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性 ¹⁾
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	①55.6~1,500 µg/mL (+S9) 18.5~500 µg/mL (-S9) ②66.7~1,800 µg/mL (+S9) 125~1,000 µg/mL (-S9)	陰性

		UDS 試験	ラット肝細胞	①7.82~250 µg/mL ②0.98~250 µg/mL	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1)	①31.25~125 µg/mL (-S9) (21 時間処理) 125~500 µg/mL (+S9) (3 時間処理、18 時間回復) ②93.75~187.5 µg/mL (-S9) (21 時間処理) 375~750 µg/mL (+S9) (3 時間処理、18 時間回復) ③62.5~125 (-S9) (45 時間処理) 500~1,000 µg/mL (+S9) (3 時間処理、42 時間回復)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1)	①187.5~375 µg/mL (-S9) (21 時間処理) 500~1,000 µg/mL (+S9) (3 時間処理、18 時間回復) ②187.5~375 µg/mL (-S9) (21 時間処理) 500~1,000 µg/mL (+S9) (3 時間処理、18 時間回復) ③187.5~375 µg/mL (-S9) (45 時間処理) 500~1,000 µg/mL (+S9) (3 時間処理、42 時間回復) ④500~1,000 µg/mL (+S9) (3 時間処理、18 時間回復)	陰性 ²⁾
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	250、500、1,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
代謝物 E		復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102、 TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	312.5~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 F	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102、 TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	312.5~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 H		復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102、 TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	312.5~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) : TA98(+/-S9)の高濃度で弱陽性

2) : +S9 の高濃度で弱陽性

14. その他の試験

(1) 組織中における加水分解速度の比較

SD系雄ラット又はヒトの血液、肝臓及び皮膚試料を用いたアシベンゾラル-S-メチルの加水分解安定性が検討された。

各試料における最大加水分解速度は表44に示されている。

アシベンゾラル-S-メチルはラット及びヒトの組織内で速やかに加水分解された。組織内と比較して、血液（ラット血漿又はヒト血清）中の加水分解速度は遅く安定であった。阻害試験の結果、有機リン系化合物のジイソプロピルフルオロリン酸によって強く阻害されたことから、アシベンゾラル-S-メチルの加水分解にはB-エステラーゼに分類される、不特定の血清カルボキシエステラーゼの関与が示唆された。（参照2、68）

表44 最大加水分解速度（nmol/分/mgタンパク質）

組織又は器官	ラット	ヒト
肝臓	64.0	409
皮膚	41.0	11.2
血液 ^{a)}	0.15	0.04

^{a)}：ラット血漿又はヒト血清

(2) 抗体産生の検討

ラットを用いた28日間亜急性毒性試験[10.(1)]、90日間亜急性毒性試験[10.(2)]及びマウスを用いた90日間亜急性毒性試験[10.(3)]でGlob減少、脾臓の重量増加、ヘモジデリン沈着等が、モルモットを用いた皮膚感作性試験[9.]で強度の皮膚感作性が認められたことから、赤血球の免疫学的破壊により溶血性貧血が発生する可能性について検討するため、アシベンゾラル-S-メチルのカルボン酸誘導体である代謝物Bとラット血清アルブミンとの結合体を作製し、ラットを用いた28日間亜急性毒性試験[10.(1)]におけるラット血清を1次抗体、アルカリフォスファターゼ標識ヤギ抗ラット抗体を2次抗体としたELISA反応により検出した。

その結果、ラット血清アルブミン結合体に特異的な抗体の産生は認められなかったことから、アシベンゾラル-S-メチルによる溶血性貧血は、投与により免疫学的に赤血球が破壊された結果生じたものではない可能性が考えられた。（参照2、69）

(3) 溶血性貧血の発生機序解明のための検討

溶血性貧血の発生機序について、ラット血液を用いて *in vitro* で検討された。各試験には、若齢成熟SDラット（雌）の腹部大動脈から採血し、全血、血漿、赤血球、酸化ヘモグロビン及び赤血球ゴーストを作製し使用した。（参照2、70）

① 赤血球の溶血性

アシベンゾラル-S-メチル、代謝物 B 及びアシベンゾラル-S-メチルの加水分解により発生すると推測されるメチルメルカプタンを等張緩衝液 (0.9%塩化ナトリウムを含む 5 mM リン酸ナトリウム緩衝液、pH 7.4) に添加して、10%希釈血液と混合し、37°Cで最長 4 時間インキュベートした後に遠心分離して、上清の吸光度を波長 577 nm で測定した。その結果、試験に用いたいずれの化合物も赤血球を溶血させないと考えられた。

② 赤血球の浸透圧脆弱性

アシベンゾラル-S-メチル、代謝物 B 及びメチルメルカプタンを低張緩衝液 (0.1%又は 0.45%塩化ナトリウムを含む 5 mM リン酸ナトリウム緩衝液、pH 7.4) に添加して、赤血球 (4×10^7 個/mL) と混合し、37°Cで 30 分間インキュベートした後に遠心分離して、上清の吸光度を波長 540 nm で測定した。その結果、アシベンゾラル-S-メチルに赤血球溶血促進の影響は見られなかった。代謝物 B では 300 μ M以上の濃度で溶血が認められたが、その原因は溶液の pH の低下 (pH 7.0) であった。メチルメルカプタンでは 1,000 μ Mで軽度の溶血が認められた。

