

（案）

農薬評価書

ベンズピリモキサン

2019年11月15日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
1	
2	
3	3
4	3
5	3
6	5
7	
8	6
9	6
10	6
11	6
12	6
13	6
14	6
15	6
16	
17	8
18	8
19	8
20	14
21	15
22	16
23	17
24	19
25	20
26	20
27	21
28	21
29	22
30	22
31	23
32	23
33	23
34	24
35	24
36	24
37	25
38	26

1	(4) 推定摂取量	26
2	7. 一般薬理試験	26
3	8. 急性毒性試験	26
4	(1) 急性毒性試験	26
5	(2) 急性神経毒性試験	27
6	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	28
7	10. 亜急性毒性試験	28
8	(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）	28
9	(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）	29
10	(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）	30
11	(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）	31
12	(5) 90 日間亜急性毒性試験（代謝物M4、ラット）	32
13	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
14	(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）	34
15	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	34
16	(3) 78 週間発がん性試験（マウス）	35
17	12. 生殖発生毒性試験	36
18	(1) 2 世代繁殖試験（ラット）	36
19	(2) 発生毒性試験（ラット）	37
20	(3) 発生毒性試験（ウサギ）	38
21	13. 遺伝毒性試験	38
22	14. その他の試験	39
23	(1) 尿結晶成分の分析（ラット）	39
24		
25	III. 食品健康影響評価	42
26		
27	・別紙 1：代謝物/分解物略称	48
28	・別紙 2：検査値等略称	49
29	・別紙 3：作物残留試験成績	51
30	・別紙 4-①：畜産物残留試験成績	54
31	・別紙 4-②：畜産物残留試験成績	61
32	・別紙 5：推定摂取量	67
33	・参照	68
34		
35		

1 <審議の経緯>

- 2019年 5月 27日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：稲）並びに畜産物及び魚介類への基準値設定依頼
- 2019年 6月 19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 0619 第 14 号）、関係書類の接受（参照 1～48）
- 2019年 6月 25日 第 747 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2019年 8月 22日 第 84 回農薬専門調査会評価第二部会
- 2019年 9月 30日 追加資料受理（参照 51～55）
- 2019年 10月 10日 第 85 回農薬専門調査会評価第二部会
- 2019年 11月 15日 第 177 回農薬専門調査会幹事会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

（2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）
山本茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口逸子
吉田 充

4

5 <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）
 - 納屋聖人（座長代理）
 - 赤池昭紀
 - 浅野 哲
 - 小野 敦
 - ・ 評価第一部会
 - 浅野 哲（座長）
 - 平塚 明（座長代理）
 - 堀本政夫（座長代理）
 - 赤池昭紀
 - 石井雄二
 - ・ 評価第二部会
 - 松本清司（座長）
- | | |
|-------|-------|
| 代田真理子 | 本間正充 |
| 清家伸康 | 松本清司 |
| 中島美紀 | 森田 健 |
| 永田 清 | 與語靖洋 |
| 長野嘉介 | |
| 篠原厚子 | 福井義浩 |
| 清家伸康 | 藤本成明 |
| 豊田武士 | 森田 健 |
| 中塚敏夫 | 吉田 充* |
| 栗形麻樹子 | 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）	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人（座長代理）	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏（座長代理）	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学
腰岡政二		
・評価第四部会		
本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介（座長代理）	川口博明	中島裕司
與語靖洋（座長代理）	代田真理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

* : 2018 年 6 月 30 日まで

1

2 <第 177 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

三枝順三 林 真

3

要 約

殺虫剤「ベンズピリモキサン」（CAS No. 1449021-97-9）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、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（水稻）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ベンズピリモキサン投与による影響は主に体重（増加抑制）、血液（貧血）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び腎臓（尿路系の結晶形成による閉塞性腎症、腎盂上皮過形成等：ラット及びマウス）に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

【西川専門委員より】

（二重下線部）複数の動物種にまたがる毒性所見については、動物種を記載してこなかったと思いますが、念のためご確認ください。

【事務局より】

複数の動物種にまたがる毒性所見について、動物種を記載いただいたものもありました。本剤では、ラット及びマウスで閉塞性腎症等の腎臓への影響が認められましたが、イヌでは認められず、種間差が認められたため、動物種を記載しました。

2 世代繁殖試験において、F₁ 親動物の雌 1 例が異常分娩を示したことによる出産率の僅かな低下及び児動物（F₁ 及び F₂）の生存率の低下が認められた。これらは、いずれも親動物の検体投与による体重増加抑制に関連した哺育不良による二次的な影響と考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をベンズピリモキサン及び代謝物 M4 と、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をベンズピリモキサン（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 2.68 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 0.026 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、ベンズピリモキサ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又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 10 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 0.1 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺虫剤

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：ベンズピリモキサン

7 英名：benzpyrimoxan

8

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：5-(1,3-ジオキサン-2-イル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]
12 ピリミジン

13 英名：5-(1,3-dioxan-2-yl)-4-[4-(trifluoromethyl)benzyloxy]
14 pyrimidine

15

16 **CAS (No.1449021-97-9)**

17 和名：5-(1,3-ジオキサン-2-イル)-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]
18 メトキシ]ピリミジン

19 英名：5-(1,3-dioxan-2-yl)-4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]
20 methoxy]pyrimidine

21

22 **4. 分子式**

23 $C_{16}H_{15}F_3N_2O_3$

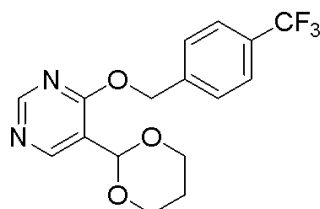
24

25 **5. 分子量**

26 340.30

27

28 **6. 構造式**



29

30

31 **7. 開発の経緯**

32 ベンズピリモキサンは、日本農薬株式会社によって開発された新規骨格を有す
33 る殺虫剤である。詳細な作用機序は不明であるが、水稻ウンカ類・ツマグロヨコ
34 バイ幼虫について特異的に脱皮異常を引き起こし、殺虫効果を示すと考えられて

- 1 いる。
- 2 今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：稲）並びに畜産物及び魚介類
- 3 への基準値設定依頼がなされている。海外では登録されていない。
- 4
- 5

1 II. 安全性に係る試験の概要

2 各種運命試験 [II. 1～4] 及び尿中結晶成分の分析試験 [II. 14] は、ベンズ
3 ピリモキサンのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]
4 ベンズピリモキサン」という。）及びピリミジン環の 4 及び 6 位の炭素を ^{14}C で
5 標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]ベンズピリモキサン」という。）を用いて実施さ
6 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
7 能）からベンズピリモキサンの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示し
8 た。

9 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。

10

11 1. 動物体内運命試験

12 (1) ラット①

13 ① 吸収

14 a. 血中濃度推移

15 Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe- ^{14}C]ベンズピリモキサ
16 ン若しくは[pyr- ^{14}C]ベンズピリモキサンを 1 mg/kg 体重（以下 [1. (1)及び
17 (2)] において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下 [1. (1)及び
18 (2)] において「高用量」という。）の用量で単回経口投与して、血中濃度推
19 移が検討された。

20 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

21 全血及び血漿中放射能は、低用量投与群で 1～9 時間、高用量投与群で 6～12
22 時間で C_{max} に達した後、投与 72 時間後までは速やかに、その後は緩やかに減
23 衰した。投与放射能の血中動態について、標識体の違い及び性別による顕著な
24 差は認められなかった。（参照 2～4）

25

26

表 1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体		[phe- ^{14}C]ベンズピリモキサン				[pyr- ^{14}C]ベンズピリモキサン			
		1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
投与量		雄		雌		雄		雌	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	T_{max} (hr)	1	1	12	12	1	1	6	9
	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.686	0.566	20.6	25.5	0.479	0.551	17.4	18.2
	$T_{1/2}$ ($T_{\text{max}} \sim 72\text{hr}$) (日)	0.47	0.54	0.63	0.58	0.71	0.48	0.73	0.41
	$T_{1/2}$ (72～168 hr) (日)	2.55	1.71	3.30	2.11	4.03	4.42	2.99	2.94
	AUC (hr · $\mu\text{g/g}$)	10.9	11.6	772	892	21.0	14.3	956	702
血漿	T_{max} (hr)	6	9	12	12	1	1	6	9
	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.778	0.740	26.8	33.4	0.520	0.768	20.6	26.1
	$T_{1/2}$ ($T_{\text{max}} \sim 72\text{hr}$) (日)	0.40	0.44	0.54	0.52	0.65	0.39	0.65	0.34
	$T_{1/2}$ (72～168 hr) (日)	2.63	1.67	1.75	1.75	3.49	3.94	2.91	2.61
	AUC (hr · $\mu\text{g/g}$)	14.7	16.6	962	1,180	21.4	15.6	1,010	836

27

【永田専門委員より】
（網掛け部）hr で表す方がよいと思います。

1
2 **b. 吸収率**
3 尿、糞及び呼気中排泄試験 [1.(1)④a] における尿、呼気、ケージ洗浄液
4 及びカーカス¹中放射能の合計から、投与後 168 時間の吸収率は 40.8%～65.5%
5 と算出された。

6
7 **② 分布**

8 Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン
9 又は[pyr-¹⁴C]ベンズピリモキサンを低用量又は高用量で単回経口投与して、
10 体内分布試験が実施された。

11 主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

12 残留放射能の分布に、標識体の違い及び性別による顕著な差は認められな
13 かった。いずれの投与群においても、残留放射能濃度は、T_{max} 付近では消化管、
14 肝臓、腎臓、膀胱等で比較的高く認められたが、投与 168 時間後には顕著に低
15 下した。（参照 2～4）

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

標識体	投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 168 時間後
[phe- ¹⁴ C] ベンズピリ モキサン	1 mg/kg 体重	雄	肝臓(1.11)、血漿(0.886)、大腸 (0.861)、小腸(0.630)、腎臓 (0.616)、全血(0.585)	白色脂肪(0.035)、肝臓(0.014)、腎 臓(0.006)、膵臓(0.004)、胃 (0.003)、小腸(0.003)、大腸 (0.002)、全血(0.002)、膀胱 (0.002)、副腎(0.001)、血漿(ND)
		雌	大腸(0.908)、小腸(0.791)、血漿 (0.694)、腎臓(0.687)、肝臓 (0.662)、全血(0.399)	白色脂肪(0.023)、肝臓(0.009)、腎 臓(0.007)、小腸(0.003)、副腎 (0.002)、膵臓(0.002)、大腸 (0.002)、全血(0.002)、卵巣 (0.001)、胃(0.001)、血漿(0.001)
	100 mg/kg 体重	雄	大腸(86.0)、小腸(74.2)、肝臓 (54.0)、腎臓(40.2)、副腎(29.9)、血 漿(23.9)、白色脂肪(21.3)、全血 (20.6)	白色脂肪(1.6)、腎臓(1.0)、肝臓 (0.8)、副腎(0.3)、全血(0.3)、小腸 (0.2)、膀胱(0.2)、心臓(0.1)、肺 (0.1)、脾臓(0.1)、膵臓(0.1)、胃 (0.1)、大腸(0.1)、血漿(<0.1)
		雌	小腸(96.9)、大腸(71.9)、腎臓 (61.8)、肝臓(38.8)、血漿(25.8)、副 腎(20.1)、全血(19.1)	白色脂肪(3.5)、肝臓(1.2)、腎臓 (1.2)、卵巣(0.5)、大腸(0.4)、副腎 (0.3)、胃(0.3)、全血(0.3)、肺 (0.2)、膵臓(0.2)、小腸(0.2)、膀胱 (0.2)、心臓(0.1)、脾臓(0.1)、子宮

¹ 臓器及び組織を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

			(0.1)、骨髄(0.1)、血漿(0.1)
[pyr- ¹⁴ C] ベンズピリ モキサン	1 mg/kg 体重	雄	小腸(4.75)、肝臓(1.33)、腎臓 (0.858)、副腎(0.608)、胃(0.491)、 大腸(0.441)、血漿(0.367)、膀胱 (0.326)、全血(0.291)
		雌	小腸(2.45)、胃(1.42)、腎臓(1.07)、 肝臓(0.874)、血漿(0.379)、大腸 (0.333)、副腎(0.307)、膀胱 (0.277)、全血(0.236)
	100 mg/kg 体重	雄	小腸(100)、大腸(97.0)、肝臓 (54.3)、腎臓(42.6)、副腎(29.9)、白 色脂肪(24.5)、胃(22.9)、血漿 (19.3)、膀胱(17.6)、膵臓(15.5)、全 血(14.9)
		雌	

1 ND：検出されず

2 /：[1. (1)①]で性差が認められなかったこと並びに雄ラットにおける分布、排泄及び代謝に用量間で
3 差が認められなかったことから、100 mg/kg 体重投与群の雌では実施されなかった。

4 a：[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン投与群：1 mg/kg 体重投与群では投与 6 時間後、100 mg/kg 体重投
5 与群では投与 9 時間後、[pyr-¹⁴C]ベンズピリモキサン投与群：1 mg/kg 体重投与群では投与 3 時
6 間後、100 mg/kg 体重投与群では投与 6 時間後

7

8 ③ 代謝

9 分布試験 [1. (1)②] で得られた血漿、肝臓及び腎臓並びに尿及び糞中排泄
10 試験 [1. (1)④] で得られた尿及び糞を試料として代謝物同定・定量試験が実
11 施された。

12 尿及び糞中の主要代謝物は表 3 に、血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は表
13 4 に示されている。

14 いずれの投与群においても尿及び糞中の主要成分は代謝物 M5 であった。こ
15 のほかに、[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン投与群では、尿中で代謝物 M1、M2
16 (グルクロン酸及び硫酸抱合体を含む。)、M9 (グルクロン酸及び硫酸抱合体
17 を含む。)、M10 (グルクロン酸及び硫酸抱合体を含む。)、M15、M16 等が、
18 糞中で代謝物 M2、M6、M10 等が認められた。[pyr-¹⁴C]ベンズピリモキサン投
19 与群では、尿中で代謝物 M2 のグルクロン酸及び硫酸抱合体、M9 (グルクロン
20 酸及び硫酸抱合体を含む。)、M14 (グルクロン酸及び硫酸抱合体を含む。)
21 等が、糞中で代謝物 M2 等が認められた。未変化のベンズピリモキサンは尿中
22 には認められず、糞中のみに認められた。

23 血漿、肝臓及び腎臓中の主要成分として、[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン投与
24 群では未変化のベンズピリモキサンは認められず、血漿中で代謝物 M1 及び
25 M10、肝臓及び腎臓中で代謝物 M2、M5 及び M10 が認められた。[pyr-¹⁴C]ベ
26 ンズピリモキサン投与群では、低用量投与群の雌及び高用量投与群の雄の肝臓
27 で未変化のベンズピリモキサンが僅かに認められ、代謝物として血漿中で M1、
28 M2、M5、M9 及び M14、肝臓及び腎臓中で M2、M5 及び M6 が認められた。

1 いずれの標識体においても、代謝物プロファイルについて、投与量の違い及
2 び性別による顕著な差は認められなかった。（参照 2～4）

3

4

表 3 尿及び糞中の主要代謝物（%TAR）

標識体	投与量	性別	試料 ^a	ベンズピリ モキサン	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ベンズピリ モキサン	1 mg/kg 体重	雄	尿	ND	M5(18.1)、M15(7.94)、M16(7.40)、 M10G/S(6.10)、M9(4.80)、M11G/S(3.11)、 M10(2.66)、M9G/S(1.36)、M2G/S(0.86)、 M6(0.79)、M12(0.27)、M11(0.23)、 M1(0.17)、M2(0.05)
			糞	0.39	M5(20.8)、M2(1.12)、M10(0.81)、M6(0.51)、 M11(0.35)、M15(0.15)
		雌	尿	ND	M5(28.1)、M15(6.78)、M16(3.73)、 M9(1.84)、M10(1.10)、M10G/S(1.50)、 M6(1.33)、M2G/S(0.91)、M11G/S(0.38)、 M9G/S(0.35)、M11(0.32)、M1(0.23)、 M2(0.17)
			糞	0.19	M5(29.0)、M2(1.70)、M10(0.61)、M6(0.44)、 M15(0.38)、M16(0.10)、M1(0.07)
	100 mg/kg 体重	雄	尿	ND	M5(21.6)、M10G/S(3.93)、M15(3.49)、 M2G/S(2.26)、M16(1.41)、M6(1.21)、 M10(1.15)、M9(0.81)、M11G/S(0.77)、 M9G/S(0.64)、M2(0.22)、M1(0.16)、 M6G/S(0.09)、M11(0.05)
			糞	23.7	M5(18.3)、M2(4.02)、M6(1.11)、M10(0.16)、 M15(0.06)
		雌	尿	ND	M5(21.1)、M2G/S(4.39)、M15(2.90)、 M10G/S(2.18)、M16(1.91)、M6(1.69)、 M2(1.26)、M10(1.04)、M9(0.66)、 M9G/S(0.50)、M11G/S(0.48)、M1(0.47)、 M6G/S(0.14)、M11(0.07)
			糞	28.7	M5(14.3)、M2(3.85)、M6(0.76)
[pyr- ¹⁴ C] ベンズピリ モキサン	1 mg/kg 体重	雄	尿	ND	M5(14.0)、M14(3.86)、M14G/S(2.89)、 M9(2.40)、M2G/S(1.23)、M9G/S(1.11)、 M6(0.53)、M1(0.27)
			糞	ND	M5(27.8)、M2(1.23)、M1(0.29)
		雌	尿	ND	M5(19.2)、M14(6.01)、M14G/S(2.86)、 M9(1.54)、M2G/S(1.46)、M6(0.77)、 M9G/S(0.59)、M1(0.39)、M2(0.22)
			糞	ND	M5(30.7)、M2(1.01)、M1(0.28)
	100 mg/kg 体重	雄	尿	ND	M5(13.7)、M2G/S(3.31)、M14(2.88)、 M14G/S(2.62)、M6(1.45)、M9(0.79)、 M9G/S(0.71)、M2(0.12)
			糞	25.0	M5(19.8)、M2(3.35)、M6(1.11)
		雌	尿		
			糞		

