資料３

動物用医薬品専門調査会における審議結果について

１．審議結果

農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたクロチアニジン及び *d*･*d*-T80-プラレトリンを有効成分とする畜舎噴霧剤（ヌーベルショット、トリプルアクセル）に係る食品健康影響評価（令和４年 12 月 14 日付け４消安第 4909 号）については、令和８年８月 31 日に開催された第 290 回動物用医薬品専門調査会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

２．クロチアニジン及び *d*･*d*-T80-プラレトリンを有効成分とする畜舎噴霧剤（ヌーベルショット、トリプルアクセル）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

令和８年 11 月 10 日（火）開催の食品安全委員会（第 1041 回会合）の翌日の令和８年 11 月 11 日（水）から令和８年 12 月 10 日（木）までの 30 日間。

２）受付体制

電子メールフォーム（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・情報等をとりまとめ、動物用医薬品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、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

別添

（案）

動物用医薬品評価書

クロチアニジン及び *d*･*d*-T80-プラレトリンを有効成分とする畜舎噴霧剤（ヌーベルショット、トリプルアクセル）

令和８年（２０２６年）１１月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目　次

頁
〈審議の経緯〉 3
〈食品安全委員会委員名簿〉 3
〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉 3
要　約 4
１．主剤 5
２．効能・効果 5
３．用法・用量 5
４．添加剤等 5
５．開発の経緯及び使用状況 5
１．人に対する安全性 7
（１）主剤 7
（２）共力剤 7
（３）添加剤等 7
２．残留試験 8
（１）残留試験（牛、添加剤改良前製剤①） 8
（２）残留試験（牛、添加剤改良前製剤②） 9
（３）残留試験（牛、添加剤改良前製剤③） 10
（４）残留試験（豚、添加剤改良前製剤①） 11
（５）残留試験（豚、添加剤改良前製剤②） 12
（６）残留試験（豚、申請製剤、皮膚①） 13
（７）残留試験（豚、申請製剤、皮膚②） 14
（８）残留試験（鶏、添加剤改良前製剤①） 14
（９）残留試験（鶏、添加剤改良前製剤②） 15
（１０）残留試験（鶏、添加剤改良前製剤③） 17
３．急性毒性試験 18
（１）急性毒性試験（ラット、経口、申請製剤） 18
（２）急性毒性試験（ラット、経口、添加剤改良前製剤） 19
（３）急性毒性試験（ラット、経口、主剤及び共力剤の合剤） 19
（４）急性毒性試験（ラット、経皮、添加剤改良前製剤） 20
（５）各単剤と本製剤の毒性比較 21
４．その他の試験 22
５．安全性試験 22
６．臨床試験 22
Ⅲ．食品健康影響評価 24
〈別紙１：検査値等略称〉 25
〈参照〉 26

〈別添 1〉農薬・動物用医薬品評価書　クロチアニジン（第７版）
〈別添 2〉動物用医薬品評価書　プラレトリン
〈別添 3〉農薬・動物用医薬品評価書　ピペロニルブトキシド

〈審議の経緯〉

2022 年　5 月　25 日　農林水産大臣から動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請（４消安第 1059 号）、関係資料の接受
2022 年　5 月　31 日　第 860 回食品安全委員会（要請事項説明）
2026 年　8 月　31 日　第 290 回動物用医薬品専門調査会
2026 年　11 月　10 日　第 1041 回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2024 年 6 月 30 日まで）

山本　茂貴（委員長）
浅野　哲　（委員長代理　第一順位）
川西　徹　（委員長代理　第二順位）
脇　　昌子（委員長代理　第三順位）
香西　みどり
松永　和紀
吉田　充

（2026 年 1 月 6 日まで）

山本　茂貴　（委員長）
浅野　　哲　（委員長代理　第一順位）
祖父江　友孝（委員長代理　第二順位）
頭金　正博　（委員長代理　第三順位）
小島　登貴子
杉山　久仁子
松永　和紀

（2026 年 1 月 7 日から）

祖父江　友孝（委員長）
浅野　　哲　（委員長代理　第一順位）
頭金　正博　（委員長代理　第二順位）
春日　文子　（委員長代理　第三順位）
小島　登貴子
杉山　久仁子
松永　和紀

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2026 年 4 月 1 日から）

石塚　真由美（座長*）
小川　久美子（座長代理*）
赤沼　三恵
石川　さと子
井上　勝央
笛吹　達史
大山　和俊
熊本　隆之
齋藤　文代
寺岡　宏樹
内木　綾
中西　剛
平塚　真弘
山本　昌美

*：2026 年 5 月 28 日から

要　約

クロチアニジン及び *d*･*d*-T80-プラレトリンを有効成分とする畜舎噴霧剤（ヌーベルショット、トリプルアクセル）の製造販売の承認に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて実施した。

食品安全委員会において、本製剤の主剤であるクロチアニジン及び *d*･*d*-T80-プラレトリンは、ADI が 0.097 mg/kg 体重/日及び 0.025 mg/kg 体重/日と設定されており、共力剤のピペロニルブトキシドは ADI が 0.16 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

牛、豚及び鶏を用いた残留試験において、本製剤を噴霧投与した結果、残留濃度は経時的に漸減し、クロチアニジンは投与 10 日後までに皮膚及び乳汁の一部の試料、*d*･*d*-T80-プラレトリンは投与 7 日後までに脂肪、皮膚及び乳汁の一部の試料、ピペロニルブトキシドは投与 15 日後までに肝臓、小腸、脂肪、皮膚、乳汁及び卵黄の一部の試料で検出された以外、全て LOQ 未満となった。

クロチアニジン、*d*･*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシドの各単剤、これら 3 剤を本製剤と同じ配合比で混合した合剤及び本製剤について、ラットの急性毒性試験又は急性神経毒性試験における毒性所見を比較検討した。その結果、合剤においては 3 剤配合による新たな毒性徴候は発現せず、毒性の程度の大きな変化は認められなかった。一方、本製剤においては新たな毒性徴候の発現は認められないものの、急性毒性に関して合剤と比較して毒性の程度は強くなった。しかし、本製剤は畜体への直接噴霧は行われず、過酷条件下で実施された残留試験においても、可食部における主剤及び共力剤の残留は微量であって経時的に漸減しており、添加剤各成分も含め畜産物を介した人の摂取量は微量と推察されることから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、人が畜産物を介して本製剤に含まれる成分の配合剤として経口ばく露され、毒性影響が発現する懸念はないと考えた。

本製剤は、畜体への直接散布は行われず、飼養動物へのばく露を可能な範囲で避けるように使用されること、体毛又は羽毛で覆われる飼養動物の体表構造を勘案すると皮膚に対する直接のばく露量は更に少ないと推察されること等を踏まえ、飼養動物の安全性は十分確保されると考えられたことから、本製剤の安全性試験は実施されていないが、肉牛、豚又は産卵鶏の畜鶏舎を対象とした臨床試験において、飼養動物の一般状態を噴霧中及び噴霧後 7 日間毎日観察した結果、有害事象の発生はみられなかった。

以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要

１．主剤

主剤は、クロチアニジン及び *d*･*d*-T80-プラレトリンである。本製剤 100 g 中にクロチアニジンが 10.0 g、*d*･*d*-T80-プラレトリンが 5.0 g 含まれている。（参照 1、2）

