

（案）

農薬評価書

アシュラム

2014年8月20日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

1	目次	頁
2		
3	○ 審議の経緯.....	3
4	○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
6	○ 要約.....	8
7		
8	I. 評価対象農薬の概要.....	9
9	1. 用途.....	9
10	2. 有効成分の一般名.....	9
11	3. 化学名.....	9
12	4. 分子式.....	9
13	5. 分子量.....	9
14	6. 構造式.....	9
15	7. 開発の経緯.....	9
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要.....	11
18	1. 動物体内運命試験.....	11
19	(1) ラット.....	11
20	(2) ヤギ.....	15
21	2. 植物体内運命試験.....	17
22	(1) さとうきび.....	17
23	(2) ライグラス.....	18
24	(3) アルファルファ.....	19
25	(4) ほうれんそう.....	20
26	3. 土壌中運命試験.....	21
27	(1) 好氣的土壌中運命試験.....	21
28	(2) 土壌吸脱着試験.....	23
29	4. 水中運命試験.....	24
30	(1) 加水分解試験.....	24
31	(2) 水中光分解試験.....	24
32	5. 土壌残留試験.....	26
33	6. 作物等残留試験.....	26
34	(1) 作物残留試験.....	26
35	(2) 畜産物残留試験.....	26
36	(3) 乳汁移行試験.....	27
37	7. 一般薬理試験.....	27
38	8. 急性毒性試験.....	28

1	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験（アシュラム及び Na 塩）	30
2	(1) アシュラム	30
3	(2) アシュラム Na 塩	30
4	10. 亜急性毒性試験	30
5	(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット、Na 塩）①	30
6	(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット、Na 塩）②	31
7	(3) 28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 M4）	32
8	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	32
9	(1) 6 か月間慢性毒性試験（イヌ）	32
10	(2) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）	33
11	(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	34
12	(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、Na 塩）	34
13	12. 生殖発生毒性試験	36
14	(1) 2 世代繁殖試験（ラット）	36
15	(2) 発生毒性試験（ラット）①	37
16	(3) 発生毒性試験（ラット）②	37
17	(4) 発生毒性試験（ウサギ）	37
18	13. 遺伝毒性試験	38
19	14. その他試験	39
20		
21	Ⅲ. 食品健康影響評価	40
22		
23	・別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称	51
24	・別紙 2：検査値等略称	53
25	・別紙 3：作物残留試験成績	54
26	・参照	56
27		
28		

1 <審議の経緯>

2 ー清涼飲料水関連ー

- 1972年 2月 19日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0701015号)
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受(参照1)
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2003年 10月 8日 追加資料受理(参照2)
(アシュラムを含む要請対象93農薬を特定)
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会
- 2013年 4月 9日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について取り下げ(厚生労働省発食安0409第1号)、関係書類の接受(参照8)
- 2013年 4月 15日 第471回食品安全委員会(取り下げについて説明)

3

4 ーインポートトレランス設定及びポジティブリスト制度関連ー

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照3)
- 2012年 10月 31日 インポートトレランス設定の要請(陸棲哺乳類の肉類等)
- 2013年 8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(厚生労働省発食安0819第10号)
- 2013年 8月 20日 関係書類接受(参照4~7)
- 2013年 8月 26日 第486回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2014年 2月 28日 第33回農薬専門調査会評価第二部会
- 2014年 6月 6日 第34回農薬専門調査会評価第二部会
- 2014年 7月 16日 第35回農薬専門調査会評価第二部会
- 2014年 8月 20日 第111回農薬専門調査会幹事会

5

6 <食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭(委員長)	寺田雅昭(委員長)	見上 彪(委員長)
寺尾允男(委員長代理)	見上 彪(委員長代理)	小泉直子(委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

1

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子(委員長)	小泉直子(委員長)	熊谷 進(委員長)
見上 彪(委員長代理*)	熊谷 進(委員長代理*)	佐藤 洋(委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康(委員長代理)
野村一正	野村一正	三森国敏(委員長代理)
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

*: 2009年7月9日から *: 2011年1月13日から

2

3 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄(座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

*: 2005年10月1日から

4

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄(座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)	佐々木有	根岸友恵
林 真(座長代理*)	代田眞理子****	平塚 明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
石井康雄	玉井郁巳	細川正清
泉 啓介	田村廣人	松本清司
上路雅子	津田修治	柳井徳磨
臼井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬 眞	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋
太田敏博	中澤憲一	吉田 緑
大谷 浩	納屋聖人	若栗 忍
小澤正吾	成瀬一郎***	* : 2007年4月11日から
小林裕子	西川秋佳**	** : 2007年4月25日から
三枝順三	布柴達男	*** : 2007年6月30日まで
		**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)	佐々木有	平塚 明
林 真(座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	
		* : 2009年1月19日まで
		** : 2009年4月10日から
		*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人(座長)	佐々木有	平塚 明
林 真(座長代理)	代田眞理子	福井義浩

相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

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

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子(座長)
赤池昭紀(座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑(座長)
松本清司(座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友惠

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三(座長)
納屋聖人(座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳*(座長)
長野嘉介(座長代理*;
座長**)

川口博明
代田眞理子

根本信雄
森田 健

山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

玉井郁巳

與語靖洋

* : 2013 年 9 月 30 日まで

** : 2013 年 10 月 1 日から

1

(2014 年 4 月 1 日から)

・ 幹事会

西川秋佳 (座長)

小澤正吾

林 真

納屋聖人 (座長代理)

三枝順三

本間正充

赤池昭紀

代田眞理子

松本清司

浅野 哲

永田 清

與語靖洋

上路雅子

長野嘉介

吉田 緑

・ 評価第一部会

上路雅子 (座長)

清家伸康

藤本成明

赤池昭紀 (座長代理)

林 真

堀本政夫

相磯成敏

平塚 明

山崎浩史

浅野 哲

福井義浩

若栗 忍

篠原厚子

・ 評価第二部会

吉田 緑 (座長)

腰岡政二

細川正清

松本清司 (座長代理)

佐藤 洋

本間正充

小澤正吾

杉原数美

山本雅子

川口博明

根岸友恵

吉田 充

桑形麻樹子

・ 評価第三部会

三枝順三 (座長)

高木篤也

中山真義

納屋聖人 (座長代理)

田村廣人

八田稔久

太田敏博

中島美紀

増村健一

小野 敦

永田 清

義澤克彦

・ 評価第四部会

西川秋佳 (座長)

佐々木有

本多一郎

長野嘉介 (座長代理)

代田眞理子

森田 健

井上 薫

玉井郁巳

山手丈至

加藤美紀

中塚敏夫

與語靖洋

2

3 <第 33 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤正吾

佐藤 洋

吉田 充

4

要 約

スルファニルアミド系/カーバメート系除草剤である「アシュラム」（CAS No. 3337-71-1）について、農薬抄録及び各種資料（米国及び EU）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（ラット及びヤギ）、植物体内運命（さとうきび、アルファルファ等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット及びマウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、アシュラム投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大等）に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において新生児数減少が認められた。

慢性毒性/発がん性試験において、ラットの雄で副腎褐色細胞腫が認められ、マウスで精巣ライディッヒ細胞腫が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をアシュラム（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 36 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 0.36 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

アシュラムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 6 か月及び 1 年間慢性毒性試験の 300 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 3 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 除草剤

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：アシュラム

7 英名：asulam (ISO名)

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：メチル スルファニルイルカーバメート

12 英名：methyl sulphanylcarbamate

14 **CAS (No.3337-71-1)**

15 和名：メチル[(4-アミノフェニル)スルフォニル]カーバメート

16 英名：methyl[(4-aminophenyl)sulfonyl]carbamate

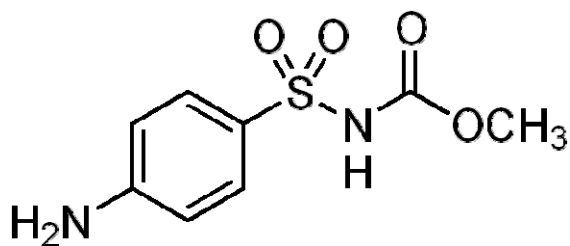
18 **4. 分子式**

19 $C_8H_{10}N_2O_4S$

21 **5. 分子量**

22 230.2

24 **6. 構造式**



27 **7. 開発の経緯**

28 アシュラムは、メイ・アンド・ベーカー社により開発されたスルファニルアミド
29 系/カーバメート系の除草剤であり、雑草の茎葉部及び根部から吸収され、細胞分裂
30 が盛んな部位で7,8-ジヒドロプテロイン酸シンターゼを阻害し、葉酸の生合成を低
31 下させることにより除草効果を示すと考えられている。

32 国内では1972年に初回農薬登録された。海外ではオーストラリア、マダガスカル
33 等で登録されている。今回、インポートトレランス設定(陸棲哺乳類の肉類及び
34 乳類)の要請がなされている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定さ

- 1 れている。
- 2

1 II. 安全性に係る試験の概要

2 農薬抄録(2013年)、米国資料(1995年)及びEU資料(2010年)を基に、
3 毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照4~7)

4
5 各種運命試験[II.1~4]は、アシュラムNa塩のフェニル環の炭素を ^{14}C で均
6 一に標識したもの(以下「[phe- ^{14}C]アシュラムNa」という。)又はアシュラムの
7 フェニル環を ^{14}C で均一に標識したもの(以下「[phe- ^{14}C]アシュラム」という。)
8 を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射
9 能(質量放射能)からアシュラムに換算した値(mg/kg又は $\mu\text{g/g}$)を示した。代謝
10 物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

11 なお、基準値はアシュラムとして設定されている。農薬としては、アシュラムナ
12 トリウム塩(Na塩)が使用されており、各種試験はアシュラムNa塩又はアシュ
13 ラムを用いて実施されている。

14 アシュラム及びアシュラムNa塩の生体内動態は同様と考えて毒性評価を実施し
15 た。

17 1. 動物体内運命試験

18 (1) ラット

19 ① 吸収

20 a. 血中濃度推移①

21 SDラット(一群雌雄各5匹)に[phe- ^{14}C]アシュラムを30 mg/kg体重(以下
22 [1.(1)]において「低用量」という。)又は300 mg/kg体重(以下[1.(1)]におい
23 て「高用量」という。)で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

24 血中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。(参照4)

25
26 表1 血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)		30		300	
性別		雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr)		0.5*	0.5	0.5	0.5**
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)		17.9	21.6	167	164
$T_{1/2}$ (hr)	α 相	3.84	2.62	4.21	3.44
	β 相	8.06	9.34	13.6	15.4

27 * : 5匹中1匹は0.25時間であった。

28 ** : 5匹中1匹は1時間であった。

30 b. 血中濃度推移②

31 SDラット(一群雌雄各4匹)に[phe- ^{14}C]アシュラムを低用量又は高用量で単
32 回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

1 血中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。
 2 血中薬物動態学的パラメータに性差は認められなかった。(参照 4)

3
 4 表 2 血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)		30		300	
性別		雄	雌	雄	雌
T _{max} (min)		26	23	30	30
C _{max} (μg/g)		40.5	31.4	251	287
T _{1/2} (hr)	α相	4.94	4.74	5.71	2.91
	β相	8.52	7.88	13.8	11.5

5
 6 **c. 吸収率**

7 尿及び糞中排泄試験[1. (1)④]で得られた投与後 72 時間における尿中排泄率、
 8 カーカス¹及びケージ洗液の残留放射能から推定した投与後 72 時間の吸収率は、
 9 少なくとも 84.1%であると考えられた。(参照 4)

10
 11 **② 分布**

12 **a. 分布①**

13 SD ラット (一群雌雄 5 匹) に[phe-¹⁴C]アシュラムを低用量若しくは高用量で
 14 単回経口投与又は低用量の非標識体を 14 日反復投与後、15 日目に[phe-¹⁴C]ア
 15 シュラムを低用量で単回経口投与若しくは単回静脈内投与して、投与 72 時間後
 16 に主要臓器及び組織における放射能濃度を測定し、体内分布が検討された。