- 1 ND：検出されず
 2 /：[1. (1)①]で性差が認められなかったこと並びに雄ラットにおける分布、排泄及び代謝に用量間で差
 3 が認められなかったことから、100 mg/kg 体重投与群の雌では実施されなかった。
 4 G/S：グルクロン酸及び硫酸抱合体
 5 ^a：投与後 48 時間採取
 6
 7

表 4 血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物（%TRR）

標識体	投与量	性別	試料	ベンズピリ モキサン	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ベンズピリ モキサン	1 mg/kg 体重	雄	血漿 ^a	ND	M10(85.9)、M9(3.09)、M1(2.33)、 M15(1.92)、M5(1.25)、M11(0.70)、M16(0.19)
			肝臓 ^a	ND	M2(29.0)、M10(13.8)、M5(9.13)、 M15(3.93)、M6(1.61)、M9(0.41)
			腎臓 ^a	ND	M10(26.1)、M2(19.0)、M5(9.48)、 M15(9.34)、M16(3.91)、M9(3.58)、M6(2.20)
		雌	血漿 ^a	ND	M10(79.3)、M1(6.63)、M5(1.99)、M9(1.70)、 M2(0.59)、M15(0.20)、M11(0.16)
			肝臓 ^a	ND	M2(20.2)、M5(14.7)、M10(12.4)、 M15(2.17)、M6(2.11)
			腎臓 ^a	ND	M5(32.7)、M10(17.5)、M2(9.57)、 M15(6.00)、M16(2.85)、M9(1.29)、 M1(1.11)、M6(0.76)
	100 mg/kg 体重	雄	血漿 ^b	ND	M10(29.8)、M1(21.4)、M2(7.85)、M9(6.55)、 M5(4.41)、M11(3.03)、M6(3.01)、M15(2.71)
			肝臓 ^b	ND	M2(46.5)、M6(9.33)、M5(7.37)、M15(2.61)、 M10(2.03)、M1(0.90)、M9(0.35)
			腎臓 ^b	ND	M2(29.0)、M5(15.6)、M6(11.0)、M9(6.73)、 M15(5.32)、M10(4.15)、M1(2.01)
		雌	血漿 ^b	ND	M1(32.2)、M10(22.7)、M5(6.17)、M2(4.20)、 M6(1.59)、M9(1.46)、M11(1.19)、M15(0.91)
			肝臓 ^b	ND	M2(26.8)、M5(11.2)、M6(11.2)、M10(3.07)、 M15(2.35)、M1(1.73)
			腎臓 ^b	ND	M5(27.9)、M2(9.40)、M6(6.08)、M15(4.95)、 M10(2.54)、M1(2.48)、M9(1.31)、M16(0.82)
[pyr- ¹⁴ C] ベンズピリ モキサン	1 mg/kg 体重	雄	血漿 ^c	ND	M9(12.9)、M14(11.4)、M1(9.35)、M5(5.25)、 M2(3.04)、M6(0.56)
			肝臓 ^c	ND	M2(52.9)、M5(10.2)、M6(3.10)、M14(1.83)、 M1(0.18)
			腎臓 ^c	ND	M2(37.8)、M5(16.4)、M9(8.80)、M14(3.94)、 M6(3.34)、M1(1.12)
		雌	血漿 ^c	ND	M1(27.0)、M5(10.5)、M14(9.16)、M9(4.96)、 M2(1.72)
			肝臓 ^c	0.65	M2(29.8)、M5(23.4)、M14(5.54)、M6(3.26)、 M1(1.38)
			腎臓 ^c	ND	M5(50.3)、M2(10.7)、M14(5.62)、M1(1.92)、 M6(1.51)、M9(1.32)
	100 mg/kg 体重	雄	血漿 ^a	ND	M1(27.2)、M2(15.6)、M5(6.83)、M6(3.87)、 M9(1.96)、M14(0.55)

		肝臓 ^a	1.32	M2(50.4)、M6(9.42)、M5(8.25)、M1(0.72)
		腎臓 ^a	ND	M2(29.4)、M5(21.0)、M6(12.3)、M9(4.60)、M14(2.69)、M1(1.04)
	雌	血漿		
		肝臓		
		腎臓		

1 a: 投与 6 時間後に採取

2 b: 投与 9 時間後に採取

3 c: 投与 3 時間後に採取

4 /: [1. (1)①] で性差が認められなかったこと並びに雄ラットにおける分布、排泄及び代謝に用量間で
5 差が認められなかったことから、100 mg/kg 体重投与群の雌では実施されなかった。

6

7 ④ 排泄

8 a. 尿、糞及び呼気中排泄

9 Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン
10 又は[pyr-¹⁴C]ベンズピリモキサンを低用量又は高用量で単回経口投与して、
11 尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。

12 尿、糞及び呼気中排泄率は表 5 に示されている。

13 いずれの投与群においても排泄は速やかで、投与放射能は、[phe-¹⁴C]ベンズ
14 ピリモキサン投与群では、投与後 24 時間で尿、糞及び呼気中に 86.5%TAR～
15 92.4%TAR、[pyr-¹⁴C]ベンズピリモキサン投与群では 79.5%TAR～87.5%TAR
16 が排泄された。投与 168 時間後に[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサンの低用量投与群
17 で糞中に比べて尿中排泄率が高かったが、他の投与群では尿及び糞中排泄率に
18 顕著な差は認められなかった。呼気中排泄率は 10%TAR 未満であった。（参照
19 2～4）

20

21

表 5 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

標識体		[phe- ¹⁴ C]ベンズピリモキサン				[pyr- ¹⁴ C]ベンズピリモキサン			
		1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0～24 時間	61.9	54.4	41.3	39.9	35.0	42.7	34.1	
	0～72 時間	64.7	57.0	45.0	45.4	37.2	44.3	36.0	
	0～168 時間	65.4	57.6	45.5	46.1	38.7	45.4	36.5	
糞	0～24 時間	30.5	35.6	48.5	46.7	39.6	40.8	51.2	
	0～72 時間	33.2	41.1	53.8	54.0	43.3	43.1	57.3	
	0～168 時間	33.3	41.3	53.9	54.2	44.2	43.9	57.6	
呼気	0～24 時間	ND	ND	ND	ND	4.93	4.00	1.80	
	0～72 時間	—	—	—	—	5.66	4.57	2.22	
	0～168 時間	—	—	—	—	6.28	5.01	2.37	
ケージ洗浄液 ^a		0.12	0.15	0.08	0.07	0.09	0.32	0.06	
カーカス ^a		—	—	—	—	6.89	3.29	1.83	

22 —: 分析されず

23 ND: 検出されず

24 /: [1. (1)①] で性差が認められなかったこと並びに雄ラットにおける分布、排泄及び代謝に用量間で

1 差が認められなかったことから、100 mg/kg 体重投与群の雌では実施されなかった。

2 a：投与 168 時間後に採取

3

4 (2) ラット②

5 ① 吸収

6 胆汁中排泄試験 [1.(2)③] における胆汁、尿、ケージ洗浄液及び消化管・
7 肝臓中放射能の合計から、投与後 72 時間の吸収率は 77.1%~82.8%と算出され
8 た。

9

10 ② 代謝

11 胆汁中排泄試験 [1.(2)③] で得られた胆汁、尿及び糞を用いて代謝物同
12 定・定量試験が実施された。

13 胆汁、尿及び糞中の主要代謝物は表 6 に示されている。

14 いずれの標識体投与群においても、主要成分は胆汁中で代謝物 M2 のグルク
15 ロン酸及び硫酸抱合体、尿及び糞中で代謝物 M5 であった。未変化のベンズピ
16 リモキサンは胆汁及び尿中には認められず、[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン投与
17 群の糞中のみに僅かに認められた。（参照 2、5）

18

19

表 6 胆汁、尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	性別	試料 ^a	ベンズピリ モキサン	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ベンズピリ モキサン	雄	胆汁	ND	M2G/S(13.6)、M5(11.6)、M17G/S(8.91)、 M11(2.10)、M9G/S(1.37)、M17(1.36)
		尿	ND	M5(19.3)、M15(2.16)、M16(1.81)、 M2G/S(1.76)、M10G/S(1.72)、M5G/S(1.20)、 M9(0.58)、M6(0.51)、M10(0.41)、M9G/S(0.40)
		糞	0.20	M5(11.3)、M10(0.49)
[pyr- ¹⁴ C] ベンズピリ モキサン	雄	胆汁	ND	M2G/S(14.1)、M5(5.50)、M9G/S(1.00)
		尿	ND	M5(20.5)、M14(6.06)、M2G/S(4.93)、 M5G/S(2.86)、M9G/S(1.08)、M9(1.03)、 M6(0.74)
		糞	ND	M5(11.1)、M2(0.92)、M14(0.66)

20 ND：検出されず

21 G/S：グルクロン酸及び硫酸抱合体

22 a：投与後 72 時間に採取

23

24 ③ 胆汁中排泄

25 胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雌 5 匹）に、
26 [phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン又は[pyr-¹⁴C]ベンズピリモキサンを低用量で単回
27 経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

28 胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

29 投与放射能は、投与後 24 時間で[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン投与群では

45.7%TAR、[pyr-¹⁴C]ベンズピリモキサン投与群では 28.3%TAR が胆汁中に排泄され、胆汁中排泄率は、[pyr-¹⁴C]ベンズピリモキサン投与群に比べて、[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン投与群で高かった。（参照 2、5）

表 7 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]ベンズピリモキサン			[pyr- ¹⁴ C]ベンズピリモキサン		
	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
試料						
0～24 時間	45.7	34.9	13.6	28.3	45.4	14.8
0～48 時間	46.0	36.0	15.4	28.8	46.8	18.5
0～72 時間	46.1	36.3	15.5	29.0	47.2	18.8
ケージ洗浄液 ^a	0.29			0.72		
消化管・肝臓 ^a	0.10			0.13		
消化管内容物 ^a	0.01			0.17		

^a: 投与 72 時間後に採取

ラットを用いた動物体内運命試験 [1. (1) 及び (2)] の結果、ベンズピリモキサンの主な代謝経路は、①アセタール環の加水分解と生成したホルミル基の更なる酸化又は還元による代謝物 M1 又は M2 の生成、②代謝物 M1 又は M2 のピリミジン環 2 位の水酸化による代謝物 M5 又は M6 の生成、③代謝物 M2 のピリミジン環窒素原子の酸化による代謝物 M9 の生成、④代謝物 M1、M2、M5 及び M6 のピリミジン環とフェニル環の開裂による代謝物 M10、M11 及び M14 の生成、⑤代謝物 M2、M5、M6、M9、M10、M11 及び M14 のグルクロン酸及び硫酸抱合化であると考えられた。

(3) ラット、マウス、イヌ及びヒト肝ミクロソームを用いた代謝試験 (*in vitro*)

ベンズピリモキサンの各種動物及びヒトにおける代謝物のプロファイルと比較することを目的として、肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験が追加試験として実施された。

Wistar ラット（雌雄）、ICR マウス（雌雄）、ビーグル犬（雌雄）及びヒト（男女混合）の肝ミクロソームに [phe-¹⁴C]ベンズピリモキサンを 2 μmol/L となるよう添加し、37℃で 1 時間又は 24 時間インキュベートして、代謝物の同定・定量が行われた。

各種動物及びヒト肝ミクロソームにおける代謝物は表 8 に示されている。

1 時間処理後では、主な代謝物としてラット及びマウス肝ミクロソームでは M1、M2 及び M9 が、イヌ及びヒト肝ミクロソームでは M1 及び M2 が認められた。24 時間処理後では、1 時間処理後に比べて代謝物 M5、M6、M9 及び M10 の生成量が増加した。代謝物 M4 は、ラット肝ミクロソームでは認められ

1 ず、マウス、イヌ及びヒトの肝ミクロソームで僅かに認められた。

2 以上の結果から、いずれの動物種及びヒトの肝ミクロソームにおいても、主
3 な代謝物は M1、M2、M5、M9 及び M10 であり、代謝物のプロファイルに種
4 間での質的な差は認められなかった。（参照 51、52）

5
6 表 8 各種動物及びヒト肝ミクロソームにおける代謝物（%TAR）

反応 時間	代謝物等	ラット		マウス		イヌ		ヒト 男女
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	
1 時間	ベンズピリモキサン	ND	ND	ND	0.3	23.5	23.4	0.8
	M1	6.7	3.1	7.7	10.0	21.2	23.9	23.4
	M2	83.9	91.8	78.4	63.6	35.7	33.9	68.1
	M3	ND	ND	2.1	1.2	2.6	3.5	1.5
	M4	ND	ND	1.1	1.8	4.6	4.4	2.5
	M5	2.4	1.9	1.5	2.9	1.7	1.3	0.3
	M6	0.3	0.3	ND	ND	ND	ND	0.3
	M7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	M8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	M9	5.4	0.7	7.6	16.6	0.5	0.5	2.5
M10	0.4	ND	1.1	1.7	ND	ND	ND	
24 時間	ベンズピリモキサン	ND	ND	ND	ND	1.6	1.7	0.7
	M1	ND	ND	2.3	3.9	38.6	36.7	16.0
	M2	62.4	83.9	56.3	25.2	9.1	26.4	61.1
	M3	ND	ND	0.7	0.7	ND	0.7	1.0
	M4	ND	ND	1.1	1.5	3.4	4.7	0.3
	M5	9.3	6.2	14.9	14.6	14.5	10.7	12.1
	M6	1.4	1.9	<0.1	0.2	ND	ND	1.0
	M7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	M8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	M9	18.5	1.5	16.8	39.8	3.3	2.5	2.1
M10	3.0	1.0	6.7	12.0	6.8	3.3	3.2	

7 ND：検出されず

8
9 **（４）ベンズピリモキサン及び代謝物 M4 の分解性試験（*in vitro*）**

10 ベンズピリモキサン及び代謝物 M4 を経口投与した場合の代謝経路の差につ
11 いて検討するため、胃内条件を模した酸性条件下におけるベンズピリモキサン
12 及び代謝物 M4 の分解性試験が追加試験として実施された。

13 pH 2 の 0.01 mol/L 塩酸にベンズピリモキサン又は代謝物 M4 を 100 µg/L の
14 濃度で処理し、37°C の暗条件下で 1 時間インキュベートして、分解物の同定・
15 定量が行われた。

16 分解性試験結果は表 9 に示されている。

17 pH 2 条件下では、ベンズピリモキサンはほとんど分解されず、分解物 M3 が
18 僅かに生成された。代謝物 M4 は速やかに分解され、主に分解物 M7 が生成さ

1 れた。

2 以上の結果から、本条件下では、ベンズピリモキサン及び代謝物 M4 のアセ
3 タール環が開裂し、分解物 M3 及び M7 がそれぞれ生成されるが、代謝物 M4
4 の分解速度はベンズピリモキサンと比べて極めて速いと考えられた。（参照 51、
5 53）
6
7

表 9 分解性試験結果

被験物質	分解物等	インキュベート後の濃度 ($\mu\text{g/L}$)	
		蒸留水	pH 2
ベンズピリモキサン	ベンズピリモキサン	99.7	96.6
	M3	ND	1.0 ^a
	M4	ND	ND
	M5	ND	ND
	M7	ND	ND
	M8	ND	ND
代謝物 M4	ベンズピリモキサン	ND	ND
	M3	ND	ND
	M4	98.9	0.1
	M5	ND	ND
	M7	1.4 ^b	92.1 ^b
	M8	ND	ND

8 ND：検出されず

9 a：ベンズピリモキサン換算値（換算係数：1.206）

10 b：代謝物 M4 換算値（換算係数：1.195）
11

12 <ベンズピリモキサン及び代謝物 M4 の代謝における種間差のまとめ>

13 ラットを用いた動物体内運命試験 [1.(1)及び(2)] では、血漿、肝臓及び
14 腎臓中で代謝物 M1、M2、M5 及び M9 のほか、代謝物 M6、M10、M14 等が
15 認められた。ラット、マウス、イヌ及びヒト肝マイクロソームを用いた代謝試験
16 (*in vitro*) [1.(3)] の結果では、ラットにおいてのみ代謝物 M4 は検出限
17 界未満であったが、ラット体内で生成後、速やかに代謝物 M7 を経由して M5
18 まで代謝される可能性があり、ベンズピリモキサンの主な代謝経路であるアセ
19 タール環の加水分解と生成したホルミル基の更なる酸化又は還元によって生成
20 する代謝物 M1、M2、M5 若しくは M9 は、これら全ての動物種で認められた
21 ことから、代謝経路に種間差はないと考えられた。
22