２．効能・効果

効能・効果は、畜鶏舎内及びその周辺のハエの成虫の駆除である。（参照 1、2）

３．用法・用量

畜鶏舎内及びその周辺の衛生害虫の発生又は生息する場所に本剤を水で希釈して使用する。

本剤を容器内で十分に混和した後、本剤の重量当たりの 100～300 倍水希釈液を適宜虫体に直接噴霧する。ただし、畜鶏舎内で噴霧する場合には 1 m^2 当たり 50～100 mL とし、畜鶏舎内の天井、壁、柱、床、通路等に静止又は飛翔しているハエ（空間）に向けて噴霧する。（参照 1、2）

４．添加剤等

本製剤には、共力剤であるピペロニルブトキシドのほか、分散剤、増粘剤、pH 調節剤、安定剤、消泡剤、防腐剤及び溶剤が含まれている[1]。（参照 1、2）

５．開発の経緯及び使用状況

本製剤は、ネオニコチノイド系化合物のクロチアニジン及びピレスロイド系化合物の *d*･*d*-T80-プラレトリンと共力剤であるピペロニルブトキシドを配合した、ハエの成虫駆除を効能・効果とする噴霧剤である。（参照 3）

クロチアニジンは、昆虫中枢神経系のニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニスト作用により殺虫活性を示すネオニコチノイド系殺虫剤で、日本では 2002 年に食用作物についての農薬登録がなされ、海外では米国、韓国等で登録されている。（参照 3、7、8）

d･*d*-T80-プラレトリンは、昆虫の神経軸索におけるナトリウムチャネルを作用点として殺虫活性を示す合成ピレスロイド化合物で、主に家庭用殺虫剤の分野で使用されてきた有効成分である。動物用医薬品として、日本では畜鶏舎内及びその周辺の衛生害虫（ハエ及びカの成虫並びにハエ幼虫）を対象とした噴霧剤が承認されている。（参照 3、4、7）

ピペロニルブトキシドは、ピペリン酸の誘導体であり、昆虫の薬物代謝酵素を阻害し薬物代謝を抑制することで殺虫剤の効力を増強することから、主に合成ピレスロイド系

[1] 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」（平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定）に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書案には名称及び分量を記載していない。

殺虫剤の共力剤として併用されてきた成分で、動物用医薬品として既に承認・上市されている前出の *d*·*d*-T80-プラレトリンを有効成分とする噴霧剤にも共力剤として配合されている。（参照 3、5、6）

本製剤は、上記の 3 剤を配合することにより既存の殺虫剤に高度抵抗性を示すイエバエに対しても速効性と致死効果を示す噴霧剤として開発された。本製剤は、海外開発は行っておらず、海外で承認等はされていない。

今般、住化エンビロサイエンス株式会社（現住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社）より本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産省から本製剤の承認に係る食品健康影響評価が要請された。

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

本製剤は、開発過程において添加剤が変更されている（以下「添加剤改良前製剤」という）。以下に示す残留試験及び臨床試験等の多くは添加剤改良前製剤を用いて実施されている。

１．人に対する安全性

（１）主剤

① クロチアニジン

日本では、食品安全委員会において ADI として 0.097 mg/kg 体重/日が設定されている（別添 1）。

② *d*･*d*-T80-プラレトリン

日本では、食品安全委員会において ADI として 0.025 mg/kg 体重/日が設定されている（別添 2）。

（２）共力剤

① ピペロニルブトキシド

日本では、食品安全委員会において ADI として 0.16 mg/kg 体重/日が設定されている（別添 3）。

（３）添加剤等

本製剤に使用されている分散剤 5 成分のうち 1 成分、pH 調節剤、消泡剤及び溶剤は、「動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方（平成 26 年 10 月 14 日委員会決定）」（以下「考え方」という。）に基づき、動物用ワクチンの添加剤として使用される限りにおいて、人への健康影響は無視できる程度と考えられると評価した添加剤又は 1 用量中の含有量が所定の量を超えなければ人への健康影響は無視できる程度と評価した添加剤である。

分散剤 5 成分のうち 1 成分に含まれる物質、増粘剤 2 成分及び安定剤 1 成分は、過去に食品安全委員会が評価をした動物用医薬品製剤に添加物として含まれており、当該製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と評価した添加剤であり、本製剤 1 用量中の含有量が、過去に評価した製剤 1 用量中に含まれる量以下である添加剤である。

分散剤 5 成分のうち 1 成分は、カナダでは「国内物質リスト（Domestic Substances List）」に掲載され、人や環境への有害性や人へのばく露可能性の観点において更なる対応が必要な基準を満たさない成分に分類され、EC の共同研究センター（JRC）が作成した FACET（Flavourings, Additives, and food Contact materials Exposure Tool）の List for food contact materials に掲載されており、マウス（経口投与）の LD_{50} が>50,000 mg/kg 体重であることが確認されている。他の分散剤 1 成分は考え方３（３）②（イ）に該当すると考えられる。分散剤 1 成分又はそれに含まれる 2 物質は、国内又は米国において農薬に使用され、米国では適正農業規範（Good Agricultural Practice）に基づい

て農薬を使用する限り限度値を設定する必要のない物質として認められており、同分散剤のラット（経口投与）の LD_{50} がそれぞれ>5,000 mg/kg 体重であることが確認されている。他の分散剤１成分は、国内や EU において飼料添加物の賦形物質として使用される限りにおいて食品を介して人の健康に影響を与える可能性は無視できると評価された物質であり、米国では適正農業規範に基づいて農薬を使用する限り限度値を設定する必要のないものとして認められており、ラット（経口投与）の LD_{50} が>40,000 mg/kg 体重であることが確認されている。防腐剤１成分は米国で農薬に使用され、それに含まれる物質は、米国では適正農業規範に基づいて農薬を使用する限り限度値を設定する必要のないものとして、もう一方の物質は、米国では食品接触面に適用される抗菌製剤に使用される際に限度値を設定する必要のないものとして認められており、同防腐剤のラット（経口投与）の LD_{50} が 1,221 mg/kg 体重であることが確認されている。また、本製剤は畜体への直接噴霧は行われず、過酷条件下で実施された主剤及び共力剤の残留試験においても可食部における残留は微量であり経時的に漸減していることから、添加剤各成分の畜産物を介した人の摂取量は微量と推察される。（参照 9、10）

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

２．残留試験

本製剤については、畜体に直接適用する用法はないが、噴霧時に飼育中の動物がばく露される可能性を考慮し、畜体に噴霧投与する厳しい条件下で、申請製剤［（６）及び（７）］又は添加剤改良前製剤を用いた残留試験が実施された。

（１）残留試験（牛、添加剤改良前製剤①）

牛（ホルスタイン種、入荷時：約２か月齢、雄、80～104.5 kg、１頭/対照群、４頭/時点）の上方、概ね 1～1.5 m から、水で 100 倍希釈した添加剤改良前製剤を畜舎床面積 1 m[2] 当たり約 100 mL 単回噴霧投与（噴霧量：58.5～59.5 mL[2]/頭）した。投与 1、2、3 及び 5 日後に、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸を採取し、クロチアニジンは HPLC-UV、*d*·*d*-T80-プラレトリンは GC-ECD、ピペロニルブトキシドは HPLC-FL により、残留濃度を測定した。