17 主要臓器及び組織における残留放射能量は表 3 に示されている。

18 投与 72 時間後の組織内分布残留放射能量は一貫して低く、皮膚・被毛を除き、
 19 多くの臓器及び組織中の残留放射能量は 0.2 μg/g 以下であった。皮膚・被毛で認
 20 められた高い残留放射能量は、尿による汚染であると考えられた。(参照 4)

21
 22 表 3 主要臓器及び組織における残留放射能量 (μg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 72 時間後
30 (単回経口)	雄	皮膚・被毛(0.21)、カーカス(0.05)、脾臓(0.04)、腎臓(0.01)、骨格筋(0.01)、骨・骨髓(0.01)
	雌	皮膚・被毛(0.31)、カーカス(0.02)、腎臓(0.02)、心臓(0.01)
300 (単回経口)	雄	皮膚・被毛(1.35)、カーカス(0.69)、血液(0.17)、脾臓(0.14)、腎臓(0.10)、肝臓(0.08)、骨格筋(0.06)、肺(0.06)、脂肪(0.04)、生殖腺(0.04)、骨・骨髓(0.04)、脾臓(0.02)、心臓(0.01)

¹組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

	雌	カーカス(1.71)、皮膚・被毛(1.38)、肺(0.80)、血液(0.19)、子宮(0.17)、腎臓(0.13)、脂肪(0.10)、膵臓(0.10)、肝臓(0.09)、骨格筋(0.08)、心臓(0.06)、生殖腺(0.05)、骨・骨髄(0.05)、脾臓(0.02)
30 (反復経口)	雄	皮膚・被毛(0.29)、膵臓(0.09)、カーカス(0.09)、脂肪(0.04)、心臓(0.02)、腎臓(0.02)、肝臓(0.01)
	雌	皮膚・被毛(0.27)、カーカス(0.25)、生殖腺(0.21)、骨格筋(0.12)、脂肪(0.07)、膵臓(0.07)、子宮(0.04)、腎臓(0.03)、骨・骨髄(0.03)、脾臓(0.02)、肝臓(0.01)
30 (単回静脈内)	雄	皮膚・被毛(0.52)、腎臓(0.17)、脾臓(0.07)、肝臓(0.05)、肺(0.04)、膵臓(0.04)、心臓(0.03)、骨格筋(0.01)、生殖腺(0.01)、骨・骨髄(0.01)、脳(0.01)
	雌	皮膚・被毛(0.84)、腎臓(0.16)、脾臓(0.07)、骨・骨髄(0.06)、肝臓(0.05)、心臓(0.02)、骨格筋(0.02)、膵臓(0.01)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

b. 分布②

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]アシュラムを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布について検討された。

主要臓器及び組織における残留放射エネルギーは表 4 に示されている。

T_{\max} 付近では、いずれの投与群でも腎臓、血漿及び心臓内血液に高い残留放射エネルギーが認められた。投与 6 時間後では、腎臓及びカーカスに高い放射エネルギーが認められた。吸収された放射エネルギーは急速に排泄され、投与 6 時間後の組織残留率は投与量の約 5%であった。(参照 4)

表 4 主要臓器及び組織における残留放射エネルギー ($\mu\text{g/g}$)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{\max} 付近*	投与 6 時間後
30	雄	腎臓(114)、甲状腺(37.0)、血漿(31.9)、心臓内血液(23.0)、肝臓(17.8)、脾臓(14.6)、肺(13.3)、カーカス(12.9)、心臓(10.8)	腎臓(13.6)、カーカス(1.58)、膵臓(1.41)、心臓内血液(1.07)、皮膚・被毛(0.97)、肝臓(0.80)、脾臓(0.76)、副腎(0.44)、肺(0.43)、生殖腺(0.39)、骨格筋(0.34)、心臓(0.29)、血漿(0.28)
	雌	腎臓(117)、血漿(41.8)、心臓内血液(31.3)、子宮(24.1)、肝臓(21.7)、肺(17.9)、生殖腺(17.4)、脾臓(16.1)、皮膚・被毛(14.7)、心臓(13.3)、甲状腺(12.8)、副腎(11.4)、膵臓(11.2)、カーカス(10.2)	皮膚・被毛(2.22)、腎臓(1.08)、心臓内血液(0.89)、カーカス(0.49)、脾臓(0.40)、肺(0.40)、骨格筋(0.34)、肝臓(0.34)、膵臓(0.30)、生殖腺(0.30)、子宮(0.24)、心臓(0.23)、血漿(0.23)
300	雄	腎臓(1,310)、心臓内血液(350)、血漿(323)、肝臓(221)、肺(218)、甲状腺(180)、膵臓(174)、心臓(148)、副腎(148)、カーカス(142)	腎臓(21.8)、皮膚・被毛(16.9)、副腎(12.9)、心臓内血液(8.82)、生殖腺(6.18)、カーカス(4.07)、脾臓(3.47)、肺(3.23)、肝臓(3.17)、心臓(3.05)、血漿(2.90)

	雌	腎臓(935)、血漿(339)、心臓内血液(302)、子宮(269)、甲状腺(250)肝臓(214)、生殖腺(190)、肺(176)、被毛・皮膚(170)、副腎(143)、心臓(140)、カーカス(113)	腎臓(12.8)、皮膚・被毛(10.0)、心臓内血液(8.29)、子宮(4.40)、肺(3.91)、脾臓(3.63)、血漿(3.36)
--	---	---	---

* ; 30 mg/kg 体重投与群雄 : 26 分、雌 : 23 分、300 mg/kg 体重投与群雄 : 30 分、雌 : 30 分

③ 代謝

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

投与後 24 時間における尿及び糞中の主要代謝物は表 5 に示されている。

尿中の主要成分は未変化のアシュラムであり 65.9~79.2%TAR であった。尿中の代謝物として M1 が 1.9~15.6%TAR、ほかに M2 が 0.6~2.8%TAR、M4 が 0.3~1.0%TAR 認められた。

糞中の主要成分は未変化のアシュラムであり、0.9~3.9%TAR であった。代謝物として M1 が 0.5~2.2%TAR 認められた。

ラットにおけるアシュラムの推定代謝経路は、4 位のアミノ基のアセチル化による M1 の生成、加水分解による M4 の生成及び M4 の 4 位のアミノ基のアセチル化による M2 の生成であると考えられた。(参照 4)

表 5 投与後 24 時間における尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	試料	性別	アシュラム	代謝物
30 (単回経口)	尿	雄	69.2	M1(12.8)、M2(1.7)、M4(1.0)
		雌	66.1	M1(10.7)、M2(2.4)、M4(0.3)
	糞	雄	2.5	M1(1.2)
		雌	3.9	M1(1.7)
300 (単回経口)	尿	雄	76.1	M1(7.5)、M2(2.8)
		雌	70.9	M1(7.3)、M2(2.7)
	糞	雄	1.4	M1(1.0)
		雌	2.9	M1(2.2)
30 (反復経口)	尿	雄	65.9	M1(10.8)、M2(2.6)、M4(0.3)
		雌	71.0	M1(15.6)、M2(2.6)
	糞	雄	3.9	M1(2.0)
		雌	2.9	M1(1.5)
30 (単回静脈内)	尿	雄	79.2	M1(1.9)、M2(1.1)、M4(0.9)
		雌	75.0	M1(14.6)、M2(0.6)
	糞	雄	1.5	M1(1.0)
		雌	0.9	M1(0.5)

④ 排泄

SD ラット（一群雌雄 5 匹）に[phe-¹⁴C]アシュラムを低用量若しくは高用量で単回経口投与、低用量の非標識体を 14 日反復投与後、15 日目に[phe-¹⁴C]アシュラムを低用量で単回経口投与又は低用量で単回静脈内投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間における尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 72 時間で尿及び糞中に 97%TAR 以上が排泄された。

アシュラムは投与量、投与経路及び性別にかかわらず主に尿中に排泄された。呼気中への排泄は認められなかった。（参照 4）

表 6 投与後 72 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)	試料	雄	雌
30 (単回経口)	尿	82.0	83.6
	糞	17.3	15.0
	カーカス	0.31	0.23
	ケージ洗液	1.74	0.29
300 (単回経口)	尿	91.5	92.3
	糞	9.86	7.92
	カーカス	0.23	0.42
	ケージ洗液	0.41	0.47
30 (反復経口)	尿	91.3	86.1
	糞	8.83	13.4
	カーカス	0.49	0.80
	ケージ洗液	0.79	0.86
30 (単回静脈内)	尿	92.8	95.5
	糞	4.57	3.30
	カーカス	0.48	0.70
	ケージ洗液	2.49	2.92

(2) ヤギ

トッゲンブルグ種及びザーネン種泌乳ヤギ（雌各 2 頭）に[phe-¹⁴C]アシュラムを経口投与し、と殺直後に肝臓、腎臓、筋肉、心臓、脂肪（大網、腎臓及び皮下）及び血漿を採取して、動物体内運命試験が実施された。試験の概要は表 7 に示されている。

表 7 試験の概要

ヤギ	品種	投与量 (mg/kg 体重)	試験期間	乳汁採取	尿及び糞採取

		[投与方法]			
A	トッゲンブルグ	5 [単回経口]	7日間	15.5時間後及び 2回/日(7日間)	17時間後及び 1回/日(7日間)
B	ザーネン	5 [単回経口]	7日間	15.5時間後及び 2回/日(7日間)	17時間後及び 1回/日(7日間)
C	ザーネン	5 [非標識アシュラムを6 日間経口投与後に、 [phe- ¹⁴ C]アシュラム を経口投与]	17時間	15.5時間後	17時間後
D	トッゲンブルグ	5 [単回経口]	17時間	15.5時間後	17時間後

1

2

尿、乳汁及び臓器中代謝物は表8に示されている。

3

4

ヤギA及びBにおいて、放射能は72時間までに尿中に61.8~71.4%TAR、糞中に19.3~21.1%TAR、乳汁中に0.08~0.11%TAR排泄され、呼気中に7日間で0.23~0.40%TAR排泄された。乳汁中には72時間以降の排泄は僅かであった。ヤギC及びDにおいて、放射能の乳汁排泄はいずれも0.03%TARであり、ヤギA及びBと同等であった。

8

9

10

11

投与15.5時間後に採取された乳汁中の放射能はヤギAで0.036%TAR(0.074 µg/mL)、ヤギBで0.046%TAR(0.118 µg/mL)、ヤギCで0.026%TAR(0.105 µg/mL)及びヤギDで0.033%TAR(0.086 µg/mL)であり、5日以降は検出限界未満であった。

12

13

14

投与7日後のヤギA及びBの臓器及び組織中残留放射能は検出限界未満であり、投与17時間後のヤギC及びDの臓器及び組織中残留放射能は、最大でヤギCの腎臓に0.59 µg/g、ヤギDの腎臓に0.80 µg/g認められた。

15

16

乳汁中には未変化のアシュラムは認められず、主要代謝物としてM1が64.1~65.8%TRR認められた。また、ヤギDにおいてM2が7.14%TRR認められた。

17

18

尿中には未変化のアシュラムが34.1~70.5%TRR、代謝物としてM1が29.3~36.0%TRR認められた。

19

20

21

22

23

24

25

肝臓においては、未変化のアシュラムが6.55%TRR、代謝物としてM1がヤギCで23.4%TRR、ヤギDで6.36%TRR認められ、腎臓においては、未変化のアシュラムはヤギCで12.4%TRR、ヤギDで27.1%TRR、代謝物M1がヤギCで59.4%TRR、ヤギDで48.9%TRR認められた。代謝物M2はヤギDでのみ、乳汁に7.14%TRR、肝臓に16.0%TRR及び腎臓に6.47%TRR認められた。代謝物M4がヤギC及びヤギDの肝臓に33.0及び40.2%TRR検出されたが、分析操作で生成したものと考えられた。(参照4)

【永田専門委員コメント】

分析操作で生成したM4は記載する意味があるのか、意味があるのならば元々の化学物

質は何かを明確にするべきであり、なければこの部分は削除すべきと思われる。

表 8 尿、乳汁及び臓器中代謝物 (%TRR)