23 (5) ヤギ

24 泌乳ヤギ（アルパイン種、一群雌 1 頭）に、[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン又
25 は[pyr-¹⁴C]ベンズピリモキサンを 10 mg/kg 飼料相当の用量で 1 日 1 回、5 日間
26 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、尿及び糞は 1

1 日 2 回、血液は初回投与後経時的に 24 時間及びと殺時、臓器及び組織は最終投
2 与 6～8 時間後にそれぞれ採取された。

3 各試料中の残留放射能分布及び主要代謝物は表 10 に示されている。

4 初回投与 24 時間後までの全血中放射能濃度から算出された T_{max} は、[phe-
5 ^{14}C]ベンズピリモキサン投与群で 2 時間、[pyr- ^{14}C]ベンズピリモキサン投与群
6 で 8 時間であった。

7 投与放射能は、投与 5 日後に尿及び糞中にそれぞれ 48.5% TAR ～50.3% TAR
8 及び 19.7% TAR ～20.2% TAR 排泄され、主に尿中に排泄された。残留放射能濃
9 度は、全乳、無脂肪乳及び乳脂肪で最大値がいずれも投与 3 日又は 4 日の午後
10 に認められ、臓器及び組織では胆汁、肝臓及び腎臓で比較的高く、筋肉、脂肪
11 及び血液中では定量限界 (0.010 $\mu g/g$) 付近であった。

12 可食部において 10% TRR を超える代謝物として M1、M2 (グルクロン酸抱
13 合体を含む。)、M5 及び M6 (グルクロン酸抱合体を含む。) が認められた。
14 (参照 2、6)

15

16

表 10 各試料中の残留放射能分布及び主要代謝物

試料	[phe- ^{14}C]ベンズピリモキサン			[pyr- ^{14}C]ベンズピリモキサン		
	残留放射能 ($\mu g/g$)	ベンズピリモキサン (% TRR)	代謝物 (% TRR)	残留放射能 ($\mu g/g$)	ベンズピリモキサン (% TRR)	代謝物 (% TRR)
全乳	0.045～0.083	ND	M5(86.1)、M6(1.4)、未同定(2.8)	0.046～0.095	ND	M5(58.5)、M6(2.4)、未同定(3.7)
無脂肪乳	0.044～0.083	ND	M5(79.7)、M6(1.4)、未同定(1.4)	0.045～0.092	ND	M5(63.5)、M6(1.2)、未同定(2.4)
乳脂肪	0.053～0.092	ND	M5(62.5)、M6(3.1)、未同定(10.9)	0.057～0.120	ND	M5(49.3)、M6(2.7)、未同定(13.7)
肝臓	0.220	ND	M2(21.8) ^b 、M6(15.4) ^b 、M5(10.7)、M4(2.6)、未同定(26.5)	0.690	2.3	M5(6.4)、M6(4.8) ^b 、M2(3.1) ^b 、M4(3.1)、未同定(36.5)
腎臓	0.249	ND	M5(54.6) ^c 、M2(16.3) ^b 、M1(15.8)、M6(2.5) ^b 、未同定(1.3)	0.180	ND	M5(39.6)、M1(20.3)、M2(5.9) ^b 、M6(1.1) ^b 、未同定(18.7)
筋肉	脇腹部	0.009	/	0.009	/	/
	腰部	0.008		0.010		
脂肪	大網	0.009		0.014		
	皮下	0.012		0.015		
	腎周囲	0.012		0.018		
尿	50.3 ^a	ND		M5(55.9)、M1(31.4)、M15(7.6)、M2(2.9)		
糞	20.2 ^a	7.7	M2+M4(22.2)、M5(8.0)、M1(1.2)	19.7 ^a	9.9	M5(7.3)、M2(6.3)、M4(5.9)、M1(1.4)

胆汁	3.74		3.76	
血液	0.032		0.051	
消化管内容物	12.2 ^a		10.9 ^a	
ケージ洗浄液	0.24 ^a		0.23 ^a	

1 ND：検出されず

2 /：実施されず

3 a：%TAR

4 b：グルクロン酸抱合体を含む値

5 c：M16（最大 7.9%TRR）を含む値

6 注) 全乳、無脂肪乳及び乳脂肪における代謝物分析は、投与 5 日午後に採取した試料を用いた。

7

8 (6) ニワトリ

9 産卵鶏（品種：不明、一群雌 2 又は 10 羽）に、[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン若しくは[pyr-¹⁴C]ベンズピリモキサンを 10 mg/kg 飼料相当の用量で単回カプセル経口投与（一群 2 羽）又は 1 日 1 回 7 日間カプセル経口投与（一群 10 羽）して、動物体内運命試験が実施された。血液は単回投与 24 時間後まで経時的に、卵及び排泄物は反復投与期間中 1 日 2 回、臓器及び組織は最終投与 6 時間後にそれぞれ採取された。

15 各試料中の残留放射能分布及び主要代謝物は表 11 に示されている。

16 単回投与 24 時間後までの全血中放射能濃度から算出された T_{max} は、[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン投与群で 0.5～2 時間、[pyr-¹⁴C]ベンズピリモキサン投与群で 0.5～1 時間であった。

19 投与放射能は、投与 7 日後に 74.5%TAR～85.2%TAR 排泄された。残留放射能濃度は、卵中では投与 4～7 日に定常状態となり、最大残留濃度は卵黄で 0.053～0.197 $\mu\text{g/g}$ 、卵白で 0.008～0.012 $\mu\text{g/g}$ であった。臓器及び組織では、肝臓及び脂肪で比較的残留放射能濃度が高かった。

23 筋肉及び脂肪中の主要成分は未変化のベンズピリモキサンで、それぞれ 42.9%TRR 及び 70.5%TRR～70.6%TRR 認められた。可食部においては、10%TRR を超える代謝物として M2 及び M5 が認められた。（参照 2、7）

26

27

表 11 各試料中の残留放射能分布及主要代謝物

試料	[phe- ¹⁴ C]ベンズピリモキサン			[pyr- ¹⁴ C]ベンズピリモキサン		
	残留放射能 ($\mu\text{g/g}$)	ベンズピリモキサン (%TRR)	代謝物 (%TRR)	残留放射能 (%TAR)	ベンズピリモキサン (%TRR)	代謝物 (%TRR)
卵白 ^a	0.005	13.3	M2(26.7)、M5(<0.1)、未同定(26.7)	0.007	5.7	M2(12.9)、未同定(12.9)
卵黄 ^a	0.027			0.086		
排泄物 ^a	6.82	ND	M5(90.8)、未同定(1.6)	9.88	ND	M5(87.6)、未同定(3.1)
肝臓	0.066	ND	M2(21.7)、M5(20.0)、M6(3.3)、未同定(15.0)	0.188	ND	M5(27.8)、M2(6.1)、M6(3.3)、未同定(16.7)

筋肉	脚部	0.006	70.5	M2(9.8)、未同定(14.8)	0.014	42.9	M2(14.3)、M1(<7.1)、M5(<7.1)
	胸部	0.003			0.011		
脂肪	腹部	0.042	70.5	M2(9.8)、未同定(14.8)	0.063	70.6	M2(14.3)、未同定(7.9)
	皮下	0.065			0.176		
消化管内容物		0.509			0.921		
ケージ洗浄液		0.248			0.214		

1 ND：検出されず

2 /：実施されず

3 a：7日間の合計

4

5 2. 植物体内運命試験

6 (1) 水稻

7 播種約 15 週後の水稻（品種：あきたこまち）に、フロアブル剤に調製した
8 [phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン又は[pyr-¹⁴C]ベンズピリモキサンを 200 g ai/ha の
9 用量で 7 日間隔で 3 回（乳熟期）又は 7 日間隔で 2 回及び 2 回目処理の 4 週後
10 に 1 回（収穫期）、植物全体に散布処理し、いずれも最終処理 7 日後に穂、茎
11 葉部（収穫期は稲わら）及び根を採取して、植物体内運命試験が実施された。

12 各試料中の残留放射能分布及び主要代謝物は表 12 に示されている。

13 標識体の違いによる放射能分布に差は認められず、残留放射能濃度は、乳熟
14 期では穂及び茎葉部で、収穫期ではもみ殻及び稲わらで高かった。玄米中の残
15 留放射能濃度は 0.10~0.25 mg/kg であり、処理放射能の玄米中への移行性は低
16 いものと考えられた。また、根における残留放射能濃度は 0.05~0.09 mg/kg で
17 あった。

18 抽出画分における主要成分は、未変化のベンズピリモキサン及び代謝物 M4
19 であった。代謝物 M4 は、[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン処理区の玄米並びに
20 [pyr-¹⁴C]ベンズピリモキサン処理区の茎葉部、玄米及び稲わらで 10%TRR を超
21 えて認められた。このほかに、代謝物 M2 の糖抱合体及び M5 がほぼ全ての部
22 位において検出された。（参照 2、8~10）

23

24

表 12 各試料中の残留放射能分布及び主要代謝物（%TRR）

標識体	試料	総残留放射能 (mg/kg)	表面洗浄液	抽出画分			抽出残渣	
				ベンズピリモキサン*	代謝物*			
[phe- ¹⁴ C]ベンズピリモキサン	乳熟期	穂	1.40	28.9	67.3	81.7	M4(3.4)、M5(2.5)、M2Su(1.3)、M11Su(0.5)、M10Su(0.3)、M5Su(0.2)	3.8
	茎葉部	2.44	49.1	48.4	68.8	M4(9.9)、M5(4.5)、M6(2.0)、M2Su(1.0)、M7(1.1)、M1(0.5)、M11(0.4)、M10(0.3)、M11Su(0.3)、M5Su(0.2)、M6Su(0.2)、M10Su(0.2)	2.5	

	収穫期	玄米	0.25	/	92.6	57.2	M4(15.4)、M5(3.2)、M10(1.4)、M10Su(0.7)、M2Su(0.4)、M5Su(0.3)、M11Su(0.3)	7.4
		もみ殻	4.68	14.9	75.9	60.6	M4(5.1)、M2Su(3.1)、M11Su(1.4)、M5(1.1)、M10Su(0.8)、M10(0.4)、M1(0.3)	9.2
		稲わら	3.69	31.3	65.4	50.5	M4(9.3)、M2Su(4.4)、M5(3.7)、M6(2.6)、M10(2.1)、M1(1.3)、M10Su(1.2)、M5Su(1.1)、M6Su(0.8)、M7(0.2)、M11(0.2)	3.2
[pyr- ¹⁴ C]ベンズピリモキサン	乳熟期	穂	1.18	24.5	68.9	84.7	M4(4.9)、M5(1.9)、M7(0.5)、M2Su(0.3)	6.6
		茎葉部	1.83	44.2	52.5	70.2	M4(10.9)、M5(4.2)、M6(1.5)、M7(0.9)、M2Su(0.9)、M1(0.8)、M5Su(0.2)、M6Su(<0.1)	3.2
	収穫期	玄米	0.10	/	77.2	48.3	M4(17.3)、M5Su(0.7)	22.8
		もみ殻	2.81	15.3	73.0	59.9	M4(5.0)、M2Su(3.8)、M5(1.7)、M6(1.2)、M1(<0.1)	11.7
		稲わら	3.29	26.6	67.0	48.2	M4(11.9)、M5(3.6)、M6(2.8)、M2Su(2.6)、M1(1.3)、M5Su(0.8)、M6Su(0.7)、M7(0.2)	6.4

1 () : %TRR

2 * : 表面洗浄液及び抽出画分中の総残留放射能に対する割合

3 Su : 糖抱合体

4 / : 実施されず

5

6 植物体内におけるベンズピリモキサンの主な代謝経路は、①ピリミジン環 2
7 位の水酸化による代謝物 M4 の生成、②アセタール環の加水分解と生成したホルミル基の更なる酸化又は還元による代謝物 M1 又は M2 の生成並びに反応①、
8 ②による代謝物 M7 及び M5 又は M6 の生成、③代謝物 M1、M2、M5 及び M6
9 のピリミジン環とフェニル環の開裂による代謝物 M10 及び M11 の生成、④代
10 謝物 M2、M5、M6、M10 及び M11 の糖抱合化であると考えられた。

12

13 3. 土壤中運命試験

14 (1) 好氣的土壤中運命試験

15 壤土（高知）の水分量を最大容水量の 40%～60%に調整し、25℃の暗条件下
16 で 2 週間プレインキュベートした後、[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン又は[pyr-
17 ¹⁴C]ベンズピリモキサンを 200 g ai/ha の用量で処理し、同条件下で 180 日間イ
18 ンキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。また、滅菌処理区が
19 設けられた。

20 非滅菌処理区では、ベンズピリモキサンは処理当日の 93.9%TAR～
21 95.7%TAR から処理 180 日後には 31.8%TAR～33.4%TAR まで減少した。
22 ¹⁴CO₂は経時的に増加し、処理 180 日後には 9.3%TAR～14.4%TAR となった。

1 主要分解物として M4、M5 及び M7 がそれぞれ最大 7.3%TAR～7.8%TAR（処
2 理 14 日後）、8.4%TAR～8.9%TAR（処理 60 日後）及び 6.2%TAR～
3 7.0%TAR（処理 14 日後）認められ、このほかに分解物 M2、M3、M8、M10
4 及び M11 が検出されたが、いずれも 5%TAR 未満であった。¹⁴CO₂ は、処理
5 180 日後には 9.3%TAR～14.4%TAR 認められた。標識体の違いによるベンズピ
6 リモキサンの分解に顕著な差は認められなかった。

7 滅菌処理区では、ベンズピリモキサンは処理 180 日後に 87.5%TAR～
8 89.2%TAR 認められ、このほかに分解物 M3、M8 及び M11 が微量認められた。

9 好氣的土壌におけるベンズピリモキサンの推定半減期は、124～125 日と算出
10 された。（参照 2、11）

11 12 (2) 好氣的湛水土壌中運命試験

13 埴壤土（高知）を蒸留水で水深 2 cm に湛水し、2 週間プレインキュベートし
14 た後、[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン又は[pyr-¹⁴C]ベンズピリモキサンを 200 g
15 ai/ha 相当の用量で処理し、25℃の暗条件下で 180 日間インキュベートして、
16 好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。また、滅菌処理区が設けられた。

17 非滅菌処理区では、未変化のベンズピリモキサンは処理当日の 95.3%TAR～
18 97.3%TAR から処理 180 日後には 72.9%TAR～74.3%TAR まで減少した。
19 ¹⁴CO₂ は処理 180 日後には 0.7%TAR～1.9%TAR 生成した。主要分解物として
20 M4 が最大 5.0%TAR～5.3%TAR（処理 30 又は 120 日後）認められ、このほか
21 に分解物 M1、M3、M5、M6、M7、M8、M10 及び M11 が検出されたが、い
22 ずれも 5%TAR 未満であった。標識体の違いによるベンズピリモキサンの分解
23 に顕著な差は認められなかった。

24 滅菌処理区では、ベンズピリモキサンは処理 180 日後に 82.3%TAR～
25 84.3%TAR 認められ、このほかに分解物 M3、M8 及び M11 が微量認められた。

26 好氣的湛水土壌におけるベンズピリモキサンの推定半減期は、549～567 日と
27 算出された。（参照 2、12）

28 29 (3) 土壌吸脱着試験

30 1 種類の国内土壌 [埴土（埼玉）] 及び 5 種類の海外土壌 [壤質砂土、砂壤
31 土（3 種類）、埴土（いずれもドイツ）] を用いたベンズピリモキサンの土壌
32 吸脱着試験が実施された。

33 各土壌における Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 4.78～13.1、有機炭素含有率
34 により補正した吸着係数 K^{ads}_{oc} は 315～818、脱着係数 K^{des} は 7.57～17.7、有
35 機炭素含有率により補正した脱着係数 K^{des}_{oc} は 464～1,250 であった。（参照 2、
36 13）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

予備試験として、pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサンを 2 mg/L の濃度で処理し、50℃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、処理 5 日後の[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサンは、pH 7 及び 9 緩衝液中でそれぞれ 98.1% TAR 及び 98.2% TAR 認められ、pH 4 緩衝液中では 23.9% TAR となったことから、本試験では pH 4 緩衝液のみを用いることとされた。

本試験として、pH 4 の滅菌緩衝液（クエン酸緩衝液）に、[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン又は[pyr-¹⁴C]ベンズピリモキサンを 2 mg/L の濃度で処理し、25、40 及び 50℃の暗条件下でそれぞれ 30 日、20 日及び 7 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

ベンズピリモキサンは、処理当日の 99.3% TAR～101% TAR から 25℃で処理 30 日後に 65.3% TAR～67.9% TAR まで、40℃で処理 20 日後に 15.7% TAR～17.6% TAR まで及び 50℃で処理 7 日後に 13.9% TAR～15.1% TAR まで、それぞれ減少した。

主要分解物は M8 で、25、40 及び 50℃でそれぞれ処理 24 日後に最大 13.2% TAR、処理 20 日後に最大 39.1% TAR～39.9% TAR 及び処理 7 日後に最大 43.1% TAR～43.3% TAR となった。[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン処理区では分解物 M11 が経時的に増加し、処理後最終日に 25℃で 8.6% TAR、40℃で 30.7% TAR 及び 50℃で 23.5% TAR 認められた。このほかに分解物 M3 が認められたが、いずれの条件下でも 10% TAR 未満であった。

