

（案）

農薬評価書

イソフェタミド

2016年8月26日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

1		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	3
6	○ 要 約	6
7		
8	I. 評価対象農薬の概要	7
9	1. 用途	7
10	2. 有効成分の一般名	7
11	3. 化学名	7
12	4. 分子式	7
13	5. 分子量	7
14	6. 構造式	7
15	7. 開発の経緯	8
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要	9
18	1. 動物体内運命試験	9
19	(1) ラット	9
20	(2) ヤギ	18
21	(3) ニワトリ	20
22	2. 植物体内運命試験	21
23	(1) レタス	21
24	(2) ぶどう	22
25	(3) いんげんまめ	23
26	3. 土壌中運命試験	24
27	(1) 好氣的土壌中運命試験①	24
28	(2) 好氣的土壌中運命試験②	26
29	(3) 土壌吸脱着試験	27
30	(4) 土壌表面光分解試験	27
31	4. 水中運命試験	28
32	(1) 加水分解試験	28
33	(2) 水中光分解試験	28
34	5. 土壌残留試験	29
35	6. 作物残留試験	29
36	(1) 作物残留試験	29
37	(2) 推定摂取量	30
38	7. 一般薬理試験	30

1	8. 急性毒性試験	31
2	(1) 急性毒性試験	31
3	(2) 急性神経毒性試験（ラット）	31
4	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	31
5	10. 亜急性毒性試験	32
6	(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	32
7	(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	32
8	(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	33
9	(4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	34
10	(5) 28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）	34
11	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
12	(1) 1年間慢性毒性試験（ラット）	34
13	(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	36
14	(3) 2年間発がん性試験（ラット）	36
15	(4) 78週間発がん性試験（マウス）	37
16	12. 生殖発生毒性試験	37
17	(1) 2世代繁殖試験（ラット）	37
18	(2) 複合奇形の遺伝的変異の関与の検討	39
19	(3) 発生毒性試験（ラット）	40
20	(4) 発生毒性試験（ウサギ）	40
21	13. 遺伝毒性試験	40
22	14. その他の試験	41
23	(1) 肝臓及び甲状腺への影響試験（ラット）	41
24	(2) 28日間免疫毒性試験（マウス）	42
25		
26	Ⅲ. 食品健康影響評価	44
27		
28	・別紙1：代謝物/分解物略称	50
29	・別紙2：検査値等略称	51
30	・別紙3：作物残留試験成績（国内）	52
31	・別紙4：作物残留試験成績（海外）	55
32	・別紙5：推定摂取量	57
33	・参照	58
34		
35		

1 <審議の経緯>

- 2014年 12月 3日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：レタス、ぶどう等）
- 2015年 1月 8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0108第11号）
- 2015年 1月 13日 関係書類の接受（参照1～48）
- 2015年 1月 20日 第545回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 3月 2日 第42回農薬専門調査会評価第二部会
- 2016年 1月 15日 インポートトレランス設定の要請（いちご、ブルーベリー等）
- 2016年 6月 24日 追加資料受理（参照49～52）
- 2016年 8月 1日 第56回農薬専門調査会評価第一部会
- 2016年 8月 26日 第139回農薬専門調査会幹事会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

- | | |
|----------------|---------------|
| (2015年6月30日まで) | (2015年7月1日から) |
| 熊谷 進 (委員長) | 佐藤 洋 (委員長) |
| 佐藤 洋 (委員長代理) | 山添 康 (委員長代理) |
| 山添 康 (委員長代理) | 熊谷 進 |
| 三森国敏 (委員長代理) | 吉田 緑 |
| 石井克枝 | 石井克枝 |
| 上安平冽子 | 堀口逸子 |
| 村田容常 | 村田容常 |

4

5 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2016年3月31日まで)

- ・幹事会

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

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

吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	本間正充
-------------	------	------

松本清司(座長代理)	佐藤 洋	根岸友恵
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三(座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人(座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳(座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介(座長代理)	代田眞理子	山手丈至
井上 薫**	玉井郁巳	森田 健
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

* : 2015年6月30日まで
 ** : 2015年9月30日まで

1

(2016年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳(座長)	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人(座長代理)	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充
小野 敦	中島美紀	與語靖洋
・評価第一部会		
浅野 哲(座長)	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明(座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫(座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三(座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦(座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人(座長代理)	中島裕司	本間正充
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳(座長)	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介(座長代理)	川口博明	塚原伸治
與語靖洋(座長代理)	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

2

3 <第56回農業専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

赤池昭紀

藤本成明

1

2 <第139回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀

永田 清

松本清司

上路雅子

3

1 要 約

2
3 フェナシルアミド系殺菌剤である「イソフェタミド」（CAS No. 875915-78-9）
4 について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

5 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
6 内運命（レタス、ぶどう等）、作物残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、
7 亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及び
8 マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、免疫毒性（マ
9 ウス）、遺伝毒性等の試験成績である。

10 各種毒性試験結果から、イソフェタミド投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥
11 大等）及び甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大等）に認められた。神経毒性、発がん性、繁
12 殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

13 各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をイソフェタミド（親化合物の
14 み）と設定した。

15 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
16 5.34 mg/kg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0.053
17 mg/kg体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

18 また、イソフェタミド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
19 する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の300 mg/kg体重/日
20 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
21 性参照用量（ARfD）と設定した。

22

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺菌剤

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：イソフェタミド

7 英名：isofetamid

8

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：N-[1,1-ジメチル-2-(4-イソプロポキシ-*o*-トリル)-2-オキシエチル]-
12 3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

13

14 英名：N-[1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy-*o*-tolyl)-2-oxoethyl]-
15 3-methylthiophene-2-carboxamide

16

17 **CAS (No. 875915-78-9)**

18 和名：N-[1,1-ジメチル-2-[2-メチル-4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-
19 2-オキシエチル]-3-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

20

21 英名：N-[1,1-dimethyl-2-[2-methyl-4-(1-methylethoxy)phenyl]-
22 2-oxoethyl]-3-methyl-2-thiophenecarboxamide

23

24 **4. 分子式**

25 $C_{20}H_{25}NO_3S$

26

27 **5. 分子量**

28 359.48

29

30 **6. 構造式**

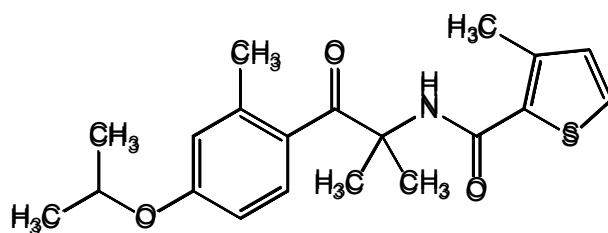
31

32

33

34

35



1 **7. 開発の経緯**

2 イソフェタミドは、石原産業株式会社によって開発されたフェナシルアミド系殺
3 菌剤で、ミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅱを阻害することにより殺菌効果を示す
4 と考えられている。

5 今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：レタス、ぶどう等）及びインポ
6 ートトレランス設定（いちご、ブルーベリー等）の要請がなされている。

7
8

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、イソフェタミドのベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]イソフェタミド」という。）及びチオフェン環の2位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[thi- ^{14}C]イソフェタミド」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からイソフェタミドの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

①吸収

a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各4匹）に、[phe- ^{14}C]イソフェタミド又は[thi- ^{14}C]イソフェタミドを5 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「低用量」という。）若しくは200 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移が検討された。

各投与群の血漿及び全血中放射能から得られた薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

AUC/投与量の比及び消失半減期の比較から、高用量では体内への移行が低下しているものと考えられた。

血漿及び全血中のAUCは雌に比べて雄で高かった。（参照2、3）

表1 薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	5				200			
	雄		雌		雄		雌	
試料	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血
標識体	[phe- ^{14}C]イソフェタミド							
$T_{1/2}$ (hr)	38.1	59.9	43.2	64.8	37.3	65.6	35.7	58.0
T_{\max} (hr)	5.5	6.0	1.8	4.3	7.8	6.5	8.0	9.5
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	1.26	0.868	1.24	0.832	28.3	22.9	13.1	10.7
AUC_{0-120} (hr \cdot $\mu\text{g/g}$)	38.1	32.2	19.5	15.6	948	1,020	410	423
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr \cdot $\mu\text{g/g}$)	41.2	39.8	20.6	18.3	1,040	1,350	440	526
標識体	[thi- ^{14}C]イソフェタミド							
$T_{1/2}$ (hr)	31.6	47.3	31.0	47.1	40.2	74.4	45.2	70.2
T_{\max} (hr)	3.4	3.5	2.0	1.4	5.5	6.0	8.5	8.0
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.987	0.671	0.677	0.491	27.2	19.8	15.4	13.0
AUC_{0-120} (hr \cdot $\mu\text{g/g}$)	31.6	27.0	14.1	12.7	755	770	435	442
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr \cdot $\mu\text{g/g}$)	34.1	32.3	14.8	14.4	834	1,070	484	577