ヤギ	試料	アシュラム	代謝物		
			M1	M2	M4
A	乳汁	nd	65.8	nd	nd
	尿	36.9	30.2	nd	nd
B	尿	70.5	29.8	nd	nd
C	乳汁	nd	64.1	nd	nd
	尿	34.1	36.0	nd	nd
	肝臓	6.55	23.4	nd	33.0
	腎臓	12.4	59.4	nd	nd
D	乳汁	nd	64.3	7.14	nd
	尿	57.2	29.3	nd	nd
	肝臓	n	6.36	16.0	40.2
	腎臓	27.1	48.9	6.47	nd

n : <0.01%TRR

nd : 検出されず

2. 植物体内運命試験

(1) さとうきび

4 葉期のさとうきび（品種不明）に[phe-¹⁴C]アシュラムを 6,730 g ai/ha の用量で散布し、処理 14 日後に地上部を刈り取り、処理部位の葉（以下[2. (1)]において「処理葉」という。）、処理後に成長した部位（以下[2. (1)]において「生長部」という。）及び茎を採取し植物体内運命試験が実施された。

処理葉中の代謝物は表 9 に示されている。

各部位における残留放射能は、処理葉の水洗浄液中に 22.7～37.6%TAR、処理葉抽出液（アセトン、水及び酸抽出）中に 25.3～31.1%TAR、抽出残渣に 4.84～5.66%TAR であり、生長部では 0.92～1.32%TAR、茎に 3.40～4.89%TAR 認められた。生長部の放射能は少なく、アシュラムの生長部への移行は小さいと考えられた。

葉の洗浄液及びアセトン抽出液における主要成分は未変化のアシュラムであり、10%TAR を超える代謝物は認められなかった。M2、M4 及び M5 は洗浄液のみに、M6 及び M12 はアセトン抽出液のみに認められた。（参照 4）

表 9 処理葉中の代謝物 (%TAR)

試料	アシュラム	代謝物
洗浄液*	7.2～13.1	M4(0.6～3.2)、M14(0.3～3.0)、M15(2.4)、M5(0.3)

		~2.0)、M20 [§] (1.4~1.6)、M32 [§] (0.8~1.2)、M13(0.2~0.9)、M2(0.3~0.7)、M1(0.6)
アセトン抽出液**	6.8	M12(0.3)、M6(0.2)、M15(0.2)、M1(0.1)、M13(0.1)、M14(<0.01)

* : 2 試験の試験結果を示す。

** : 1 試験の結果を示す。

§ : 分析操作中に生成したと考えられた。

(2) ライグラス

ライグラス [ライグラス : 94%、スズメノカタビラ : 5%、ホワイトクローバー : 1% (いずれも品種不明) からなる] に [phe-¹⁴C]アシュラム Na を 1,120 g ai/ha の用量で散布し、処理 0、2、7、14 及び 28 日後に地上部 (地上 0.5 cm で刈り取り) を採取した。また、14 日後に試料を採取した植物をさらに 14 日間若しくは 51 日間栽培後又は 28 日後に試料を採取した植物をさらに 37 日間栽培後に地上部 (地上 0.5 cm で刈り取り (以下 [2. (2)] において「再生部」という。)) を採取し、植物体内運命試験が実施された。 上路専門委員修文

各試料中の放射能分布は表 10、代謝物は表 11 に示されている。

アシュラムを処理したライグラスの処理 14 日又は 28 日後の試料及び再生部中の残留放射能は僅かであった。 上路専門委員修文

【與語専門委員コメント】

網掛け部分 : 表 10 の結果から判断して、この部分の放射能は僅かとは言えないと思います。

処理 7 日後のアセトン抽出物に未変化のアシュラムが 3.66% TAR 認められ、代謝物として M1 が 5.46% TAR 認められ、ほかに M9 等が認められたが、いずれも 1% TAR 未満であった。水抽出物には、1% TAR を超える代謝物は認められなかった。繊維質には M21 が 0.42% TAR 認められた。(参照 4)

表 10 各試料中の放射能分布 (mg/kg)

経過日数 (日)	アセトン抽出物	水抽出物	酸抽出物	繊維質	総残留放射能
0	53.3	3.93	1.90	3.75	62.9
2	24.8	3.36	2.58	6.67	37.4
7	15.9	5.00	2.12	8.52	31.6
14	10.4	2.79	2.30	5.94	21.5
28	4.35	0.70	0.88	4.11	10.0
14+14 ^{a)}	0.45	0.68	0.62	1.13	2.88
14+51 ^{b)}	0.05	0.02	0.03	0.09	0.19
28+37 ^{c)}	0.03	<0.01	<0.01	0.06	<0.11

a) : 処理 14 日後に試料採取した後 14 日間栽培後の再生部。

b) : 処理 14 日後に試料採取した後 51 日間栽培後の再生部。

1 c) : 処理 28 日後に試料採取した後 37 日間栽培後の再生部。

2

3

表 11 各試料中の代謝物 (%TAR)

試料	採取時期			
	7 日後		14 日後	
	アシュラム	代謝物	アシュラム	代謝物
アセトン抽出物	3.66	M1(5.46) 、 M9(0.91) 、 M21(0.82) 、 M28(0.67) 、 M31(0.55) 、 M29(0.34) 、 M10(0.13) 、 M23(0.10) 、 M5/M8(0.07)*、 M30(0.09)、 M7(0.05)、 M25(0.05)、 M20 [§] (0.01)	/	/
水抽出物	—	M49(0.42) 、 M1(0.15) 、 M31(0.12)、M8/M45(0.11)*、 M29(0.10)、 M5(0.08)	—	M27(0.56) 、 M29(0.53) 、 M5/M8(0.34)*、 M44(0.19)、 M20 [§] (0.17)、 M25(<0.01)、 M26(<0.01)

4

§ : 分析操作中に生成したと考えられた。

5

* : 2 種類の代謝物の分離が不明瞭であることを示す。

6

— : 未検出 / : 該当なし

7

8 **(3) アルファルファ**

9

ポット栽培されたアルファルファ (品種 : Europe) に[phe-¹⁴C]アシュラムを 4,480 g ai/ha の用量で散布し、処理 0、3、7、14、21 及び 28 日後に地上部 (地上 1 cm) を採取し、試料採取後 14~25 日間栽培後に生育した地上部 (地上 1 cm) (以下 [2. (3)] において「再生部」という。) を採取し、植物体内運命試験が実施された。

14

各試料中の放射能分布は表 12、処理 21 日後における代謝物は表 13 に示されている。

15

アルファルファの再生部中の放射能は僅かであった。

16

17

アセトン抽出物中に未変化のアシュラムが 9.19%TAR 認められ、代謝物として M10 が 5.04%TAR、M7 が 4.07%TAR、M8 が 3.13%TAR、M21 が 2.23%TAR、M34 が 1.22%TAR、M14 が 1.08%TAR が認められ、そのほかの代謝物は 1%TAR 未満であった。水抽出物中には未変化のアシュラムは認められず、代謝物として、M45~M47、M22 等が認められたが、いずれも 1%TAR 未満であった。(参照 4)

18

19

20

21

22

23

表 12 各試料中の放射能分布 (mg/kg)

経過日数 (日)	アセトン抽出物	水抽出物	酸抽出物	繊維質	総残留放射能
0	191	10.9	1.16	1.33	203
3	120	15.8	6.31	7.89	150

7	79.1	12.5	6.15	9.74	108
14	44.3	11.7	3.31	6.87	66.2
21	29.7	8.06	2.37	6.93	49.1
28	21.2	13.4	1.91	6.35	42.9
3+25 ^{a)}	0.17	0.11	0.02	0.19	0.51
7+21 ^{b)}	0.38	0.18	0.04	0.21	0.80
14+14 ^{c)}	1.39	1.26	0.29	1.09	4.13
21+21 ^{d)}	0.46	0.29	0.09	0.60	1.44
28+14 ^{e)}	0.84	0.44	0.15	0.36	1.70

1 a) : 処理 3 日後に試料採取後に 25 日間栽培後の再生部。

2 b) : 処理 7 日後に試料採取後に 21 日間栽培後の再生部。

3 c) : 処理 14 日後に試料採取後に 14 日間栽培後の再生部。

4 d) : 処理 21 日後に試料採取後に 21 日間栽培後の再生部。

5 e) : 処理 28 日後に試料採取後に 14 日間栽培後の再生部。

6
7 表 13 処理 21 日後における代謝物 (%TAR)

試料	アシュラム	代謝物
アセトン抽出物	9.19	M10(5.04)、M7(4.07)、M8(3.13)、M21(2.23)、M34(1.22)、M14(1.08)、M33(0.66)、M42(0.57)、M29(0.54)、M19(0.23)、M43(0.20)、M1(0.19)、M49(0.17)、M3(0.16)、M31(0.15)、M48(0.14)、M35(0.13)、M45～M47(0.11)、M24(0.09)、M15(0.07)、M11(0.04)、M2(0.03)、M27(0.03)
水抽出物	—	M45～M47(0.90)、M22(0.75)、M1(0.44)、M2(0.33)、M11(0.31)、M3(0.27)、M41(0.18)、M27(0.16)、M43(0.12)、M37(0.12)、M25(0.10)、M49(0.07)、M23(0.07)、M36(0.03)、M40(0.02)、M39/M38(0.01)*

8 * : 2 種類の代謝物の分離が不明瞭であることを示す。

9 — : 未検出

10
11 さとうきび、ライグラス及びアルファルファにおける主要代謝経路は、4 位の
12 アミノ基のアセチル化による M1 の生成、加水分解による M4 の生成であると考
13 えられた。

14 (4) ほうれんそう

15 ポット栽培された 4 葉期のほうれんそう (品種 : Lazio F1) に [phe-¹⁴C] アシ
16 ュラムを 2,400 g ai/ha の用量でほうれんそう葉及び土壌に均一に散布し、処理 14
17 日後に葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

18 葉の抽出液及び抽出残渣中の残留放射能濃度は 184 及び 0.9 mg/kg であった。

19 葉における主要成分は未変化のアシュラムで 77.4%TRR (143 mg/kg) であり、
20 代謝物として M50 が 9.0%TRR (16.5 mg/kg)、M51 が 6.4%TRR (11.9 mg/kg)
21 認められた。

22 ほうれんそうにおける主要代謝経路はアシュラムのグルコース又はマロン酸
23 抱合化であると考えられた。(参照 4)
24

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
26
27

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

4 種類の土壌（壤土、砂壤土、シルト質壤土及び埴壤土、いずれも英国）に [phe-¹⁴C]アシュラムを 221 µg/g 乾土の用量で土壌に添加し、壤土については 10 又は 20°C、砂壤土、シルト質壤土及び埴壤土については 20°C で最長 120 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

各土壌における分解物は表 14、好氣的土壌中のアシュラムの推定半減期は表 15 に示されている。

好氣的土壌における主要成分は未変化のアシュラムであり、最大 84.7%TAR 認められた。10%TAR を超える分解物として M4 が最大 13.9%TAR 認められた。ほかに M2 が最大 2.3%TAR、M1 が最大 1.9%TAR、M5 が最大 0.7%TAR 認められた。

【與語専門委員コメント】
 網掛け部分：未変化のアシュラムの最大値は処理当日のデータである。またアシュラムは最終的に「ND」になることから、この表現は以下のようにしては如何か？
 「好氣的土壌においてアシュラムは速やかに減衰し、残留物が増加する。」

壤土においては、アシュラムの残留放射能は 20°C での試験に比べ 10°C での試験において高値であった。

【與語専門委員コメント】
 網掛け部分：ここも以下のように修正しては如何か？
 「アシュラムの減衰は 20°C よりも 10°C の方が緩やかだった。」

処理 59 日後の土壌分析の結果、残留放射能はフルボ酸、腐植酸及びフミン全ての画分に分布し、残留放射能濃度はフルボ酸画分（10.6～32.3%TRR）で最も少なく、腐植酸画分（22.3～52.7%TRR）及びフミン画分（28.8～67.1%TRR）に多く認められた。上路専門委員修正

【與語専門委員コメント】
 網掛け部分：「残留物における」にしては如何か？
 表 14 における残留物の内訳と考えてよければ上記の方がわかりやすい。

好氣的土壌における推定分解経路は、M4 への分解及びその後の非抽出残留物及び二酸化炭素への無機化であり、そのほかの広範囲の微量分解物に分解されると考えられた。（参照 4）與語専門委員のコメントを踏まえ事務局修正