ベンズピリモキサンの推定半減期は、pH 4 緩衝液中では 25、40 及び 50℃でそれぞれ 50.4～51.4 日、7.56～7.98 日及び 2.48～2.53 日と算出された。（参照 2、14）

(2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）

pH 7 の滅菌緩衝液（リン酸緩衝液）及び滅菌自然水〔河川水（大阪）、pH 7.16〕に、[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン又は[pyr-¹⁴C]ベンズピリモキサンを 2 mg/L の濃度で添加し、平均 24.9℃で最長 25 日間、キセノン光（光強度：35.4 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。また、暗対照区が設けられた。

光照射区では、いずれの標識体処理区においても、ベンズピリモキサンは緩衝液中で光照射 25 日後に 84.6% TAR～85.0% TAR、自然水中で光照射 10 日後に 89.7% TAR～94.7% TAR となった。分解物として、[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン処理区で M1、M10 及び M11、[pyr-¹⁴C]ベンズピリモキサン処理区で M1 及び M13 が認められたが、いずれも 10% TAR 未満であった。試験水の違いに

1 よるベンズピリモキサンの分解に差は認められなかった。

2 暗対照区では、ベンズピリモキサンは緩衝液中で処理 25 日後に 95.4%TAR～
3 96.2%TAR、自然水中で処理 10 日後に 106%TAR～108%TAR 認められた。

4 ベンズピリモキサンの推定半減期は、[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン処理区の
5 緩衝液中で 154 日（東京、春季太陽光換算で 702 日）、自然水中で 70.0 日（東
6 京、春季太陽光換算で 319 日）、[pyr-¹⁴C]ベンズピリモキサン処理区の緩衝液
7 中で 122 日（東京、春季太陽光換算で 553 日）、自然水中で 45.9 日（東京、春
8 季太陽光換算で 209 日）と算出された。（参照 2、15、16）

9 10 5. 土壌残留試験

11 火山灰土・壤土（茨城）及び沖積土・シルト質壤土（高知）を用いて、ベンズ
12 ピリモキサン及び分解物（M4 及び M8）を分析対象化合物とした土壌残留試験
13 （ほ場）が実施された。

14 各土壌における推定半減期は表 13 に示されている。（参照 2、17）

15 16 表 13 各土壌における推定半減期（日）

試験	濃度 (処理回数)	土壌	推定半減期	
			ベンズピリモキ サン	ベンズピリモキ サン+分解物 M4
ほ場試験 (水田)	200 g ai/ha ^a (3 回)	火山灰土・壤土	79	84
		沖積土・シルト質壤土	60	89

17 ^a : 20%フロアブル剤を使用

18 分解物 M8 はいずれも定量限界 (0.013 mg/kg) 未満であったため、含量値から除外した。

19 20 6. 作物等残留試験

21 (1) 作物残留試験

22 稲を用いてベンズピリモキサン及び代謝物 M4 を分析対象化合物とした作物
23 残留試験が実施された。

24 結果は別紙 3 に示されている。

25 ベンズピリモキサン及び代謝物 M4 の最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫
26 された稲わらの 8.99 及び 2.50 mg/kg であり、可食部においては最終散布 7 日
27 後に収穫された玄米の 0.46 mg/kg 及び最終散布 7 日又は 14 日後に収穫された
28 玄米の 0.15 mg/kg であった。ベンズピリモキサン及び代謝物 M4 の含量の最大
29 残留値は、最終散布 7 日後に収穫された稲わらの 10.6 mg/kg、可食部におい
30 ては最終散布 7 日後に収穫された玄米の 0.59 mg/kg であった。（参照 2、18～
31 21）

1 (2) 畜産物残留試験

2 ① ウシ

3 泌乳牛（ホルスタイン種、雌、対照群：2 頭、検体投与群：一群 3 又は 6
4 頭）に、ベンズピリモキサンを 0、8、24 及び 80 mg/kg 飼料の用量²で 1 日 1
5 回、28 日間カプセル経口投与し、ベンズピリモキサン並びに代謝物 M1、M2、
6 M4、M5 及び M6 を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。乳汁
7 は 1 日 2 回、臓器及び組織は最終投与 24 時間以内並びに最終投与 3 日、7 日及
8 び 14 日後にそれぞれ採取された。

9 結果は別紙 4-①に示されている。

10 乳汁中において、ベンズピリモキサン、代謝物 M4 及び M6（グルクロン酸抱
11 合体を含む。）は、代謝物 M6 が 80 mg/kg 飼料投与群において最大 0.04 µg/g
12 認められたことを除き、いずれの投与群においても定量限界未満であった。代
13 謝物 M5 の最大残留値は、80 mg/kg 飼料投与群において 0.46 µg/g、8 mg/kg
14 飼料投与群においては 0.03 µg/g であった。

15 臓器及び組織中において、代謝物 M1、M4 及び M6（グルクロン酸抱合体を
16 含む。）は、いずれの投与群においても定量限界付近又は未満であった。ベン
17 ズピリモキサン、代謝物 M2（グルクロン酸抱合体を含む。）及び M5 の最大残
18 留値は、いずれも 80 mg/kg 飼料投与群で認められ、それぞれ 0.15（肝臓）、
19 0.24（腎臓）及び 0.30（腎臓）µg/g であり、8 mg/kg 飼料投与群では、それぞ
20 れ 0.01（肝臓）、0.03（腎臓）及び 0.06（腎臓）µg/g であった。（参照 2、
21 22）

23 ② ニワトリ

24 産卵鶏（ISA Brown 種：対照群：12 羽、検体投与群：一群 12 又は 24 羽）
25 に、ベンズピリモキサンを 0、3、9 及び 30 mg/kg 飼料の用量³で 1 日 1 回、29
26 日間カプセル経口投与し、ベンズピリモキサン並びに代謝物 M2 及び M5 を分
27 析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。卵は 1 日 2 回、臓器及び組
28 織は最終投与 6 時間以内並びに最終投与 4 日、8 日及び 15 日後にそれぞれ採取
29 された。

30 結果は別紙 4-②に示されている。

31 卵中において、ベンズピリモキサン、代謝物 M2 及び M5 は、いずれの投与
32 群においても定量限界付近又は未満であった。

33 臓器及び組織中において、ベンズピリモキサンはいずれの投与群においても

² 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料となる作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量と比較して高かった。

³ 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料となる作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量と比較して高かった。

1 定量限界付近又は未満であった。代謝物 M2 の最大残留値は、9 及び 30 mg/kg
 2 飼料投与群の 0.05 µg/g（肝臓）、代謝物 M5 の最大残留値は、30 mg/kg 飼料
 3 投与群の 0.07 µg/g（肝臓）であった。（参照 2、23）

4
 5 **（3）魚介類における最大推定残留値**

6 ベンズピリモキサンの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予
 7 測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留
 8 値が算出された。

9 ベンズピリモキサンの水産 PEC は 0.30 µg/L、BCF は 164（計算値）、魚介
 10 類における最大推定残留値は 0.24 mg/kg であった。

11
 12 **（4）推定摂取量**

13 別紙 3 の作物残留試験並びに別紙 4 の畜産物残留試験の分析値及び魚介類に
 14 おける最大推定残留値を用いて、農産物中の暴露評価対象物質をベンズピリモ
 15 キサン及び代謝物 M4 と、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をベンズピ
 16 リモキサンとして、食品中から摂取される推定摂取量が表 14 に示されている
 17 （別紙 5 参照）。

18 なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法から、ベンズピリモキサ
 19 ン及び代謝物 M4 の含量が最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用
 20 され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

21
 22 **表 14 食品中から摂取されるベンズピリモキサン及び代謝物 M4 の推定摂取量**

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	120	60.7	75.9	135

23
 24 **7. 一般薬理試験**

25 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。

26
 27 **8. 急性毒性試験**

28 **（1）急性毒性試験**

29 ベンズピリモキサン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。

30 結果は表 15 に示されている。（参照 2、24～26）

31
 32 **表 15 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	

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^{a, b}	Wistar Hannover ラット 一群雄 6 匹	>2,000	/	投与量：2,000 mg/kg 体重 腎の尿細管/集合管拡張、尿細管/集合管腔内の結晶、好塩基性尿細管、線維化、限局性尿路上皮過形成及び炎症性細胞浸潤* 死亡例なし
経皮 ^{b, c}	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌雄：症状及び死亡例なし
吸入 ^d	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：円背位 雄：浅呼吸 雌：嗜眠 雌雄：死亡例なし
		>3.9	>3.9	

1 /: 実施されず

2 *: 肉眼的に異常が認められた臓器について、病理組織学的検査が実施された。

3 a: 毒性等級法による評価

4 b: 溶媒として 0.1%Tween 80 を含む 0.5%CMC 水溶液が用いられた。

5 c: 24 時間閉塞貼付

6 d: 4 時間暴露 (ダスト)

7

8 代謝物 M4 を用いた急性経口毒性試験が実施された。

9 結果は表 16 に示されている。(参照 2、27)

10

11

表 16 急性経口毒性試験概要 (代謝物 M4)

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
Wistar Hannover ラット 一群雄 6 匹	>2,000	/	腎の尿細管/集合管拡張、尿細管/集合管腔内の結晶、好塩基性尿細管、線維化、限局性尿路上皮過形成及び炎症性細胞浸潤* 死亡例なし

12 /: 実施されず

13 *: 肉眼的に異常が認められた臓器について、病理組織学的検査が実施された。

14 ・ 毒性等級法による評価

15 ・ 溶媒として 0.1%Tween 80 を含む 0.5%CMC 水溶液が用いられた。

16

17 **(2) 急性神経毒性試験**

18 SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、500、1,000 及
19 び 2,000 mg/kg 体重、溶媒: 0.2%Tween 80 を含む 0.5%CMC 水溶液) 投与に
20 よる急性神経毒性試験が実施された。

1 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。
 2 1,000 及び 2,000 mg/kg 体重投与群の雄において、投与 1 日後にそれぞれ体
 3 重増加抑制及び減少が認められ、雌ではいずれの投与群でも毒性影響は認めら
 4 れなかったことから、無毒性量は雄で 500 mg/kg 体重、雌で本試験の最高用量
 5 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。
 6 (参照 2、28)

7
 8 **9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験**

9 日本白色種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
 10 及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

11 CBA マウスを用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）及び Hartley モルモットを用
 12 いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。その結果、LLNA 法では
 13 陰性であったが、Maximization 法では陽性であった。（参照 2、29～32）

14
 15 **10. 亜急性毒性試験**

16 **(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）**

17 Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、
 18 300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間
 19 亜急性毒性試験が実施された。

20
 21 **表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量**

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.26	18.7	64.2	194
	雌	7.41	22.2	78.1	227

22 各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

23 本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で腎盂結晶等が認められたことか
 24 ら、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：18.7 mg/kg 体重/日、雌：22.2 mg/kg
 25 体重/日）であると考えられた。（参照 2、33）

26
 27
 28 (尿及び泌尿器系臓器中の結晶成分に関する試験は [14. (1)] を参照。)

29
 30 **表 18 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
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ Ht 及び Hb 減少 ・ PLT 増加 ・ ALP、GGT、T.Chol、BUN、Cre、 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 3 週以降)及び摂餌量減少傾向^a(投与 1 週以降) ・ Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少 ・ PLT 増加 ・ 塩素増加

	塩素及びカルシウム増加 ・ Glu 減少 ・ 尿量増加 ・ 尿中円形結晶 ・ 尿 pH 及び比重低下 ・ 尿色調淡色化 ・ 腎比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 閉塞性腎症 ⁴ ・ 腎盂上皮過形成 ^a ・ 膀胱内結晶 ^a	・ 尿量増加 ・ 尿色調淡色化 ・ 腎比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 閉塞性腎症 ⁴ ・ 腎盂上皮過形成 ^a ・ 腎盂炎/腎盂腎炎 ^a ・ 膀胱炎 ^a 及び移行上皮過形成 ^a
1,000 ppm 以上	・ AST 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 腎盂結晶 ^c	・ GGT 及び T.Chol 増加 ・ 尿中円形結晶 ^b ・ 肝絶対及び比重量 ⁵ 増加 ・ 腎盂結晶 ^c
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 a：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

2 b：1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

3 c：病理組織学的検査で認められた所見（腎盂結晶について以下同じ。）。

4
5 **（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）⁶**

6 ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、400、2,000、
7 4,000（雄）及び 6,000（雌） ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による
8 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

9
10 **表 19 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量**

投与群		400 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	56.4	282	523	
	雌	66.1	327		971

11 /：実施されず

12
13 各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

14 2,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、2,000
15 ppm 投与群の雌では、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータ及び病理組織
16 学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

17 本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で肝単細胞壊死等が、同投与群

4 尿細管又は集合管内に、被験物質又はその代謝物に起因した結晶物が付着し、実質の変化（尿細管間質性炎症、好塩基性尿細管、線維化等）を伴い、尿の排泄障害が示唆される病変を閉塞性腎症という（以下同じ。）。

5 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

6 78 週間発がん性試験（マウス）[11. (3)]の用量設定試験として実施され、機能検査、尿検査及び眼科学的検査が行われていないが、動物数のほか、その他の検査項目はガイドラインを充足していることから、評価資料とした。

1 の雌で閉塞性腎症等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 400 ppm
 2 （雄：56.4 mg/kg 体重/日、雌：66.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。
 3 （参照 49）

4

5 表 20 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見 西川専門委員修正

投与群	雄	雌
6,000 ppm	/	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡[両側性閉塞性腎症] ・体重増加抑制(0～13 週の増加量) ・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・Eos 及び PLT 増加 ・BUN、Cre 及びカルシウム増加 ・塩素減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大^b ・肝内胆管増生/炎症^b ・腎盂結晶^b ・膀胱内結晶^b
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・MCV 増加 ・RBC、Ht、Hb 及び Ret 減少 ・ALP、ALT、AST^a、BUN、Cre 及び TG 増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量減少 ・肝内胆管増生/炎症^b ・肝内胆管腔内及び上皮好酸性物質^b ・閉塞性腎症^b ・腎盂結晶及び拡張^b ・膀胱内結晶^b 	/
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MCHC 減少 ・WBC、Neu 及び Lym 増加 ・カルシウム増加 ・肝及び副腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大^b ・肝単細胞壊死^b 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ret 増加 ・WBC、Neu 及び Lym 増加 ・ナトリウム減少 ・脾絶対及び比重量増加 ・閉塞性腎症^b
400 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

6 /: 実施されず

7 []: 死亡例で認められた所見

8 ^a: 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

9 ^b: 統計学的検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。

10

11 **(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）**

12 ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、500、2,500 及び
 13 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験

1 が実施された。

3 表 21 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.6	78.8	302
	雌	15.9	81.1	246

4 各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

5 本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で T.Chol 及び PL 増加等が認
6 められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：16.6 mg/kg 体重/日、
7 雌：15.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、34）

10 表 22 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^a(投与 1～13 週の増加量)及び摂餌量減少^b(投与 1 週以降) ・PLT 増加 ・Glu 減少 ・肝細胞内色素沈着^c ・胸骨及び大腿骨骨髓細胞密度低下^c 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 3 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・PLT 増加 ・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・Glu 減少 ・胸腺萎縮^c ・小葉中心性肝細胞肥大^c ・肝細胞内色素沈着^c ・胸骨骨髓細胞密度低下^c ・大腿骨骨髓ゼラチン様変化^c
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol^a 及び PL^a 増加 ・肝絶対^a 及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大^c 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 及び PL 増加 ・肝絶対^d 及び比重量増加 ・大腿骨骨髓細胞密度低下^c
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

11 ^a : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

12 ^b : 投与 1 及び 2 週では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

13 ^c : 統計学的検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。

14 ^d : 2,500 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

16 (4) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

17 SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、40、200 及び 1,000
18 mg/kg 体重/日、6～7 時間/日、5 回/週）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験
19 が実施された。

20 本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制並びに Ht、
21 Hb、MCV 及び MCH 減少が認められ、雌ではいずれの投与群でも毒性影響は
22 認められなかったことから、無毒性量は雄で 200 mg/kg 体重/日、雌で本試験の
23 最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、35）

1 (5) 90 日間亜急性毒性試験（代謝物 M 4、ラット）

2 Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 M4：0、
3 100、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による
4 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

5
6 表 23 90 日間亜急性毒性試験（代謝物 M 4、ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.36	19.6	65.2	168
	雌	7.50	22.8	78.4	181

7
8 各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

9 本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で腎盂結晶等が認められたこと
10 から、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：6.36 mg/kg 体重/日、雌：7.50
11 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、36）