③ 赤血球のグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (G-6-PD) 活性

アシベンゾラル-S-メチル、代謝物 B 及びメチルメルカプタンを等張緩衝液 (0.9%塩化ナトリウムを含む 5 mM リン酸ナトリウム緩衝液、pH 7.4) に添加して、10%赤血球懸濁液と混合し、37°Cで最長 4 時間インキュベートした後に遠心分離し、赤血球を 0.025%(w/v)ジギトニンで溶血させ、G-6-PD 活性を測定した。その結果、溶媒との比較において酵素活性に変化が見られなかったため、試験に用いたいずれの化合物も赤血球 G-6-PD 活性を阻害しないと考えられた。

④ 赤血球のグルタチオン濃度

アシベンゾラル-S-メチルを等張緩衝液 (0.9%塩化ナトリウムを含む 5 mM リン酸ナトリウム緩衝液、pH 7.4) に添加して、全血又は赤血球と混合し、37°Cでインキュベートした後に遠心分離して赤血球を採取し、1%スルホサリチル酸を用いてタンパク質を析出させ、グルタチオン濃度を測定した。その結果、アシベンゾラル-S-メチル及びメチルメルカプタン処理により、総グルタチオン濃度が減少した。代謝物 B、B のメチルエステル体及びサリチル酸では、グルタチオン濃度の減少は認められなかった。

⑤ 赤血球タンパク質とグルタチオンとの結合性

アシベンゾラル-S-メチル及びメチルメルカプタンを等張緩衝液 (0.9%塩化ナトリウムを含む 5 mM リン酸ナトリウム緩衝液、pH 7.4) に添加して、1%赤血球懸濁液と混合し、37°Cで最長 2 時間インキュベートし遠心分離して得られたタ

ンパク質を還元して、総グルタチオン濃度を測定した。その結果、アシベンゾラル-S-メチル添加では結合型グルタチオン濃度の増加が認められた。グルタチオンと赤血球との結合はアシベンゾラル-S-メチルを介したものであることが示された。メチルメルカプタンにも同様の性質が認められた。また、アシベンゾラル-S-メチル及びメチルメルカプタンを介してグルタチオンと結合するタンパク質はヘモグロビンと同定された。

⑥ チオバルビツール酸反応物質の測定

アシベンゾラル-S-メチル、代謝物 B 及びメチルメルカプタンを等張緩衝液 (0.9%塩化ナトリウムを含む 5 mM リン酸ナトリウム緩衝液、pH 7.4) に添加して、1%赤血球懸濁液と混合し、37°Cで 2 時間インキュベートした後、20%過塩素酸でタンパク質を析出させた。遠心分離した上清を 2-チオバルビツール酸と反応させ、チオバルビツール酸反応物質を定量した。その結果、チオバルビツール酸反応物質量はアシベンゾラル-S-メチルでは対照区に対して約 2.5 倍、メチルメルカプタンでは約 2 倍となり、赤血球中で脂質過酸化及び酸化ストレスが増加したことが示された。代謝物 B に作用は認められなかった。

⑦ ヘモグロビン色素の吸光度スペクトル測定

アシベンゾラル-S-メチル、代謝物 B 及びメチルメルカプタンを等張緩衝液 (0.9%塩化ナトリウムを含む 5 mM リン酸ナトリウム緩衝液、pH 7.4) に添加して、10%赤血球懸濁液と混合し、37°Cで 2 時間インキュベートした後、溶血させて、遠心分離し、上清の吸光度を波長 540~700 nm で測定した。その結果、アシベンゾラル-S-メチル及びメチルメルカプタンでは、620 及び 630 nm 付近に吸光度の上昇が見られ、スルフヘモグロビン及びメトヘモグロビンの生成が示された。代謝物 B に作用は認められなかった。

⑧ 酸化ヘモグロビンのメトヘモグロビンへの酸化量の測定

酸化ヘモグロビンをメチルメルカプタン、ジフェニルスルフィド及びチオフェノール並びに還元型グルタチオン水溶液と混合し、酸化ヘモグロビンのメトヘモグロビンへの酸化速度を求めた。その結果、芳香族化合物のジフェニルスルフィド及びチオフェノールでは酸化ヘモグロビンの酸化速度は非常に早く、メトヘモグロビンの速やかな生成が認められた。

⑨ アシベンゾラル-S-メチルの血液中での加水分解性

[phe-¹⁴C]アシベンゾラル-S-メチルを等張緩衝液 (0.9%塩化ナトリウムを含む 5 mM リン酸ナトリウム緩衝液、pH 7.4) に 100 µM の濃度になるよう添加して、血液成分 (10%全血、10%赤血球、10%血漿又は 10%赤血球ゴースト) と 37°C で 1 時間インキュベートした後、遠心分離して、アシベンゾラル-S-メチル及び

代謝物 B 濃度を測定した。その結果、10%全血では全て代謝物 B に加水分解され、10%赤血球及び10%血漿では代謝物 B がそれぞれ 57.5 μM 及び 41.3 μM 認められた。10%赤血球ゴーストでは作用を示さなかった。1%赤血球懸濁液中では、アシベンゾラル-S-メチル処理後 4 時間で代謝物 B が 41.2 μM 認められた。

アシベンゾラル-S-メチル処理により、全血及び赤血球の総グルタチオン濃度の減少、グルタチオンと赤血球とのジスルフィド結合の発現、赤血球中の脂質過酸化及び酸化ストレスの増加並びに変性ヘモグロビン（メトヘモグロビン及びスルフヘモグロビン）の形成が認められた。