結果を表１に示した。

クロチアニジン及び *d*·*d*-T80-プラレトリンは、各時点の全試料でいずれの臓器・組織においても LOQ 未満となった。ピペロニルブトキシドは、各時点の全試料の筋肉、肝臓、腎臓及び小腸において LOQ 未満となったが、脂肪では、投与 1、2 及び 3 日後に各試料で 0.01～0.03 μg/g が検出され、投与 5 日後では１試料で 0.01 μg/g が検出された。（参照 3、11）

表１　牛における添加剤改良前製剤単回噴霧投与後のクロチアニジン、*d*·*d*-T80-プラレ

[2] クロチアニジン 0.060～0.061 g、*d*·*d*-T80-プラレトリン 0.030～0.031 g を含む。

トリン及びピペロニルブトキシドの臓器・組織中濃度（μg/g）

測定対象	投与後日数	採取部位				
		筋肉	肝臓	腎臓	小腸	脂肪
クロチアニジン	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
d·*d*-T80-プラレトリン	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
ピペロニルブトキシド	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.02[a]
	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03[a]
	3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.02[a]
	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ～0.01

<LOQ：定量限界（0.01 μg/g）未満
a: 4 試料の平均値

（２）残留試験（牛、添加剤改良前製剤②）

牛（交雑種、約 4～6 か月齢、去勢雄、141.1～ 218.8 kg、1 頭/対照群、4 頭/時点）の上方約 1 m から、水で 100 倍希釈した添加剤改良前製剤を畜舎床面積 1 m² 当たり 100 mL、単回噴霧投与（噴霧量：121.5 mL[3]/頭）した。投与 1、2、3 及び 5 日後に、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸を採取し、クロチアニジンは HPLC-UV、*d*·*d*-T80-プラレトリンは GC-ECD、ピペロニルブトキシドは HPLC-FL により、残留濃度を測定した。

結果を表 2 に示した。

クロチアニジンは、各時点の全試料でいずれの臓器・組織においても LOQ 未満となった。*d*·*d*-T80-プラレトリンは、脂肪において投与 1 日後の 2 試料及び 3 日後 1 試料で 0.01 μg/g が検出されたが、その他の臓器・組織は各時点とも全試料で LOQ 未満となった。ピペロニルブトキシドは、各時点の全試料の筋肉、肝臓、腎臓及び小腸で LOQ 未満となったが、脂肪では、投与 1、2 及び 3 日後に各試料で 0.01～0.05[4] μg/g が、投与 5 日後では 1 試料で 0.01 μg/g が検出された。（参照 3、12）

表 2　牛における添加剤改良前製剤単回噴霧投与後のクロチアニジン、*d*·*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシドの臓器・組織中濃度（μg/g）

測定対象	投与後日数	採取部位				
		筋肉	肝臓	腎臓	小腸	脂肪

[3] クロチアニジン最大約 0.122 g、*d*·*d*-T80-プラレトリン最大約 0.062 g を含む。
[4] 最大値として

クロチアニジン	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
d·*d*-T80-プラレトリン	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ～0.01
	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ～0.01
	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
ピペロニルブトキシド	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.04[a]
	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.02[a]
	3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.01[a]
	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ～0.01

<LOQ：定量限界（0.01 μg/g）未満
a: 4 試料の平均値

（３）残留試験（牛、添加剤改良前製剤③）

牛（ホルスタイン種、入荷時：478～531 kg、雌（空胎）、3 頭）に、水で 100 倍希釈した添加剤改良前製剤を、畜体のき甲部から尾根部にかけて上方約 30 cm から床面積 1 m^2 当たり 100 mL、単回噴霧投与（噴霧量：200 mL[5]/頭）した。血液を投与前（対照）、投与 0.5、1、2、3、6、10、24、48 及び 72 時間後に、乳汁を投与前（対照）、投与 12、24、36、48、60 及び 72 時間後に採取し、クロチアニジンは LC/MS/MS、*d*·*d*-T80-プラレトリンは GC-ECD、ピペロニルブトキシドは HPLC-FL により、それぞれの血漿中及び乳汁中濃度を測定した。

結果を表 3 及び表 4 に示した。

血漿中濃度は、測定対象のいずれも投与 0.5 時間後以降、全試料で LOQ 未満となった。乳汁中濃度は、*d*·*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシドが投与 24 時間後以降、クロチアニジンは投与 48 時間後以降、全試料で LOQ 未満となった。（参照 3、13）

表 3　牛における添加剤改良前製剤単回噴霧投与後のクロチアニジン、*d*·*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシドの血漿中濃度（μg/g）

投与後時間	測定対象		
	クロチアニジン	*d*·*d*-T80-プラレトリン	ピペロニルブトキシド
投与前	<LOQ	<LOQ	<LOQ
0.5	<LOQ	<LOQ	<LOQ

[5] クロチアニジン 0.20 g、*d*·*d*-T80-プラレトリン 0.10 g を含む。

1	<LOQ	<LOQ	<LOQ
2	<LOQ	-	<LOQ
3	-	-	<LOQ
6	-	-	<LOQ
10	-	-	<LOQ
24	-	-	<LOQ
48、72	-	-	-

<LOQ：定量限界（0.005 μg/g）未満
-：未測定（2 時点連続して<LOQ となったため分析を省略）

表 4　牛における添加剤改良前製剤単回噴霧投与後のクロチアニジン、*d*·*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシドの乳汁中濃度（μg/g）

投与後時間	測定対象		
	クロチアニジン	*d*·*d*-T80-プラレトリン	ピペロニルブトキシド
投与前	<LOQ	<LOQ	<LOQ
12	<LOQ	<LOQ～0.005	<LOQ～0.008
24	<LOQ	<LOQ	<LOQ
36	<LOQ～0.006	<LOQ	<LOQ
48	<LOQ	-	<LOQ
60	<LOQ	-	-
72	<LOQ	-	-

<LOQ：定量限界（0.005 μg/g）未満
-：未測定（2 時点連続して<LOQ となったため分析を省略）

（4）残留試験（豚、添加剤改良前製剤①）

豚（交雑種、入荷時：約 2 か月齢、去勢雄、15.0～28.2 kg、1 頭/対照群、4 頭/時点）の上方、概ね 1～1.5 m から水で 100 倍希釈した添加剤改良前製剤を、畜舎床面積 1 m^2 当たり 100 mL、単回噴霧投与（噴霧量：28 mL[6]/頭）した。投与 1、2、3 及び 5 日後に、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸を採取し、クロチアニジンは HPLC-UV、*d*·*d*-T80-プラレトリンは GC-ECD、ピペロニルブトキシドは HPLC-FL により、残留濃度を測定した。

結果を表 5 に示した。

クロチアニジン及び *d*·*d*-T80-プラレトリンは、各時点の全試料でいずれの臓器・組織においても LOQ 未満であった。ピペロニルブトキシドは、各時点の全試料の筋肉、肝臓、腎臓及び小腸において LOQ 未満となったが、脂肪では、投与 1 日後の 3 試料で 0.03～0.04 μg/g が、投与 2 日後に各試料で 0.01～0.02 μg/g が検出されたが、投与 3 日後以降は全試料で LOQ 未満となった。（参照 3、14）

表 5　豚における添加剤改良前製剤単回噴霧投与後のクロチアニジン、*d*·*d*-T80-プラレ

[6] クロチアニジン 0.029 g、*d*·*d*-T80-プラレトリン 0.015 g を含む。

トリン及びピペロニルブトキシドの臓器・組織中濃度（μg/g）

測定対象	投与後日数	採取部位				
		筋肉	肝臓	腎臓	小腸	脂肪
クロチアニジン	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
d·*d*-T80-プラレトリン	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
ピペロニルブトキシド	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ～0.04
	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.02[a]
	3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