【與語専門委員コメント】
 網掛け部分：表 14 の表現と合わせた方がよい。
【事務局より】
 修正しました。

表 14 各土壌における分解物（%TAR）

土壌 (試験温度)	試料採取日数 (日)	抽出液	残留物	アシュラム	M5	M4	M2	M1	揮発性物質
壤土 (20℃)	0	89.8	3.1	80.5	0.7	0.4	0.1	0.2	NA
	1	86.3	11.9	68.8	0.4	2.6	0.7	0.2	0.3
	3	73.2	15.5	48.6	0.1	4.5	0.1	0.3	0.7
	7	52.8	39.2	26.6	ND	2.9	ND	0.1	1.6
	14	45.7	45.0	11.2	ND	5.9	ND	ND	2.4
	28	26.3	64.3	3.7	ND	6.5	1.4	ND	3.8
	59	15.6	67.8	0.1	ND	1.0	0.6	ND	5.4
	120	8.8	76.0	ND	ND	1.0	0.2	ND	6.1
壤土 (10℃)	0	96.1	2.8	78.5	0.4	0.5	0.0	0.2	NA
	1	84.0	6.5	73.1	0.6	2.5	0.4	0.3	0.1
	3	82.0	9.0	62.5	0.4	4.0	ND	ND	0.3
	7	74.2	20.8	49.3	0.1	2.4	0.1	0.3	0.8
	14	64.3	31.2	33.6	0.1	7.1	ND	0.2	1.3
	28	33.9	52.9	16.1	ND	6.8	0.6	ND	2.2
	59	30.0	59.2	0.1	ND	1.6	ND	ND	3.1
	120	17.8	68.5	ND	ND	3.2	0.9	ND	4.3
砂壤土 (20℃)	0	96.4	1.4	84.7	0.4	1.5	ND	ND	NA
	1	85.6	10.1	66.2	0.3	6.7	0.4	1.9	0.2
	3	78.8	11.2	44.3	0.1	10.1	ND	1.6	0.5
	7	60.8	30.6	27.6	ND	6.4	ND	0.7	0.9
	14	44.3	45.8	11.5	ND	9.2	ND	ND	1.7
	28	40.5	45.8	3.0	ND	12.0	2.3	ND	2.6
	59	24.3	52.8	0.1	ND	0.4	0.1	ND	3.8
	120	16.0	63.9	ND	ND	1.9	ND	ND	6.3
シルト質壤土 (20℃)	0	83.5	10.2	71.0	0.3	0.9	0.1	ND	NA
	1	76.5	23.3	54.9	0.2	1.4	ND	0.2	0.2
	3	63.4	28.0	35.0	ND	3.4	ND	0.2	0.7
	7	50.9	43.0	15.6	ND	4.6	0.1	0.1	1.3
	14	30.7	57.4	1.8	ND	3.6	ND	ND	0.8
	28	27.0	57.2	0.5	ND	2.6	ND	ND	3.6
	59	19.7	69.0	ND	ND	1.6	1.2	ND	4.9
	120	15.5	69.4	ND	ND	1.6	ND	ND	6.9
埴壤土 (20℃)	0	93.7	5.5	63.3	0.7	0.4	0.1	ND	NA
	1	83.7	13.8	68.7	0.5	3.6	ND	ND	0.2
	3	75.4	16.5	51.4	0.2	7.9	ND	ND	0.6
	7	55.1	37.7	29.1	ND	1.6	ND	ND	1.4
	14	39.8	51.5	14.6	ND	13.9	ND	ND	1.7
	28	25.8	63.1	3.4	ND	3.5	0.3	ND	3.7

	59	15.8	68.9	ND	ND	3.3	0.2	ND	5.6
	120	10.9	73.5	ND	ND	0.3	0.3	ND	7.5

NA：分析せず、ND：検出限界以下

表 15 好氣的土壤中のアシユラムの推定半減期

土壌(試験温度)	推定半減期(日)
壤土(20℃)	2.81
壤土(10℃)	7.38
砂壤土(20℃)	2.34
シルト質壤土(20℃)	1.49
埴壤土(20℃)	3.45

(2) 土壌吸脱着試験

① 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [埴壤土(福島)、軽埴土(和歌山)、砂質埴壤土(岡山) 及びシルト質埴壤土(熊本)] にアシユラム (Na 塩) を添加し、土壌吸着試験が実施された。

各土壌における Freundlich の吸着係数 K_F^{ads} 及び有機炭素含有率により補正した $K_F^{ads}_{oc}$ は表 16 に示されている。(参照 4)

表 16 各土壌における土壌吸着係数

吸着係数	埴壤土	軽埴土	砂質埴壤土	シルト質埴壤土
K_F^{ads}	0.123	0.450	0.504	4.26
$K_F^{ads}_{oc}$	11.4	25.7	73.0	33.0

② 土壌吸脱着試験

6 種類の海外土壌 [2 種類の砂壤土(英国)、壤土(英国)、砂土(米国)、シルト質壤土(米国) 及び砂質埴壤土(英国)] に [phe- ^{14}C] アシユラムを添加し、土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における Freundlich の吸着及び脱着係数 K_F^{ads} 及び K_F^{des} 並びに有機炭素含有率により補正した吸着及び脱着係数 $K_F^{ads}_{oc}$ 及び $K_F^{des}_{oc}$ は表 17 に示されている。

脱着係数が対応する吸着係数よりかなり高値であることから、吸着したアシユラムは、容易に脱着しないと考えられた。低処理濃度及び有機炭素含有量の多い土壌において顕著であった。また、砂壤土①、壤土、シルト質壤土及び砂質埴壤土においては、初期の高速の吸着に続いて、24 時間の平衡化以降にも、低速の吸着が持続している可能性が示された。(参照 4)

表 17 各土壌における吸着及び脱着係数

吸/脱着係数	砂壤土①	砂壤土②	壤土	砂土	シルト質 壤土	砂質 埴壤土
$K_{F^{ads}}$	0.4	0.3	0.8	0.1	0.6	2.6
$K_{F^{ads}_{oc}}$	15.5	23.4	15.4	150	25.5	42.5
$K_{F^{des}}$	1.2~3.3	0.7~1.5	2.5~6.4	0.3~0.7	1.6~3.8	5.6~10.8
$K_{F^{des}_{oc}}$	48.6~131	53.3~118	46.9~118	310~696	65.9~152	92.4~176

1

2 **4. 水中運命試験**3 **(1) 加水分解試験**

4 pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各
5 滅菌緩衝液に[phe-¹⁴C]アシュラムを 4.9 µg/mL となるように添加し、暗条件下、
6 24~26°Cで最長 31 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

7 最長 31 日間の加水分解試験において、アシュラムはいずれの緩衝液中におい
8 てもほとんど分解されず、分解半減期は求められなかった。

9 主要成分は、いずれの pH においても未変化のアシュラムであり、90.9~
10 96.9%TAR であった。(参照 4)

11

12 **(2) 水中光分解試験**13 **① 緩衝液**

14 滅菌緩衝液(酢酸緩衝液:pH 4及びグリシン緩衝液:pH 9)に[phe-¹⁴C]アシュ
15 ラムを 0.6 mg/L となるように添加し、無菌条件下、25±2°Cで最長 55 時間(pH
16 4)又は 54 時間(pH 9)、キセノンランプ光[光強度:306 W/m²(pH 4)又は
17 309 W/m²(pH 9)(波長範囲:290~800nm)]を照射し、水中光分解試験が
18 実施された。なお、暗所対照区が設けられた。

19 水中における光分解物は表 18、アシュラムの推定半減期は表 19 に示されてい
20 る。

21 pH 4 の緩衝液中において、アシュラムは急速に減少し、処理 25.8 時間後に
22 24.0%TAR であった。主要分解物は M5 で最大 55.5%TAR であった。そのほか
23 に 4 種類の未知成分が認められたが、いずれも 10%TAR 未満であった。

24 pH 9 の緩衝液中において、アシュラムは急速に減少し、処理 51.8 時間後で
25 17.8%TAR であった。主要分解物として M17 が最大 24.2%TAR、M16 が最大
26 11.9%TAR 認められ、ほかに M5 が最大 4.4%TAR 認められた。そのほかに 6 種
27 類の未知成分が認められたが、いずれも 10%TAR 未満であった。

28 揮発性分解生成物捕集液中の放射能は、pH 4 緩衝液で最大 0.2%TAR、pH 9
29 緩衝液で最大 0.4%TAR であった。【與語専門委員のコメントを踏まえ事務局修文

【與語専門委員コメント】

網掛け部分：何の捕集ですか？

【事務局より】

抄録IX-74 頁に「揮発性分解生成物捕集」との記載がありますので、修正しました。

1
2
3
4
5
6

pH 4 緩衝液の暗所対照区では、主要成分は未変化のアシュラムであり、95.9～105%TAR 認められた。代謝物として M5 が最大 0.2%TAR、M4 が最大 0.8%TAR 認められた。(参照 4)

表 18 水中における光分解物 (%TAR)

緩衝液 (pH)	光照射時 間(時間)	アシュラム	代謝物		
			M5	M17	M16
緩衝液 (pH 4)	0	99.6	0.2	—	—
	1.3	94.3	3.4	—	—
	2.2	88.7	6.9	—	—
	3.8	87.2	10.2	—	—
	6.2	67.8	20.6	—	—
	8.2	55.9	25.5	—	—
	12.2	38.9	42.6	—	—
	15.1	38.1	43.0	—	—
	17.6	29.5	50.6	—	—
	20.1	21.0	55.5	—	—
	25.8	24.0	53.1	—	—
緩衝液 (pH 9)	0	97.6	0.0	0.0	0.0
	2.3	96.5	0.0	0.7	0.0
	5.2	88.3	0.0	1.2	1.5
	6.7	92.3	0.0	1.1	1.3
	7.8	89.2	0.6	2.3	2.9
	14.2	64.4	2.9	14.3	3.4
	21.0	53.6	1.3	12.9	7.7
	26.7	37.9	4.4	15.1	5.0
	32.2	32.3	3.9	15.8	6.4
	39.7	29.4	3.4	15.2	9.3
	46.3	20.0	3.7	24.2	6.2
51.8	17.8	3.4	14.5	11.9	

— : 未検出

7
8
9

表 19 アシュラムの推定半減期 (滅菌緩衝液)

試験区	照射区	
	キセノン光 (日)	太陽光換算 (日) ^a
pH 4	0.44	1.36
pH 9	0.87	2.72

^a : 北緯 35 度の春の太陽光下での推定値10
11

② 自然水

滅菌自然水〔池水、pH 7.8 (英国)〕に[phe-¹⁴C]アシュラムを1 mg/Lとなるように添加し、滅菌条件下、25±2°Cで最長147時間、キセノンランプ光(光強度: 39.0 W/m²、290 nm未満の波長をカット)を照射し、水中光分解試験が実施された。なお、暗所対照区(最長168時間インキュベート)が設けられた。

光照射区においては、アシュラムは急速に分解し、処理147時間後に0.9%TARであった。暗所対照区においては、アシュラムの分解は認められなかった。

¹⁴CO₂は光照射区で最大27.0%TAR、暗所対照区で最大1.07%TAR認められた。多数の分解物が認められたが、10%TARを超える成分は認められず、滅菌自然水中での主要分解物は¹⁴CO₂であった。

アシュラムの推定半減期は試験条件下で0.84日、北緯35度の春の太陽光下で4.2日と考えられた。(参照4)

5. 土壌残留試験

沖積・砂壤土(兵庫)及び火山灰・埴壤土(山梨)を用いてアシュラムを分析対象とした土壌残留試験が実施された。

結果は表20に示されている。(参照4)

表20 土壌残留試験成績

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期
ほ場試験	11.1 ^b kg ai/ha (1回散布)	沖積・砂壤土	3日以内
		火山灰・埴壤土	約7日
容器内試験	10 mg/kg 乾土	沖積・砂壤土	約2日
		火山灰・埴壤土	約10日

a: ほ場試験ではアシュラム Na 塩 37%液剤、容器内試験はアシュラム純品を用いた。

b: アシュラム換算値

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

野菜、牧草等を用いてアシュラムを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙3に示されている。

アシュラムの最大残留値は、散布4日後に収穫した牧草(アルファルファ)の242 mg/kg、可食部では散布60日後に収穫したさとうきびの0.02 mg/kgであった。(参照4)