12
13 表 24 90 日間亜急性毒性試験（代謝物 M 4、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡又は切迫と殺^a[自発運動低下、立毛、呼吸緩徐、皮膚蒼白化及び削瘦] ・触毛脱毛[§](投与 2 週以降)及び皮膚蒼白化(投与 6 週以降) ・自発運動量減少(投与 11 週時の検査)及び後肢握力低下(投与 11 週時の検査) ・網膜血管狭細化[§](眼科学的検査) ・MCHC、PLT、Eos、Mon 及び骨髄有核細胞数減少 ・MCV 及び Ret 増加 ・ALP、GGT 及びカリウム増加 ・塩素及び Alb 減少 ・尿タンパク質増加 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・胸腺萎縮^b ・鉍質沈着(大動脈、<u>心臓動脈</u>、腎動脈及び腺胃)^c ・大動脈炎^{§、d} ・心臓動脈変性/壊死^d及び心筋壊死/炎症細胞浸潤 ・腎盂拡張[§]及び上皮過形成 ・腎乳頭壊死 ・副腎球状帯細胞肥大 ・精巣精細管萎縮^b ・精巣上体精子減少^b 	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛(投与 1 週以降)、削瘦[§](投与 4 週以降)、脱毛[§](投与 5 週以降)、皮膚蒼白化[§](投与 7 週以降)、触毛脱毛[§](投与 7 週以降) ・自発運動量減少(投与 11 週時の検査)、前肢及び後肢握力低下(投与 11 週時の検査) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・網膜血管狭細化[§](眼科学的検査) ・RBC、Ht、Hb、MCHC 及び骨髄有核細胞数減少 ・MCV 及び Ret 増加 ・ALP、GGT、T.Chol、TG、ナトリウム、カリウム、カルシウム及び無機リン増加 ・Glu 及び TP 減少 ・卵巣絶対及び比重量減少 ・胸腺萎縮^{§、b} ・鉍質沈着(大動脈、心臓動脈及び腺胃)^c ・大動脈炎^d ・心臓動脈変性/壊死^d及び心筋壊死/炎症細胞浸潤 ・肝内臓胆管増生[§] 西川専門委員修正 ・副腎球状帯細胞肥大 ・大腿骨骨吸収増加 ・骨髄(大腿骨、胸骨)造血低下^e

	<ul style="list-style-type: none"> ・大腿骨線維/骨増生 ・骨髄(大腿骨、胸骨)造血低下^e 	
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛(投与 7 週以降、3,000 ppm 投与群では投与 1 週以降) ・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・T.Chol、BUN、Cre、カルシウム及び無機リン増加 ・Glu 及び TP 減少 ・尿量増加 ・尿 pH、ケトン体及び比重低下 ・尿色調淡色化 ・尿細管拡張及び管腔内結晶 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡又は切迫と殺^f[自発運動低下、立毛、鼻周囲の赤色付着物、呼吸緩徐及び振戦] ・体重増加抑制(投与 5 週以降、3,000 ppm 投与群では投与 1 週以降) ・WBC、Lym 及び Neu 増加 ・MCHC 減少 ・BUN 及び Cre 増加 ・Alb 減少 ・A/G 比低下 ・尿量増加 ・尿ウロビリノーゲン及び比重低下 ・尿タンパク質増加^g ・尿色調淡色化 ・閉塞性腎症 ・尿細管拡張及び管腔内結晶 ・尿細管上皮細胞(髄質外層帯)鉍質沈着及び壊死
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・閉塞性腎症^g ・腎盂結晶^g 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎盂結晶^h
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

- 1 [] : 切迫と殺例で認められた一般状態
 2 ^s : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。
 3 a : 死亡 2 例 (投与 1 週) 及び切迫と殺 4 例 (投与 1 週 : 2 例、投与 4 週 : 1 例、投与 13 週 : 1 例)
 4 b : 3,000 ppm 投与群の雄で認められた胸腺萎縮、精巣精細管萎縮及び精巣上体精子減少並びに同投
 5 与群の雌で認められた胸腺萎縮は、体重増加抑制に伴う二次的変化と考えられた。
 6 c : 3,000 ppm 投与群の雌雄で認められた動脈鉍質沈着は、閉塞性腎症に起因する腎機能低下によっ
 7 て電解質バランスが著しく乱れたことによる高カルシウム血症に関連して生じた二次的変化と考え
 8 られた。
 9 d : 3,000 ppm 投与群の雌雄で認められた大動脈炎及び心臓の動脈変性/壊死は、閉塞性腎症に起因し
 10 た尿細管からの電解質の吸収阻害により血中のカルシウム・無機リンのバランスが異常となること
 11 による高カルシウム血症に関連して生じた二次的変化と考えられた。
 12 e : 3,000 ppm 投与群で認められた骨髄造血低下は、著しい摂餌量減少及び強い全身毒性に起因して
 13 造血が著しく抑制されたことによる二次的変化と考えられた。
 14 f : 3,000 ppm 投与群で死亡 1 例 (投与 1 週) 及び切迫と殺 3 例 (投与 1 週)、1,000 ppm 投与群で
 15 切迫と殺 1 例 (投与 1 週)
 16 g : 本用量投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。
 17 h : 300 及び 3,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。
 18

【西川専門委員より】

- ① (二重下線部) 心冠動脈ではないでしょうか。
 ② (波下線部) 骨髄が毒性の一次標的である可能性について、議論があればお教えください。なければ結構です。

【事務局より】

- ①報告書における原語は、“Heart, Mineralization, artery” でした。

②部会において、骨髄造血低下の発現機序に関する考察が要求され、著しい摂餌量減少及び強い全身毒性に起因して造血が著しく抑制されたことによる二次的变化であるとの回答が了承されました。

1 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）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 25 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.92	14.6	70.6
	雌	2.68	14.3	67.3

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞色素沈着等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：2.92 mg/kg 体重/日、雌：2.68 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、37）

表 26 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
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ALP、T.Chol、TG 及び PL 増加 肝絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大^a 	<ul style="list-style-type: none"> PL 増加
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝細胞色素沈着^{a、b} 	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 肝絶対^c及び比重量増加 肝細胞色素沈着^{a、b}
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：統計学的検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。

^b：Schmorl 法及び PAS 反応で陽性、Hall 法で弱陽性及び Berlin blue 染色で陰性であったことから、リボフスチンを含む外因性色素によるものと考えられた。

^c：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット [1 年間慢性毒性試験群：一群雌雄各 21 匹（0 又は 1,500 ppm 投与群）又は 12 匹（60 及び 300 ppm 投与群）、発がん性試験群：一群雌雄各 51 匹] を用いた混餌（原体：0、60、300 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 27 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	300 ppm	1,500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1 年間慢性 毒性試験群	雄	2.66	13.9	68.7
		雌	3.56	17.5	90.1
	発がん性 試験群	雄	2.29	11.7	59.4
		雌	2.92	14.7	77.9

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

検体投与により発生頻度が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、1,500 ppm 投与群の雌雄で閉塞性腎症等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：11.7 mg/kg 体重/日、雌：14.7 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、38）

（尿及び泌尿器系臓器中の結晶成分に関する試験は [14. (1)] を参照。）

表 28 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
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ Ht 減少 ・ BUN 増加 ・ 尿中円形結晶 ・ 尿 pH 低下 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化^a ・ 好塩基性^b及び好酸性変異肝細胞巢^c ・ 閉塞性腎症 ・ 腎盂結晶 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 3 週以降)及び摂餌量減少(投与 9 週以降) ・ Ht、Hb 及び MCHC 減少 ・ 尿量増加 ・ 尿中円形結晶 ・ 尿 pH 及び比重低下 ・ 小葉中心性肝細胞肥大^b ・ 好塩基性及び好酸性変異肝細胞巢^c ・ 閉塞性腎症 ・ 腎盂結晶
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : オイルレッド O 染色により確認

^b : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

^c : 発がん性試験群のみに認められた。

(3) 78 週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 51 匹）を用いた混餌 [原体：0、80、400、1,500（雌のみ）及び 2,000（雄のみ） ppm：平均検体摂取量は表 29 参照] 投与による 78 週間発がん性試験が実施された。本試験においては、血液生化学検査が実施されなかった。

表 29 78 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群	80 ppm	400 ppm	1,500 ppm	2,000 ppm
-----	--------	---------	-----------	-----------

平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.7	39.9	163	195
	雌	8.9	44.4		

/: 実施されず

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

検体投与により発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

80 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性/び慢性肝細胞肥大が認められたが、80 及び 400 ppm 投与群については肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄で胆のう結石の発生頻度増加、1,500 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞空胞化等が認められたことから、無毒性量は雄で 80 ppm（雄：7.7 mg/kg 体重/日）、雌で 400 ppm（44.4 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、39）

表 30 78 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 5 週以降) ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性/び慢性肝細胞肥大 ・ 限局性肝細胞空胞化 ・ 膀胱内結晶 	
1,500 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性/び慢性肝細胞肥大 ・ 小葉中心性肝細胞空胞化
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 胆のう結石^a 	400 ppm 以下 毒性所見なし
80 ppm	毒性所見なし	

^a : 400 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

12. 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 24 匹）を用いた混餌（原体：0、60、300 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 31 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	300 ppm	2,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.12	15.5	105
		雌	4.66	23.6	156
	F ₁ 世代	雄	3.59	18.2	125
		雌	4.95	25.0	171

1 各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。
 2 2,000 ppm 投与群において、F₁ 親動物の雌 1 例が異常分娩を示したことによる
 3 出産率の僅かな低下及び児動物（F₁ 及び F₂）の生存率の低下が認められたが、
 4 いずれも親動物の体重増加抑制に関連した哺育不良による二次的な影響である
 5 と考えられた。

6 本試験において、2,000 ppm 投与群の親動物及び児動物の雌雄で体重増加抑
 7 制等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物とも 300 ppm（P
 8 雄：15.5 mg/kg 体重/日、P 雌：23.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：18.2 mg/kg 体重/
 9 日、F₁ 雌：25.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、40）

10

11 表 32 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	2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺及び肝絶対及び比重量増加 甲状腺ろ胞細胞肥大 小葉中心性肝細胞肥大 腎盂結晶 閉塞性腎症 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(妊娠 14 日以降)及び摂餌量減少(妊娠 7~14 日) 甲状腺及び肝絶対及び比重量増加 甲状腺ろ胞細胞肥大 小葉中心性肝細胞肥大 閉塞性腎症^a 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 甲状腺及び肝絶対及び比重量増加 甲状腺ろ胞細胞肥大 小葉中心性肝細胞肥大 腎盂結晶 閉塞性腎症 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 肝絶対及び比重量増加 甲状腺ろ胞細胞肥大^a 小葉中心性肝細胞肥大^a 限局性肝細胞変性/壊死 腎盂結晶^a 閉塞性腎症^a 出産率低下(1 例)
	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
児動物	2,000 ppm	・哺育 0 日生存率低下		・哺育 0 日生存率低下	
		・体重増加抑制	・体重増加抑制	・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

12 ^a：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

13

14 (2) 発生毒性試験（ラット）

15 SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6~19 日に強制経口（原体：0、10、50 及
 16 び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：0.2%Tween 80 を含む 0.5%CMC 溶液）投与して、
 17 発生毒性試験が実施された。

18 本試験において、母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂
 19 餌量減少（いずれも妊娠 6~9 日以降）が認められ、胎児ではいずれの投与群に
 20 おいても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 50 mg/kg
 21 体重/日、胎児で本試験の最高用量 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催
 22 奇形性は認められなかった。（参照 2、41）

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25**(3) 発生毒性試験（ウサギ）**

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：0.2%Tween 80 を含む 0.5%CMC 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 30 mg/kg 体重/日投与群で流産（2 例：妊娠 21 及び 27 日）、体重減少（妊娠 6～12 日）/増加抑制（妊娠 12 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 6～9 日以降）が認められ、胎児では 30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で低体重が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 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、42）

1 3. 遺伝毒性試験

ベンズピリモキサン（原体）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、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。

結果は表 33 に示されている。

チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、代謝活性化系存在下及び非存在下で数的染色体異常誘発が認められたが、*in vivo* 小核試験を含む他の試験では全て陰性であったことから、ベンズピリモキサンには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、43～46）

表 33 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)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異 試験 マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK ⁺ 3.7.2C)	①0.49～62.5 µg/mL(+/-S9) (3 時間処理) ②0.49～62.5 µg/mL(-S9) (24 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)	①25.9～700 µg/mL(+S9) (6 時間処理) ②21.9～175 µg/mL(-S9) (6 時間処理) ③11.3～90.0 µg/mL(-S9) (23 時間処理)	陽性 ^a

			④17.5～70.0 µg/mL(-S9) (46.5 時間処理)	
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (大腿骨骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口 投与し、最終投与 24 時間後 に骨髓採取)	陰性

1 +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

2 a : +S9 及び -S9 のいずれにおいても、6 時間処理において数的染色体異常が認められた。

3

【林専門参考人より】

In vitro 染色体異常試験について、内容的には全く問題ありません。データを見ると統計学的に有意になる点はあるものの、用量反応は明白ではないし、長時間処理で出ていないし、今後このようなものをどのように評価書に書き込むか、考えた方がよいのではないかと思います。数的異常誘発性ありと評価するのが正しいのでしょうか。個人的に「ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常誘発性はない」としてよいと考えています。今回はこのままとして、今後の評価書で直せるとよいかと思います。

【本間専門委員より】

数的異常（倍数体）は無視して、染色体異常誘発性はないとしていいかと思います。ただ、部会が決めたことですので、大きな問題でなければ、そのままにしてもよいと思います。

【森田専門委員より】

同意です。この知見における倍数体の誘発（陽性）は、単に検定結果に有意差がついたというもので、生物学的意義は全くありません。*In vitro* 染色体異常試験の倍数体の誘発は細胞周期の乱れに起因するもので、高頻度に出現するのであれば、異数性誘発の可能性も考慮されますが、僅かな頻度では懸念はありません。倍数体と数的異常は、本来異なるものです。

4

5 家畜、植物及び土壌由来の代謝物 M4 を用いた復帰突然変異試験が実施された。
6 結果は表 34 に示されているとおり、陰性であった。（参照 2、47）

7

8

表 34 遺伝毒性試験概要（代謝物 M4）

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)	3.86～313 µg/プレート (+/-S9)	陰性

9

10 14. その他の試験

11 (1) 尿結晶成分の分析（ラット）

12 ベンズピリモキサンのラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] 及
13 び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、尿及び泌尿器系臓
14 器で特徴的な結晶が認められ、閉塞性腎症等の病理組織学的変化が発生するこ

1 とから、尿結晶の構成成分を明らかにすることを目的として、以下の試験が実
2 施された。

3 Wistar Hannover ラット（一群雄各 5 匹）に、[phe-¹⁴C]ベンズピリモキサン
4 又は[pyr-¹⁴C]ベンズピリモキサンを 300 mg/kg 体重/日（溶媒：0.1%Tween 80
5 を含む 0.5%CMC 溶液）の用量で 1 日 1 回、3 日間強制経口投与し、初回投与
6 後 72 時間の尿を採取して、尿結晶中の構成成分が分析された。

7 尿結晶中の放射能は、尿結晶重量の 61%～68%を占めた。尿結晶中の主要成
8 分は、95.1%TRR～97.0%TRR を占める未同定成分で、ほかに腎臓
9 （22.1%TRR～25.9%TRR）及び尿中（1.14%TRR～1.97%TRR）でも認められ
10 た。質量分析の結果、尿結晶中の未同定成分は、代謝物 M5 の二量体に Mg²⁺が
11 付加した錯体とマススペクトルが一致したことから、ベンズピリモキサンの代
12 謝及び排泄の過程において代謝物 M5 が濃縮、結晶化したものと考えられた。

13 以上の結果から、代謝物 M5 により、閉塞性腎症等の病理組織学的変化が生
14 じると考えられた。（参照 2、48）

15
16 <ベンズピリモキサンの腎臓への毒性影響の種間差について>

17 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)～(3)] 並びに慢性毒性試験及び発がん性
18 試験 [11. (1)～(3)] の結果、ラット及びマウスにおいて尿及び泌尿器系臓器
19 中の結晶並びに閉塞性腎症等の病理組織学的変化が認められたが、イヌにおい
20 ては認められず、種間差が認められた。ラット、マウス、イヌ及びヒト肝ミク
21 ロソームを用いた代謝試験 (*in vitro*) [1. (3)] の結果、いずれの動物種及
22 びヒト肝ミクロソームにおいても代謝物 M5 の生成が同程度認められており、
23 その生成量の差が毒性発現の種間差の原因ではないと考えられた。腎毒性の種
24 間差の機序として、ラットでは、イヌやヒトに比べて尿の濃縮率が高く、代謝
25 物 M5 が濃縮されて結晶化され、イヌでは代謝物 M5 の濃縮が生じなかった可
26 能性が考えられた。ヒトの肝臓においても代謝物 M5 は生成されているものの、
27 イヌとの尿の濃縮率の類似性を考慮すると、閉塞性腎症等の病理組織学的変化
28 がヒトで起きる可能性は低いと考えられた。（参照 51、52）

29
30 <代謝物 M4 の毒性影響について>

31 ベンズピリモキサン及び代謝物 M4 の分解性試験 (*in vitro*) [1. (4)] の
32 結果から、胃内における代謝物 M4 のアセタール環の分解速度はベンズピリモ
33 キサンに比べて極めて速く、代謝物 M4 を投与した場合の代謝物 M5 の尿中排
34 泄量は、ベンズピリモキサンを投与した場合に比べて多いと考えられた。その
35 結果、代謝物 M4 を用いた 90 日間亜急性毒性試験（マウス） [10. (5)] にお
36 いて、代謝物 M5 の結晶に起因する閉塞性腎症等の二次的変化と考えられる高
37 カルシウム血症に起因した動脈鈣質沈着等の種々の毒性所見が認められたと考
38 えられた。ベンズピリモキサン及び代謝物 M4 を投与した場合に生じる代謝物