<LOQ：定量限界（0.01 μg/g）未満
a: 4 試料の平均値

（５）残留試験（豚、添加剤改良前製剤②）

豚交雑種（LWD）[7]、入荷時：約 3 か月齢、去勢雄、33.3～40.4 kg、1 頭/対照群、4 頭/時点）の上方、約 1 m から水で 100 倍希釈した添加剤改良前製剤を畜舎床面積 1 m^2 当たり 100 mL、単回噴霧投与（噴霧量：25 mL[8]/頭）した。投与 1、2、3 及び 5 日後に、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸を採取し、クロチアニジンは HPLC-UV、*d*·*d*-T80-プラレトリンは GC-ECD、ピペロニルブトキシドは HPLC-FL により、残留濃度を測定した。

結果を表 6 に示した。

クロチアニジン及び *d*·*d*-T80-プラレトリンは、各時点の全試料でいずれの臓器・組織においても LOQ 未満となった。ピペロニルブトキシドは、各時点、全試料の筋肉、肝臓、腎臓及び小腸において LOQ 未満となったが、脂肪では、投与 1 日後に全試料で 0.02 μg/g、投与 2 日後では 1 試料で 0.01 μg/g が検出され、投与 3 日後以降は全試料が LOQ 未満となった。（参照 3、15）

表 6　豚における添加剤改良前製剤単回噴霧投与後のクロチアニジン、*d*·*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシドの臓器・組織中濃度（μg/g）

測定対象	投与後日数	採取部位				
		筋肉	肝臓	腎臓	小腸	脂肪

[7] ランドレース、大ヨークシャー・デュロック
[8] クロチアニジン約 0.026 g、*d*·*d*-T80-プラレトリン約 0.013 g を含む。

クロチアニジン	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
d·*d*-T80-プラレトリン	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
ピペロニルブトキシド	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.02
	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ～0.01
	3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

<LOQ：定量限界（0.01 μg/g）未満

（６）残留試験（豚、申請製剤、皮膚①）

豚（交雑種、入荷時：1～2 か月齢、去勢雄、20.5～26.0 kg、1 頭/対照群、4 頭/時点）の上方、概ね 1～1.5 m から水で 100 倍希釈した本製剤（申請製剤）を畜舎床面積 1 m^2 当たり 100 mL、単回噴霧投与（噴霧量：14.0～14.3 mL[9]/頭）した。投与 1、4、7 及び 10 日後に、皮膚を採取し、クロチアニジン、*d*·*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシドについて、LC/MS/MS により残留濃度を測定した。

結果を表 7 に示した。

クロチアニジンは、投与 1 日後に 0.14～0.30[10] μg/g、投与 4 日後に 0.13～0.14 μg/g、投与後 7 日後に 0.01～0.05[10] μg/g が各試料に、投与 10 日後には 1 試料に 0.01 μg/g が検出された。*d*·*d*-T80-プラレトリンは、投与 1 日後の各試料で 0.03～0.18[10] μg/g が検出されたが、投与 4 日後以降は全試料が LOQ 未満となった。ピペロニルブトキシドは、投与 1 日後の各試料で 0.11～0.65[10] μg/g、投与 4 日後では 1 試料で 0.01 μg/g が検出されたが、投与 7 日後以降は全試料が LOQ 未満となった。（参照 3、16）。

表 7　豚における本製剤単回噴霧投与後のクロチアニジン、*d*·*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシドの皮膚組織中濃度（μg/g）

測定対象	投与後日数			
	1	4	7	10
クロチアニジン	0.24[a]	0.14[a]	0.03[a]	<LOQ～0.01
d·*d*-T80-プラレトリン	0.09[a]	<LOQ	<LOQ	<LOQ
ピペロニルブトキシド	0.31[a]	<LOQ～0.01	<LOQ	<LOQ

<LOQ：定量限界（0.01 μg/g）未満
a: 4 試料の平均値

[9] クロチアニジン約 0.014 g、*d*·*d*-T80-プラレトリン約 0.007 g を含む。
[10] 最大値として

（７）残留試験（豚、申請製剤、皮膚②）

豚（交雑種（LWD）、入荷時：約 2 か月齢、去勢雄 27.7～33.0 kg、1 頭/対照群、4 頭/時点）の上方、概ね 1～1.5 m から水で 100 倍希釈した本製剤（申請製剤）を畜舎床面積 1 m^2 当たり 100 mL、単回噴霧投与（噴霧量：25 mL[11]/頭）した。投与 1、4、7 及び 10 日後に、皮膚を採取し、クロチアニジン、*d*･*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシドについて、LC/MS/MS により残留濃度を測定した。

結果を表 8 に示した。

クロチアニジンは、投与 1 日後に 0.04～0.26[12] μg/g、投与 4 日後に 0.09～0.21[12] μg/g、投与 7 日後に 0.05～0.16[12] μg/g が各試料で、投与 10 日後に 0.02～0.06 μg/g が 3 試料で検出された。*d*･*d*-T80-プラレトリンは、投与 1 日後に各試料で 0.03～0.12[12] μg/g、投与 4 日後の 2 試料及び投与 7 日後の 1 試料でそれぞれ 0.01 μg/g が検出されたが、10 日後では全試料が LOQ 未満となった。ピペロニルブトキシドは、投与 1 日後に 0.12～0.44[12] μg/g、投与 4 日後に 0.02～0.04[12] μg/g、投与 7 日後に 0.01～0.05[12] μg/g が各試料で検出されたが、投与 10 日後では全試料が LOQ 未満となった。（参照 3、17）

表 8　豚における本製剤単回噴霧投与後のクロチアニジン、*d*･*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシドの皮膚組織中濃度（μg/g

測定対象	投与後日数			
	1	4	7	10
クロチアニジン	0.15[a]	0.13[a]	0.09[a]	<LOQ～0.06
d･*d*-T80-プラレトリン	0.08[a]	<LOQ～0.01	<LOQ～0.01	<LOQ
ピペロニルブトキシド	0.25[a]	0.03[a]	0.03[a]	<LOQ

<LOQ：定量限界（0.01 μg/g）未満
a: 4 試料の平均値

（８）残留試験（鶏、添加剤改良前製剤①）

鶏（ハイラインマリア、入荷時：300 日齢、雌、1.352～1.834 kg、3 羽/対照群、12 羽/時点）の上方、概ね 1～1.5 m から水で 100 倍希釈した添加剤改良前製剤を、ケージ床面積 1 m^2 当たり 100 mL を単回噴霧投与（9.8～10 mL[13]/羽）した。投与 1、2、3 及び 5 日後に皮膚、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸を採取し、クロチアニジンは HPLC-UV、*d*･*d*-T80-プラレトリンは GC-ECD、ピペロニルブトキシドは HPLC-FL により、各臓器・組織中濃度を測定した。

結果を表 9 に示した。

クロチアニジンは、いずれの臓器・組織においても各時点の全分析試料で LOQ 未満となった。*d*･*d*-T80-プラレトリンは、投与 1 日後に脂肪の 4 試料中 1 試料で 0.01 μg/g が検出されたが、投与 2 日後以降は全て LOQ 未満となり、その他臓器・組織は各時点