以上の結果は、アシベンゾラル-S-メチルの全血、赤血球及び血漿中での加水分解により生成した代謝物 B では血液に変化が見られなかったことを示しており、溶血性貧血の発生機序はアシベンゾラル-S-メチル又はアシベンゾラル-S-メチルが B に代謝される過程で発生するメチルメルカプタンを介したものであることが示唆された。

(4) 28 日間免疫毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌 10 匹) を用いた混餌 (0、100、500 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 45 参照) 投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照として、シクロホスファミドが用いられた。

表 45 28 日間免疫毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与量(ppm)		100	500	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	15	75	406

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 2,000 ppm (406 mg/kg 体重/日) であると考えられた。免疫毒性は認められなかった。(参照 2、71)

(5) 胎児の器官形成への影響①

ラットを用いた発生毒性試験① [12. (2)] において、200 及び 400 mg/kg 体重/日投与群で奇形の発生頻度増加が認められたことから、ラット胎児の器官形成に及ぼす時期を特定するために、投与期間を 2 日間 (器官形成期を 5 分割) に限定して試験が実施された。

SD ラット (一群雌 8 匹) の妊娠 6~7 日、8~9 日、10~11 日、12~13 日又は 14~15 日に 2 日間強制経口 (原体:0 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%CMC ナトリウム水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与期間で認められた所見は表 46 に示されている。

本試験において、400 mg/kg 体重/日の妊娠 6～7 日及び 8～9 日投与群に明確な母体毒性が発現したが、いずれの投与時期にも [12. (2)] の試験でみられた外表奇形（臍ヘルニア、臍帯ヘルニア、胃壁破裂及び頭蓋脊椎破裂）は認められなかった。（参照 2、72）

表 46 胎児の器官形成への影響①（ラット）で認められた所見

投与期間	母動物	胎児
妊娠 6～7 日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1 例）^{a)} ・会陰部血液様分泌物（1 例）^{a)} ・妊娠子宮重量低下傾向 	<ul style="list-style-type: none"> ・早期吸収胚率増加 ・低体重（軽度）
妊娠 8～9 日	<ul style="list-style-type: none"> ・会陰部血液様分泌物（4 例）^{b)} ・全胚吸収腹数増加（4 例）^{b)} ・妊娠子宮重量低下傾向 	<ul style="list-style-type: none"> ・早期吸収胚率増加 ・低体重（軽度）
妊娠 10～11 日	<ul style="list-style-type: none"> ・早産（1 例）^{c)} ・切迫と殺（1 例）^{c)} ・妊娠子宮重量低下傾向 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重（軽度） ・口蓋裂（1 例）^{d)} ・曲尾（1 例）^{d)}
妊娠 12～13 日	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠子宮重量低下傾向 	異常なし
妊娠 14～15 日	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠子宮重量低下傾向 	異常なし

a)、b)、c)：同一動物

d)：同腹児

(6) 胎児の器官形成への影響②

ラットを用いた発生毒性試験① [12. (2)] において、200 及び 400 mg/kg 体重/日投与群で奇形の発生頻度増加が認められたことから、ラット胎児の器官形成に及ぼす時期を特定するために、投与期間を 2 日間（器官形成期を 5 分割）に限定して試験が実施された。

SD ラット（一群雌 12 匹）の妊娠 6～7 日、8～9 日、10～11 日、12～13 日又は 14～15 日に 2 日間強制経口（原体:0 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%CMC ナトリウム水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。また、比較のために同用量を妊娠 6～15 日の 10 日間強制経口投与する群が設定された。

各投与期間で認められた所見は表 47 に示されている。

妊娠 6～15 日に投与した群において、胃壁破裂（1 腹 1 胎児）、後肢位置異常（1 腹 2 胎児）が認められたが、自然発生性のものと考えられた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日を妊娠 6～7 日、8～9 日、10～11 日及び 12～13 日に投与した後に母体毒性の発現がみられたが、いずれの投与時期にも胎児に外表奇形は認められず、器官形成に影響を及ぼす時期は特定されなかった。（参照 2、73）

表 47 胎児の器官形成への影響②（ラット）で認められた所見

投与期間	母動物	胎児
妊娠 6~7 日	・会陰部血液様分泌物	毒性所見なし
妊娠 8~9 日	・会陰部血液様分泌物	・全身浮腫（1 腹 1 胎児）
妊娠 10~11 日	・会陰部血液様分泌物	毒性所見なし
妊娠 12~13 日	・会陰部血液様分泌物	毒性所見なし
妊娠 14~15 日	毒性所見なし	毒性所見なし
妊娠 6~15 日	<ul style="list-style-type: none"> ・会陰部血液様分泌物 ・全胚吸収（1 例） ・体重増加抑制（妊娠 11~16 日） ・妊娠子宮重量軽度低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・早期吸収胚率増加 ・生存胎児数減少 ・低体重 ・胃壁破裂（1 腹 1 胎児） a)、c) ・全身浮腫（1 腹 5 胎児） a)、b)、c) ・後肢位置異常（1 腹 2 胎児） a)、b)、c)

a)、b)：同一動物

c)：同腹児

胎児の器官形成への影響①及び②[14. (5) 及び(6)]の結果においては、母動物への毒性及び胎児の低体重が認められたものの、それぞれの投与時期に影響を受けると考えられる器官に対する影響は認められなかったことから、発生毒性試験（ラット）① [12. (2)]において認められた奇形の発生頻度増加は、母動物への毒性に起因する二次的な影響であると考えられた。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「アシベンゾラル-S-メチル」の食品健康影響評価を実施した。