1 1 に種間での質的な差はなく、代謝物 M4 がベンズピリモキサンと異なる毒性を
2 2 発現する可能性は低いと考えられた。また、ベンズピリモキサンに生体におい
3 3 て問題となる遺伝毒性はないと考えられること及び代謝物 M4 を用いた *in vitro*
4 4 復帰突然変異試験の結果が陰性であることから、代謝物 M4 について生体にお
5 5 いて問題となる遺伝毒性はないと考えられた。（参照 51、53）

6
7
8

1 III. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて、農薬「ベンズピリモキサン」の食品健康影響評価
3 を実施した。

4 ¹⁴C で標識したベンズピリモキサンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、
5 投与後 72 時間の胆汁、尿、ケージ洗浄液及び消化管・肝臓中放射能の合計から算
6 出された吸収率は、少なくとも 77.1%であった。残留放射能濃度は消化管、肝臓、
7 腎臓、膀胱等で比較的高く認められたが、投与 168 時間後には顕著に低下した。
8 投与放射能は、投与後 24 時間で 79.5%TAR 以上が排泄され、主に尿及び胆汁中
9 に排泄された。尿及び糞中の主要成分は代謝物 M5 で、このほかに代謝物 M1、
10 M2（グルクロン酸及び硫酸抱合体を含む。）、M6（グルクロン酸及び硫酸抱合
11 体を含む。）、M9（グルクロン酸及び硫酸抱合体を含む。）、M10（グルクロン
12 酸及び硫酸抱合体を含む。）、M14（グルクロン酸及び硫酸抱合体を含む。）、
13 M15、M16 等であった。胆汁中の主要成分は、代謝物 M2 のグルクロン酸及び硫
14 酸抱合体であった。未変化のベンズピリモキサンは糞中に僅かに認められ、尿及
15 び胆汁中には認められなかった。

16 ¹⁴C で標識したベンズピリモキサンの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた体
17 内運命試験の結果、可食部における主な成分として、ヤギでは代謝物 M5 のほか、
18 M1、M2（グルクロン酸抱合体を含む。）及び M6（グルクロン酸抱合体を含
19 む。）が 10%TRR を超えて認められた。また、ニワトリでは未変化のベンズピリ
20 モキサンのほか、10%TRR を超える代謝物として M2 及び M5 が認められた。

21 ¹⁴C で標識したベンズピリモキサンを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射
22 能の主要成分は未変化のベンズピリモキサンであり、10%TRR を超える代謝物と
23 して M4 が認められた。

24 ベンズピリモキサン及び代謝物 M4 を分析対象化合物とした作物残留試験の結
25 果、ベンズピリモキサン及び代謝物 M4 の含量の最大残留値は稲わらの 10.6
26 mg/kg であり、可食部においては玄米の 0.59 mg/kg であった。

27 ベンズピリモキサン並びに代謝物 M1、M2、M4、M5 及び M6 を分析対象化合
28 物とした畜産物残留試験の結果、泌乳牛において、ベンズピリモキサン並びに代
29 謝物 M2（グルクロン酸抱合体を含む。）、M5 及び M6（グルクロン酸抱合体を
30 含む。）の最大残留値はいずれも 80 mg/kg 飼料投与群で認められ、それぞれ
31 0.15（肝臓）、0.24（腎臓）、0.46（乳汁）及び 0.04（乳汁） $\mu\text{g/g}$ であった。代
32 謝物 M1 及び M4 はいずれの試料においても定量限界付近又は未満であった。産
33 卵鶏において、ベンズピリモキサンはいずれの試料においても定量限界付近又は
34 未満であり、代謝物 M2 の最大残留値は、9 及び 30 mg/kg 飼料投与群の 0.05（肝
35 臓） $\mu\text{g/g}$ 、代謝物 M5 の最大残留値は、30 mg/kg 飼料投与群の 0.07（肝臓） $\mu\text{g/g}$
36 であった。魚介類における最大推定残留値は 0.24 mg/kg であった。

37 各種毒性試験結果から、ベンズピリモキサン投与による影響は主に体重（増加
38 抑制）、血液（貧血）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び腎臓（尿路系の結

1 晶形成による閉塞性腎症、腎盂上皮過形成等：ラット及びマウス）に認められた。
 2 神経毒性、発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められ
 3 なかった。

4 2 世代繁殖試験において、F₁ 親動物の雌 1 例が異常分娩を示したことによる出
 5 産率の僅かな低下及び児動物（F₁ 及び F₂）の生存率の低下が認められた。これら
 6 は、いずれも親動物の検体投与による体重増加抑制に関連した哺育不良による二
 7 次的な影響と考えられた。

8 ベンズピリモキサンの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
 9 結果、10%TRR を超える代謝物として植物で M4 が、畜産動物の可食部で M1、
 10 M2（グルクロン酸抱合体を含む。）、M5 及び M6（グルクロン酸抱合体を含
 11 む。）が認められた。代謝物 M1、M2（グルクロン酸抱合体を含む。）、M5 及
 12 び M6（グルクロン酸抱合体を含む。）はラットで認められた。代謝物 M4 はラッ
 13 トにおいて生成する可能性があると考えられるが、ラットを用いた 90 日間亜急性
 14 毒性試験の結果から、毒性がベンズピリモキサンと同程度又は強いと考えられた
 15 ことから、農産物中の暴露評価対象物質をベンズピリモキサン及び代謝物 M4、畜
 16 産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をベンズピリモキサン（親化合物のみ）と
 17 設定した。

18 各試験における無毒性量等は表 35 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある
 19 毒性影響等は表 36 に、それぞれ示されている。

20 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、
 21 イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 2.68 mg/kg 体重/日であったことから、これ
 22 を根拠として、安全係数 100 で除した 0.026 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量
 23 (ADI) と設定した。

24 また、ベンズピリモキサンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影
 25 響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試
 26 験の 10 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
 27 した 0.1 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

28

ADI	0.026 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)	混餌
(無毒性量)	2.68 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

29

ARfD	0.1 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）	10 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

1

2

1

表 35 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間 亜急性毒性 試験	0、100、300、 1,000、3,000 ppm 雄：0、6.26、18.7、 64.2、194 雌：0、7.41、22.2、 78.1、227	雄：18.7 雌：22.2	雄：64.2 雌：78.1	雌雄：腎盂結晶等
	2 年間慢性 毒性/発がん 性併合試験	0、60、300、1,500 ppm 慢性毒性試験群： 雄：0、2.66、13.9、 68.7 雌：0、3.56、17.5、 90.1 発がん性試験群 雄：0、2.29、11.7、 59.4 雌：0、2.92、14.7、 77.9	雄：11.7 雌：14.7	雄：59.4 雌：77.9	雌雄：閉塞性腎症 等 (発がん性は認めら れない)
	2 世代繁殖 試験	0、60、300、2,000 ppm P 雄：0、3.12、 15.5、105 P 雌：0、4.66、 23.6、156 F ₁ 雄：0、3.59、 18.2、125 F ₁ 雌：0、4.95、 25.0、171	親動物 P 雄：15.5 P 雌：23.6 F ₁ 雄：18.2 F ₁ 雌：25.0 児動物 F ₁ 雄：15.5 F ₁ 雌：23.6 F ₂ 雄：18.2 F ₂ 雌：25.0	親動物 P 雄：105 P 雌：156 F ₁ 雄：125 F ₁ 雌：171 児動物 F ₁ 雄：105 F ₁ 雌：156 F ₂ 雄：125 F ₂ 雌：171	親動物： 雌雄：体重増加抑 制等 児動物：体重増加 抑制等
	発生毒性 試験	0、10、50、250	母動物：50 胎児：250	母動物：250 胎児：—	母動物：体重増加 抑制及び摂餌量減 少 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認めら れない)
マウス	90 日間 亜急性毒性 試験	雄：0、400、2,000、 4,000 ppm 雌：0、400、2,000、 6,000 ppm	雄：56.4 雌：66.1	雄：282 雌：327	雄：肝単細胞壊死 等 雌：閉塞性腎症等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
		雄：0、56.4、282、 523 雌：0、66.1、327、 971			
	78 週間 発がん性試験	雄：0、80、400、 2,000 ppm 雌：0、80、400、 1,500 ppm 雄：0、7.7、39.9、 195 雌：0、8.9、44.4、 163	雄：7.7 雌：44.4	雄：39.9 雌：163	雄：胆のう結石の 発生頻度増加 雌：小葉中心性肝 細胞空胞化等 (発がん性は認めら れない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、3、10、30	母動物及び胎 児：10	母動物及び胎 児：30	母動物：体重減少/ 増加抑制等 胎児：低体重 (催奇形性は認めら れない)
イヌ	90 日間 亜急性毒性 試験	0、500、2,500、 10,000 ppm 雄：0、16.6、78.8、 302 雌：0、15.9、81.1、 246	雄：16.6 雌：15.9	雄：78.8 雌：81.1	雌雄：T.Chol 及び PL 増加等
	1 年間慢性毒 性試験	0、100、500、2,500 ppm 雄：0、2.92、14.6、 70.6 雌：0、2.68、14.3、 67.3	雄：2.92 雌：2.68	雄：14.6 雌：14.3	雌雄：肝細胞色素 沈着等
ADI			NOAEL：2.68 SF：100 ADI：0.026		
ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験		

1 ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

2 -：最小毒性量は設定できなかった。

3

1 表 36 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	急性毒性試験	雄：2,000	— 雄：腎の尿細管/集合管拡張等
	急性神経毒性 試験	雌雄：0、500、1,000、 2,000	雄：500 雄：体重増加抑制
	発生毒性試験	雌：0、10、50、250	母動物：50 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少
ウサギ	発生毒性試験	雌：0、3、10、30	母動物：10 母動物：体重減少/増加抑制及び摂餌量減少
ARfD			NOAEL：10 SF：100 ARfD：0.1
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験

2 ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

3 —：無毒性量は設定されなかった。

4 ¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

5

1 <別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	名称（略称）	化学名
M1	NNI-1501-acid [DH-01]	4-[(4-trifluoromethyl)benzyloxy]pyrimidine-5-carboxylic acid
M2	NNI-1501-CH ₂ OH [DH-02]	{4-[4-(trifluoromethyl)benzyloxy]pyrimidine-5-yl}-methanol
M3	NNI-1501-aldehyde [DH-03]	4-[4-(trifluoromethyl)benzyloxy]pyrimidine-5-carbaldehyde
M4	NNI-1501-2-OH [DH-04]	5-(1,3-dioxan-2-yl)-4-[4-(trifluoromethyl)benzyloxy]pyrimidine-2-ol
M5	NNI-1501-acid-2-OH [DH-05]	2-hydroxy-4-[4-(trifluoromethyl)benzyloxy]pyrimidine-5-carboxylic acid
M6	NNI-1501-CH ₂ OH-2-OH [DH-06]	5-(hydroxymethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)benzyloxy]pyrimidine-2-ol
M7	NNI-1501-aldehyde-2-OH [DH-07]	2-hydroxy-4-[4-(trifluoromethyl)benzyloxy]pyrimidine-5-carbaldehyde
M8	NNI1501-enaminealdehyde [DH-08]	4-(trifluoromethyl)benzyl-3-amino-2-formyl acrylate
M9	NNI-1501-CH ₂ OH-oxide [DH-22]	5-(hydroxymethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)benzyloxy]pyrimidine-1-oxide
M10	NNI-1501-benzoic acid [DH-101]	4-(trifluoromethyl)benzoic acid
M11	NNI-1501-benzyl-alcohol [DH-102]	4-(trifluoromethyl)benzyl alcohol
M12	NNI-1501-benzaldehyde [DH-103]	4-(trifluoromethyl)benzaldehyde
M13	NNI-1501-4-OH [DH-200]	5-(1,3-dioxan-2-yl)pyrimidine-4-ol
M14	NNI-1501-acid-2,4-OH [DH-205]	2,4-dihydroxy-5-pyrimidine-carboxylic acid
M15	NNI-1501-benzyl- <i>N</i> -Ac-cysteine [DH-401]	(<i>R</i>)-2-acetamido-3-[4-(trifluoromethyl)benzylthio]propanoic acid
M16	NNI-1501-benzoyl-glycine [DH-402]	2-[4-(trifluoromethyl)benzamido]acetic acid
M17	NNI-1501-benzyl-cysteine [DH-403]	(<i>R</i>)-2-amino-3-[4-(trifluoromethyl)benzylthio]propanoic acid

2
3
4

1 <別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
水産 PEC	水産動植物被害予測濃度
A/G 比	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)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
Eos	好酸球数
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glu	グルコース(血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
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
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
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間

TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

1

1 <別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					ベンズピリモキ サン	代謝物 M4 ^a	ベンズピリモキ サン+代謝物 M4
稲 (露地) [玄米] 2015年	1	200 ^{SC} 散布	3	7 14 21	0.44 0.36 0.18	0.15 0.15 0.10	0.59 0.51 0.28
稲 (露地) [玄米] 2015年	1	200 ^{SC} 散布	3	7 14 21	0.46 0.32 0.15	0.11 0.10 0.07	0.57 0.42 0.22
稲 (露地) [玄米] 2016年	1	200 ^{SC} 散布	3	7 14 21	0.10 0.08 0.10	0.03 0.03 0.04	0.13 0.11 0.14
稲 (露地) [玄米] 2016年	1	200 ^{SC} 散布	3	7 14 21	0.24 0.32 0.32	0.10 0.12 0.14	0.34 0.44 0.46
稲 (露地) [玄米] 2016年	1	200 ^{SC} 散布	3	7 14 21	0.26 0.30 0.26	0.10 0.14 0.13	0.36 0.44 0.39
稲 (露地) [玄米] 2016年	1	210 ^{SC} 散布	3	7 14 21	0.18 0.20 0.11	0.07 0.07 0.06	0.25 0.27 0.17
稲 (露地) [玄米] 2017年	1	200 ^{SC} 散布	3	7 14 21	0.17 0.33 0.27	0.08 0.14 0.12	0.25 0.47 0.39
稲 (露地) [玄米] 2017年	1	200 ^{SC} 散布	3	7 14 21	0.06 0.06 0.04	0.02 0.03 0.03	0.08 0.09 0.07
稲 (露地) [玄米] 2017年	1	130 ^{SC} 散布	3	7 14 21	0.11 0.16 0.13	0.06 0.08 0.07	0.17 0.24 0.20
稲 (露地) [玄米] 2017年	1	130 ^{SC} 散布	3	7 14 21	0.05 0.04 0.02	0.02 0.02 0.01	0.07 0.06 0.03
稲 (露地)	1	200 ^{SC} 散布	3	7 14	1.99 1.66	0.63 0.57	2.62 2.23

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					ベンズピリモキ サン	代謝物 M4 ^a	ベンズピリモキ サン+代謝物 M4
[もみ米] 2015年				21	0.70	0.33	1.03
稲 (露地) [もみ米] 2015年	1	200 ^{SC} 散布	3	7 14 21	3.35 1.82 0.68	0.74 0.42 0.19	4.09 2.24 0.87
稲 (露地) [もみ米] 2016年	1	210 ^{SC} 散布	3	7 14 21	1.58 1.05 0.46	0.40 0.31 0.21	1.98 1.36 0.67
稲 (露地) [もみ米] 2017年	1	200 ^{SC} 散布	3	7 14 21	1.69 1.88 1.12	0.42 0.59 0.44	2.11 2.47 1.56
稲 (露地) [もみ米] 2017年	1	200 ^{SC} 散布	3	7 14 21	1.20 0.36 0.17	0.15 0.12 0.11	1.35 0.48 0.28
稲 (露地) [もみ米] 2017年	1	130 ^{SC} 散布	3	7 14 21	1.50 1.74 1.01	0.43 0.57 0.41	1.93 2.31 1.42
稲 (露地) [もみ米] 2017年	1	130 ^{SC} 散布	3	7 14 21	1.44 0.19 0.09	0.11 0.08 0.06	1.55 0.27 0.15
稲 (露地) [稲わら] 2015年	1	200 ^{SC} 散布	3	7 14 21	4.70 2.78 0.57	1.51 0.90 0.44	6.21 3.68 1.01
稲 (露地) [稲わら] 2015年	1	200 ^{SC} 散布	3	7 14 21	7.24 2.60 0.28	1.72 0.86 0.18	8.96 3.46 0.46
稲 (露地) [稲わら] 2016年	1	200 ^{SC} 散布	3	7 14 21	4.22 3.14 2.18	1.26 1.05 0.93	5.48 4.19 3.11
稲 (露地) [稲わら] 2016年	1	200 ^{SC} 散布	3	7 14 21	8.14 2.72 2.50	2.50 1.69 1.57	10.6 4.41 4.07
稲	1	200 ^{SC}	3	7	7.76	1.91	9.67