[11] クロチアニジン 0.025 g、*d*･*d*-T80-プラレトリン約 0.013 g を含む。
[12] 最大値として
[13] クロチアニジン約 0.010 g、*d*･*d*-T80-プラレトリン約 0.005 g を含む。

の全分析試料で LOQ 未満となった。ピペロニルブトキシドは、小腸で投与 1 日後の 4 試料中 2 試料で 0.01 μg/g が検出されたが、投与 2 日後以降は全て LOQ 未満となった。脂肪では投与 1 日後以降それぞれ全 4 試料で 0.01～0.08[14] μg/g が検出された。皮膚では投与 1 日後に 4 試料中 3 試料で 0.01～0.03 μg/g、投与 2 日後に 4 試料中 3 試料で 0.01～0.02 μg/g、投与 3 日後に 4 試料中 3 試料で 0.02 μg/g、投与 5 日後においても 4 試料中 2 試料で 0.01～0.02 μg/g が検出された。筋肉、肝臓及び腎臓は各時点の全分析試料で LOQ 未満となった。（参照 3、18）

表 9　鶏における添加剤改良前製剤単回噴霧投与後のクロチアニジン、*d*·*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシドの臓器・組織中濃度（μg/g）

測定対象	投与後日数	採取部位					
		筋肉	肝臓	腎臓	小腸	脂肪	皮膚
クロチアニジン	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
d·*d*-T80-プラレトリン	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ～0.01	<LOQ
	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
ピペロニルブトキシド	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ～0.01	0.05[a]	<LOQ ～0.03
	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.05[a]	<LOQ ～0.02
	3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03[a]	<LOQ ～0.02
	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.02[a]	<LOQ ～0.02

<LOQ：定量限界（0.01 μg/g）未満
a：3 羽分の試料を混合して得られた 4 つの分析用試料の平均値

（9）残留試験（鶏、添加剤改良前製剤②）

鶏（ハイラインジュリア、入荷時：255 日齢、雌、1.596～1.656 kg、16 羽/時点群）の上方、約 1 m から水で 100 倍希釈した添加剤改良前製剤をケージ床面積 1 m² 当たり 100 mL を単回噴霧投与（7.2 mL[15]/羽）した。投与 1、2、3 及び 5 日後に、皮膚、筋肉、

[14] 最大値として
[15] クロチアニジン約 0.0073 g、*d*·*d*-T80-プラレトリン約 0.0037 g を含む。

脂肪、肝臓、腎臓及び小腸を採取し、クロチアニジンは HPLC-UV、*d*･*d*-T80-プラレトリンは GC-ECD、ピペロニルブトキシドは HPLC-FL により、各臓器・組織中濃度を測定した

結果を表 10 に示した。

クロチアニジンは、皮膚において各時点で 4 試料中 1～4 試料に 0.01～0.03[16] μg/g が検出されたが、その他の臓器・組織では各時点の全分析試料で LOQ 未満となった。*d*･*d*-T80-プラレトリンは、脂肪において投与 1 日後に 4 試料中 1 試料で 0.01 μg/g が検出されたが、投与 2 日後以降の全分析試料は LOQ 未満となった。皮膚では、各時点で 4 試料中 3～4 試料に 0.01～0.05[16] μg/g が検出された。その他の臓器・組織では各時点とも全分析試料で LOQ 未満となった。ピペロニルブトキシドは、脂肪及び皮膚においてそれぞれ 0.02～0.11[16] μg/g 及び 0.03～0.30[16] μg/g が各時点の全分析試料で検出された。肝臓では投与 1 日後の 4 試料中 1 試料で 0.20 μg/g が、小腸では投与 1 日後の 4 試料中 1 試料で 0.01 μg/g が検出されたが、投与 2 日後以降は全分析試料で LOQ 未満となった。筋肉及び腎臓は各時点の全分析試料で LOQ 未満となった。（参照 3、19）

表 10　鶏における添加剤改良前製剤単回噴霧投与後のクロチアニジン、*d*･*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシドの臓器・組織中濃度（μg/g）

測定対象	投与後日数	採取部位					
		筋肉	肝臓	腎臓	小腸	脂肪	皮膚
クロチアニジン	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ ～ 0.01
	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ ～ 0.02
	3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.02[a]
	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ ～ 0.02
d･*d*-T80-プラレトリン	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ ～ 0.01	<LOQ ～ 0.04
	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ ～ 0.02
	3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03[a]
	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ ～ 0.02
ピペロニルブトキシド	1	<LOQ	<LOQ ～ 0.20	<LOQ	<LOQ ～ 0.01	0.07[a]	0.12[a]
	2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.05[a]	0.05[a]
	3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.06[a]	0.21[a]

[16] 最大値として

	5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03[a]	0.13[a]

<LOQ：定量限界（0.01 μg/g）未満
a：3 羽分の試料を混合して得られた 4 つの分析用試料の平均値

（１０）残留試験（鶏、添加剤改良前製剤③）

鶏（白色レグホン及びジュリア、入荷時：160 日齢、雌、1.244～1.740 kg、吸収試験群：20 羽、残留試験群：10 羽）の畜体に向けてケージの上方約 10 cm から水で 100 倍希釈した添加剤改良前製剤を、ケージ床面積 1 m^2 当たり 100 mL を全身に単回噴霧投与（9.6 mL[17]/羽）した。吸収試験群は、投与前（対照）、投与 1、2、3、6、10、24、48 及び 72 時間後に採血し、血漿を分離した。残留試験群は、投与前（対照）、投与 1、2、3、5、7、10、15、20 及び 25 日後の鶏卵を採取し、卵黄及び卵白を分離して均質化した。クロチアニジンは LC/MS/MS、*d*·*d*-T80-プラレトリンは GC-ECD、ピペロニルブトキシドは HPLC-FL により、それぞれの卵黄、卵白及び血漿中濃度を測定した。

結果を表 11 及び表 12 に示した。

クロチアニジン及び *d*·*d*-T80-プラレトリンは、血漿、卵黄及び卵白のいずれにおいても全時点で LOQ 未満となった。ピペロニルブトキシドは、血漿では投与 1 時間後をピーク（最高値：0.016 μg/g）に漸減し、3 時間後まで検出されたが、6 時間後以降は LOQ 未満となった。卵黄では投与 3 日後に 3 試料中 1 試料で 0.007 μg/g が検出され、投与 5 日後をピーク（最高値：0.016 μg/g）として投与 10 日後では 0.006～0.011 μg/g が 3 試料で、投与 15 日後では 3 試料中 1 試料で 0.005 μg/g が検出されたが、投与 20 日後以降は 3 試料とも LOQ 未満となった。卵白は、各時点の全試料で LOQ 未満となった。（参照 3、20）

表 11　鶏における添加剤改良前製剤単回噴霧投与後のクロチアニジン、*d*·*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシドの血漿中濃度（μg/g）

投与後時間	測定対象		
	クロチアニジン	*d*·*d*-T80-プラレトリン	ピペロニルブトキシド
投与前	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1	<LOQ	<LOQ	0.014[a]
2	<LOQ	<LOQ	0.010[a]
3	<LOQ	<LOQ	0.006[a]
6	-	-	<LOQ
10	-	-	<LOQ
24	-	-	<LOQ
48	-	-	<LOQ
72	-	-	<LOQ

<LOQ：定量限界（0.005 μg/g）未満
-：未測定（2 時点連続して<LOQ となったため分析を省略）
a：5 羽分の試料を混合して得られた 3 つの分析用試料の平均値