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた単回経口投与後 48 時間の尿、胆汁、ケージ洗浄液及びカーカス¹の放射能の合計から、吸収率は少なくとも 97.7%と算出された。（参照 2、3）

②分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[phe-¹⁴C]イソフェタミド若しくは[thi-¹⁴C]イソフェタミドを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は [phe-¹⁴C]イソフェタミド若しくは[thi-¹⁴C]イソフェタミドを低用量で 4、7 若しくは 14 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

臓器及び組織中残留放射能濃度は、T_{max}付近では肝臓で高かった。投与 120 時間後の低用量投与群では雌に比べて雄で残留放射能濃度が高い傾向が認められた。（参照 2、3）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識化合物	群	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 120 時間後 ^b
[phe- ¹⁴ C]イソフェタミド	単回経口投与	5	雄	肝臓(4.05)、血漿(0.630)、腎臓(0.625)、全血(0.448)、肺(0.282)、脂肪(0.265)、副腎(0.255)、脾臓(0.218)	肝臓(0.195)、脾臓(0.0680)、全血(0.0669)、心臓(0.0515)、肺(0.0505)、腎臓(0.0497)、血漿(0.0352)、カーカス(0.0223)、甲状腺(0.0195)
			雌	肝臓(4.75)、卵巣(1.81)、子宮(0.827)、腎臓(0.738)、血漿(0.468)、脾臓(0.376)、副腎(0.333)、甲状腺(0.313)、カーカス(0.309)、全血(0.297)、脂肪(0.295)	甲状腺(0.0562)、子宮(0.0472)、肝臓(0.0464)、脾臓(0.0442)、心臓(0.0396)、肺(0.0375)、カーカス(0.0321)、全血(0.0220)
		200	雄	肝臓(92.3)、脂肪(29.6)、副腎(27.0)、血漿(24.7)、腎臓(21.5)、全血(18.2)、甲状腺(15.9)、カーカス(11.1)	肝臓(8.57)、全血(3.78)、脾臓(2.81)、腎臓(2.57)、心臓(2.27)、肺(2.42)、甲状腺(1.76)、血漿(1.59)、カーカス(1.15)
			雌	脂肪(73.7)、副腎(53.4)、肝臓(47.6)、卵巣(47.4)、カーカス(28.1)、子宮(28.1)、甲状腺(25.6)、腎臓(17.7)、肺(17.2)、	子宮(4.50)、肝臓(4.33)、脾臓(2.48)、甲状腺(2.04)、全血(2.00)、心臓(1.70)、副腎(1.64)、肺(1.54)、カーカス

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。）。

				脾臓(12.2)、血漿(10.8)、心臓(10.2)、全血(8.02)	(1.31)、腎臓(1.09)、脂肪(0.874)、血漿(0.821)
	反復経口投与4日	5	雄	肝臓(7.48)、血漿(1.09)、腎臓(1.02)、全血(0.865)、肺(0.466)、甲状腺(0.452)、心臓(0.392)、副腎(0.348)、脾臓(0.324)、カーカス(0.306)	
			雌	肝臓(6.34)、腎臓(0.841)、子宮(0.661)、血漿(0.534)、甲状腺(0.476)、カーカス(0.445)、全血(0.432)、卵巣(0.351)、副腎(0.342)	
	反復経口投与7日	5	雄	肝臓(10.5)、腎臓(1.86)、血漿(1.72)、全血(1.46)、甲状腺(0.800)、肺(0.776)、心臓(0.551)、脾臓(0.500)、カーカス(0.479)	
			雌	肝臓(11.5)、腎臓(1.43)、血漿(1.03)、甲状腺(0.975)、副腎(0.753)、全血(0.779)、子宮(0.654)、卵巣(0.591)、肺(0.557)	
	反復経口投与14日	5	雄	肝臓(13.1)、腎臓(2.22)、血漿(1.98)、全血(1.84)、甲状腺(1.61)、肺(0.949)、カーカス(0.688)	肝臓(1.59)、全血(0.772)、甲状腺(0.542)、腎臓(0.463)、肺(0.320)、脾臓(0.272)、心臓(0.236)、血漿(0.185)
			雌	肝臓(8.13)、腎臓(1.36)、甲状腺(1.30)、血漿(0.993)、カーカス(0.930)、子宮(0.861)、全血(0.856)、副腎(0.806)、卵巣(0.699)、脂肪(0.593)	肝臓(0.464)、甲状腺(0.436)、全血(0.256)、カーカス(0.235)、脾臓(0.164)、腎臓(0.155)、副腎(0.149)、肺(0.132)、心臓(0.101)、血漿(0.0692)
[thi- ¹⁴ C]イソフェタミド	単回経口投与	5	雄	肝臓(5.18)、血漿(0.865)、腎臓(0.759)、全血(0.557)、肺(0.295)、甲状腺(0.256)、脾臓(0.239)、副腎(0.230)、心臓(0.220)、心臓(0.220)、カーカス(0.186)	肝臓(0.238)、全血(0.0765)、脾臓(0.0702)、肺(0.0669)、心臓(0.0565)、腎臓(0.0564)、血漿(0.0457)
			雌	肝臓(6.54)、子宮(0.910)、腎臓(0.873)、卵巣(0.565)、血漿(0.485)、副腎(0.354)、脾臓(0.350)、脂肪(0.323)、全血(0.318)	肝臓(0.114)、脾臓(0.0813)、心臓(0.0589)、子宮(0.0543)、肺(0.0509)、甲状腺(0.0365)、カーカス(0.0333)、全血(0.0274)
	200	雄	肝臓(78.0)、脂肪(24.7)、血漿(17.7)、カーカス(17.4)、副腎(17.2)、腎臓(16.7)、全血(14.5)、甲状腺(9.75)、肺(8.77)、脾臓(7.88)	肝臓(5.82)、全血(2.05)、心臓(2.04)、肺(2.01)、腎臓(1.72)、脾臓(1.72)、甲状腺(1.57)、血漿(1.10)	

			雌	脂肪(77.1)、肝臓(67.1)、カーカス(50.8)、子宮(44.6)、副腎(43.9)、卵巣(41.9)、腎臓(19.1)、脾臓(16.6)、血漿(11.7)	肝臓(2.41)、脾臓(2.09)、甲状腺(1.73)、肺(1.59)、子宮(1.30)、心臓(1.23)、副腎(0.907)、腎臓(0.675)、カーカス(0.669)
反復経口投与 4日	5		雄	肝臓(10.2)、血漿(1.62)、腎臓(1.52)、全血(1.25)、甲状腺(0.878)、肺(0.640)、心臓(0.456)、副腎(0.419)、カーカス(0.382)	
			雌	肝臓(9.46)、甲状腺(1.15)、腎臓(1.01)、血漿(0.782)、子宮(0.691)、副腎(0.596)、卵巣(0.585)、全血(0.581)、脂肪(0.571)、カーカス(0.530)	
反復経口投与 7日	5		雄	肝臓(10.1)、腎臓(1.61)、血漿(1.51)、全血(1.35)、甲状腺(1.02)、肺(0.650)、心臓(0.517)、副腎(0.423)	
			雌	肝臓(7.18)、甲状腺(1.37)、腎臓(1.05)、子宮(0.961)、血漿(0.756)、全血(0.641)、卵巣(0.593)、カーカス(0.519)	
反復経口投与 14日	5		雄	肝臓(12.4)、腎臓(2.27)、血漿(1.97)、全血(1.85)、甲状腺(1.18)、肺(0.883)、脾臓(0.718)、カーカス(0.671)	肝臓(1.52)、全血(0.651)、腎臓(0.477)、甲状腺(0.380)、肺(0.288)、脾臓(0.282)、心臓(0.206)、血漿(0.167)、副腎(0.122)、カーカス(0.110)
			雌	肝臓(9.30)、腎臓(1.60)、卵巣(1.29)、甲状腺(1.29)、血漿(0.932)、全血(0.855)、子宮(0.791)、カーカス(0.663)	肝臓(0.455)、甲状腺(0.397)、全血(0.251)、脾臓(0.151)、腎臓(0.147)、カーカス(0.146)、副腎(0.124)、肺(0.120)、心臓(0.103)、子宮(0.0513)、血漿(0.0502)