(2) 畜産物残留試験

① 泌乳牛

ホルスタイン種泌乳牛(一群4頭)にアシュラム Na 塩をカプセル経口(0、50、200及び800 mg/kg 飼料相当)投与し、投与前日、投与4、7、13及び28

1 日後に1日2回及び投与終了7日後に乳汁を採取した。また、投与終了直後及び
2 投与終了14日後にと殺し、肝臓、血液、脂肪(腎臓周囲、大網及び皮下混合物)、
3 腎臓及び筋肉(背最長筋及び大腿二頭筋)を採取し、畜産物残留試験が実施され
4 た。

5 乳汁中の残留量は投与開始直後に定常状態となり、50 mg/kg 飼料投与群で
6 0.038~0.110 µg/mL、200 mg/kg 飼料投与群で0.102~0.322 µg/mL、800 mg/kg
7 飼料投与群で0.480~1.16 µg/mLで、投与終了7日後には0.01 µg/mL未満であっ
8 た。

9 投与28日後におけるアシュラムの臓器中の残留量は、腎臓で最も高く、0.191
10 ~3.56 µg/g 認められ、血液中に0.086~0.937 µg/mL、肝臓中に最大0.609 µg/g、
11 筋肉中に最大0.262 µg/g 及び脂肪中に最大0.052 µg/g 認められた。投与終了後
12 14日のウシの臓器中の残留量はいずれも検出限界(0.050 µg/g)未満であった。
13 (参照4)

15 (3) 乳汁移行試験

16 ホルスタイン種泌乳牛(一群2頭、800 mg/kg 飼料投与群のみ4頭とし、うち
17 2頭は休薬群として、投与終了後2週間無処理飼料により飼育)にアシュラムを
18 混餌[0、0.5、5.0、50.0、200及び800 mg/kg 飼料相当、検体摂取量:0、0.023、
19 0.139、1.62、6.91、21.7及び26.0(800 mg/kg 飼料投与群の休薬群) mg/kg 体
20 重/日]投与し、投与開始5及び2日前、投与開始1、3、5、8、12、18、23及
21 び28日後の朝夕に乳汁を採取した。また、800 mg/kg 飼料投与群の休薬群は、
22 休薬期間1日、3日、6日及び12日後の朝夕に乳汁を採取し、乳汁移行試験が実
23 施された。

24 200 mg/kg 飼料以上投与群の乳汁中にアシュラムが認められ、投与3日以降は
25 定常状態となり、乳汁中のアシュラムの残留量は200 mg/kg 飼料及び800 mg/kg
26 飼料投与群で、それぞれ最大0.050 µg/mL及び0.218 µg/mLであった。投与終
27 了後の休薬期間3日後では検出限界(0.025 µg/mL)未満であった。

28 50 mg/kg 飼料以下投与群では、乳汁への移行は認められなかった。(参照4)

30 7. 一般薬理試験

31 アシュラムのラット、マウス、ウサギ、モルモット、イヌ及びネコを用いた一般
32 薬理試験が実施された。結果は表21に示されている。(参照4)

33 表21 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
一般症状 (Irwin法)	ICR マウス	雌雄各 5	100、200、 400、800、	1,600	3,200	3,200 mg/kg : 軽度鎮静作用

			1,600、3,200、 6,400 [§] (単回経口)			6,400 mg/kg : 体温低下を伴 う鎮静作用
神経筋伝達	ネコ (系統不明) (麻醉下)	5 (性別 不明)	1,000 ^{&} (単回経口)	1,000	—	影響なし
回腸収縮	モルモッ ト(系統不 明)	動物数 不明	8.5×10 ⁻⁶ 、8.5 ×10 ⁻⁵ 、8.5× 10 ⁻⁴ 、2.5× 10 ⁻⁴ 、8.5× 10 ⁻³ M (<i>in vitro</i>)	8.5×10 ⁻³ M	—	影響なし
血液凝固	Hy/Cr ウサギ	雌雄各 2	100、400 [§] (単回経口)	400	—	影響なし
血小板凝集	NZW ウサギ	5(性別 不明) (<i>in vivo</i>)	0、0.1、1.0、 10.0、100 μg/mL (<i>in vitro</i>) 0、1,500(単回 経口)	100 μg/mL (<i>in vitro</i>) 1,500 (<i>in vivo</i>)	—	影響なし
溶血作用	NZW ウサギ	4(性別 不明)	0、0.1、1.0、 10.0、100 μg/mL (<i>in vitro</i>) 0、1,500(単回 経口)	100 μg/mL (<i>in vitro</i>) 1,500 (<i>in vivo</i>)	—	影響なし
心血管系	ネコ (麻醉下)	3 (性別 不明)	0、1,500 [§] (単回経口)	1,500	—	影響なし
	イヌ (麻醉下)	3 (性別 不明)	0、1,500 [#] (単回経口)	1,500	—	影響なし
	イヌ (無麻醉)	雄：1 雌：3	0、1,500 [#] (単回経口)	1,500	—	影響なし

1 # : 0.25%トラガントゴム溶液、\$: 0.20%トラガントゴム溶液、§ : 10%アラビアゴム水溶液、
2 & : 0.75%トラガントゴム水溶液
3

4 8. 急性毒性試験

5 アシュラム又はアシュラム Na 塩の急性毒性試験が実施された。結果は表 22 に
6 示されている。(参照 4)
7

8 表 22 急性毒性試験概要 (原体)

原体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
アシュラム	経口 [§]	SD ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下、呼吸律 動性の乱れ及び静居状 態

					死亡例なし
	経口 [§]	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下及びうずくまり姿勢 死亡例なし
アシュラム Na 塩	経口 [#]	SD ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下及びうずくまり姿勢 死亡例なし
	皮下 [§]	SD ラット 雌雄各 10 匹	8,550	8,520	自発運動低下、うずくまり姿勢、呼吸促迫、振戦及び音反応過敏 雄：6,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：7,200 mg/kg 体重以上で死亡例
	腹腔内 [§]	SD ラット 雌雄各 10 匹	5,800	6,570	自発運動低下、うずくまり姿勢、振戦及び間代性痙攣 雌雄：5,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし
	経口 [#]	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下及びうずくまり姿勢 死亡例なし
	皮下 [§]	ICR マウス 雌雄各 10 匹	7,600	6,600	自発運動低下、うずくまり姿勢、よろめき歩行、呼吸律動性の乱れ、振戦及び間代性痙攣 雌雄：6,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	腹腔内 [§]	ICR マウス 雌雄各 10 匹	5,990	6,000	自発運動低下、うずくまり姿勢、よろめき歩行、呼吸促進、振戦及び間代性痙攣 雌雄：5,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		眼周囲湿潤 死亡例なし
			>5.46	>5.46	

1 溶媒；#：注射用蒸留水、§：生理食塩水、§：0.5%CMC

2
3 代謝物/原体混在物を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 23 に示
4 されている。（参照 4）

5
6 表 23 急性毒性試験概要（代謝物/原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物	経口	Wistar ラット	/		症状及び死亡例なし

M4/原体 混在物①		雌 5 匹			
---------------	--	-------	--	--	--

1 溶媒；らっかせい油
2 /：該当なし
3

4 **9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験（アシュラム及び Na 塩）**

5 **（1）アシュラム**

6 NZW ウサギを用いて眼・皮膚刺激性試験が実施された。ウサギの眼粘膜及び皮
7 膚に対して軽度の刺激性が認められた。

8 MRC/DO モルモットを用いて皮膚感作性試験（試験方法不明）が実施され、ア
9 シュラムは皮膚感作性はないと考えられた。

10
11 **（2）アシュラム Na 塩**

12 Hartley モルモット（改良 Buehler 法）を用いて皮膚感作性試験が実施され、ア
13 シュラム Na 塩は皮膚感作性を有すると考えられた。（参照 4）
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、Na 塩）①**

17 Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（Na 塩：0、2,000、6,000
18 及び 20,000 ppm、平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性
19 試験が実施された。
20

21 **表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット、Na 塩）①の平均検体摂取量**

投与群 (ppm)		2,000	6,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	129	387	1,330
	雌	158	479	1,650

22 各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

23 本試験において、6,000 ppm 以上投与群の雄で髄外造血、雌で腎盂/腎乳頭の
24 鉍物沈着が認められたので、無毒性量は雌雄で 2,000 ppm（雄：129 mg/kg 体重
25 /日、雌：158 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）
26
27

28 **表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット、Na 塩）①で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ PT 延長 ・ TP 減少 ・ 脾絶対、比重量²及び対脳重量³ 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 甲状腺絶対、比重量及び対脳重量比増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[#] ・ 脾ヘモジデリン沈着[#]

² 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

	比増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 [#] ・腎盂/腎乳頭の鉍物沈着 [#] ・脾へモジデリン沈着 [#]	
6,000 ppm 以上	・髓外造血亢進 [#]	・腎盂/腎乳頭の鉍物沈着 [#]
2,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

: 統計検定は実施されていない。

(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット、Na塩)②

SDラット(一群雌雄各20匹)を用いた混餌(Na塩:0、500、5,000及び50,000 ppm、平均検体摂取量は表26参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表26 90日間亜急性毒性試験(ラット、Na塩)②の平均検体摂取量

投与群(ppm)		500	5,000	50,000
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	34	345	3,630
	雌	39	374	3,950

各投与群で認められた毒性所見は表27に示されている。

尿検査において雌雄とも5,000 ppm以上投与群でウロビリノーゲンの増加が認められたが、検体を直接尿に添加しても同様の結果であることから、尿中に排泄された検体によりウロビリノーゲン検査が妨害されたためと考え、この変化を検体投与による毒性所見ではないと判断した。

本試験において、50,000 ppm投与群の雌雄で肝小葉周辺性脂肪化等が認められたので、無毒性量は5,000 ppm(雄:345 mg/kg体重/日、雌:374 mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照4)

表27 90日間亜急性毒性試験(ラット、Na塩)②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	・体重増加抑制、飲水量増加 ・T.Chol及びTP減少 ・Glu増加 ・肺胞マクロファージ増加 [#] ・肝小葉周辺性脂肪化 [#]	・飲水量増加 ・T.Chol減少 ・Glu増加 ・肺胞マクロファージ増加 [#] 、間質肺炎 ^{#,*} ・肝小葉周辺性脂肪化 [#] 、胆管増生 [#] ・腎盂炎 [#] 及び水腎症 [#]
5,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

: 統計検定の実施は不明。* : 限局性変化

³ 脳重量に比した重量を対脳重量比という(以下同じ。)

1 (3) 28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 M4）

2 Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた強制経口（代謝物 M4 : 0、30、300
3 及び 600 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。本試
4 験では神経学的検査が投与開始前及び投与期間中に実施された。

5 各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。神経学的検査におい
6 て投与 2 週の検査時に雄の全投与群で、投与 3 週の検査時に雌の 300 mg/kg 体
7 重/日以上投与群で排尿頻度が増加したが、一過性であることから投与の影響では
8 ないと考えられた。

9 本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で RBC、Hb、Ht 減少等、
10 30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で飲水量の増加が認められたので、無毒性量は
11 雄で 30 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg/kg 体重/日未満と考えられた。（参照 4）

12 表 28 28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 M4）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ MCHC、WBC、Lym 及び PLT 減少 ・ TP 及び Alb 減少、A/G 比上昇 ・ ALT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 流涎 ・ MCV 増加 ・ 肝髄外造血亢進[#]
300 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 飲水量増加 ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ MCH 及び MCV 増加 ・ Ret 増加 ・ BUN 及びカルシウム増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 前立腺/精嚢絶対及び比重量減少 ・ 肝髄外造血亢進[#] ・ 脾うっ血[#]、ヘモジデリン沈着[#]、 髄外造血[#]及び皮膜炎[#] ・ 胸骨髄[#]及び大腿骨髄[#]造血 亢進 ・ 膀胱移行上皮び慢性肥大[#]及び粘 膜固有層単核細胞巢[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ Ret 増加 ・ 脾うっ血[#]、ヘモジデリン沈着[#] 及び髄外造血亢進[#] ・ 胸骨髄[#]及び大腿骨髄造血 亢進[#]
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 飲水量増加