[17] クロチアニジン約 0.010 g、*d*·*d*-T80-プラレトリン約 0.0050 g を含む。

表 12　鶏における添加剤改良前製剤単回噴霧投与後のクロチアニジン、*d*·*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシドの卵黄及び卵白中濃度（μg/g）

投与後日数	測定対象					
	クロチアニジン		*d*·*d*-T80-プラレトリン		ピペロニルブトキシド	
	卵黄	卵白	卵黄	卵白	卵黄	卵白
投与前	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-	<LOQ～0.007	<LOQ
5	<LOQ	-	<LOQ	-	0.013[a]	<LOQ
7	<LOQ	-	<LOQ	-	0.010[a]	<LOQ
10	-	-	-	-	0.008[a]	-
15	-	-	-	-	<LOQ～0.005	-
20	-	-	-	-	<LOQ	-
25	-	-	-	-	<LOQ	-

<LOQ：定量限界（0.005 μg/g）未満
-：未測定（2 時点連続して<LOQ となったため分析を省略）
a：個体番号順の 3 羽の試料の平均値

3．急性毒性試験

（1）急性毒性試験（ラット、経口、申請製剤）

ラット（SD 系、雌、9～10 週齢、体重：215～237 g、3 匹/群）に、毒性等級法に従って本製剤（申請製剤）2,000 mg/kg 体重又は 300 mg/kg 体重を段階的に単回強制経口投与した。観察は投与日を含め 15 日間行い、死亡例は発見後速やかに、生存例は 15 日目の観察終了後に剖検を行った。

試験成績を表 13 に示した。

2,000 mg/kg 体重投与群で投与後 30 分以降 2 時間までに 3 匹中 3 匹が死亡した。各 300 mg/kg 体重投与群では死亡はみられず、投与後 4 又は 6 時間以降、症状は全て消失し、体重増加に異常はみられなかった。死亡例及び生存例とも剖検所見に異常はみられなかった。

以上の結果から、本製剤の LD_{50} は 300～2,000 mg/kg 体重の範囲にあり、概略の LD_{50} は 500 mg/kg 体重と推定された。（参照 3、21）

表 13　ラットにおける本製剤の経口投与による急性毒性試験成績

ステップ	投与量（mg/kg 体重）	一般状態所見
1	2,000	死亡（3 例）[a]、振戦、間代性痙攣、自発運動減少、腹臥位、流

		涎
2	300	振戦、間代性痙攣 b
3	300	振戦、間代性痙攣 b

a: 投与後 30 分以降 2 時間まで
b: 投与後 4 又は 6 時間以降、症状は全て消失

（2）急性毒性試験（ラット、経口、添加剤改良前製剤）

ラット（SD 系、雌、9～10 週齢、体重：225～234 g、3 匹/群）に、毒性等級法に従って添加剤改良前製剤 2,000 mg/kg 体重又は 300 mg/kg 体重を段階的に単回強制経口投与した。観察は投与日を含め 15 日間行い、死亡例は発見後速やかに、生存例は 15 日目の観察終了後に剖検を行った。

試験成績を表 14 に示した。

2,000 mg/kg 体重投与群で投与後 1 時間以降 2 時間までに 3 匹中 3 匹が死亡した。各 300 mg/kg 体重投与群では死亡はみられず、投与後 2 時間以降、全ての症状は消失し、体重増加に異常はみられなかった。死亡例及び生存例とも剖検所見に異常はみられなかった。

以上の結果から、添加剤改良前製剤の LD_{50} は 300～2,000 mg/kg 体重の範囲にあり、概略の LD_{50} は 500mg/kg 体重と推定された。（参照 3、22）

表 14　添加剤改良前製剤のラットにおける急性毒性試験成績

ステップ	投与量 （mg/kg 体重）	一般状態所見
1	2,000	死亡（3 例）a、振戦、間代性痙攣、自発運動減少、腹臥位、流涎
2	300	振戦、間代性痙攣 b
3	300	振戦、間代性痙攣、流延 b

a: 投与後 1 時間以降 2 時間まで
b: 投与後 2 時間以降、症状は全て消失

上記（1）及び（2）の試験結果から、添加剤改良前製剤及び本製剤のそれぞれの急性毒性試験成績は類似しており、添加剤処方変更の影響は認められなかった。

（3）急性毒性試験（ラット、経口、主剤及び共力剤の合剤）

ラット（SD 系、雌、9～10 週齢、体重：207～234 g、3 匹/群）に、クロチアニジン、*d*·*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシドを、コーンオイルを媒体としてそれぞれ本製剤と同じ重量比で調製した合剤 2,000 mg/kg 体重及び 300 mg/kg 体重を、毒性等級法に従って段階的に単回強制経口投与した。観察は投与日を含め 15 日間行い、死亡例は発見後速やかに、生存例は 15 日目の観察終了後に剖検した。

試験成績を表 15 に示した。

2,000 mg/kg 体重投与のステップ 1 では投与後 6 時間以降 24 時間までに 3 匹中 1 匹が死亡し、ステップ 2 では投与後 2 時間以降 4 時間までに 3 匹中 1 匹が、投与後 6 時間

以降 24 時間までに残りの 2 匹中 1 匹が死亡した。死亡した 3 匹中 2 匹に剖検において副腎腫大がみられた。ステップ 1 及び 2 とも生存例は投与後 4 日以降、症状は全て消失し、剖検所見に異常はみられなかった。300 mg/kg 体重投与群はステップ 3 及び 4 とも死亡はみられず、一般状態及び剖検所見の異常もみられなかった。

以上の結果から、クロチアニジン、*d*·*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシドの合剤の LD_{50} は 300～2,000 mg/kg 体重の範囲にあり、概略の LD_{50} は 2,000 mg/kg 体重と推定された。（参照 3、23）

表 15　クロチアニジン、*d*·*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシド合剤のラットにおける急性毒性試験成績

ステップ	投与量 （mg/kg 体重）	一般状態所見
1	2,000	死亡（1 例）[a]、振戦、間代性痙攣、自発運動減少、眼瞼下垂、口鼻周囲の赤色汚れ[b]
2	2,000	死亡（2 例）[c]、振戦、間代性痙攣、自発運動減少、口鼻周囲の赤色汚れ[b]
3	300	毒性所見なし
4	300	毒性所見なし

a: 投与後 6 時間以降 24 時間まで
b: 投与後 4 日以降、症状は全て消失
c: 投与後 2 時間以降 4 時間までに 1 例、投与後 6 時間以降 24 時間までに 1 例

申請者は、推定された合剤の概略の LD_{50} である 2,000 mg/kg 体重が、単剤の急性毒性試験（ラット、経口）の LD_{50}（クロチアニジン：＞5,000 mg/kg 体重、*d*·*d*-T80-プラレトリン：460 mg/kg 体重、ピペロニルブトキシド：7,220 mg/kg 体重）から Finny の式により算出される LD_{50} 期待値と概ね一致するとした。その結果より、申請者は、合剤投与で観察された痙攣、振戦及び自発運動減少は *d*·*d*-T80-プラレトリン単剤投与でみられる症状であり、新たな毒性症状の発現はみられなかったことから合剤の毒性は相加的と考えた。（別添 1～3、参照 3）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、合剤において新たな毒性徴候の発現及び毒性の程度の大きな変化は認められないと考えた。