14C で標識されたアシベンゾラル-S-メチルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、投与後 168 時間における体内吸収率は少なくとも雄で 92.3%、雌で 91.8% であった。臓器及び組織への分布及び消失は速やかであり、投与後 48 時間で 92%TAR 以上が排泄され、主に尿中に排泄された。尿中の主要成分は代謝物 B であり、ほかに C、D、E、F 及び G が検出された。

14C で標識されたアシベンゾラル-S-メチルを用いた植物体内運命試験の結果、植物の収穫時の可食部において未変化のアシベンゾラル-S-メチルはトマトの果実及びレタスでのみ認められた。代謝物 B 及び B の抱合体の合計並びに F 及び F の抱合体の合計がそれぞれ最大で 64.3%TRR (トマト果実) 及び 22.4%TRR (レタス) 認められた。

海外においてアシベンゾラル-S-メチルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、最大残留値はいちご (果実) の 0.088 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、アシベンゾラル-S-メチル投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、血液 (溶血性貧血等)、肝臓 (クッパー細胞ヘモジデリン沈着等) 及び脾臓 (ヘモジデリン沈着、髄外造血等) に認められた。

発がん性、免疫毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に影響の認められる用量で、胃壁破裂並びに臍帯ヘルニア等の外表、内臓及び骨格異常が、ウサギを用いた発生毒性試験において、母動物に影響の認められる用量で、尾椎体形態異常が認められた。

ラットを用いた発達神経毒性試験において、児動物に聴覚性驚愕反応の振幅の高値等が認められた。

植物体内運命試験の結果、代謝物 B 及び B の抱合体の合計並びに F 及び F の抱合体の合計が 10%TRR を超えて認められたが、代謝物 B 及び F はラットにおいても認められることから、農産物中の暴露評価対象物質をアシベンゾラル-S-メチル (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 48 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 49 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、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 7.77 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 0.077 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、アシベンゾラル-S-メチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の 50 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 0.5 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.077 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	7.77 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.5 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6 日～15 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	50 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 48 各評価機関の評価結果及び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) ¹⁾					
			米国	オーストラリ ア	EU	カナダ	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	28日間 亜急性 毒性試験	雄：0、45.9、 403、1,070 雌：0、44.8、 376、1,000	雄：403 雌：376 体重増加抑制 等	/	/	雄：385 雌：47 雄：体重増加 抑制等 雌：赤血球系 パラメータ減 少等	/	/
	28日間 亜急性 毒性試験	雌雄：0、10、 100、800	100 体重増加抑制 等	— 雄：体重増加抑 制 雌：WBC 減少 及び PT 延長	100 溶血性貧血、 肝及び脾重量 増加等	100 体重増加抑制 等	雌雄：100 雌雄：TP 及び Glob 減少等	雌雄：100 雌雄：T.Bil 及び A/G 比増 加等
	90日間 亜急性 毒性試験	0、40、400、 2,000、 8,000 ppm 雄：0、2.42、 24.6、126、 516 雌：0、2.64、 26.3、131、 554	雄：126 雌：131 雌雄：体重増加 抑制等	雄： 24.6(NOEL) 雌： 26.3(NOEL) 雌雄：摂餌量減 少	25	雄：126 雌：131 雌雄：体重増 加抑制等	雄：126 雌：131 雌雄：脾褐色色 素沈着等	雄：24.6 雌：26.3 雄：脾絶対及 び比重量増加 雌：摂餌量減 少

90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、400、 2,000、 8,000 ppm	雄：126 雌：143	雌雄：－ (亜急性神経 毒性は認めら れない)	/	雄：24.4 雌：143	雄：126 雌：143	雄：24.4 雌：143
	雄：0、24.4、 126、575 雌：0、26.0、 143、628	雌雄：体重増加 抑制等			雌雄：体重増 加抑制 (亜急性神経 毒性は認めら れない)	雌雄：体重増加 抑制及び摂餌量 減少 (亜急性神経毒 性は認められ ない)	雄：摂餌量減 少 雌：体重増加 抑制及び摂餌 量減少 (亜急性神経 毒性は認めら れない)
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、20、200、 2,500、 7,500 ppm	雄：96.9 雌：111	雄： 7.77(NOEL) 雌： 9.08(NOEL) 雌雄：脾へモジ デローシス (発がん性は 認められない)	7.8 貧血、高ビリ ルビン血症及 び脾へモジデ ローシス (発がん性は 認められない)	雄：97 雌：110	雄：7.77 雌：9.08	雄：7.77 雌：9.08
	雄：0、0.77、 7.77、96.9、 312 雌：0、0.90、 9.08、111、 388	雌雄：体重増加 抑制、溶血性貧 血等 (発がん性は 認められない)			体重増加抑 制、赤血球系 パラメータ減 少等 (発がん性は 認められない)	雌雄：脾褐色色 素沈着 (発がん性は認 められない)	雌雄：脾へモ ジデリン沈着 等 (発がん性は 認められない)
2世代 繁殖試験	0、20、200、 2,000、 4,000 ppm	親動物：11-31 児動物：11-31 繁殖能： 223-604	親動物、児動物 雄： 13.1(NOEL) 雌： 16.2(NOEL) 親動物：脾重量 増加及びへモ	親動物：15 児動物：15 繁殖能：306 親動物：脾及 び腎重量増加 並びに脾へモ	親動物、児動 物 P雄：15.3 雄：15.3 雌：16.2 繁殖能 雄：306	親動物、児動物 P雄：15.3 P雌：16.2 F ₁ 雄：17.2 F ₁ 雌：17.5	親動物、児動 物 P雄：15.3 P雌：20.5 F ₁ 雄：17.2 F ₁ 雌：21.2
	P雄：0、1.5、 15.3、155、 306	親動物：脾重量 増加及びへモ					