14 # : 統計検定は実施されていない。

15 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

16 (1) 6 か月間慢性毒性試験（イヌ）

17 ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた強制経口（アシュラム : 0、60、300
18 及び 1,500 mg/kg 体重/日）投与による、6 か月間慢性毒性試験が実施された。

19 各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

20 食品安全委員会農薬専門調査会は、1,500 mg/kg 体重/日投与群雌雄で投与初期
21

1 から認められた嘔吐は、本剤の単回投与により生ずる可能性があるとは判断した。
 2 本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で Glu 増加、雌で甲状腺
 3 絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 mg/kg 体重/日
 4 であると考えられた。（参照 4）

5
6 表 29 6 か月間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 軟便/水様便[#]及び嘔吐 ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 尿量増加[§] ・ 甲状腺絶対[§]及び比重量[§]増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 軟便/水様便[#]及び嘔吐 ・ Glu 増加 ・ 尿量増加[§]
300 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Glu 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺絶対及び比重量[§]増加
60 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

7 #：統計検定は実施されていない。

8 §：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

9 \$：300 mg/kg 体重/日投与群においては統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
 10 1,500 mg/kg 体重/日投与群においてみられた嘔吐は投与初期から投与期間を通じて少数例に認めら
 11 れた。

12
13 (2) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

14 ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた強制経口（アシュラム：0、100、300
 15 及び 600 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

16 各投与群における毒性所見は表 30 に示されている。

17 食品安全委員会農薬専門調査会は、600 mg/kg 体重/日投与群雌で投与初期か
 18 ら認められた嘔吐は、本剤の単回投与により生ずる可能性がある一方、300 mg/kg
 19 体重/日投与群雌及び 300 mg/kg 体重/日以上投与群雄における嘔吐は投与初期で
 20 は観察されなかったため、単回投与では生じないと判断した。

21 本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
 22 等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日と考えられた。（参
 23 照 4）

24
25 表 30 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
600 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与液逆流 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺絶対及び比重量増加
300 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 流涎[#]及び嘔吐[#] ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 流涎[#]、投与液逆流[#]及び嘔吐[#] ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[#]
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

26 #：統計検定は実施されていない。

27 300 mg/kg 体重/日投与群及び 600 mg/kg 体重/日投与群雌においてみられた嘔吐は投与初期では認
 28 められなかった。

1
2 **(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）**

3 SDラット（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 15 匹）を用いた混
4 餌（アシュラム：0、1,000、5,000 及び 25,000 ppm、平均検体摂取量は表 31 参
5 照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性試験が実施された。本試験ではビタミン
6 K 含有量の低い飼料が使用され、血液凝固時間の延長が認められたため、第
7 31 週以降ビタミン K が飼料に追加された。

8
9 **表 31 2 年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量**

投与群 (ppm)		1,000	5,000	25,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	36	180	953
	雌	47	243	1,280

10
11 各投与群における毒性所見（非腫瘍性病変）は表 32、腫瘍性病変の発生頻度
12 は表 33 に示されている。

13 25,000 ppm 投与群の雄の副腎髄質に褐色細胞腫の発生頻度の有意な増加が認
14 められた。

15 本試験において、5,000 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞過形成、同投与群雌
16 で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は 1,000 ppm（雄：36 mg/kg 体重/
17 日、雌：47 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

18
19 **表 32 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**

投与群	雄	雌
25,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・尿 pH 低下 ・副腎髄質細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿 pH 低下 ・前胃過形成/過角化症
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺ろ胞細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

20
21 **表 33 雄の副腎髄質過形成及び褐色細胞腫の発生頻度（ラット）**

性別		雄			
投与群(ppm)		0	1,000	5,000	25,000
副腎	髄質細胞過形成	7/50	6/50	12/50	13/50
	褐色細胞腫	3/50	5/50	4/50	10*/50

22 * : $p < 0.05$ (χ^2 検定)、** : $p < 0.01$ (χ^2 検定)

23
24 **(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、Na 塩）**

25 ICR マウス（一群雌雄各 75 匹、52 週で各群雌雄各 10 匹をと殺）を用いた混
26 餌（Na 塩：0、500、5,000、50,000 ppm、平均検体摂取量は表 34 参照）投与
27 による 2 年間慢性毒性/発がん性試験が実施された。

1
2

表 34 2 年間慢性毒性/発がん性試験（マウス、Na 塩）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		500	5,000	50,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	74	730	8,040
	雌	95	938	10,400

3
4
5

各投与群における毒性所見（非腫瘍性病変）は表 35、腫瘍性病変の発生頻度は表 36 に示されている。

6
7

50,000 ppm 投与群の雄で精巣ライディッヒ細胞腫の発生頻度増加が認められた。

8
9
10

52 週の間接計画殺においてのみ雌の 500 及び 5,000 ppm 投与群で脾褐色色素沈着、雌の全投与群で腺胃粘膜上皮過形成が増加したが、いずれも用量相関性がないことから投与の影響とは考えられなかった。

11
12
13

本試験において、50,000 ppm 投与群の雌雄で RBC 及び Ht 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5,000 ppm（雄：730 mg/kg 体重/日、雌：938 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

14
15

表 35 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、Na 塩）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 RBC 及び Ht 減少 MCH 及び MCHC 増加 脾絶対、比重量及び対脳重量比増加 肝クッパー細胞褐色色素沈着(52 週のみ) 脾褐色色素沈着 腎近位尿細管上皮細胞褐色色素沈着[§] 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 RBC 及び Ht 減少 MCH 及び MCHC 増加 脾絶対[§]、比重量及び対脳重量比[§]増加 肝クッパー細胞褐色色素沈着[§] 脾褐色色素沈着[§] 甲状腺ろ胞肥大/過形成[§] 腎近位尿細管上皮細胞褐色色素沈着
5,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

16
17
18

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 36 腫瘍性病変の発生頻度（マウス、Na 塩）

性別		雄				雌			
		0	500	5,000	50,000	0	500	5,000	50,000
精巣	ライディッヒ細胞腫	0/59 (0)	2/36 (5.56)	1/40 (2.50)	5/57* (8.77)	/	/	/	/

19
20
21
22

*：p<0.05（Fisher の正確確率検定）

()：発生頻度 (%)

背景データ：ライディッヒ細胞腫：0~5.0%

1 12. 生殖発生毒性試験

2 (1) 2世代繁殖試験(ラット)

3 SDラット(一群雄:12匹、雌:24匹)を用いた混餌(アシュラム:0、1,000、
4 5,000及び25,000ppm、平均検体摂取量は表37参照)投与による、2世代繁殖
5 試験が実施された。また、F₂離乳児を検体無添加の飼料で30日間飼育し、検体
6 投与の影響が検討された。

8 表37 2世代繁殖試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群(ppm)			1,000	5,000	25,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P世代	雄	85	396	2,120
		雌	89	445	2,470
	F ₁ 世代	雄	90	452	2,210
		雌	94	474	2,410

9 各投与群における毒性所見は表38に示されている。

11 離乳後30日間無添加飼料で飼育したF₂離乳児においては、25,000ppm投与
12 群の雄で腎絶対及び比重量増加、同投与群の雌で下垂体及び甲状腺の絶対及び比
13 重量の増加が認められた。

14 5,000ppm以上投与群において、新生児数の減少が認められたが、食品安全委
15 員会農薬専門調査会は、この事象は単回投与により発現する可能性は低く、反復
16 投与により発現したものと判断した。

17 本試験において、親動物では、25,000ppm投与群の雌雄で体重増加抑制等が、
18 児動物では、5,000ppm以上投与群で新生児数減少等が認められたので、親動物
19 に対する無毒性量は5,000ppm(P雄:396mg/kg体重/日、P雌:445mg/kg
20 体重/日、F₁雄:452mg/kg体重/日、F₁雌:474mg/kg体重/日)、児動物に対
21 する無毒性量は1,000ppm(P雄:85mg/kg体重/日、P雌:89mg/kg体重/日、
22 F₁雄:90mg/kg体重/日、F₁雌:94mg/kg体重/日)であると考えられた。また、
23 5,000ppm以上投与群で新生児数減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性
24 量は1,000ppm(P雄:85mg/kg体重/日、P雌:89mg/kg体重/日、F₁雄:90mg/kg
25 体重/日、F₁雌:94mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照4)

26 表38 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	25,000ppm	・体重増加抑制 [§]	・体重増加抑制	・甲状腺絶対及び比重量増加 ・肝絶対及び比重量減少

	5,000 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	25,000 ppm	・肝絶対及び比重量減少（雌）		・新生児数減少 [§]	
	5,000 ppm 以上	・新生児数減少（腹当たり）		5,000 ppm 以下毒性所見なし	
	1,000 ppm	毒性所見なし			

§：統計学的な有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

（２）発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 28 匹）の妊娠 4～16 日に強制経口（アシュラム：0、500、1,000 及び 1,500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.25%トラガントゴム水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、1,500 mg/kg 体重/日投与群の母動物で着床数減少等、1,500 mg/kg 体重/日投与群の胎児で着床前胚損失率増加等が認められたので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 1,000 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。（参照 4）

表 39 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見^{a)}

投与群	母動物	胎児
1,500 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 [§] ・着床数減少 [§]	・総生存胎児数及び腹当たり生存胎児数減少 [§] ・着床前胚損失率及び早期吸収胚数増加 [§]
1,000 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的に有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（３）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 20 匹）の妊娠 5～14 日に強制経口（アシュラム：0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.25%トラガントゴム水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児ともに、検体投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児ともに本試験の最高用量 2,000 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 4）

（４）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 15 匹以上）の妊娠 5～20 日に強制経口（アシュラム：0、150、300 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.25%トラガントゴム水溶液）投与し

1 て発生毒性試験が実施された。

2 本試験において、750 mg/kg 体重/日投与群母動物において、統計学的に有意
3 ではないが、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児において、300 mg/kg
4 体重/日以上投与群で着床後胚損失率及び後期胚吸収数の増加が認められたが、
5 300 mg/kg 体重/日投与群では、1腹当たりの生存胎児数が多かったためと考えら
6 れた。よって、無毒性量は、母動物及び胎児ともに300 mg/kg 体重/日であると
7 考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照4)

9 13. 遺伝毒性試験

10 アシュラム及びアシュラム Na 塩の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変
11 異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ細胞(L5178Y)
12 を用いた遺伝子突然変異試験、マウス及び細菌を用いた宿主経路試験並びにマウス
13 を用いた優性致死試験及び小核試験が実施された。

14 結果は表40に示されているとおり、全て陰性であったことから、アシュラムに
15 遺伝毒性はないものと考えられた。(参照4)

16
17 表40 遺伝毒性試験概要(アシュラム及びアシュラム Na 塩)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~2,000 µg/ディスク(Na 塩)	陰性
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	① 10~3,000 µg/プレート(-S9)(Na 塩) ② 10~1,000 µg/プレート(+S9)(Na 塩)	陰性
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538 株)	0.9~2,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538 株)	① 10~1,000 µg/プレート(+/-S9) ② 100~1,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	① 62~5,000 µg/プレート(+/-S9) ② 62~5,000 µg/プレート(-S9)	陰性
染色体異常試験	ヒトリンパ球	① 125~1,000 µg/mL(-S9) ② 1,000~2,500 µg/mL(+S9)	陰性

	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y 細胞)	①11.5~2,300 mg/L (-S9) ②23~2,300 mg/L(+S9)	陰性
宿主経由	復帰突然変異試験	ICR マウス(一群雄 6 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	2,000 及び 4,000 mg/kg (Na 塩、2 回経口投与)	陰性
in vivo	優性致死試験	マウス (雄: CF-1、雌: ICR) (一群雄 5 匹)	1,500 及び 5,000 ppm 混餌投与 (45 日間反復投与)	陰性
	小核試験	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	1,000、2,000 及び 4,000 mg/kg 体重(Na 塩、2 回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として動物、植物及び土壌由来の代謝物 M4/原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験並びにマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験が実施された。