（4）急性毒性試験（ラット、経皮、添加剤改良前製剤）

ラット（SD 系、雌、10 週齢、体重：236～252 g、5 匹/群）の背部除毛皮膚（4×5 cm の範囲）に、添加剤改良前製剤 2,000 mg/kg 体重（1.78 mL/kg 体重）を均一に塗布し当該部位をリント布及び絆創膏で 24 時間閉塞後、開放し残存被験物質を精製水で除去した。対照群には同用量の精製水を同様に処置した。観察は投与処置日を含め 15 日間行い、15 日目の観察終了後に生存動物を剖検した。

対照群及び本製剤投与群とも死亡はみられず、一般状態、投与部位皮膚、体重推移及び剖検において異常はみられなかった。

以上の結果から、添加剤改良前製剤の経皮投与における致死量は 2,000 mg/kg 体重を上回ると考えられた。（参照 3、24）

（５）各単剤と本製剤の毒性比較

クロチアニジンは、ラット急性毒性試験（経口）において 2,965 mg/kg 体重投与から死亡が発現し、1,758 mg/kg 体重投与から振戦及び運動失調が観察され、ラット急性神経毒性試験（経口）では 400 mg/kg 体重投与から振戦が観察された。*d*･*d*-T80-プラレトリンは、ラット急性毒性試験（経口）において 310 mg/kg 体重投与から死亡が発現し、250 mg/kg 体重投与から振戦及び運動失調が観察され、急性神経毒性試験（経口）においても 300 mg/kg 体重投与で死亡及び振戦がみられている。ピペロニルブトキシドは、ラット急性毒性試験（経口）において 5.0 mL/kg 体重（5,295 mg/kg 体重相当[18]）投与から死亡が発現したが、振戦や運動失調等はみられなかった。急性神経毒性試験（経口）では 1,000 mg/kg 体重投与で異常姿勢、異常歩行及び微細運動減少を示したが、一過性の所見であった。（別添 1～3、参照 3）

クロチアニジン、*d*･*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシドを本製剤と同じ配合比（重量比）で混合した合剤のラット急性毒性試験（経口）（３.（３））では 2,000 mg/kg 体重投与で 2/3 匹が死亡したが、観察された振戦等の神経症状はクロチアニジン及び *d*･*d*-T80-プラレトリンそれぞれ単独投与でも発現する所見であり、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、3 剤配合による新たな毒性徴候の発現及び毒性の程度の大きな変化は認められないと考えた。

一方、[３.（１）]の本製剤のラット急性毒性試験（経口）では、2,000 mg/kg 体重投与で 3/3 匹が死亡し、300 mg/kg 体重投与においても振戦等の神経症状が観察された。申請者は、各単剤と比べて、新たな毒性徴候の発現はみられないものの毒性は増強し、その要因の一つとして、本製剤の添加剤である分散剤の界面活性作用により、主剤の投与液中の分散性や溶解性が向上することから消化管吸収が亢進し血中濃度がより高値となった可能性があると考察している。（参照 3）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、クロチアニジン、*d*･*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシドの各単剤、これら３剤を本製剤と同じ配合比で混合した合剤及び本製剤について、ラットの急性毒性試験又は急性神経毒性試験における毒性所見を比較検討した。その結果、合剤においては３剤配合による新たな毒性徴候は発現せず、毒性の程度の大きな変化は認められなかった。一方、本製剤においては新たな毒性徴候の発現は認められないものの、急性毒性に関して合剤と比較して毒性の程度が強くなったと判断した。しかし、本製剤は畜体への直接噴霧は行われず、過酷条件下で実施された残留試験においても、可食部における主剤及び共力剤の残留は微量であって経時的に漸減しており、添加剤各成分も含め畜産物を介した人の摂取量は微量と推察されることから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、人が畜産物を介して本製剤に含まれる成分の配合剤として経口ばく露され毒性影響が発現する懸念はないと考えた。

[18] 密度 1.059g/ml より換算

４．その他の試験

添加剤改良前製剤について、ウサギ（日本白色種）を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。角膜、虹彩及び結膜並びに皮膚に変化はみられず、添加剤改良前製剤は、眼及び皮膚に対する刺激性はないものと考えられた。（参照 3、25、26）

また、添加剤改良前製剤について、モルモット（Hartley 系）を用いた皮膚感作性試験（ビューラー法又はマキシマイゼーション法）が実施された。ビューラー法による試験では、被験物質感作群において、被験物質惹起貼付除去 24 及び 48 時間後の観察時点において 20 例全ての供試動物に紅斑がみられ、添加剤改良前製剤は皮膚感作性陽性と考えられた。（参照 3、27）

マキシマイゼーション法による試験では、被験物質感作群において被験物質惹起処置（パッチ）除去後 24 及び 48 時間後の観察時点において 10 匹中 4 匹に軽度の紅斑がみられ、添加剤改良前製剤は、本実験条件下において皮膚感作性を有するものと考えられた。（参照 3、28）

上記試験結果を踏まえて一部処方を変更した本製剤（申請製剤）について、モルモット（Hartley 系）を用いた皮膚感作性試験（ビューラー法）が実施された。被験物質感作群において、被験物質惹起貼付除去 24 及び 48 時間後のいずれの観察時点でも 20 例全ての供試動物に皮膚反応はみられず、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本製剤の皮膚感作性は陰性と考えた。（参照 3、29）

５．安全性試験

本製剤は、畜体への直接散布は行われず、畜鶏舎内の飼養動物へのばく露を可能な範囲で避けるように使用される。飼養動物当たりの居住面積から算出される臨床用量の全量が個体に噴霧されたと仮定しても、本製剤のばく露量は体重 1 kg 当たりのばく露量が最も高いと推察される産卵鶏のばく露量（0.077 mL/kg 体重[19]）は、添加剤改良前製剤を用いたラット急性毒性試験（経皮投与）で毒性徴候がみられなかった 2,000 mg/kg 体重の 1/25 程度である。また、主剤のクロチアニジン及び *d*･*d*-T80-プラレトリンのばく露量（それぞれ 7.7 mg/kg 体重及び 3.9 mg/kg 体重）は、各単剤のラット急性毒性試験（経皮投与）において毒性徴候がみられなかった投与量（それぞれ 2,000 mg/kg 体重及び 250 mg/kg 体重）と比較しても、それぞれ 1/250 以下及び 1/60 以下である。加えて、体毛又は羽毛で覆われる飼養動物の体表構造を勘案すると皮膚に対する直接のばく露量はさらに少ないと推察される。以上を踏まえ、飼養動物の安全性は十分確保されると考えられたことから、安全性試験は実施されていない。（参照 3）

６．臨床試験

ラットを用いた急性毒性試験（本製剤）[３．（１）]及び急性毒性試験（添加剤改良前製剤）[３．（２）]において、本製剤及び添加剤改良前製剤のそれぞれの急性毒性試験成

[19] 本製剤の残留試験における過酷条件（居住面積当たりに噴霧される薬液のほぼ全量を動物に対して噴霧）下で想定されるばく露量

績は類似しており、添加剤処方変更の影響は認められなかったため、添加剤改良前製剤を用いた臨床試験成績を用いて評価を行った。

添加剤改良前製剤を予定の用法・用量に従って、水道水で 100 又は 300 倍に希釈し、畜鶏舎の床面積 1 m^2 当たり 50 又は 100 mL の液量になるよう噴霧液を調製し、各試験実施施設の床面積に相当する量を、動力噴霧器を用いて畜鶏舎の壁、天井に向けて畜鶏舎全体（家畜、家禽のいる場所を含む。）に噴霧した。群構成を表 16 に示した。安全性評価については、畜鶏舎内の飼養動物の一般状態を噴霧中及び噴霧後 7 日間毎日観察し、本製剤の噴霧投与によると考えられる異常がみられなければ、安全性に問題はないものと判断した。