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					ベンズピリモキ サン	代謝物 M4 ^a	ベンズピリモキ サン+代謝物 M4
(露地) [稲わら] 2016年		散布		14 21	3.82 1.44	1.28 0.78	5.10 2.22
稲 (露地) [稲わら] 2016年	1	210 ^{SC} 散布	3	7 14 21	5.58 2.24 0.59	1.57 0.86 0.29	7.15 3.10 0.88
稲 (露地) [稲わら] 2017年	1	200 ^{SC} 散布	3	7 14 21	5.84 4.72 1.84	0.99 1.02 0.71	6.83 5.74 2.55
稲 (露地) [稲わら] 2017年	1	200 ^{SC} 散布	3	7 14 21	8.99 1.19 0.48	1.27 0.52 0.27	10.3 1.71 0.75
稲 (露地) [稲わら] 2017年	1	130 ^{SC} 散布	3	7 14 21	3.46 2.49 0.68	0.55 0.63 0.28	4.01 3.12 0.96
稲 (露地) [稲わら] 2017年	1	130 ^{SC} 散布	3	7 14 21	6.72 0.68 0.46	0.75 0.26 0.18	7.47 0.94 0.64
稲(飼料用) (露地) [植物体全体] 2016年	1	140 ^{SC} 散布	3	7 14 21	2.00 0.60 0.26	0.52 0.31 0.19	2.52 0.91 0.45
稲(飼料用) (露地) [植物体全体] 2016年	1	140 ^{SC} 散布	3	7 14 21	0.51 0.26 0.10	0.19 0.13 0.06	0.70 0.39 0.16
稲(飼料用) (露地) [植物体全体] 2016年	1	140、 150 ^{SC} 散布	3	7 14 21	0.84 0.18 0.11	0.42 0.17 0.11	1.26 0.35 0.22

- 1 SC : フロアブル剤
2 a : ベンズピリモキサン当量に換算した値 (換算係数 0.955)
3

1 <別紙 4-①：畜産物残留試験成績>

2 ①泌乳牛

3 ・乳汁、無脂肪乳及び乳脂肪

投与量	試料	初回 投与後 日数	残留値(μg/g) ^a					
			ベンズピ リモキサン	代謝物 M4	代謝物 M5	代謝物 M6 ^b	含量 ^c	
8 mg/kg 飼料 相当 (1 倍量)	乳汁	1	ND[3]	ND[3]	0.02 0.01 0.01	ND[3]	0.02 0.01 0.01	
		3	ND[3]	ND[3]	0.03 0.02 0.03	ND[3]	0.03 0.02 0.03	
		7	ND[3]	ND[3]	0.03 0.02 0.03	ND[3]	0.03 0.02 0.03	
		10	ND[3]	ND[3]	0.03 0.02 0.03	<0.01 ND ND	0.03 0.02 0.03	
		14	ND[3]	ND[3]	0.03 0.02 0.03	ND[3]	0.03 0.02 0.03	
		21	ND[3]	ND[3]	0.03 0.02 0.03	ND[3]	0.03 0.02 0.03	
		28	ND[3]	ND[3]	0.02 0.01 0.03	ND[3]	0.02 0.01 0.03	
	無脂肪 乳	14	ND[3]	ND[3]	0.02 0.02 0.04	ND[3]	0.02 0.02 0.04	
		28	ND[3]	ND[3]	0.02 0.01 0.04	ND[3]	0.02 0.01 0.04	
	乳脂肪	14	ND[3]	ND[3]	0.02 0.02 0.02	ND[3]	0.02 0.02 0.02	
		28	ND <0.01 ND	ND[3]	0.02 0.02 0.02	ND[3]	0.02 0.03 0.02	
	24 mg/kg 飼料 相当 (3 倍量)	乳汁	1	ND[3]	ND[3]	0.02 0.04 0.02	ND[3]	0.02 0.04 0.02
			3	ND[3]	ND[3]	0.05 0.06 0.04	ND <0.01 <0.01	0.05 0.06 0.04
			7	ND[3]	ND[3]	0.05 0.05 0.02	ND <0.01 <0.01	0.05 0.05 0.02
10			ND[3]	ND[3]	0.05 0.07	<0.01 <0.01	0.05 0.07	

投与量	試料	初回 投与後 日数	残留値(μg/g) ^a				含量 ^c
			ベンズピ リモキサン	代謝物 M4	代謝物 M5	代謝物 M6 ^b	
		14	ND[3]	ND[3]	0.03	<0.01	0.03
					0.04	<0.01	0.04
					0.04	<0.01	0.03
		21	ND[3]	ND[3]	0.02	ND[3]	0.02
					0.02	ND[3]	0.02
					0.03	ND[3]	0.03
		28	ND[3]	ND[3]	0.03	ND[3]	0.03
					0.04	ND[3]	0.04
					0.04	ND[3]	0.04
	無脂肪 乳	14	ND[3]	ND[3]	0.06	ND	0.06
					0.05	<0.01	0.05
					0.04	<0.01	0.04
		28	ND[3]	ND[3]	0.03	ND	0.03
					0.05	ND	0.05
					0.05	<0.01	0.05
乳脂肪	14	ND	ND[3]	0.04	<0.01	0.04	
				0.02	<0.01	0.05	
	28	ND	ND[3]	0.02	<0.01	0.02	
				0.02	<0.01	0.02	
80 mg/kg 飼料 相当 (10 倍量)	乳汁	1	ND[6]	ND[6]	0.12	0.02	0.12
					0.11	0.01	0.11
					0.07	<0.01	0.07
					0.10	0.02	0.10
					0.05	<0.01	0.05
					0.18	0.01	0.18
		3	<0.01	ND[6]	0.21	0.03	0.22
					<0.01	0.02	0.34
					ND	0.02	0.25
					<0.01	0.03	0.23
					ND	0.01	0.33
					ND	0.02	0.13
		7	ND[6]	ND[6]	0.20	0.03	0.20
					0.21	0.02	0.21
					0.21	0.02	0.21
0.20	0.03				0.20		
0.46	0.01				0.46		
0.12	0.02				0.12		
10	<0.01	ND[6]	0.21	0.03	0.22		
			ND	0.02	0.22		
			ND	0.01	0.24		
			<0.01	0.03	0.18		
			ND	<0.01	0.38		
			ND	0.02	0.12		

投与量	試料	初回 投与後 日数	残留値(μg/g) ^a				合量 ^c
			ベンズピ リモキサン	代謝物 M4	代謝物 M5	代謝物 M6 ^b	
		14	<0.01	ND	0.19	0.03	0.20
			ND	ND	0.19	0.02	0.19
			ND	ND	0.26	0.02	0.26
			<0.01	<0.01	0.21	0.04	0.22
			ND	ND	0.42	0.01	0.42
			ND	ND	0.15	0.02	0.15
		21	<0.01	ND[6]	0.21	0.03	0.22
			<0.01		0.13	0.01	0.14
			<0.01		0.06	<0.01	0.07
			<0.01		0.13	0.02	0.14
			ND		0.29	<0.01	0.29
			ND		0.13	0.01	0.13
		28	ND[6]	ND	0.15	0.01	0.15
				ND	0.15	<0.01	0.15
<0.01	0.10			<0.01	0.10		
ND	0.19			0.02	0.19		
<0.01	0.23			<0.01	0.23		
ND	0.12			<0.01	0.12		
31(3)	ND[3]	ND[3]	0.02	ND[3]	0.02		
			0.01		<0.01	0.01	
35(7)	ND[2]	ND[2]	ND[2]	ND[2]	ND[2]		
42(14)	ND[1]	ND[1]	ND[1]	ND[1]	ND[1]		
無脂肪 乳	14	0.02	ND[3]	0.26	0.02	0.28	
		ND		0.27	0.02	0.27	
	ND	0.27	0.02	0.27			
	28	ND[3]	ND[3]	0.16	<0.01	0.16	
0.17				<0.01	0.17		
0.13				<0.01	0.13		
脂肪乳	14	0.02	ND[3]	0.19	0.03	0.21	
		0.02		0.21	0.02	0.22	
		0.01		0.21	0.01	0.22	
	28	ND[3]	ND[3]	0.13	<0.01	0.14	
				<0.01	0.12	<0.01	0.13
				0.01	0.08	<0.01	0.09

1 ND：検出されず、[]：分析例数、（）：最終投与後日数

2 a：ベンズピリモキサンに換算した値（換算係数：代謝物 M4：0.96、M5：1.08、M6：1.13）

3 b：グルクロン酸抱合体を含む

4 c：ベンズピリモキサン+代謝物 M5 の合量値（検出限界未満の値を 0、検出限界以上定量限界未満の
5 値を 0.01 として算出）
6

1 ・肝臓

投与量	初回投与後日数(日)	残留値(μg/g) ^a						
		ベンズピリモキサン	代謝物 M1	代謝物 M2 ^b	代謝物 M4	代謝物 M5	代謝物 M6 ^b	合量 ^c
8 mg/kg 飼料相当 (1 倍量)	28	0.01		0.01		0.03		0.05
		<0.01	ND[3]	<0.01	ND[3]	0.01	ND[3]	0.03
		0.01		<0.01		0.01		0.03
24 mg/kg 飼料相当 (3 倍量)	28	0.05		0.02		0.05	ND	0.11
		0.04	ND[3]	0.02	ND[3]	0.03	<0.01	0.09
		0.04		0.05		0.05	0.03	0.14
80 mg/kg 飼料相当 (10 倍量)	28	0.15		0.10		0.25	0.02	0.51
		0.12	ND[3]	0.06	ND[3]	0.14	<0.01	0.33
		0.15		0.09		0.15	<0.01	0.39
	31(3)	0.02	ND	ND	ND	ND	ND	0.02
	35(7)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	42(14)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

2 ND : 検出されず、[] : 分析例数、() : 最終投与後日数

3 a : ベンズピリモキサンに換算した値 (換算係数 : 代謝物 M1 : 1.14、M2 : 1.20、M4 : 0.96、M5 : 1.08、M6 : 1.13)

5 b : グルクロン酸抱合体を含む

6 c : ベンズピリモキサン+代謝物 M2+M5 の合量値 (検出限界未満の値を 0、検出限界以上定量限界未満の値を 0.01 として算出)

8

1 ・腎臓

投与量	初回投与後日数(日)	残留値(μg/g) ^a						
		ベンズピリモキサン	代謝物 M1	代謝物 M2 ^b	代謝物 M4	代謝物 M5	代謝物 M6 ^b	合量 ^c
8 mg/kg 飼料相当 (1 倍量)	28	ND	ND	0.03		0.06	ND	0.09
		ND	ND	0.03	ND[3]	0.03	<0.01	0.06
		<0.01	<0.01	0.01		0.04	<0.01	0.06
24 mg/kg 飼料相当 (3 倍量)	28	<0.01	<0.01	0.02	ND	0.04	<0.01	0.07
		ND	0.01	0.03	0.01	0.09	<0.01	0.12
		ND	<0.01	0.04	ND	0.08	<0.01	0.11
80 mg/kg 飼料相当 (10 倍量)	28	<0.01	0.03	0.11	<0.01	0.30	0.03	0.42
		<0.01	0.02	0.10	<0.01	0.15	0.02	0.26
		0.03	<0.01	0.24	0.02	0.22	0.03	0.49
	31(3)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
35(7)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	42(14)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

2 ND：検出されず、[]：分析例数、()：最終投与後日数

3 ^a：ベンズピリモキサンの換算した値（換算係数：代謝物 M1：1.14、M2：1.20、M4：0.96、M5：1.08、M6：1.13）

4 ^b：グルクロン酸抱合体を含む

5 ^c：ベンズピリモキサン+代謝物 M2+M5 の合量値（検出限界未満の値を 0、検出限界以上定量限界未満の値を 0.01 として算出）

6

1 ・脂肪

投与量	試料	初回投与後日数(日)	残留値(μg/g) ^a						含量 ^c			
			ベンズピリモキサン	代謝物 M1	代謝物 M2 ^b	代謝物 M4	代謝物 M5	代謝物 M6 ^b				
8 mg/kg 飼料相当 (1 倍量)	大網膜	28	ND	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND			
			ND <0.01						ND			
24 mg/kg 飼料相当 (3 倍量)		28	ND	ND[3]	ND	ND[3]	ND	ND	ND			
			<0.01 <0.01						0.01 ND			
80 mg/kg 飼料相当 (10 倍量)		28	0.04	ND[3]	<0.01	ND	<0.01	ND	ND[3]	0.06		
			0.03							<0.01	<0.01	0.05
			0.01							<0.01	<0.01	0.03
			31(3)							ND	ND	ND
		35(7)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
			42(14)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
8 mg/kg 飼料相当 (1 倍量)	腎周囲	28	ND[3]	ND[3]	<0.01	ND	ND[3]	0.01	0.02			
			ND						ND	ND	ND	ND
24 mg/kg 飼料相当 (3 倍量)		28	ND	ND[3]	<0.01	ND	ND[3]	0.01	0.02			
			ND <0.01						<0.01	0.01	0.03	
80 mg/kg 飼料相当 (10 倍量)		28	0.03	ND	0.01	ND	0.04	ND	0.08			
			0.02	ND	0.01	ND	0.04	ND	0.07			
			0.01	<0.01	0.12	0.01	0.18	<0.01	0.31			
			31(3)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
		35(7)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
			42(14)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
8 mg/kg 飼料相当 (1 倍量)	皮下	28	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]			
24 mg/kg 飼料相当 (3 倍量)		28	ND	ND[3]	ND	ND[3]	ND	ND	ND	ND		
			<0.01								<0.01	0.04
80 mg/kg 飼料相当 (10 倍量)		28	0.02	ND[3]	<0.01	ND	<0.01	ND	ND[3]	0.04		
			0.01							<0.01	0.02	0.04
			<0.01							<0.01	0.02	0.04
	31(3)		ND							ND	ND	ND
	35(7)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
		42(14)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND			

2 ND：検出されず、[]：分析例数、()：最終投与後日数

3 a：ベンズピリモキサンに換算した値（換算係数：代謝物 M1：1.14、M2：1.20、M4：0.96、M5：1.08、M6：1.13）

4 b：グルクロン酸抱合体を含む

5 c：ベンズピリモキサン+代謝物 M2+M5 の含量値（検出限界未満の値を 0、検出限界以上定量限界未満の値を 0.01 として算出）

6

1 ・筋肉

投与量	試料	初回投与後日数(日)	残留値(μg/g) ^a						含量 ^c	
			ベンズピリモキサン	代謝物 M1	代謝物 M2 ^b	代謝物 M4	代謝物 M5	代謝物 M6 ^b		
8 mg/kg 飼料相当 (1 倍量)	脇腹部	28	<0.01	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	0.01	
			ND						ND	
24 mg/kg 飼料相当 (3 倍量)		28	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	
80 mg/kg 飼料相当 (10 倍量)		28	ND	ND[3]	ND[3]	ND	ND[3]	ND[3]	ND	
			ND			ND			ND	
		31(3)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
		35(7)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
42(14)		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
8 mg/kg 飼料相当 (1 倍量)		腰部	28	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]
24 mg/kg 飼料相当 (3 倍量)			28	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]
80 mg/kg 飼料相当 (10 倍量)	28		ND	ND[3]	ND[3]	ND	ND[3]	ND[3]	ND	
			ND			ND			ND	
	31(3)		<0.01	ND	ND	ND	ND	ND	0.01	
	35(7)		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
42(14)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND			

2 ND : 検出されず、[] : 分析例数、() : 最終投与後日数

3 a : ベンズピリモキサンに換算した値 (換算係数 : 代謝物 M1 : 1.14、M2 : 1.20、M4 : 0.96、M5 : 1.08、

4 M6 : 1.13)

5 b : グルクロン酸抱合体を含む

6 c : ベンズピリモキサン+代謝物 M2+M5 の含量値 (検出限界未満の値を 0、検出限界以上定量限界未満の値を 0.01 として算出)

8

1 <別紙 4-②：畜産物残留試験成績>

2 ②産卵鶏

3 ・卵、卵黄及び卵白

投与量	試料	初回投与後日数(日)	残留値(μg/g) ^a				
			ベンズピリモキサン	代謝物 M2	代謝物 M5	含量 ^b	
3 mg/kg 飼料相当 (1 倍量)	卵	1	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	
		3	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	
		7	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	
		10	ND[3]	ND[3]	ND <0.01 ND	ND 0.01 ND	
		17	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	
		21	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	
		24	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	
	卵黄	14	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	
		28	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	
	卵白	14	ND ND 0.02	ND[3]	ND[3]	ND ND 0.02	
		28	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	
	9 mg/kg 飼料相当 (3 倍量)	卵	1	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]
			3	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]
			7	ND[3]	ND[3]	<0.01 <0.01 ND	0.01 0.01 ND
10			ND[3]	ND[3]	<0.01 <0.01 <0.01	0.01 0.01 0.01	
17			ND[3]	ND[3]	<0.01 <0.01 ND	0.01 0.01 ND	
21			ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	
24			ND[3]	ND[3]	<0.01 ND ND	0.01 ND ND	
卵黄			14	ND[3]	ND[3]	<0.01 <0.01 <0.01	0.01 0.01 0.01
		28	ND[3]	<0.01 ND <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.01 0.02	
卵白		14	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	
		28	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	
30 mg/kg 飼料		乳汁	1	ND[6]	ND[6]	ND[6]	ND[6]