結果は表 41 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 4)

表 41 遺伝毒性概要 (代謝物 M4/原体混在物)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA/pKM101</i> 株)	5~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
染色体異常試験	ヒトリンパ球	430~1,720 µg/mL (+/-S9)	陰性
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178YTK ^{+/+})	108~1,720 µg/mL (+/-S9)	陰性

14. その他試験

マウス由来線維芽細胞 (C3H/10T1/2) を用いた細胞形質転換試験が実施された。結果は表 42 に示されている。(参照 4)

表 42 細胞形質転換試験概要 (アシュラム)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
細胞形質転換試験	マウス由来線維芽細胞 (C3H/10T 1/2 細胞)	256~2,050 µg/mL	陰性

1 Ⅲ. 食品健康影響評価

2 参照に挙げたアシュラム及びアシュラム Na 塩の資料を用いて農薬「アシュラム」
3 の食品健康影響評価を実施した。アシュラム及びアシュラム Na 塩の生体内動態は
4 同様と考えて毒性評価を実施した。

5 ^{14}C で標識したアシュラムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、アシュラ
6 ムは投与後 23~30 分で T_{\max} に達し、 $T_{1/2}$ は 2.62~15.4 時間であった。経口投与さ
7 れたアシュラムの吸収率は少なくとも 84.1% であり、投与後 72 時間で尿及び糞中
8 に 97% TAR 以上排泄され、主に尿中に排泄された。 T_{\max} 付近での臓器及び組織中
9 の残留放射能は、腎臓、血漿及び心臓内血液で高く、投与 6 時間後には腎臓及びカー
10 カスで高かった。尿中の主要成分はアシュラムで最大 79.2% TAR 認められたほか
11 に、代謝物として M1、M2 及び M4 が認められた。

12 畜産物体内運命試験の結果、未変化のアシュラムは乳汁中には認められず、尿中
13 に 34.1~70.5% TRR 認められた。10% TRR を超える代謝物として、M1 が乳汁中
14 に 64.1~65.8% TRR 、肝臓及び腎臓中に 6.36~23.4% TRR 及び 48.9~59.4% TRR
15 認められ、M2 が肝臓中に 16.0% TRR 認められた。

16 ^{14}C 標識したアシュラムの植物体内運命試験の結果、さとうきびの葉、ライグラ
17 ス、アルファルファ及びほうれんそうにおいて、主要成分は未変化のアシュラムで
18 あり、10% TRR を超える代謝物は認められなかった。

19 アシュラムを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、アシュラムの最大残留
20 値はアルファルファの 242 mg/kg で、可食部ではさとうきびの 0.02 mg/kg であっ
21 た。

22 アシュラムを分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、乳汁中に最大 1.16
23 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 認められ、臓器中には、腎臓に最大 3.56 $\mu\text{g}/\text{g}$ 認められた。

24 各種毒性試験結果から、アシュラム投与による影響は、主に体重(増加抑制)及
25 び甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められ
26 なかった。

27 ラットを用いた 2 世代繁殖試験において新生児数減少が認められた。

28 慢性毒性/発がん性併合試験において、ラットの雄で副腎褐色細胞腫が認められ、
29 マウスで精巣ライディッヒ細胞腫が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性による
30 ものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

31 畜産物体内運命試験の結果、10% TRR を超える代謝物として M1 及び M2 が認
32 められたが、これらはラットにおいても検出される代謝物であったことから、農産
33 物及び畜産物中の暴露評価対象物質をアシュラム(親化合物のみ)と設定した。

34 各試験における無毒性量等は表 43 に、単回経口投与等により惹起されると考え
35 られる毒性影響等は表 44 に示されている。

36 食品安全委員会農薬専門調査会は、アシュラム及びアシュラム Na 塩については
37 毒性が同等であると考えられるため、それぞれを用いた各試験で得られた無毒性量
38 のうち最小値を、一日摂取許容量(ADI)の設定根拠とすることが適当であると判

1 断した。各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒
 2 性/発がん性併合試験の 36 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安
 3 全係数 100 で除した 0.36 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

4 アシュラム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
 5 性量のうち最小値は、イヌを用いた 6 か月及び 1 年間慢性毒性試験の 300 mg/kg
 6 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 3 mg/kg 体
 7 重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

8

ADI	0.36 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	36 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

9

ARfD	3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	6 か月及び 1 年間
(投与方法)	強制経口
(単回投与に関連し た無毒性量)	300 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

10

11 暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認す
 12 ることとする。

13

14

1
2

表 43 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			EFSA	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験 ① (Na 塩)	0、2,000、6,000、20,000 ppm ----- 雄：0、129、387、1,330 雌：0、158、479、1,650	129 血液、腎臓並びに甲状腺 への影響		雄：129 雌：158 雄：脾髄外造 雌：腎盂/腎乳 沈着
	90 日間 亜急性 毒性試験 ② (Na 塩)	0、500、5,000、50,000 ppm ----- 雄：0、34、345、3,630 雌：0、39、374、3,950			雄：345 雌：374 雌雄：肝小葉周 変性等
	2 年間 慢性毒 性/発が ん性併 合試験	0、1,000、5,000、25,000 ppm ----- 雄：0、36、180、953 雌：0、47、243、1,280	36 軽度貧血、副腎髄質過形 成等 (発がん性は認められな い)	36 (雄で甲状腺 C 細胞腺腫 及び甲状腺 C 細胞癌増 加、副腎髄質褐色細胞腫 増加)	雄：36 雌：47 雄：甲状腺ろ胞 成 雌：体重増加 (雄：副腎褐色 増加)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			EFSA	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	2 世代 繁殖試験	0、1,000、5,000、25,000 ppm P 雄：0、85、396、2,120 P 雌：0、89、445、2,470 F ₁ 雄：0、90、452、2,210 F ₁ 雌：0、94、474、2,410	親動物：224 児動物：1,140 繁殖能：46	親動物：250 児動物：50 繁殖能：50	親動物： P 雄：396 P 雌：445 F ₁ 雄：452 F ₁ 雌：474 児動物： P 雄：85 P 雌：89 F ₁ 雄：90 F ₁ 雌：94 繁殖能： P 雄：85 P 雌：89 F ₁ 雄：90 F ₁ 雌：94	親動物： P 雄：85 P 雌：89 F ₁ 雄：90 F ₁ 雌：94 児動物： P 雄：85 P 雌：89 F ₁ 雄：90 F ₁ 雌：94 繁殖能： P 雄：85 P 雌：89 F ₁ 雄：90 F ₁ 雌：94
	発生毒 性試験	0、500、1,000、1,500	親動物：体重増加抑制、 甲状腺重量増加 児動物：毒性所見なし 繁殖能：腹当たりの新生 児数減少	親動物：体重及び臓器重 量減少 繁殖能：腹当たりの新生 児数減少	親動物：体重増加抑制等 児動物：新生児数減少 繁殖能：新生児数減少	親動物：妊娠率低下 児動物：新生児数減少等 繁殖能：妊娠率低下
			/	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：500

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			EFSA	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参 考 (農薬抄録)
	①		/	体重増加抑制、胚吸収増加 (催奇形性は認められない)	母動物：着床数減少等 胎児：着床前胚損失率増加等 (催奇形性は認められない)	母動物：体重増加抑制等 胎児：着床前胚損失率増加等 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験 ②	0、500、1,000、2,000	母動物：2,000 胎児：1,000 母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	/	母動物：2,000 胎児：2,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：2,000 胎児：2,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (Na 塩)	0、500、5,000、50,000 ppm ----- 雄：0、74、730、8,040 雌：0、95、938、10,400	74 軽度貧血	雄：730 雌：938 雄：脾臓重量増加 雌：脳重量減少、生存率低下	雄：730 雌：938 雌雄：RBC 及び Ht 減少等 (雄：精巣ライディッヒ細胞腫増加)	雄：730 雌：938 雌雄：体重増加抑制

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			EFSA	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
			(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)		(発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、150、300、750	母動物：300 胎児：750 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：300 胎児：750 母動物：体重増加抑制 (催奇形性は認められない)	母動物：300 胎児：300 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：着床胚損失率増加等 (催奇形性は認められない)	母動物：300 胎児：150 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：着床胚損失率増加等 (催奇形性は認められない)
イヌ	6か月間慢性毒性試験	0、60、300、1,500	/	60 体重増加抑制、摂餌量減少等	雌雄：60 雄：Glu 増加 雌：甲状腺絶対及び比重重量増加	雌雄：60 雄：Glu 増加 雌：甲状腺重量増加等
	1年間慢性毒性試験	0、100、300、600	100 甲状腺への影響等	/	雌雄：100 雌雄：甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等	雌雄：100 雌雄：甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
ADI			NOAEL：36 SF：100	NOAEL：36 UF：100	NOAEL：36 SF：100	NOAEL：36 SF：100

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			EFSA	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
			ADI : 0.36	cRfD : 0.36	ADI : 0.36	ADI : 0.36
		ADI 設定根拠資料	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験

NOAEL : 無毒性量 ADI : 一日摂取許容量 SF : 安全係数 UF : 不確実係数 cRfD : 慢性参照用量

1) : 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

／ : 資料なし

1
2
3
4

1
2

表 44 単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等

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)
イヌ	6 か月間慢性毒性試験	0、60、300、1,500	雌雄：300 雌雄：嘔吐
	1 年間慢性毒性試験	0、100、300、600	雌：300 雌：嘔吐
ARfD			NOAEL：300 SF：100 ARfD：3
ARfD 設定根拠資料			イヌ 6 か月間及び 1 年間慢性毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

3
4
5

【納屋専門委員コメント】

急性参照用量の根拠がイヌの慢性毒性試験ですね。ちょっとだけではなく、大いなる違和感があります。この剤では急性神経毒性試験や急性遅発性神経毒性試験が実施されていません。急性参照用量の設定に際しては、急性神経毒性試験や急性遅発性神経毒性試験データが重要であろうと考えます。これらの試験が不要であるとした申請者の根拠を確認したうえで、急性参照用量を設定できるか、判断したいと考えます。

【吉田専門委員コメント】

アシュラムにつきましては、イヌの投与 1 週目に観察された症状を単回投与で生ずる可能性がある、として ARfD のエンドポイントとしました。結果として 1 年の試験を使用しましたが、6 ヶ月(3 ヶ月の試験はなし)のイヌでも同じ NOAEL となります。繁殖試験での繁殖能に対する NOAEL につきましては、部会ですいぶん議論しました。しかし単回投与で起きる可能性は低い、と繁殖担当の先生がご判断されましたのでそれを採用しラット繁殖試験ではなく、イヌをエンドポイントに使用しました。EFSA の 2010 年も評価でもイヌの 1 年をエンドポイントに ARfD を使用しており(ただし試験後半で認められた症状を採用しているために

NOAEL 値は異なりますが)、繁殖試験を使用していませんので、考え方は大きく違っていないのでは、という感想です。本剤のプロファイルからコリンエステラーゼ抑制や神経毒性を疑わせるような毒性は認められませんでした。小職は、急性神経毒性試験がすべての ARfD 設定のために必須と考えなくともよいと思います(3R の観点からも)。先生がご指摘のような遅発性神経毒性試験は少なくとも本剤には必要はないのではないかと思います。EFSA の毒性の結論にも、神経毒性試験も追加は必要ないと記載されています。

今回の ARfD 値は高いところにありますので、設定の必要なし、というところもあるかと思いますが、原則にしたがって設定をしたいと思っています。

【事務局より】

急性神経毒性試験及び急性遅発性神経毒性を実施しなかったことについて申請者に確認し、急性神経毒性について、「急性及び 90 日間反復経口投与毒性試験で神経毒性に関する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がないこと及び既知神経毒性物質と化学的構造相関はないと判断し、試験を実施しなかった」、急性遅発性神経毒性試験について、「急性神経毒性試験同様に既知の神経毒性物質と化学的相関はないと判断しました。」との回答を得ました。