いずれの試験実施施設においても飼養動物に有害事象は観察されず、添加剤改良前製剤の施用によると考えられる異常はみられなかった。

以上のことから、添加剤改良前製剤の飼養動物に対する安全性が示された。（参照 3、30）

表 16　臨床試験実施概要

施設	構造	面積 （m^2）	畜種	飼養頭羽数	製剤希釈 （倍）	使用量 （mL/m^2）
1	開放系	520	肉牛	成牛：12 仔牛：6	300	50
2	開放系	900	肉牛	成牛：36	300	100
3	開放系	240	豚	母豚：25 仔豚：187	300	50
4	開放系	400	豚	肥育豚：75	100	50
5	開放系	300	産卵鶏	ボリスブラウン：2000 ジュリア：1000	100	100
6	閉鎖系	225	産卵鶏	さくら：5600 ボリスブラウン：1400	100	100

Ⅲ. 食品健康影響評価

食品安全委員会において、本製剤の主剤であるクロチアニジン及び *d*･*d*-T80-プラレトリンは、ADI が 0.097 mg/kg 体重/日及び 0.025 mg/kg 体重/日と設定されており、共力剤のピペロニルブトキシドは ADI が 0.16 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

本製剤については、畜体に直接適用する用法はないが、噴霧時に飼育中の動物がばく露される可能性を考慮し、畜体に噴霧投与する厳しい条件下で残留試験が実施された。残留濃度は経時的に漸減し、クロチアニジンは、牛乳汁中で投与 36 時間後に 0.006 μg/g、豚皮膚で投与 1～10 日後において 0.30～0.01 μg/g、鶏皮膚で投与 1～5 日後において 0.03～0.01 μg/g が検出された。*d*･*d*-T80-プラレトリンは、牛乳汁中で投与 12 時間後に 0.005 μg/g、牛脂肪で投与 1 及び 3 日後に 0.01 μg/g、豚皮膚で投与 1～7 日後に 0.18～0.01 μg/g、鶏の脂肪で投与 1 日後に 0.01 μg/g、皮膚で投与 1～5 日後に 0.05～0.01 μg/g が検出された。ピペロニルブトキシドは、牛乳汁中で投与 12 時間後に 0.008 μg/g、牛脂肪で投与 1～5 日後に 0.05～0.01 μg/g、豚の脂肪で投与 1～2 日後に 0.04～0.01 μg/g、皮膚で投与 1～7 日後に 0.65～0.01 μg/g が、鶏の卵黄で投与 3～15 日後に 0.016～0.005 μg/g、肝臓で投与 1 日後に 0.20 μg/g、小腸で投与 1 日後に 0.01 μg/g、脂肪で投与 1～5 日後に 0.11～0.01 μg/g、皮膚で投与 1～5 日後に 0.30～0.01 μg/g が検出された。各動物の筋肉及び腎臓並びに鶏卵の卵白ではいずれも LOQ 未満となった。

クロチアニジン、*d*･*d*-T80-プラレトリン及びピペロニルブトキシドの各単剤、これら３剤を本製剤と同じ配合比で混合した合剤及び本製剤について、ラットの急性毒性試験又は急性神経毒性試験における毒性所見を比較検討した。その結果、合剤においては３剤配合による新たな毒性徴候は発現せず、毒性の程度の大きな変化は認められなかった。一方、本製剤においては新たな毒性徴候の発現は認められないものの、急性毒性に関して合剤と比較して毒性の程度は強くなった。しかし、本製剤は畜体への直接噴霧は行われず、過酷条件下で実施された残留試験においても、可食部における主剤及び共力剤の残留は微量であって経時的に漸減しており、添加剤各成分も含め畜産物を介した人の摂取量は微量と推察されることから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、人が畜産物を介して本製剤に含まれる成分の配合剤として経口ばく露され、毒性影響が発現する懸念はないと考えた。

本製剤は、畜体への直接散布は行われず、飼養動物へのばく露を可能な範囲で避けるように使用されること、体毛又は羽毛で覆われる飼養動物の体表構造を勘案すると皮膚に対する直接のばく露量は更に少ないと推察されること等を踏まえ、飼養動物の安全性は十分確保されると考えられたことから、本製剤の安全性試験は実施されていないが、肉牛、豚又は産卵鶏の畜鶏舎を対象とした臨床試験において、飼養動物の一般状態を噴霧中及び噴霧後 7 日間毎日観察した結果、有害事象の発生はみられなかった。

以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

〈別紙１：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
GC-ECD	gas chromatography electron capture detector 電子捕捉型検出器付きガスクロマトグラフィー
HPLC-FL	high performance liquid chromatography-fluorescence detector：蛍光検出器付き高速液体クロマトグラフィー
HPLC-UV	high performance liquid chromatography - UV：紫外吸光検出器付き高速液体クロマトグラフィー
LC/MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LD_{50}	50% lethal dose：半数致死量
LOQ	Limit of quantitation：定量限界

〈参照〉

1. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」（非公表）
2. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「トリプルアクセル」（非公表）
3. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社. 「ヌーベルショット」製造販売承認申請に関する添付資料概要（非公表）
4. 動物医薬品検査所、動物用医薬品データベース　https://www.vm.nval.go.jp/
5. WHO: WHO SPECIFICATIONS AND EVALUATIONS FOR PUBLIC HEALTH PESTICIDES, PIPERONYL BUTOXIDE Evaluation Report 33/2010
6. E. Hodgson, P.E. Levi, Chapter 3, Interactions of piperonyl butoxide with cytochrome P450, in: D.G. Jones (Ed.), Piperonyl Butoxide: The Insecticide Synergist, Academic, San Diego, 1998
7. IRAC: IRAC 作用機構分類体系　第 11.3 版、2025 年 1 月発行
8. JMPR: Pesticide residues in food 2010, FAO PLANT PRODUCTION AND PROTECTION PAPER 200
9. 食品安全委員会　動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方　平成 26 年 10 月 14 日食品安全委員会決定
10. 食品安全委員会　動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価結果　令和 8 年 8 月 5 日現在
11. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」添付資料リ-5（非公表）
12. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」添付資料リ-6（非公表）
13. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」添付資料リ-1（非公表）
14. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」添付資料リ-10（非公表）
15. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」添付資料リ-11（非公表）
16. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」添付資料リ-20（非公表）
17. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」添付資料リ-21（非公表）
18. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」添付資料リ-15（非公表）
19. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」添付資料リ-16（非公表）
20. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」添付資料リ-3（非公表）
21. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」添付資料ホ-61（非公表）
22. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」添付資料ホ-62（非公表）
23. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショ

ット」添付資料ホ-3（非公表）
24. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」添付資料ホ-63（非公表）
25. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」添付資料ホ-65（非公表）
26. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」添付資料ホ-66（非公表）
27. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」添付資料ホ-69（非公表）
28. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」添付資料ホ-68（非公表）
29. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」添付資料ホ-67（非公表）
30. 住化エンビロサイエンス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「ヌーベルショット」添付資料チ-1（非公表）