1 a: 低用量投与群では投与 4 時間後、高用量投与群では投与 8 時間後。

2 b: 反復経口投与では、最終投与 120 時間後。

3 /: 該当なし

4

5 ③代謝

6 a. 尿及び糞中代謝物

7 尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]で得られた投与後 96 時間の尿及び糞を用いて
8 代謝物同定・定量試験が実施された。

9 尿及び糞中の主要代謝物は表 3 に示されている。

10 尿中ではいずれの投与群においても未変化のイソフェタミドは認められなかつ
11 た。雌では主要代謝物 B、C 及び E がそれぞれ最大 20.7、14.1 及び 23.1%TAR
12 認められたが、雄ではいずれの代謝物も 3.5%TAR 未満であった。

1 糞中では未変化のイソフェタミドが低用量投与群において 1.19~5.19%TAR、
 2 高用量投与群において 10.9~48.4%TAR 認められた。ほかに、代謝物 B、C、F、
 3 K、P、Q 及び R が認められた。(参照 2、3)

表3 尿及び糞中の主要代謝物(%TAR)

標識体	投与方法	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体 重/日)	性別	試料	イソフェ タミド	代謝物	抽出 残渣
[phe- ¹⁴ C] イソフェ タミド	単 回 経 口	5	雄	尿	ND	B(0.193)、E(0.167)	/
				糞	5.19	C(6.79)、P(2.69)、K(2.67)、F(2.65)、 Q(1.67)、B(1.48)、R(0.382)	18.3
		雌	尿	ND	E(21.1)、C(14.1)、B(4.57)	/	
			糞	4.88	C(3.48)、B(2.37)、F(1.56)、Q(1.01)、 P(0.926)、R(0.910)	7.93	
	反 復 経 口	5	雄	尿	ND	E(1.22)、B(0.465)、C(0.066)	/
				糞	10.9	C(8.04)、B(7.39)、F(7.29)、Q(5.91)、 P(4.84)、R(1.68)、K(1.47)	15.9
		雌	尿	ND	E(10.6)、B(5.23)、C(1.72)	/	
			糞	11.0	B(28.1)、Q(3.53)、R(3.08)、P(1.70)、 C(1.45)、F(1.09)	5.70	
[thi- ¹⁴ C] イソフェ タミド	単 回 経 口	5	雄	尿	ND	B(2.68)	/
				糞	2.57	B(9.69)、F(5.38)、Q(5.38)、K(4.90)、 C(3.73)、P(3.40)、R(0.600)	23.8
		雌	尿	ND	B(20.0)、C(9.32)、E(0.800)	/	
			糞	2.02	B(14.6)、C(6.87)、R(5.84)、F(1.52)、 Q(1.49)、K(1.34)、P(1.08)	11.0	
	反 復	5	雄	尿	ND	E(3.43)、B(0.732)、C(0.287)	/
				糞	4.22	B(5.10)、F(4.95)、C(3.75)、P(3.02)、 Q(2.36)、R(0.584)	14.2
		雌	尿	ND	E(23.1)、C(14.0)、B(6.17)	/	
			糞	1.42	C(3.42)、B(3.10)、P(1.40)、F(1.39)、 R(1.30)、Q(0.989)	9.36	
		200	雄	尿	ND	B(0.090)、C(0.059)	/
				糞	31.0	B(8.18)、Q(4.74)、C(4.42)、P(3.85)、 F(3.81)、R(0.566)	7.50
雌	尿	ND	B(1.29)、E(0.095)	/			
	糞	48.4	B(15.8)、R(4.63)、Q(2.52)、P(1.67)、 C(1.37)	5.15			
5	雄	尿	ND	B(2.65)、E(0.633)、C(0.104)	/		
		糞	1.72	B(8.30)、C(4.16)、Q(3.90)、F(3.66)、	20.3		

	経口				P(3.21)、R(0.634)	
		雌	尿	ND	B(20.7)、C(11.1)	
			糞	1.19	B(11.8)、R(4.21)、C(3.89)、Q(1.69)、P(1.68)、F(0.818)	11.3

ND：検出限界未満 /：該当なし

1
2

【永田専門参考人より】

表中網掛け部：この値は“[phe-¹⁴C]イソフェタミド”の尿中の値と大きく異なっていますが、部会で議論されたのでしょうか。

【事務局より】

評価部会において、標識体の違いにより、検出された尿中代謝物が異なることについて以下の議論がなされ、質的な差ではなく群間の変動の範囲内であるとされました。

- ・ 単回・高用量投与群における糞中代謝物に注目すると、親化合物(イソフェタミド)が phe 標識体投与群で 10.9～11.0%TAR であるのに対し、thi 標識体投与群では 31.0～48.4%TAR と明らかな差がみられ、phe 標識体投与群に比べて親化合物の吸収が進んでいないと考えられる。このため、thi 標識体投与群では肝臓で生成した尿中主要代謝物の[C]、[B]の大部分が速やかに胆汁排泄されて消失したのに対して、phe 標識体投与群では胆汁排泄しきれなかったこれらの代謝物が尿中排泄されたことにより、標識体間の尿中排泄量に差がみられたと考えられる。
- ・ 過剰量を投与する高用量投与群においては調剤の仕方によって物理的に吸収量の違いが生じることがあり、低用量投与群においては高用量投与群においてみられたような標識体間の差はみられていないことから、親化合物の吸収の差は標識位置に基づいた違いではないと考えられる。

3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

b. 胆汁中代謝物

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた投与後 48 時間の尿及び投与後 24 時間の胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に示されている。

胆汁中に未変化のイソフェタミドはほとんど認められず (0.315%TAR 以下)、代謝物 C 及び G がそれぞれ最大 22.4 及び 38.2%TAR 認められたほか、代謝物 B、E、L、M、N 及び O が認められた。(参照 2、3)

表 4 尿及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	イソフェタミド	代謝物
[phe- ¹⁴ C]イソフェタミド	単回経	5	雄	尿	ND	B(0.676)、E(0.287)
				胆汁	ND	G(36.8)、N(8.43)、O(8.09)、C(7.73)、E(5.15)、M(2.04)、L(1.93)、B(1.28)
			雌	尿	ND	B(6.01)、C(5.19)、E(0.807)

[thi- ¹⁴ C] イソフェ タミド	口		胆汁	0.294	G(35.4)、C(22.4)、N(3.15)、O(2.42)、E(1.79)、M(1.03)、B(0.780)	
			雄	尿	ND	B(0.341)、E(0.221)、C(0.090)
				胆汁	0.315	G(28.2)、O(8.77)、N(7.02)、E(5.36)、B(2.81)、C(1.31)
			雌	尿	ND	C(3.46)、B(3.41)、E(0.826)
				胆汁	0.157	G(38.2)、C(19.5)、B(2.70)、N(1.95)、E(1.92)、O(1.72)、M(0.81)

1 ND：検出限界未満

2

【中島専門委員より】

代謝物 G は胆汁に認められ、糞で検出されない。一方で代謝物 F は糞で認められ、胆汁には認められない。両者の構造はチオフェン環の水酸基の位置の違いのみですが位置が特定できる解析ができていたのでしょうか。（実は同じもの、ということはない？）

といいますのも、他の代謝物でチオフェン環に水酸化等がついているものはいずれも位置が特定できていないため、このような質問となった次第です。

代謝物 G が糞に検出されないならば、腸内細菌による水酸基の脱離もあるようですので、代謝物 C に変換された、あるいは腸肝循環もある剤のようですので、再吸収されたと考えれば、説明もできなくないかと思いましたが、代謝物 G に関連して、何か議論がなされておりましたでしょうか。