	<p>P 雌:0、1.6、16.2、167、321 F₁ 雄:0、1.7、17.2、169、356 F₁ 雌:0、1.7、17.5、173、364</p> <p>< 米国資料 > 雌雄:0、1-3、11-31、105-288、223-604</p>	<p>ジデリン沈着 児動物:体重増加抑制</p> <p>(繁殖能に対する影響は認められない)</p>	<p>増加 児動物:体重増加抑制</p>	<p>ジデロシス 児動物:体重増加抑制</p> <p>(繁殖能に対する影響は認められない)</p>	<p>雌:621 親動物:体重増加抑制等 児動物:体重増加抑制</p> <p>(繁殖能に対する影響は認められない)</p>	<p>親動物 雌雄:脾ヘモジデリン沈着等 児動物:体重増加抑制</p> <p>(繁殖能に対する影響は認められない)</p>	<p>親動物 雌雄:脾絶対及び比重量増加等 児動物:体重増加抑制</p> <p>(繁殖能に対する影響は認められない)</p>
<p>発生毒性試験①</p>	<p>0、10、50、200、400</p>	<p>母動物:200 胎児:50</p> <p>母動物:会陰部血液様分泌物 胎児:奇形、骨格変異等</p>	<p>母動物:—(NOEL) 胎児:50(NOEL)</p> <p>母動物:会陰部血液様分泌物 胎児:奇形、骨格変異等</p>	<p>母動物:200 胎児:—</p> <p>母動物:血液様分泌物 胎児:奇形発現(臍ヘルニア)</p>	<p>母動物:200 胎児:—</p> <p>母動物:体重増加抑制、会陰部血液様分泌物等 胎児:臍ヘルニア発生頻度増加</p>	<p>母動物:50 胎児:50</p> <p>母動物:体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児:骨格変異発生頻度増加等</p> <p>(外表、内臓及び骨格異常が認められた)</p>	<p>母動物:50 胎児:50</p> <p>母動物:体重増加抑制、会陰部血液様分泌物等 胎児:低体重等</p> <p>(外表、内臓及び骨格異常が認められた)</p>

	発生毒性試験②	0、10、75、150、350	母動物：350 胎児：150 母動物：毒性所見なし 胎児：腰肋骨発生頻度増加			母動物：350 胎児：150 母動物：毒性所見なし 胎児：骨格変異発生頻度増加	母動物：350 胎児：150 母動物：毒性所見なし 胎児：腰肋骨発生頻度増加 (催奇形性は認められない)	母動物：350 胎児：150 母動物：毒性所見なし 胎児：腰肋骨発生頻度増加
	発達神経毒性試験	0、100、1,000、4,000 ppm 妊娠期：0、8.2、82.0、326 哺育期：0、15.5、154、608	母動物：326 児動物：8.2 母動物：毒性所見なし 児動物：小脳の形態計測値の変化		母動物：326 児動物：8.2 母動物：毒性所見なし 児動物：雄で小脳の形態計測値の変化	母動物：326 児動物：82 神経毒性：－ 母動物：毒性所見なし 児動物：体重増加抑制 神経毒性：大脳皮質背側部及び小脳分子層の厚さの減少	母動物 妊娠期：326 哺育期：608 児動物 妊娠期：82.0 哺育期：154 発達神経毒性 妊娠期：82.0 哺育期：154 母動物：毒性所見なし 児動物：体重増加抑制等 発達神経毒性：聴覚性驚愕反応の振幅の高値等	親動物：82.0 児動物： 雄：8.2 雌：82.0 母動物：摂餌量減少 児動物： 雄：小脳分子層の厚さの有意な減少 雌：体重増加抑制等

マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、200、 1,000、 4,000 ppm 雄：0、30.6、 152、624 雌：0、47.4、 220、803	雄：30.6 雌：47.4 雌雄：体重増加 抑制等	雌雄：－ 雌雄：脾重量増 加		－ 脾重量増加、 ヘモジデリン 沈着等		
	18か月間 発がん性 試験	0、10、100、 2,000、 6,000 ppm 雄：0、1.14、 11.1、237、 698 雌：0、1.14、 10.8、234、 696	雄：11.1 雌：10.8 雌雄：溶血性貧 血等 (発がん性は 認められない)	雌雄： 1.14(NOEL) 雌：Hb及びHt 減少 (発がん性は 認められない)	10.8 貧血、脾髄外 造血亢進及び ヘモジデロー シス (発がん性は 認められない)	雄：11.1 雌：10.8 雌雄：脾重量 増加及びヘモ ジデリン沈着 等 (発がん性は 認められない)	雄：11.1 雌：10.8 雌雄：脾へモジ デリン沈着、骨 髄へモジデリン 沈着等 (発がん性は認 められない)	雄：11.1 雌：10.8 雌雄：脾重量 増加及びヘモ ジデリン沈着 等 (発がん性は 認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、50、 300、600	母動物：50 胎児：300 母動物：死亡、 体重増加抑制 等 胎児：脊椎骨異 常の僅かな増 加	母動物： 50(NOEL) 胎児：－ 母動物：死亡、 体重増加抑制 等 胎児：骨格異常 の僅かな増加	母動物：50 胎児：300 母動物：死亡 胎児：骨化遅 延	母動物：50 胎児：300 母動物：体重 増加抑制等 胎児：着床後 胚損失率及び 骨格変異発生 頻度増加	母動物：50 胎児：300 母動物：死亡又 は切迫と殺例等 胎児：尾椎体形 態異常発現頻度 の増加	母動物：50 胎児：300 母動物：体重 減少等 胎児：骨格変 異発生頻度増 加
イヌ	28日間	0、50、250、	50					

	亜急性 毒性試験	500	体重増加抑制 等					
	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、50、 200	50 溶血性貧血	10 体重増加抑制 及び肝重量増 加	10 体重増加抑 制、溶血性貧 血及び肝重量 増加	50 体重増加抑 制、赤血球及 び白血球系パ ラメータ減少 等	雌雄：50 雌雄：肝重量増 加等	雄：10 雌：10 雌雄：肝絶対 及び比重量増 加等
	1年間 慢性毒性 試験	0、5、25、 200	25 血液学的影響 等	5(LOEL) 血液学的影響 等	90日亜急性 毒性試験と1 年間慢性毒性 試験を総合評 価	25 体重増加抑 制、赤血球及 び白血球系パ ラメータ減少 等	雌雄：25 雌雄：脾髄外造 血、ヘモジデリ ン沈着等	雄：5 雌：25 雌雄：溶血性 貧血等
	ADI		NOAEL：8.2 UF：100 cRfD①：0.082 NOAEL：25 UF：100 cRfD②：0.25 ①は13~49歳 の女性及び子 供 ②は成人男性 及び50歳以上	LOEL：5 SF：1,000 ADI：0.005	LOAEL：10 SF：300 ADI：0.03	LOAEL：8.2 CAF：3,000 ADI：0.0027	NOAEL：7.77 SF：100 ADI：0.077	NOAEL：5 SF：100 ADI：0.05

	の女性					
ADI 設定根拠試験	①ラット発達神経毒性試験 ②イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	ラット発生毒性試験	ラット発達神経毒性試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験

ADI : 一日摂取許容量 cRfD : 慢性参照用量 SF : 安全係数 UF : 不確実係数 NOAEL : 無毒性量 LOAEL : 最小毒性量 / : 記載なし

CAF : composite assessment factor

1) : 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

— : 無毒性量は設定できなかった。

表 49 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 ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性神経毒性 試験	0、2,000	雌雄：2,000 雌雄：関連する毒性所見なし
	28 日間亜急性 毒性試験	0、10、100、800	雌：100 雌：体重増加抑制及び摂餌量減少（投 与 1 週以降）
	90 日間亜急性 毒性試験	0、40、400、2,000、 8,000 ppm	雌：131 雌：体重増加抑制及び摂餌量減少（投 与 1 週以降）
		雄：0、2.42、24.6、 126、516 雌：0、2.64、26.3、 131、554	
	90 日間亜急性 神経毒性試験	0、400、2,000、8,000 ppm	雌：143 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少 （雌：投与 1 週以降）
		雄：0、24.4、126、575 雌：0、26.0、143、628	
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、20、200、2,500、 7,500 ppm	雄：96.9 雌：111 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少 （投与 1 週以降）
		雄：0、0.77、7.77、 96.9、312 雌：0、0.90、9.08、 111、388	
発生毒性試験 ①	0、10、50、200、400	母動物：50 胎児：50 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 （投与 1 日以降） 胎児：骨格変異発生頻度増加等	
		胎児：150 胎児：腰肋骨発生頻度増加	
	0、10、75、150、350	胎児：150 胎児：腰肋骨発生頻度増加	
発生毒性試験 ②	妊娠期：0、8.2、82.0、 326 哺育期：0、15.5、154、 608	児動物：82.0 児動物：聴覚性驚愕反応の振幅の高値 等	
マウス	一般薬理試験 (症状観察)	0、150、500、1,500、 5,000	雄：1,500 雄：軽度の反応性、自発運動の低下、 体姿勢の異常、握力及び体幹緊張度の

			低下並びに筋弛緩作用（投与後 2～6 時間）
	18 か月間 発がん性 試験	0、10、100、2,000、 6,000 ppm	雄：237
		雄：0、1.14、11.1、 237、698 雌：0、1.14、10.8、 234、696	雄：体重増加抑制（投与 1 週以降）
ARfD			NOAEL：50 SF：100 ARfD：0.5
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験①