また、コリンエステラーゼに関する試験データの提供がありましたので、以下に整理しました。

1. 6 か月慢性毒性試験（イヌ）

表 1 全血コリンエステラーゼ測定結果（平均）

性別及び投与量 (mg/kg/day)	雄				雌			
	0	60	300	1500	0	60	300	1500
測定週（投与後）								
1 週	139	156	143	161	136	124	156	152
9 週	132	146	121	136	124	121	122	163
17 週	121	135	126	155	119	119	125	158
25 週	111	120	103	133	104	93	123	144

コリンエステラーゼ単位：試験報告書記載なし、Student t 検定で検定 (p=0.05)

表 2 血漿コリンエステラーゼ測定結果（平均）

性別及び投与量 (mg/kg/day)	雄				雌			
	0	60	300	1500	0	60	300	1500
測定週（投与後）								

1 週	141	139	144	128	133	127	130	136
9 週	130	140	146	134	131	134	130	154
17 週	140	142	152	131	130	120	136	151
25 週	121	124	126	121	124	121	128	149

コリンエステラーゼ単位：試験報告書記載なし、Student t 検定で検定 (p=0.05)

表 3 血漿コリンエステラーゼ測定結果（平均）

性別及び投与量 (mg/kg/day)	雄				雌			
	0	60	300	1500	0	60	300	1500
測定時 と殺（検死）時	45	43	51	42	52	50	42	46

コリンエステラーゼ単位：試験報告書記載なし、Student t 検定で検定 (p=0.05)

<まとめ>

全血、血漿及び脳コリンエステラーゼは、対照群及び検体投与群において有意な差が認められなかったことから、アシュラム投与はコリンエステラーゼ活性に対して影響は認められないと判断した。

2. 2年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）

表 4 赤血球コリンエステラーゼ測定結果（平均）
（対照群に対する%で表記のため対照群は未記載）

性別及び投与量 (mg/kg/day)	雄			雌		
	1000	5000	25000	1000	5000	25000
測定週 (投与後)						
6	104	100	105	94	97	98
13	103	124	101	96	101	104
26	89	87	86	102	112	113
52	96	112	94	120	118	129*
78	90	89	95	93	98	96

<u>104</u>	<u>97</u>	<u>101</u>	<u>108</u>	<u>88</u>	<u>109</u>	<u>78</u>
------------	-----------	------------	------------	-----------	------------	-----------

* : p<0.05 (t-検定)

表 5 血漿コリンエステラーゼ測定結果（平均）
（対照群に対する%で表記のため対照群は未記載）

性別及び投与量 (mg/kg/day) 測定週 (投与後)	雄			雌		
	<u>1000</u>	<u>5000</u>	<u>25000</u>	<u>1000</u>	<u>5000</u>	<u>25000</u>
<u>6</u>	<u>98</u>	<u>107</u>	<u>112</u>	<u>91</u>	<u>96</u>	<u>92</u>
<u>13</u>	<u>97</u>	<u>90</u>	<u>105</u>	<u>103</u>	<u>113</u>	<u>105</u>
<u>26</u>	<u>102</u>	<u>113</u>	<u>113</u>	<u>101</u>	<u>99</u>	<u>105</u>
<u>52</u>	<u>98</u>	<u>89</u>	<u>93</u>	<u>104</u>	<u>109</u>	<u>123</u>
<u>78</u>	<u>105</u>	<u>98</u>	<u>137</u>	<u>124</u>	<u>120</u>	<u>113</u>
<u>104</u>	<u>99</u>	<u>88</u>	<u>109</u>	<u>95</u>	<u>102</u>	<u>127</u>

統計検定：t-検定

<まとめ>

対照群に対して有意差が認められたのは、投与 52 週後の雌における最高用量群（25000mg/kg/day）の赤血球についてですが、対照群と比較し低値を示したのではなく高値を示しております。また、有意差が認められなかった両コリンエステラーゼ測定結果につきましても、明らかな用量相関性が認められないと判断した。これより、アシュラム投与はコリンエステラーゼ活性に影響を与えないと考えた。

1 <別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	化学名
M1	アセチルアシュラム(メチル 4-アセトアミドベンゼンスルホニルカーバメート)
M2	N4-アセチルスルファニルアミド
M3	N,N4-ジアセチルスルファニルアミド
M4/原体混在物	—
M5	スルファニル酸(4-アミノベンゼン-1-スルホン酸)
M6	ベンゼンスルホンアミド
M7	ベンゼンスルホン酸
M8	4-アミノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホン酸
M9	4-ヒドロキシベンゼンスルホン酸
M10	メチル 4-メトキシベンゼンスルホニルカーバメート
M11	メチル 4-アミノ-2-メトキシベンゼンスルファニルカーバメート
M12	フェノール
M13	4-アミノフェノール
M14	ヒドロキノン(1,4-ベンゼンジオール)
M15	キノン(1,4-ベンゾキノン)
M16	(4-(4-メトキシカルボニルアミノフェニル)アミノフェニル)カルバミン酸
M17	N(4-アミノフェニル)ホルムアミド
M18#	アシュラム二量体
M19\$	カテコール(1,2-ベンゼンジオール)
M20#	4-アミノカテコール(4-アミノ-1,2-ベンゼンジオール)
M21\$	サリチル酸(2-ヒドロキシ安息香酸)
M22\$	β -レゾルシン酸(2,4-ジヒドロキシ安息香酸)
M23\$	カフェイン酸(3,4-ジヒドロケイ皮酸)
M24\$	馬尿酸(ベンゾイルグルココール)
M25\$	フェニルアラニン(2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸)
M26\$	チロシン(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸)
M27\$	没食子酸(3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸)
M28\$	シキミ酸(3,4,5-トリヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボン酸)
M29\$	キナ酸(1,3,4,5-テトラヒドロキシシクロヘキセンカルボン酸)
M30\$	ウリジン(1-[3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル]ピリミジン-2,4-ジオン)
M31\$	ベンゼンスルホニルグリシン
M32#	4-アミノベンゼンスルフィン酸
M33\$	グリオキシル酸(オキシエタン酸)
M34\$	β -ケトアジピン酸(3-オキシアジピン酸)
M35\$	ムコ酸
M36\$	アコニット酸(1-プロペン-1,2,3-トリカルボン酸)
M37\$	オキサロコハク酸(1-オキソプロパン-1,2,3-トリカルボン酸)
M38\$	セリン(2-アミノ-3-ヒドロキシプロピオン酸)
M39\$	トレオニン(2-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸)
M40\$	アスパラギン酸(2-アミノブタン二酸)
M41\$	2-アミノ酪酸
M42\$	バリン(2-アミノ-3-メチルブタン酸)
M43\$	システイン酸(2-アミノ-3-スルホプロパン酸)

M44 [#]	グリセロール(プロパン-1,2,3-トリオール)
M45 [#]	ブドウ糖(6-(ヒドロキシメチル)オキサン-2,3,4,5-テトラール)
M46 [#]	果糖(アラビノ-ヘキスロール)
M47 [#]	マンノース
M48 [#]	ホスホエタノールアミン(リン酸 2-アミノエチル)
M49 [#]	ホスホエノールピルビン酸(2-ホスホノキシ-2-プロペノン酸)
M50	マロニルアシュラム
M51	アシュラムグルコシド

1 # : 分析操作中に生成する人為的生成物と考えられる。

2 \$: これらの化合物の生成経路は明確ではない。

3

1 <別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
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)]
T.Bil	総ビリルビン
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
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
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
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球
T _{1/2}	消失半減期
TP	総蛋白質
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

2

1 <別紙3: 作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					アシュラム			
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 1989年度	1	11,100 ^L	3	30	<0.01	<0.01		
				60	<0.01	<0.01		
				93	<0.01	<0.01		
	1		3	19	<0.01	<0.01		
				49	<0.01	<0.01		
				79	<0.01	<0.01		
水稻 (稲わら) 1989年度	1	11,100 ^L	3	30	<0.02	<0.02		
				60	<0.02	<0.02		
				93	<0.02	<0.02		
	1		3	19	<0.02	<0.02		
				49	<0.02	<0.02		
				79	<0.02	<0.02		
さとうきび [露地] (外被を除く茎) 1983年度	1	5,550 ^{a, L}	2	198	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
	1		2	224	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
さとうきび [露地] (外被を除く茎) 2010年度	1	3,700 ^L	3	30			<0.01	<0.01
				45			<0.01	<0.01
				60			0.02	0.02
	1		3	30			<0.01	<0.01
				45			<0.01	<0.01
				60			<0.01	<0.01
ほうれんそう [露地] (ひげ根を除く可食部) 1973年度	1	3,700 ^L	1	37	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				44	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1		1	71	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				86	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
しそ [露地] (葉部) 2004年度	1	1,850 ^L	1	28 ^a			0.07	0.07
				41 ^a			<0.02	<0.02
				56			<0.02	<0.02
	1		1	28 ^a			0.15	0.14
				42 ^a			<0.02	<0.02
				56			<0.02	<0.02
おかひじき [施設] (茎葉) 2004年度	1	2,220 ^L	1	55			<0.02	<0.02
	1		1	51			<0.02	<0.02
牧草(イネ科) [露地] (地上部茎葉) 1970年度	1	5,550 ^L	1	1	13.5	12.0	21.7	19.9
				5	1.20	1.05	1.51	1.28
				12	0.78	0.75	0.94	0.86
				17	0.48	0.44	0.28	0.27
				33	0.22	0.18	0.19	0.12

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					アシュラム				
					最高値	平均値	最高値	平均値	
				66	<0.05	<0.05	<0.048	<0.048	
	1	5,550 ^L	1	1	3.65	3.52	3.69	3.48	
				5	2.95	2.62	2.15	2.04	
				8	1.57	1.51	1.46	1.36	
				16	2.41	2.20	2.29	1.99	
				32	0.96	0.84	0.58	0.54	
				63	0.24	0.22	0.23	0.15	
牧草 [露地] (茎葉部) 1974年度	1	3,700 ^L	1	6	7.00	6.67	/	/	
					12	5.00			4.64
					29	1.43			1.26
					60	0.66			0.56
	1	336 ^L	1	6	/	/	5.40	5.36	
							12	3.15	2.86
							29	0.06	0.05
							60	0.08	0.06
牧草 (アルファルファ) [露地] (乾燥茎葉部) 1977年度	1	37 ^L	1	4	113	102	75.9	75.0	
					9	60.9	55.8	28.7	28.2
					16	24.8	24.7	6.85	6.76
					32	6.38	5.97	2.26	2.23
	1	37 ^L	1	4	242	238	157	151	
					9	62.5	57.2	48.0	46.6
					16	64.8	63.8	22.8	22.2
					33	6.92	5.98	2.53	2.50
牧草 (アルファルファ) [露地] (茎葉部) 1978年度	1	2,220 ^L	1	4	0.8	0.7	0.47	0.46	
					8	0.5	0.5	0.34	0.34
					16	0.3	0.3	0.27	0.26
					32	0.2	0.2	<0.05	<0.05
	1	2,220 ^L	1	4	4.1	3.9	2.81	2.58	
					8	5.6	5.5	1.65	1.60
					16	2.2	2.2	1.08	1.01
					32	0.6	0.6	0.39	0.37
牧草 (オーチャード) [露地] (茎葉部) 1978年度	1	5,550 ^L	1	71	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	
	1		1	71	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	

L: 液剤、/: 該当なし

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均にくを付して記載した。

・農薬の使用量及び PHI が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合には、使用量及び PHI に a を付した。

1
2
3
4
5
6
7

1 <参照>

- 2 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 3 2 7 月 1 日に厚生労働省から意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改
- 4 正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
- 5 3 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する
- 6 件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示 499 号）
- 7 4 農薬抄録 アシュラム（除草剤）（2013 年 3 月 1 日改訂）：ユーピーエルジャ
- 8 パン株式会社、一部公表
- 9 5 食品健康影響評価について（平成 25 年 8 月 19 日付け厚生労働省発食安 0819 第
- 10 10 号）
- 11 6 US EPA : Asulam.HED Human Health Assessment for the Tolerance
- 12 Reassessment Eligibility Decision(TRED) (2002)
- 13 7 EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the
- 14 active substance asulam (2010)
- 15 8 食品健康影響評価について（平成 25 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安 0409 第 1
- 16 号）
- 17