【事務局より】

代謝物については HPLC 又は TLC を用いて定量され、コクロマトグラフィー又は LC/MS を用いて同定されております。代謝物 F については、検出される各イオンの質量及び 5-HPPA 標準品のクロマトグラムとの比較から 5-HPPA と同定され、代謝物 G については、MS で検出される各イオンの質量から HPPA と特定し、クロマトグラムが 5-HPPA と合わないことから 4-HPPA と同定されたようです。

評価部会では、代謝物 G についての議論はされませんでした。腸肝循環については、血中濃度推移において一部のラットでしかみられず、プールした胆汁を再投与して試験が実施されているため断定できないとされました。

【中島専門委員より】

m/z と保持時間の違いでの同定とのこと、理解いたしました。代謝物 G が糞に検出されない不思議な気持ちは残りますが、結構です。

3

4 **c. 肝臓中代謝物**

5 分布試験[1. (1)②]において、[thi-¹⁴C]イソフェタミド投与群で得られた T_{max}

6 付近の肝臓を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

7 肝臓中の主要代謝物は表 5 に示されている。

8 肝臓中放射能の抽出率は 32.7~87.4%TRR であった。未変化のイソフェタミド

9 は認められず、代謝物 B、F 及び H が認められた。（参照 2、4）

10

11

表 5 肝臓中の主要代謝物(%TAR)

標識体	投与方法	投与量	性別	代謝物
-----	------	-----	----	-----

		(mg/kg 体重 又は mg/kg 体重/日)		
[thi- ¹⁴ C] イソフェタミド	単回 経口	5	雄	B(0.736)、F(0.184)、H(0.114)
			雌	B(2.24)
		200	雄	F(0.097)、H(0.089)、B(0.076)
			雌	B(0.238)、F(0.101)、H(0.059)
	反復 経口	5	雄	B(0.068)、F(0.026)、H(0.021)
			雌	B(0.121)、F(0.011)

ラット体内におけるイソフェタミドの主要代謝経路は、ベンゼン環 4 位の *O*-脱アルキル化による代謝物 B の生成と、代謝物 B のグルクロン酸抱合化による代謝物 E の生成であった。また、イソプロピル側鎖の酸化による代謝物 C の生成並びに代謝物 C のチオフェン環の水酸化体 F 及び G の生成が認められた。

④排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に [phe-¹⁴C] イソフェタミド若しくは [thi-¹⁴C] イソフェタミドを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を 14 日反復経口投与後、15 日目に [phe-¹⁴C] イソフェタミド若しくは [thi-¹⁴C] イソフェタミドを低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

単回経口投与群の尿及び糞中排泄率は表 6、反復経口投与群の最終投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

いずれの投与群においても雄に比べて雌で尿中排泄率が著しく高かった。糞中排泄率は雄で高かった。

単回経口投与群において、投与後 96 時間で低用量投与群では 82.1～87.0% TAR、高用量投与群では 91.5～103% TAR が尿及び糞中に排泄された。投与放射能は低用量投与群の雌で主に尿中、低用量投与群の雄及び高用量投与群の雌雄で主に糞中に排泄された。呼気中への排泄は僅か（0.010% TAR 以下）であった。排泄パターンに標識体による違いは認められなかった。

反復経口投与群において、最終投与後 96 時間で 89.5～95.4 % TAR が尿及び糞中に排泄された。投与放射能は主に糞中に排泄された。（参照 2、3）

表 6 単回経口投与群の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C] イソフェタミド		[thi- ¹⁴ C] イソフェタミド	
投与量 (mg/kg 体重)	5	200	5	200

性別 試料 (採取時間)	雄		雌		雄		雌	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿 (0~48 hr)	9.08	43.6	6.42	17.8	9.73	47.0	3.24	9.16
糞 (0~48 hr)	49.4	25.5	73.6	45.8	44.0	27.0	84.5	79.5
尿 (0~96 hr)	10.8	46.7	7.51	22.9	12.5	50.1	3.49	10.6
糞 (0~96 hr)	71.3	38.1	95.0	70.7	72.8	36.9	88.0	81.7
合計 (0~96 hr)	82.1	84.8	103	93.6	85.3	87.0	91.5	92.3
呼気 (0~24 hr)	ND	0.008	ND	ND	ND	ND	0.010	0.002
ケージ洗浄液 ^a (0~96 hr)	1.90	4.33	1.62	5.87	1.73	5.69	0.836	2.77
カーカス (96 hr 後)	0.586	0.372	0.675	0.754	0.805	0.447	0.239	0.255
組織 ^b (96 hr 後)	8.16	0.314	3.52	2.27	5.79	1.05	0.482	0.326
うち消化管 及び内容物	7.82	0.246	3.20	2.14	5.40	0.961	0.324	0.274

a: ケージ付着物 (採取時間: 0~96 時間) を含む。

b: 消化管及び内容物を含む。

ND: 定量限界未満

表 7 反復経口投与群の最終投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体 試料	[phe- ¹⁴ C]イソフェタミド		[thi- ¹⁴ C]イソフェタミド	
	雄	雌	雄	雌
尿	8.47	34.2	9.24	39.9
糞	86.9	59.6	80.3	53.0
ケージ洗浄液 ^a	1.33	5.78	2.48	6.52
カーカス	0.426	0.316	0.915	0.456
組織 ^b	1.69	0.494	6.01	0.756
うち消化管 及び内容物	1.31	0.402	5.65	0.667

a: ケージ付着物を含む。

b: 消化管及び内容物を含む。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 3~6 匹) に [phe-¹⁴C]イソフェタミド又は [thi-¹⁴C]イソフェタミドを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

投与後 48 時間で雄では 87.5~88.0%TAR、雌では 83.0~84.6%TAR が胆汁中に排泄された。尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] から、投与放射能は主に胆汁を介して糞中へ排泄されると考えられた。排泄パターンに標識体による違いは認められなかった。(参照 2、3)

1 表8 投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体 性別 試料	[phe- ¹⁴ C]イソフェタミド		[thi- ¹⁴ C]イソフェタミド	
	雄	雌	雄	雌
尿	8.47	15.1	6.09	9.71
糞	8.57	7.72	6.73	7.97
胆汁	87.5	84.6	88.0	83.0
ケージ洗浄液 ^a	0.678	1.43	2.63	8.60
カーカス	1.06	0.536	2.12	0.547
消化管及び その内容物	0.285	0.353	2.54	0.232
合計	107	110	108	110

2 ^a: ケージ付着物を含む。3
4 ⑤腸肝循環5 胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（雌雄各7匹）に[thi-¹⁴C]
6 イソフェタミドを低用量で強制経口投与して投与後72時間に排泄された胆汁を、
7 胆管カニューレを挿入した別の Wistar Hannover ラット（雄5匹、雌4匹）の
8 十二指腸内に、雄で0.5 mL/hr、雌で0.4 mL/hrの流速で48時間注入し、腸肝
9 循環試験が実施された。

10 投与後48時間の排泄率及び投与48時間後の体内残存率は表9に示されている。

11 尿及び胆汁中排泄率並びに肝臓及びカーカス中残存率の合計から、投与放射能
12 は雄で47.8%TAR、雌で59.5%TARが消化管から再吸収されたと考えられた。
13 た。（参照2、5）中島専門委員修文14
15 表9 投与後48時間の排泄率及び投与48時間後の体内残存率 (%TAR)

性別 試料	雄	雌
尿	8.00	12.5
糞	28.6	13.8
胆汁	35.9	42.9
肝臓	0.51	0.71
カーカス	3.40	3.36

16
17 (2) ヤギ18 泌乳期ヤギ（トッケンブルグ交雑種及びブリティッシュザーネン交雑種、各雌
19 1頭）に、[phe-¹⁴C]イソフェタミド又は[thi-¹⁴C]イソフェタミドを10.0又は9.8
20 mg/kg 飼料/日で1日1回、7日間カプセル経口投与し、尿及び糞を1日1回投
21 与直前に、乳汁を1日2回投与直前及び午後に採取し、最終投与23時間後にと
22 殺し、臓器及び組織を採取して、動物体内運命試験が実施された。