投与量 相当 (10 倍量)	試料	初回投 与後日 数(日)	残留値(μg/g) ^a			
			ベンズピ リモキサン	代謝物 M2	代謝物 M5	含量 ^b
		3	ND[6]	ND	ND	ND
				ND	<0.01	0.01
				ND	ND	ND
				<0.01	ND	0.01
				<0.01	ND	0.01
				ND	ND	ND
		7	ND[6]	<0.01	<0.01	0.02
				ND	0.01	0.01
				<0.01	<0.01	0.02
				<0.01	<0.01	0.02
				<0.01	<0.01	0.02
				<0.01	<0.01	0.02
		10	<0.01 ND ND ND ND	<0.01	<0.01	0.03
				ND	0.01	0.01
				ND	<0.01	0.01
				ND	<0.01	0.02
ND	<0.01			0.02		
ND	<0.01			0.02		
14	ND[3]	<0.01	<0.01	0.02		
		ND	0.01	0.01		
		<0.01	<0.01	0.02		
17	ND[6]	<0.01	<0.01	0.02		
		ND	<0.01	0.01		
		<0.01	<0.01	0.02		
		<0.01	<0.01	0.02		
		<0.01	<0.01	0.02		
		<0.01	<0.01	0.02		
21	ND[6]	<0.01	<0.01	0.02		
		ND	0.01	0.01		
		<0.01	<0.01	0.02		
		<0.01	<0.01	0.02		
		<0.01	<0.01	0.02		
		<0.01	<0.01	0.02		
24	ND[6]	<0.01	<0.01	0.02		
		ND	<0.01	0.01		
		<0.01	<0.01	0.02		
		<0.01	<0.01	0.02		
		<0.01	0.01	0.02		
		<0.01	<0.01	0.02		
28	ND[3]	<0.01	<0.01	0.02		
		ND	0.01	0.01		
		<0.01	<0.01	0.02		
32(3)	ND[3]	ND	<0.01	0.01		
		<0.01	<0.01	0.02		
		<0.01	<0.01	0.02		
36(7)	ND[2]	ND[2]	ND[2]	ND[2]		
43(14)	ND	ND	ND	ND		

投与量	試料	初回投与後日数(日)	残留値(μg/g) ^a				
			ベンズピリモキサン	代謝物 M2	代謝物 M5	合量 ^b	
	卵黄	14	ND[3]	<0.01 0.01	0.01 0.01	0.02 0.02	
					<0.01	0.01	0.02
	28	ND	0.01	0.01	0.03		
		ND	<0.01	0.01	0.02		
		<0.01	<0.01	0.01	0.03		
卵白	14	ND[3]	ND[3]	<0.01 ND ND	0.01 ND ND		
		28	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]	

- 1 ND : 検出されず、[] : 分析例数、() : 最終投与後日数
- 2 a : ベンズピリモキサンに換算した値 (換算係数 : 代謝物 M2 : 1.20、M5 : 1.08)
- 3 b : ベンズピリモキサン+代謝物 M2+M5 の合量値 (検出限界未満の値を 0、検出限界以上定量
- 4 限界未満の値を 0.01 として算出)
- 5

1 ・肝臓

投与量	初回投与後 日数(日)	残留値(μg/g) ^a			
		ベンズピリ モキサン	代謝物 M2	代謝物 M5	含量 ^b
3 mg/kg 飼料相当 (1 倍量)	29	ND[3]	0.01	<0.01	0.02
			<0.01	0.01	0.02
			0.02	0.02	0.04
9 mg/kg 飼料相当 (3 倍量)	29	ND[3]	0.05	0.04	0.09
			<0.01	0.02	0.03
			0.02	0.04	0.06
30 mg/kg 飼料相当 (10 倍量)	29	ND[3]	0.03	0.03	0.06
			0.02	0.04	0.06
			0.05	0.07	0.11
	33(4)	ND	ND	ND	ND
	37(8)	ND	ND	ND	ND
	44(15)	ND	ND	ND	ND

2 ND : 検出されず、[] : 分析例数、() : 最終投与後日数

3 ^a : ベンズピリモキサンに換算した値 (換算係数 : 代謝物 M2 : 1.20、M5 : 1.08)

4 ^b : ベンズピリモキサン+代謝物 M2+M5 の含量値 (検出限界未満の値を 0、検出限界以上定量
5 限界未満の値を 0.01 として算出)

6

1 ・脂肪（腹部及び皮下）

投与量	初回投与後 日数(日)	残留値(μg/g) ^a			
		ベンズピリ モキサン	代謝物 M2	代謝物 M5	含量 ^b
3 mg/kg 飼料相当 (1 倍量)	29	ND[3]	<0.01 ND ND	ND[3]	0.01 ND ND
		<0.01	0.01	ND	0.02
		<0.01	<0.01	ND	0.02
9 mg/kg 飼料相当 (3 倍量)	29	<0.01	0.01	ND	0.02
		<0.01	<0.01	ND	0.02
		<0.01	0.01	<0.01	0.03
30 mg/kg 飼料相当 (10 倍量)	29	0.01	0.02	<0.01	0.04
		0.01	0.01	ND	0.02
		0.02	0.02	<0.01	0.05
	33(4)	ND	ND	ND	ND
	37(8)	ND	ND	ND	ND
	44(15)	ND	ND	ND	ND

2 ND：検出されず、[]：分析例数、（）：最終投与後日数

3 a：ベンズピリモキサンに換算した値（換算係数：代謝物 M2：1.20、M5：1.08）

4 b：ベンズピリモキサン+代謝物 M2+M5 の含量値（検出限界未満の値を 0、検出限界以上定量
5 限界未満の値を 0.01 として算出）
6

1 ・筋肉（胸部及び脚部）

投与量	初回投与後 日数(日)	残留値(μg/g) ^a			
		ベンズピリ モキサン	代謝物 M2	代謝物 M5	含量 ^b
3 mg/kg 飼料相当 (1 倍量)	29	ND[3]	ND[3]	ND[3]	ND[3]
9 mg/kg 飼料相当 (3 倍量)	29	ND[3]	ND[3]	<0.01 ND <0.01	0.01 ND 0.01
30 mg/kg 飼料相当 (10 倍量)	29	ND[3]	ND ND <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.01 0.01 0.02
	33(4)	ND	ND	ND	ND
	37(8)	ND	ND	ND	ND
	44(15)	ND	ND	ND	ND

2 ND：検出されず、[]：分析例数、（）：最終投与後日数

3 a：ベンズピリモキサンに換算した値（換算係数：代謝物 M2：1.20、M5：1.08）

4 b：ベンズピリモキサン+代謝物 M2+M5 の含量値（検出限界未満の値を 0、検出限界以上定量
5 限界未満の値を 0.01 として算出）

6

1 <別紙 5：推定摂取量>

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
米(玄米をいう。)	0.59	164	96.9	85.7	50.6	105	62.1	180	106
牛・肝臓	0.01	0.1	0.00	0	0.00	1.4	0.01	0	0.00
牛・その他の食用部分	0.01	0.5	0.01	0	0.00	3.4	0.03	0.4	0.00
豚・肝臓	0.01	0.1	0.00	0.5	0.01	0	0.00	0.1	0.00
豚・その他の食用部分	0.01	0.6	0.01	0.3	0.00	0.1	0.00	0.4	0.00
その他陸棲哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分	0.01	0.4	0.00	0.1	0.00	0.4	0.00	0.4	0.00
鶏卵	0.02	41.3	0.83	32.8	0.66	47.8	0.96	37.7	0.75
その他家きん類の卵	0.02	0.3	0.01	0.4	0.01	0.3	0.01	0.3	0.01
魚介類	0.24	93.1	22.3	39.6	9.50	53.2	12.8	115	27.6
合計			120		60.7		75.9		135

- 2・農産物の残留値は、申請されている使用時期・回数による各試験区のベンズピリモキサン及び代謝物 M4 の
3 含量の平均残留値のうち最大のものを用いた（別紙 3 参照）。
- 4・牛、豚及びその他の陸棲哺乳類の残留値は、飼料として利用される作物中のベンズピリモキサンの残留値を
5 考慮して、泌乳牛の 8 mg/kg 飼料相当投与群におけるベンズピリモキサンの最大残留値を用いた（別紙 4）。
- 6・鶏及びその他の家きん類の残留値は、飼料として利用される作物中のベンズピリモキサンの残留値を考慮し
7 て、産卵鶏の 3 mg/kg 飼料相当投与群におけるベンズピリモキサンの最大残留値を用いた（別紙 4 参照）。
- 8・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 50）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）。
- 9・「摂取量」：残留値及び最大推定残留値から求めたベンズピリモキサンの推定摂取量（μg/人/日）。
- 10・『牛・その他食用部分』、『豚・肝臓』、『豚・その他食用部分』及び『その他陸棲哺乳類・筋肉と脂肪と
11 肝臓と腎臓と食用部分』には、牛・肝臓の値を用いた。
- 12・『鶏卵』、『その他家きんの卵』には卵白の値を用いた。
- 13・牛・筋肉と脂肪、牛・腎臓、鶏・筋肉と脂肪、鶏・肝臓、鶏・腎臓及び乳は、全データが定量限界未満であ
14 ったことから、摂取量の計算はしていない。
- 15
16
17

1 <参照>

- 2 1. 食品健康影響評価について（令和元年 6 月 19 日付け厚生労働省発食安 0619 第
3 14 号）
- 4 2. 試験成績の概要及び考察 ベンズピリモキサン（平成 31 年 2 月 21 日）：日本
5 農薬株式会社、一部公表予定.
- 6 3. Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [Phenyl-U-¹⁴C] NNI-
7 1501 Following a Single Oral Administration to Male and Female Rats (GLP
8 対応)：日本農薬株式会社、2018 年、未公表
- 9 4. Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [Pyrimidinyl-4(6)-¹⁴C]
10 NNI-1501 Following a Single Oral Administration to Male and Female Rats
11 (GLP 対応)：日本農薬株式会社、2018 年、未公表
- 12 5. Biliary Excretion Study of NNI-1501 Following a Single Oral Administration
13 to Rats (GLP 対応)：日本農薬株式会社、2018 年、未公表
- 14 6. Metabolism of [¹⁴C]NNI-1501 (2 Radiolabels) in the Lactating Goat (GLP 対
15 応)：EAG Laboratories-Hercules、2018 年、未公表
- 16 7. Metabolism of [¹⁴C]NNI-1501 (2 Radiolabels) in Laying Hens (GLP 対応)：
17 EAG Laboratories-Hercules、2018 年、未公表
- 18 8. NNI-1501 フロアブル水稲 作物残留試験 (GLP 対応)：一般社団法人日本植
19 物防疫協会、2016 年、未公表
- 20 9. NNI-1501 フロアブル水稲 作物残留試験 (GLP 対応)：一般社団法人日本植
21 物防疫協会、2017 年、未公表
- 22 10. NNI-1501 フロアブル水稲 作物残留試験 (GLP 対応)：一般社団法人日本植
23 物防疫協会、2018 年、未公表
- 24 11. Aerobic Soil Metabolism of NNI-1501 (GLP 対応)：日本農薬株式会社、2017
25 年、未公表
- 26 12. Aerobic Soil Metabolism of NNI-1501 in Paddy Condition (GLP 対応)：日本
27 農薬株式会社、2016 年、未公表
- 28 13. Adsorption/desorption of NNI-1501 on Soil (GLP 対応)：日本農薬株式会社、
29 2017 年、未公表
- 30 14. Hydrolysis Study of NNI-1501 (GLP 対応)：日本農薬株式会社、2017 年、未
31 公表
- 32 15. Photodegradation of NNI-1501 in Buffer Solution (GLP 対応)：日本農薬株
33 式会社、2017 年、未公表
- 34 16. NNI-1501 の自然水中光分解動態試験 (GLP 対応)：日本農薬株式会社、2017
35 年、未公表
- 36 17. 土壌残留分析結果報告書（水田圃場）：日本農薬株式会社、2015 年、未公表
- 37 18. NNI-1501 フロアブル水稲 作物残留試験 (GLP 対応)：一般社団法人日本植
38 物防疫協会、2016 年、未公表

- 1 19. NNI-1501 フロアブル水稻 作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植
2 物防疫協会、2017 年、未公表
- 3 20. NNI-1501 フロアブル水稻 作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植
4 物防疫協会、2018 年、未公表
- 5 21. NN-1501 フロアブル飼料用稲 作物残留試験：一般社団法人日本植物防疫協会、
6 2016 年、未公表
- 7 22. Method Validation and Determination of Magnitude of Residues of NNI-1501
8 and Metabolites in Bovine Tissues and Milk from a 28-Day Feeding Study
9 （GLP 対応）：EAG Laboratories-Hercules、2018 年、未公表
- 10 23. Method Validation and Determination of Magnitude of Residues of NNI-1501
11 and Metabolites in Laying Hens Tissues and Eggs from a 28-Day Feeding
12 Study（GLP 対応）：EAG Laboratories-Hercules、2018 年、未公表
- 13 24. Acute Oral Toxicity of NNI-1501 in Rats (Acute Toxic Class Method)（GLP 対
14 応）：日本農薬株式会社、2016 年、未公表
- 15 25. Acute Dermal Toxicity Study of NNI-1501 Technical in Rats（GLP 対応）：
16 日本農薬株式会社、2016 年、未公表
- 17 26. An Acute Study of NNI-1501 Technical Grade by Nose Only Inhalation in Rat
18 （GLP 対応）：Charles River Laboratories Den Bosch BV.、2017 年、未公表
- 19 27. Acute Oral Toxicity of NNI-1501-2-OH in Rats (Acute Toxic Class Method)
20 （GLP 対応）：日本農薬株式会社、2016 年、未公表
- 21 28. Acute Neurotoxicity Study of NNI-1501 in Rats（GLP 対応）：株式会社化合
22 物安全性研究所、2017 年、未公表
- 23 29. Eye Irritation Study of NNI-1501 Technical in Rabbits（GLP 対応）：日本農
24 薬株式会社、2017 年、未公表
- 25 30. Skin Irritation Study of NNI-1501 Technical in Rabbits（GLP 対応）：日本農
26 薬株式会社、2017 年、未公表
- 27 31. マウスを用いる NNI-1501 原体の Local Lymph Node Assay（GLP 対応）：公
28 益財団法人食品医薬品安全性評価センター、2016 年、未公表
- 29 32. Skin Sensitization Study of NNI-1501 Technical in Guinea Pigs
30 (Maximization Test)（GLP 対応）：公益財団法人食品医薬品安全性評価センタ
31 ー、2017 年、未公表
- 32 33. R-121347 Technical Grade: Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rats
33 （GLP 対応）：一般財団法人残留農薬研究所、2018 年、未公表
- 34 34. A 90-day Repeated Dose Dietary Toxicity Study of NNI-1501 Technical Grade
35 in Beagle Dogs（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、2016 年、未公
36 表
- 37 35. A 28-day Repeated Dose Dermal Toxicity Study of NNI-1501 Technical Grade
38 in Rats（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、2017 年、未公表

- 1 36. NNI-1501-2-OH Standard: Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rats
2 (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2018 年、未公表
- 3 37. A 1-year Repeated Dose Dietary Toxicity Study of NNI-1501 Technical Grade
4 in Beagle Dogs (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター、2018 年、未公
5 表
- 6 38. NNI-1501 Technical Grade: Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity
7 Study in Rats (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2018 年、未公表
- 8 39. NNI-1501 Technical: Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-
9 1 Mice for 78 Weeks (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd.、2018 年、未公表
- 10 40. NNI-1501 Technical Grade: Reproduction Toxicity Study in Rats (GLP 対
11 応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2018 年、未公表
- 12 41. Teratogenicity Study of NNI-1501 in Rats (GLP 対応) : 株式会社化合物安全
13 性研究所、2017 年、未公表
- 14 42. Teratogenicity Study of NNI-1501 in Rabbits (GLP 対応) : 株式会社化合物
15 安全性研究所、2017 年、未公表
- 16 43. A Bacterial Reverse Mutation Test of R-121347 (GLP 対応) : 株式会社ボゾ
17 リサーチセンター、2014 年、未公表
- 18 44. Evaluation of the Mutagenic Activity of NNI-1501 Technical in an in vitro
19 Mammalian Cell Gene Mutation Test with L5178Y Mouse Lymphoma Cells
20 (GLP 対応) : Charles River Laboratories Den Bosch B. V.、2017 年、未公
21 表
- 22 45. NNI-1501 Technical: In vitro Chromosome Aberration Test in Cultured
23 Chinese Hamster Cells (GLP 対応) : 日本農薬株式会社、2017 年、未公表
- 24 46. NNI-1501: Micronucleus Test in the Bone Marrow of Mice (GLP 対応) : 日
25 本農薬株式会社、2015 年、未公表
- 26 47. Bacterial Reverse Mutation Test of NNI-1501-2-OH (GLP 対応) : 日本農薬
27 株式会社、2016 年、未公表
- 28 48. NNI-1501 の腎毒性要因解析 : 日本農薬株式会社、2018 年、未公表
- 29 49. NNI-1501 Technical: Preliminary Carcinogenicity Study by Dietary
30 Administration to CD-1 Mice for 13 Weeks (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd.、
31 2017 年、未公表
- 32 50. 平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分
33 科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)
- 34 51. 2019 年 8 月 22 日開催第 84 回農薬専門調査会評価第二部会から出されたベンズ
35 ピリモキサンの食品影響評価に係る追加資料等の提出依頼に対する回答 : 日本農
36 薬株式会社、2019 年、未公表
- 37 52. NNI-1501 の *in vitro* 比較代謝 : 日本農薬株式会社、2019 年、未公表
- 38 53. NNI-1501 および NNI-1501-2-OH (DH-04) の分解性試験 : 日本農薬株式会社、

- 1 2019 年、未公表
- 2 54. Toxicological analysis of two structures using Derek Nexus : ARCINOVA、
- 3 2019 年、未公表
- 4 55. Toxicological analysis of two structures using OECD QSAR Toolbox :
- 5 ARCINOVA、2019 年、未公表
- 6