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

①：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/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B/原体混在物 1	—	—
C	2U B のグリシン抱合体	[(ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-7-カルボニル)-アミノ]酢酸
D	5U B のグルクロン酸抱合体	ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-7-カルボン酸 2-カルボキシ-3,5,6-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルエステル
E	CGA324041 B のベンゾチアジアゾール環 5 位の酸化体	5-ヒドロキシ-ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-7-カルボン酸
F	CGA323060 B のベンゾチアジアゾール環 4 位の酸化体	4-ヒドロキシ-ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-7-カルボン酸
G	CGA243093 B のカルボキシル基還元体	ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-7-イル-メタノール
H	CGA379019 B の脱窒、硫黄転移、メチル化/酸化体	3-メチルスルフィニル-安息香酸
K	SYN546642 B のベンゾチアジアゾール環 6 位の酸化体	6-ヒドロキシ-ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-7-カルボン酸

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
AUC	薬物濃度曲線下面積
Baso	好塩基球数
Bil	ビリルビン
Chol	コレステロール
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
C _{max}	最高濃度
Eos	好酸球数
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
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LUC	大型非染色球数
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
MetHb	メトヘモグロビン量
Mon	単球数
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
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 _{1/2}	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
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質

略称	名称
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

—海外ほ場（米国）—

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	試験条件				PHI (日)	最大残留値 (mg/kg)	
		剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	総使用量 (g ai/ha)		アシベンズラル-S-メ チル	
いちご (果実) 2008年	10	50%WG 剤	25.4~26.0	8	205	0	ほ場 A	0.033
			25.5~28.2	8	213	0	ほ場 B	0.036
			25.0~26.5	8	207	0	ほ場 C	0.050
			25.9~27.5	8	215	0	ほ場 D	0.069
			25.9~27.0	8	212	0、3、7、 10、14	ほ場 E	0.064
			25.7~27.6	9	240	0	ほ場 F	0.046
			26.1~27.3	8	212	0	ほ場 G	0.080
			25.3~27.2	8	211	0	ほ場 H	0.088
			24.8~27.2	8	210	0	ほ場 I	0.022
			25.7~29.2	8	220	0	ほ場 J	0.026

WG : 顆粒水和剤

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録 アシベンゾラル-S-メチル（殺菌剤）（2014 年）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
3. [phe-¹⁴C]標識アシベンゾラル-S-メチルを用いたラットにおける代謝試験（吸収、分布及び排泄）（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス）、1995 年、未公表
4. [phe-¹⁴C]標識アシベンゾラル-S-メチルを用いたラットにおける代謝試験（代謝）（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス）、1995 年、未公表
5. [phe-¹⁴C]標識アシベンゾラル-S-メチルを用いたラットにおける代謝試験（排泄及び同定）（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス）、2000 年、未公表
6. [phe-¹⁴C]標識アシベンゾラル-S-メチルを用いたラットにおける代謝試験／経皮（吸収、分布及び排泄）（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス）、1995 年、未公表
7. [phe-¹⁴C]標識アシベンゾラル-S-メチルの春小麦における代謝試験（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス）、1995 年、未公表
8. [phe-¹⁴C]標識アシベンゾラル-S-メチルのたばこにおける代謝試験（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス）、1996 年、未公表
9. [phe-¹⁴C]標識アシベンゾラル-S-メチルのトマトにおける代謝試験（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス）、1996 年、未公表
10. [phe-¹⁴C]標識アシベンゾラル-S-メチルの水稻における代謝試験（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス）、1996 年、未公表
11. [phe-¹⁴C]標識アシベンゾラル-S-メチルのレタスにおける代謝試験（GLP 対応）：ノバルティスクロッププロテクション社（スイス）、1998 年、未公表
12. [phe-¹⁴C]標識アシベンゾラル-S-メチルの好氣的土壤中動態試験（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス）、1996 年、未公表
13. [phe-¹⁴C]標識アシベンゾラル-S-メチルの好氣的土壤中動態試験（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス）、1995 年、未公表
14. [phe-¹⁴C]標識アシベンゾラル-S-メチルの好氣的土壤中動態試験（GLP 対応）：リセルカ ラボラトリーズ社（米国）、2012 年、未公表
15. [phe-¹⁴C]標識アシベンゾラル-S-メチルの好氣的、好氣的/嫌氣的及び滅菌/好氣的土壤中動態試験（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス）、1994 年、未公表
16. [phe-¹⁴C]標識アシベンゾラル-S-メチルの土壤表面光分解動態試験（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス）、1995 年、未公表
17. [phe-¹⁴C]標識アシベンゾラル-S-メチルの土壤吸着性試験（GLP 対応）：アグリサーチ社（米国）、1996 年、未公表
18. [phe-¹⁴C]標識代謝物 B の土壤吸着性試験（GLP 対応）：アグリサーチ社（米国）、

1996年、未公表

19. [phe-¹⁴C]標識アシベンゾラル-S-メチルの加水分解動態試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1994年、未公表
20. [phe-¹⁴C]標識アシベンゾラル-S-メチルの水中光分解試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1995年、未公表
21. 生体機能への影響に関する試験 (非 GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
22. アシベンゾラル-S-メチルのラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : コーニングヘーゼルトン社 (米国)、1995年、未公表
23. アシベンゾラル-S-メチルのマウスを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : コーニングヘーゼルトン社 (米国)、1996年、未公表
24. アシベンゾラル-S-メチルのラットを用いた急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1993年、未公表
25. アシベンゾラル-S-メチルのラットを用いた急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1993年、未公表
26. 代謝物 B/原体混在物のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1996年、未公表
27. 代謝物 D のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1996年、未公表
28. 代謝物 E のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1996年、未公表
29. 代謝物 F のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1996年、未公表
30. アシベンゾラル-S-メチルのラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応) : ノバルティス社 (スイス)、1997年、未公表
31. アシベンゾラル-S-メチルのウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1993年、未公表
32. アシベンゾラル-S-メチルのウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1993年、未公表
33. アシベンゾラル-S-メチルのモルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1993年、未公表
34. アシベンゾラル-S-メチルのラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1993年、未公表
35. アシベンゾラル-S-メチルのラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1993年、未公表
36. アシベンゾラル-S-メチルのマウスを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1993年、未公表