23 残留放射能の分布は表10、試料中の総残留放射能及び代謝物は表11に示され

- 1 ている。
- 2 投与放射能は主に尿及び糞中に排泄された。
- 3 乳汁中の残留放射能の主要成分は未変化のイソフェタミドであり、そのほか代
- 4 謝物 C が僅かに認められた。組織における残留放射能の主要成分は未変化のイソ
- 5 フェタミド並びに代謝物 B 及び C であり、代謝物 B 及び C の最大値はそれぞれ
- 6 0.0107 µg/g（肝臓）及び 0.0618 µg/g（肝臓）であった。（参照 2、6）

7
8

表 10 残留放射能の分布 (%TAR)

試料		試料採取 時期	[phe- ¹⁴ C]イソフェタミド	[thi- ¹⁴ C]イソフェタミド
尿		投与後 1 日 ～7 日	32.8	35.1
糞			53.3	50.7
乳汁	脂肪画分		0.017	0.009
	水溶性画分		0.026	0.029
	合計		0.043	0.038
臓器 及び 組織	肝臓	最終投与 約 23 時間 後	0.323	0.384
	腎臓		0.008	0.013
	脇腹筋		0.003	0.001
	腰筋		0.001	<0.001
	大網脂肪		0.031	0.012
	腎周囲脂肪		0.035	0.005
	皮下脂肪		0.001	<0.001
	合計		0.402	0.415
ケージ洗浄液			5.26	3.33
総回収			91.8	89.5

9
10

表 11 試料中の総残留放射能及び代謝物 (µg/g)

標識体	試料	総残留 放射能	イソフェ タミド	B	C	F	J	H
[phe- ¹⁴ C] イソフェ タミド	乳汁 (脂肪画分)	0.130	0.0992	ND	0.0013	ND	ND	
	乳汁 (水溶性画分)	0.011	0.0019	ND	0.0002	ND	ND	
	肝臓	0.436	0.010	0.0107	0.0287	0.0083	0.0056	
	腎臓	0.0718	0.0004	0.0029	0.0046	ND	ND	
	脂肪	0.0527	0.0328	ND	ND	ND	ND	
[thi- ¹⁴ C] イソフェ タミド	乳汁 (脂肪画分)	0.0481	0.0123	ND	0.0025	ND		ND
	肝臓	0.357	0.0070	0.0105	0.0618	0.0199		0.0041
	腎臓	0.105	ND	0.0051	0.0205	ND		ND

	脂肪	0.0133	0.0059	0.0004	0.0008	ND		ND
--	----	--------	--------	--------	--------	----	--	----

ND：検出限界未満 /：該当なし

(3) ニワトリ

産卵鶏（イサ、一群雌5羽）に[phe-¹⁴C]イソフェタミド又は[thi-¹⁴C]イソフェタミドを13.5又は12.7 mg/kg 飼料/日で1日1回、14日間カプセル経口投与し、卵を1日2回投与直後及び投与5～8時間後に、排泄物を1日1回採取し、最終投与23時間後にと殺し、臓器及び組織を採取して、動物体内運命試験が実施された。

残留放射能の分布は表13、試料中の総残留放射能及び代謝物は表14に示されている。

投与放射能は、最終投与後23時間に103～116%TARが排泄物中に排泄され、卵及び組織中の残留放射能は僅かであった。

各試料中の残留放射能の主要成分は代謝物B及びCであり、最大値はそれぞれ0.0089 µg/g（卵黄）及び0.0085 µg/g（肝臓）であった。（参照2、7）

表13 残留放射能の分布（%TAR）

試料		[phe- ¹⁴ C]イソフェタミド	[thi- ¹⁴ C]イソフェタミド
排泄物		116	103
卵白		0.008	0.009
卵黄		0.158	0.120
組織 組織	腹膜脂肪 ^a	0.002	0.002
	腎周囲脂肪 ^a	<0.001	<0.001
	胸部筋肉 ^a	0.004	0.003
	腿部筋肉 ^a	0.002	0.001
	肝臓	0.041	0.038
	皮膚 ^a	0.002	0.001
	合計	0.051	0.045
ケージ洗浄液		1.33	1.09
総回収		117	104

^a：組織の一部の測定値からの計算値。

表14 試料中の総残留放射能及び代謝物（µg/g）

標識体	試料	総残留放射能	イソフェタミド	B	C	J	H
[phe- ¹⁴ C] イソフェタミド	卵黄	0.216	0.0019	0.0089	0.006	0.0010	
	肝臓	0.207	0.0008	0.0039	0.0085	0.0048	
	筋肉	0.0111	ND	0.0001	ND	ND	
	脂肪	0.0146	0.0009	0.0005	ND	ND	
	皮膚	0.0349	ND	ND	0.0006	ND	

[thi- ¹⁴ C] イソフェタ ミド	卵黄	0.176	0.0020	0.0031	0.0014		0.0020
	肝臓	0.180	ND	0.0050	0.0029		ND
	筋肉	0.0111	ND	ND	ND		ND
	脂肪	0.0097	0.0011	0.0004	ND		ND
	皮膚	0.0301	ND	0.0006	ND		ND

ND：検出限界未満 /：該当なし

2. 植物体内運命試験

(1) レタス

レタス(品種:Saladin)に、[phe-¹⁴C]イソフェタミド又は[thi-¹⁴C]イソフェタミドをそれぞれ771又は756 g ai/haの用量で14日間隔で計3回散布処理し、最終処理18日後に成熟期のレタス(外葉部及び結球部)を採取して、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能の分布は表15、試料中の総放射能及び主要代謝物は表16に示されている。

残留放射能の大部分は表面洗浄液及び抽出画分から回収された。

標識位置、試料採取部位にかかわらず主要成分は未変化のイソフェタミドであり、結球部で代謝物Dが10.1%TRR認められたほか、代謝物B及びHが認められたが、いずれも10%TRR未満であった。(参照2、8)

表15 残留放射能の分布

標識化合物	採取部位	総残留放射能濃度 (mg/kg)	表面洗浄液 (%TRR)	抽出画分 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[phe- ¹⁴ C] イソフェタミド	外葉	2.56	65.1	31.3	1.7
	結球	0.065	40.5	52.2	6.0
[phe- ¹⁴ C] イソフェタミド	外葉	1.69	49.1	41.7	5.6
	結球	0.090	42.4	52.3	2.8

表16 試料中の総放射能及び主要代謝物(%TRR)^a

標識体	試料	抽出液 ^a				
		イソフェ タミド	代謝物	極性 物質	未同定 代謝物 ^b	
[phe- ¹⁴ C] イソフェ タミド	外葉部	96.4	72.9	D(5.3)、B(1.0)	2.8	14.0
	結球部	92.7	66.4	D(10.1)、B(3.1)	6.2	5.7
[thi- ¹⁴ C] イソフェ タミド	外葉部	90.8	61.8	D(6.6)、H(2.4)、B(1.5)	7.2	10.9
	結球部	94.7	56.7	D(9.4)、B(3.3)、H(1.1)	11.1 ^c	10.0

^a：表面洗浄液及び抽出画分の合計値

^b：複数の成分で、単一成分の最大は4.5%TRR

^c：複数の成分で、単一成分の最大は6%TRR

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16**(2) ぶどう**

ぶどう(品種: Müller Thurgau)に、[phe-¹⁴C]イソフェタミド又は[thi-¹⁴C]イソフェタミドをそれぞれ754又は751 g ai/haの用量で13~14日間隔で計3回散布し、最終処理14(未成熟体)及び43日後(成熟体)の果実及び茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能の分布は表17、試料中の総放射能及び主要代謝物は表18に示されている。

果実中における主要成分は未変化のイソフェタミドであり、未成熟体では55.9~62.5%TRR、成熟体では46.0~60.1%TRR認められた。代謝物Dが10.0%TRR認められたほか、代謝物Hが認められたが、10%TRR未満であった。

茎葉中における主要成分は未変化のイソフェタミドであり、未成熟体では56.4~58.1%TRR、成熟体では38.2~61.1%TRRであった。代謝物B、D及びHが認められたが、いずれも10%TRR未満であった。(参照2、9、10)

表17 残留放射能の分布

標識化合物	試料採取時期	採取部位	総残留放射能濃度(mg/kg)	表面洗浄液(%TRR)	抽出画分(%TRR)	抽出残渣(%TRR)
[phe- ¹⁴ C]イソフェタミド	未成熟体	果実	1.80	53.3	36.3	8.2
		茎葉	16.7	53.7	37.1	7.8
	成熟体	果実	0.72	31.6	56.8	9.0
		茎葉	16.9	34.0	49.5	5.5
[thi- ¹⁴ C]イソフェタミド	未成熟体	果実	1.19	46.9	42.9	7.5
		茎葉	17.1	49.9	35.2	0.3
	成熟体	果実	0.64	46.9	46.2	6.1
		茎葉	16.0	53.5	32.8	9.0

17
18

表18 試料中の総放射能及び主要代謝物(%TRR)

標識体	試料採取時期	試料	抽出液 ^a				
			イソフェタミド	代謝物	極性物質	未同定代謝物 ^b	
[phe- ¹⁴ C]イソフェタミド	未成熟体	果実	89.6	62.5	D(5.2)	0.7	15.9
		茎葉	90.8	58.1	D(6.3)	2.5	17.7
	成熟体	果実	82.4	46.0	D(10.0)	1.6	23.1
		茎葉	83.4 ^c	38.2	D(4.8)	10.1 ^d	27.8
[thi- ¹⁴ C]イソフェタミド	未成熟体	果実	89.8	55.9	H(3.2)、D(3.1)	5.0	17.9
		茎葉	85.1	56.4	H(4.1)、D(1.9)、B(1.0)	9.1	8.9
	成熟体	果実	84.0	60.1	D(3.4)、H(1.7)	6.0	11.1
		茎葉	78.7	61.1	H(4.0)、D(3.1)	3.9 ^e	5.4

- 1 a: 表面洗浄液及び抽出画分（有機溶媒画分）の合計値
 2 b: 複数の成分で、単一成分の最大は 8.0%TRR
 3 c: 表面洗浄液及び抽出画分（有機溶媒画分及び水溶性画分）の合計値
 4 d: 複数の成分で、単一成分の最大は 4.3%TRR
 5 e: 複数の成分で、単一成分の最大は 3.1%TRR
 6

7 (3) いんげんまめ

8 いんげんまめ（品種：Algarve）に[phe-¹⁴C]イソフェタミド又は[thi-¹⁴C]イソ
 9 フェタミドをそれぞれ 751 又は 748 g ai/ha の用量で開花初期から 8 日間隔で計
 10 3 回散布し、最終処理直後に植物体地上部、最終処理 14 日後に茎葉、さや及び
 11 種子並びに最終処理 68 日後に茎、さや及び種子を採取して、植物体内運命試験
 12 が実施された。

13 残留放射能の分布は表 19、試料中の総放射能及び主要代謝物は表 20 に示され
 14 ている。

15 最終処理 68 日後の種子中において、残留放射能は表面洗浄液からは検出され
 16 ず、抽出画分及び抽出残渣に認められた。その他の試料では残留放射能の大部分
 17 は表面洗浄液及び抽出画分から回収された。

18 茎葉（最終処理 14 日後）及び茎（最終処理 68 日後）中における残留放射能の
 19 主要成分は未変化のイソフェタミドであり、それぞれ最大で 77.1 及び 62.0%TRR
 20 であった。そのほか代謝物 B、D、H、I 及び J が認められたが、いずれも 10%TRR
 21 未満であった。

22 さや及び種子中において未変化のイソフェタミドは最終処理 14 日後にはそれ
 23 ぞれ最大 80.8%TRR 及び 49.7%TRR であったが、最終処理 68 日後にはそれぞ
 24 れ最大 36.4%TRR 及び 1.1%TRR となった。そのほか代謝物 D 及び H が認めら
 25 れたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、11）
 26
 27

表 19 残留放射能の分布

標識化合物	試料採取時期	採取部位	総残留放射能濃度 (mg/kg)	表面洗浄液 (%TRR)	抽出画分 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[phe- ¹⁴ C] イソフェタミド	処理直後	植物体地上部	22.3	61.5	37.8	0.5
	最終処理 14 日後	茎葉	10.5	60.6	36.9	1.4
		さや	0.26	46.0	52.6	1.4
		種子	0.14	53.9	44.6	1.5
	最終処理 68 日後	茎	3.27	48.6	45.4	3.2
		さや	0.21	22.3	72.6	3.6
種子		0.03	ND	32.2	20.6	
[thi- ¹⁴ C] イソフェタミド	処理直後	植物体地上部	25.5	71.4	27.8	0.7
	最終処理 14 日後	茎葉	11.6	45.1	50.6	2.5
		さや	0.41	31.7	65.0	1.4

	最終処理 68日後	種子	0.40	27.6	68.8	0.7
		茎	4.94	58.5	34.4	3.6
		さや	0.37	15.8	76.9	2.5
		種子	0.06	ND	57.3	16.6

ND: 検出限界未満

表20 試料中の総放射能及び主要代謝物(%TRR)

標識体	試料採取時期	試料	抽出液 ^a				
				イソフェ タミド	代謝物	極性 物質	未同定 代謝物 ^f
[phe- ¹⁴ C] イソフェ タミド	処理 直後	植物体 地上部	99.3	92.6	J(0.5)		4.2
	最終 処理 14 日後	茎葉	97.5	77.1	D(1.7)、J(0.5)	1.1	14.5
		さや	98.6	80.8	D(4.7)	2.8	5.6
		種子	98.5	49.7	ND	17.1	26.2
	最終 処理 68 日後	茎	94.0	52.6	D(5.0)	7.2	27.5
		さや	94.9	36.4	D(7.4)	26.0 ^e	22.3
		種子	32.2	1.1	ND	22.4	7.3
[thi- ¹⁴ C] イソフェ タミド	処理 直後	植物体 地上部	99.2	91.0	H(3.3)、B(0.3)		1.7
	最終 処理 14 日後	茎葉	95.7	76.8	H(6.6)、D(1.7)、 B(0.2)、I(0.1)	2.2	6.0
		さや ^b	96.7	68.7	H(0.6)	23.9 ^d	1.8
		種子	96.4	28.0	H(0.9)	28.1	36.7
	最終 処理 68 日後	茎	92.9	62.0	D(4.8)、H(4.6)、B(1.1)	4.5	12.8
		さや ^b	92.7	18.2	ND	49.1 ^e	23.9
		種子	57.3	0.5	ND	50.5	4.8

a: 表面洗浄液及び抽出画分の合計値

b: 最終処理14日及び68日後では代謝物Dの同定は実施されなかった。

c: 複数の成分で、単一成分の最大は11%TRR

d: 複数の成分で、単一成分の最大は6%TRR

e: 複数の成分で、単一成分の最大は12%TRR

f: 複数の成分で、単一成分の最大は7.4%TRR

/: 該当なし ND: 検出限界未満

植物におけるイソフェタミドの主要代謝経路は、ベンゼン環4位のO-脱アルキル化による代謝物Bの生成、代謝物Bのグルコース抱合化による代謝物Dの生成並びにベンゼン環及びチオフェン環構造間の開裂による代謝物H及びJの生成であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

壤質砂土(米国)の水分含量を容水量pF2に調整し、20±2°Cの暗条件下で14

1 日間プレインキュベートした後、[phe-¹⁴C]イソフェタミド又は[thi-¹⁴C]イソフェ
2 タミドを1 mg/kg 乾土（750 g ai/ha 相当）となるように添加し、20±2°Cの暗条
3 条件下で最長120日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

4 好氣的土壤中放射能の抽出画分における経時的推移は表21、土壤中分解物の
5 経時的推移は表22に示されている。

6 抽出性放射能は経時的に減少し、それに伴い結合残渣及び¹⁴CO₂が増加した。

7 非滅菌土壤中では、未変化のイソフェタミドが処理0日後の97.9～98.4%TAR
8 から120日後には16.0～16.3%TARと減少し、分解物Bが最大9.2%TAR（処
9 理30日後）認められたほか、分解物C、H及びIが認められた。イソフェタミ
10 ドの推定半減期は40日と算出された。