37. アシベンゾラル-S-メチルのイヌを用いた 3 カ月間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1994 年、未公表
38. アシベンゾラル-S-メチルのラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : ノバルティス社 (スイス)、1997 年、未公表
39. アシベンゾラル-S-メチルのラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1994 年、未公表
40. アシベンゾラル-S-メチルのイヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1996 年、未公表
41. アシベンゾラル-S-メチルのラットを用いた混餌投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1996 年、未公表
42. アシベンゾラル-S-メチルのマウスを用いた混餌投与による発がん性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1996 年、未公表
43. アシベンゾラル-S-メチルのラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1995 年、未公表
44. アシベンゾラル-S-メチルのラットを用いた催奇形性試験① (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1994 年、未公表
45. アシベンゾラル-S-メチルのラットを用いた催奇形性試験② (GLP 対応) : イナリサーチ (日本)、1998 年、未公表
46. アシベンゾラル-S-メチル経皮投与によるラットを用いた催奇形性試験③ (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1994 年、未公表
47. アシベンゾラル-S-メチルのウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1994 年、未公表
48. アシベンゾラル-S-メチルのラットを用いた混餌投与による発達神経毒性試験 (GLP 対応) : CTL 社 (英国)、2002 年、未公表
49. アシベンゾラル-S-メチルの細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1993 年、1997 年、未公表
50. アシベンゾラル-S-メチルの細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Harlan CCR (ドイツ)、2011 年、未公表
51. アシベンゾラル-S-メチルのチャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79 細胞) を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1993 年、1996 年、1997 年、未公表
52. アシベンゾラル-S-メチルのマウスリンパ腫 (L5178Y 細胞) を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Harlan CCR (ドイツ)、2011 年、未公表
53. アシベンゾラル-S-メチルの雄ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1993 年、1997 年、未公表

54. アシベンゾラル-S-メチルのラットを用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : ノバルティス社 (スイス)、1998 年、未公表
55. アシベンゾラル-S-メチルの CHO-CCL 61 細胞を用いた染色体異常試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1993 年、1997 年、未公表
56. アシベンゾラル-S-メチルのマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1993 年、1997 年、未公表
57. アシベンゾラル-S-メチルのマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Harlan CCR (ドイツ)、2011 年、未公表
58. 代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験① (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1996 年、未公表
59. 代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験② (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1996 年、未公表
60. 代謝物 B のチャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79 細胞) を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1996 年、未公表
61. 代謝物 B の雄ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1996 年、未公表
62. 代謝物 B の CHO-CCL 61 細胞を用いた染色体異常試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1996 年、未公表
63. 代謝物 B の CHO-CCL 61 細胞を用いた染色体異常試験 (GLP 対応) : ノバルティス社 (スイス)、1998 年、未公表
64. 代謝物 B のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1996 年、未公表
65. 代謝物 D の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1996 年、未公表
66. 代謝物 E の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ノバルティス社 (スイス)、1997 年、1998 年、未公表
67. 代謝物 F の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ノバルティス クロップ プロテクション社 (スイス)、1997 年、未公表
68. アシベンゾラル-S-メチルのラット血漿、ヒト血清及び組織ホモジネートにおける加水分解安定性試験 (非 GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1994 年、未公表
69. アシベンゾラル-S-メチルによる抗体産生の検討 (非 GLP 対応) : チバガイギー社 (スイス)、1995 年、未公表
70. アシベンゾラル-S-メチルによる溶血性貧血の発生機序解明のための *in vitro* 試験 (非 GLP 対応) : ノバルティス社 (スイス)、1998 年、未公表
71. アシベンゾラル-S-メチルのマウスを用いた混餌投与による 28 日間反復経口投与免疫毒性試験 (GLP 対応) : チャールス・リバー社 (英国)、2011 年、未公表

72. アシベンゾラル-S-メチルのラットを用いた催奇形性試験④（2日間投与：器官形成期を5分割）（GLP対応）：チバガイギー社（スイス）、1994年、未公表
73. アシベンゾラル-S-メチルのラットを用いた催奇形性試験⑤（2日間投与：器官形成期を5分割）（GLP対応）：チバガイギー社（スイス）、1994年、未公表
74. EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance acibenzolar-S-methyl (2014)
75. US EPA: Acibenzolar-S-methyl Human Health Risk Assessment for Petition for the Establishment of Temporary Tolerances on Apple, Pear, and Grapefruit- Experimental Use Permit Request (2012)
76. APVMA: Evaluation of the new active ACIBENZOLAR-S-METHYL in the product BION PLANT ACTIVATOR SEED TREATMENT (2007)
77. Canada: Proposed Registration Decision Acibenzolar-S-Methyl (2010)
78. 食品健康影響評価について（平成23年10月13日付、厚生労働省発食安1006第23号）
79. 食品健康影響評価について（平成26年7月1日付、厚生労働省発食安0701第3号）