11 滅菌土壤中では、イソフェタミドはほとんど分解を受けず、処理120日後に
12 95.2%TAR認められた。（参照2、12）

13
14 表21 好氣的土壤中放射能の抽出画分における経時的推移（%TAR）

経過日数 (日)	[phe- ¹⁴ C]イソフェタミド			[thi- ¹⁴ C]イソフェタミド		
	抽出画分	結合残渣	¹⁴ CO ₂	抽出画分	結合残渣	¹⁴ CO ₂
0	99.1	0.1	/	99.0	0.1	/
3	98.3	1.7	0.3	95.5	1.8	0.8
7	94.5	4.5	0.6	91.1	4.9	1.8
14	91.2	6.8	1.9	86.0	7.7	3.6
30	78.5	15.4	5.1	74.8	14.4	8.9
59	60.7	25.3	11.5	55.5	22.1	17.9
92	48.8	30.8	17.6	42.0	27.5	27.1
120	41.4	32.7	22.6	36.1	28.4	31.4
120(滅菌)	96.6	0.5	ND	/	/	/

15 ND：検出限界未満 /：該当なし

16
17 表22 土壤中分解物の経時的推移（%TAR）

経過日数 (日)	[phe- ¹⁴ C]イソフェタミド			[thi- ¹⁴ C]イソフェタミド				
	イソフェ タミド	B	C	イソフェ タミド	B	C	H	I
0	98.4	ND	ND	97.9	0.3	ND	ND	ND
3	94.6	2.5	ND	90.4	3.5	1.0	ND	ND
7	89.6	3.2	0.8	85.8	3.3	0.7	ND	ND
14	75.7	7.5	1.5	76.5	6.4	1.2	0.5	ND
30	56.3	9.0	0.4	55.0	9.2	0.6	ND	1.6
59	34.0	9.0	ND	29.9	8.6	ND	ND	2.2
92	22.6	7.8	ND	19.9	6.9	ND	ND	0.6
120	16.3	6.4	ND	16.0	5.9	ND	ND	ND
120(滅菌)	95.2	ND	ND	/	/	/	/	/

1 ND: 検出限界未満 /: 該当なし

2
3 **(2) 好氣的土壤中運命試験②**

4 砂壤土(ドイツ)並びに微砂質壤土及び砂土(ともに英国)の水分含量を容水
5 量 pF 2 に調整し、[phe-¹⁴C]イソフェタミドを 1 mg/kg 乾土(750 g ai/ha 相当)
6 となるように添加し、20±2°Cの暗条件下で最長 120 日間インキュベートして好
7 氣的土壤中運命試験が実施された。

8 好氣的土壤中放射能の抽出画分における経時的推移は表 23、土壤中分解物の
9 経時的推移は表 24、推定半減期は表 25 に示されている。

10 抽出性放射能は経時的に減少し、それに伴い結合残渣及び¹⁴CO₂が増加した。

11 いずれの土壤においても未変化のイソフェタミドは経時的に減少し、処理 120
12 日後には 7.3~23.6%TAR であった。分解物として B 及び C が認められ、それぞ
13 れ最大 7.5%TAR 及び 3.7%TAR であった。(参照 2、13)

14
15 **表 23 好氣的土壤中放射能の抽出画分における経時的推移 (%TAR)**

経過 日数 (日)	砂壤土			微砂質壤土			砂土		
	抽出 画分	結合 残渣	¹⁴ CO ₂	抽出 画分	結合 残渣	¹⁴ CO ₂	抽出 画分	結合 残渣	¹⁴ CO ₂
0	98.9	0.1	/	99.7	0.2	/	101	0.1	/
3	94.2	3.5	0.2	94.1	3.9	0.4	96.6	2.3	0.2
7	89.3	8.8	0.9	88.4	8.9	1.1	91.2	5.6	0.4
14	75.9	19.2	3.0	81.7	13.5	2.7	86.8	9.8	1.5
30	47.1	38.1	8.6	69.4	23.0	6.4	76.3	15.8	3.9
59	28.8	51.0	16.0	53.1	31.5	12.9	54.9	32.6	9.4
92	22.6	53.8	19.7	44.7	35.2	17.5	38.8	41.2	15.9
120	18.4	53.6	23.6	34.7	38.9	22.9	32.9	43.3	16.5

16 /: 該当なし

17
18 **表 24 土壤中分解物の経時的推移 (%TAR)**

経過 日数 (日)	砂壤土			微砂質壤土			砂土		
	イソフェ タミド	B	C	イソフェ タミド	B	C	イソフェ タミド	B	C
0	98.5	ND	ND	99.0	ND	ND	100	0.1	ND
3	92.0	0.6	1.0	89.7	2.1	2.1	95.1	ND	ND
7	80.0	2.3	3.7	78.2	4.5	3.3	87.1	0.5	2.4
14	66.7	4.8	2.8	68.3	6.2	3.6	81.8	2.0	2.9
30	32.2	2.9	1.6	51.9	7.0	2.4	66.5	2.8	3.5
59	15.7	1.7	0.9	32.3	7.5	1.9	44.8	2.3	1.2
92	11.3	1.1	1.0	23.7	7.0	1.6	31.6	1.6	0.6
120	7.3	1.3	0.8	14.1	5.6	1.2	23.6	1.3	ND

1 ND：検出限界未満

2

3

表 25 イソフェタミドの推定半減期（日）

土性	砂壤土	微砂質壤土	砂土
推定半減期	22	39	55

4

5 好氣的土壤中におけるイソフェタミドの主要分解経路は、イソプロピル側鎖の
6 酸化による分解物 C の生成、ベンゼン環 4 位の側鎖のエーテル結合の開裂による
7 分解物 B の生成及びアミド基の窒素とジメチル化炭素間の開裂による分解物 H
8 の生成とその後の H のアミド基の加水分解による分解物 I の生成を介して、最終
9 的に CO₂又は土壤結合残渣を生成するものと考えられた。

10

11 (3) 土壤吸脱着試験

12 5 種類の土壤 [壤質砂土及び壤土（ともに米国）、壤土/微砂質壤土及び埴壤土
13 （ともに英国）並びに火山灰土・砂壤土（埼玉）] を用いたイソフェタミドの土
14 壤吸脱着試験が実施された。

15 各土壤における Freundlich の吸着係数及び脱着係数は表 26 に示されている。
16 （参照 2、14）

17

18

表 26 各土壤における Freundlich の吸着係数及び脱着係数

土壤	採取地	K _{ads}	K _{adsoc}	K _{des}	K _{desoc}
壤質砂土	米国	6.56	597	9.12	829
壤土	米国	17.2	592	22.7	783
壤土/微砂質壤土	英国	20.8	533	25.4	650
埴壤土	英国	13.7	274	16.7	334
火山灰土・砂壤土	埼玉	14.9	450	19.9	601

19 K_{ads}： Freundlich の吸着係数、K_{adsoc}：有機炭素含有率により補正した吸着係数

20 K_{des}： Freundlich の脱着係数、K_{desoc}：有機炭素含有率により補正した脱着係数

21

22 (4) 土壤表面光分解試験

23 シルト質壤土（英国）の乾燥土壤及び水分含量を容水量 pF 2 とした湿潤土壤
24 に、[phe-¹⁴C]イソフェタミド又は[thi-¹⁴C]イソフェタミドを 31 mg/kg 乾土（750
25 g ai/ha 相当）となるように添加し、キセノン光（光強度：24.1～26.0 W/m²、波
26 長：290 nm 未満をカット）を 20±2℃で 30 日間照射して土壤表面光分解試験
27 が実施された。また、暗所対照区が設定された。

28 推定半減期は表 27 に示されている。

29 光照射区において、イソフェタミドは湿潤土壤中で処理直後の 97.7～
30 98.9%TAR から 30 日後には 62.7～71.5%TAR まで減少した。分解物として B、
31 C、H、I 及び J が、それぞれ最大で 2.8、1.7、0.7、1.5 及び 4.7%TAR 認められ
32 た。

1 暗所対照区において、イソフェタミドの分解は比較的穏やかであり、処理直後
2 の97.7～98.9%TAR から30日後には70.1～75.0%TAR まで減少した。認めら
3 れた主な分解物は光照射区と同様であった。

4 乾燥土壌中において、イソフェタミドは光照射区で処理直後の95.0～
5 97.9%TAR から30日後には78.8～81.9%TAR まで減少した。分解物はCを除
6 き、湿潤土壌中の光照射区と同様であった。乾燥土壌中の暗所対照区において、
7 イソフェタミドの分解はほとんど認められず、処理30日後に95.7～96.3%TAR
8 認められた。（参照2、15）

9
10 表27 イソフェタミドの推定半減期（日）^a

土壌条件	キセノン光		自然太陽光 (北緯35度、4～6月)	
	光照射区	暗所区	光照射区	暗所区
乾燥	134	— ^b	435	— ^b
湿潤	57	72	185	— ^c
	267 ^d		867 ^d	

11 ^a: 両標識体の結果から算出された。

12 ^b: 算出不能

13 ^c: 計算されなかった。

14 ^d: 光照射区から暗所対照区の分解を差し引きした値から算出された半減期

15 16 4. 水中運命試験

17 (1) 加水分解試験

18 pH 4（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及びpH 9（ホウ酸緩衝液）
19 の各滅菌緩衝液に、[phe-¹⁴C]イソフェタミドを3 mg/L となるように添加し、50
20 ±0.5℃で5日間、暗所条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

21 イソフェタミドは、いずれの緩衝液中においても安定で、25℃における半減期
22 は1年以上と推定された。（参照2、16）

23 24 (2) 水中光分解試験

25 pH 7.1 の滅菌自然水（英国）及びpH 7.0±0.2 の滅菌リン酸緩衝液に、
26 [phe-¹⁴C]イソフェタミド又は[thi-¹⁴C]イソフェタミドを3 mg/L となるように添
27 加し、キセノン光（光強度：25.3 W/m²、波長：290 nm 未満をカット）を25±
28 2℃で最長30日間照射して水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設
29 定された。

30 推定半減期は表28に示されている。

31 光照射区において、イソフェタミドは処理直後の94.6～96.5%TAR から10日
32 後には1.4～3.7%TAR まで減少し、30日後にはいずれの試料においても
33 0.3%TAR 未満となった。検出された主な分解物は、H、I及びJであり、それぞ
34 れ最大で35.6、7.1及び79.7%TAR 認められた。

1 暗所対照区において、イソフェタミドは処理 30 日後においても 92.9～
2 98.0%TAR 認められ、ほとんど分解されなかった。(参照 2、17)

3
4 表 28 イソフェタミドの推定半減期(日)

標識化合物	試験系	キセノン光	自然太陽光 (北緯 35 度、4～6 月)
[phe- ¹⁴ C] イソフェタミド	リン酸緩衝液	2.00	6.60
	滅菌自然水	1.38	4.55
[thi- ¹⁴ C] イソフェタミド	リン酸緩衝液	1.61	5.31
	滅菌自然水	1.43	4.72

5
6 **5. 土壌残留試験**

7 火山灰土・壤土(茨城)及び沖積土・壤土(高知)を用いて、イソフェタミド並
8 びに分解物 B、H 及び J を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。
9 結果は表 29 に示されている。(参照 2、18)

10
11 表 29 土壌残留試験成績

試験		濃度 ^a	土壌	推定半減期(日)	
				イソフェタミド	イソフェタミド+ 分解物 B+H+J
ほ場 試験	畑地	1,080 g ai/ha	火山灰土・壤土	62.1	66.6
			沖積土・壤土	15.3	17.6

12 ^a: 36.0%フロアブル剤

13
14 **6. 作物残留試験**

15 **(1) 作物残留試験**

16 **①国内**

17 果実、野菜等を用いてイソフェタミド及び代謝物 D を分析対象化合物とした作
18 物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

19 イソフェタミドの最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫したサラダ菜(茎葉)
20 の 13.0 mg/kg であった。代謝物 D の最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫し
21 たぶどう果実(小粒種)の 0.29 mg/kg であった。(参照 2、19)

22
23 **②海外**

24 いちごを用いてイソフェタミド及び代謝物 D を分析対象化合物とした作物残
25 留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。

26 イソフェタミドの最大残留値は、最終散布当日に収穫したいちご果実の 3.05
27 mg/kg であった。代謝物 D の最大残留値は、最終散布当日に収穫したいちご果
28 実の 0.028 mg/kg であった。(参照 52)

1 (2) 推定摂取量

2 別紙3の作物残留試験の分析値を用いてイソフェタミドを暴露評価対象物質
3 とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表30に示されている(別紙5参
4 照)。

5 なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からイソフェタミドが最大
6 の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農
7 薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

8
9 表30 食品中より摂取されるイソフェタミドの推定摂取量

	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 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	190	106	251	198

10
11 7. 一般薬理試験

12 ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表31に示されて
13 いる。(参照2、20)

14
15 表31 一般薬理試験概要

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	
中枢 神経 系	一般状態 (Irwin法)	ICR マウス	雌雄 各3	0,500,2,000 (経口 ^a)	2,000	—	影響なし
	一般状態 (FOB法)	SD ラット	雌雄 各5	0,500,2,000 (経口 ^a)	2,000	—	影響なし
呼吸 及び 循環 器系	呼吸	SD ラット	雄5	0,500,2,000 (経口 ^a)	2,000	—	影響なし
	血圧及び 心拍数	SD ラット	雄5	0,500,2,000 (経口 ^a)	2,000	—	影響なし
消化 器系	炭末 輸送能	SD ラット	雄8	0,500,2,000 (経口 ^a)	2,000	—	影響なし

16 ^a: 検体を1%CMCナトリウム水溶液に懸濁した。

17 —: 最小作用量は設定できず。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

イソフェタミド（原体）のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 32 に示されている。（参照 2、21～23）

表 32 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	SD ラット 雌 6 匹	/		>2,000 症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar Hannover ラット 雌雄各 3 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>4.82	>4.82	

^a : 毒性等級法による評価

/ : 該当なし

代謝物 D を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 33 に示されている。（参照 2、24）

表 33 急性経口毒性試験^a概要（代謝物 D）

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
SD ラット 雌 6 匹	/		>2,000 2,000 mg/kg 体重投与群で鎮静、呼吸緩徐、眼瞼下垂及び流涎 死亡例なし

^a : 毒性等級法による評価

/ : 該当なし

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）に、イソフェタミドを 0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかった。無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、25）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

イソフェタミド（原体）の NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。

その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められた。この刺激性は洗眼により軽減化された。皮膚に対して刺激性は認められなかった。

1 Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）及び CBA/J マ
2 ウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節試験）が実施され、結果はいずれも陰
3 性であった。（参照 2、26～29）

4 10. 亜急性毒性試験

5 (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

6 Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、
7 1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 90 日間亜急
8 性毒性試験が実施された。

9
10
11 表 34 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	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.65	68.9	637
	雌	7.83	78.0	741

12 各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

13 本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大等が認めら
14 れたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：6.65 mg/kg 体重/日、雌：7.83 mg/kg
15 体重/日）であると考えられた。（参照 2、30）

16
17
18 表 35 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • APTT 及び PT 延長 • GGT、T.Chol、Glob、TP 及び ALT 増加 • 肝絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> • APTT 延長 • GGT、T.Chol、TG、Glob 及び TP 増加 • 肝絶対重量増加 • 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 • 副腎皮質束状帯細胞肥大
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 肝比重量²増加 • び慢性肝細胞肥大 • 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[§] 	<ul style="list-style-type: none"> • 肝比重量増加 • 副腎絶対及び比重量増加 • び慢性肝細胞肥大
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

19 [§]：1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

20 (2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

21 ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 8,000
22 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施さ
23 れた。

24
25
² 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

表 36 90日間亜急性毒性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13	129	1,070
	雌	16	161	1,310

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、8,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 129 mg/kg 体重/日、雌: 161 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、31)

表 37 90日間亜急性毒性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> Alb 及び A/G 比減少 肝絶対及び比重量増加 び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> Alb 及び A/G 比減少 ALT 増加 肝及び副腎絶対及び比重量増加 門脈周囲性肝細胞肥大(好酸性変化を伴う。) 副腎皮質細胞肥大
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌(原体: 0、100、1,000及び10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 38 参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表 38 90日間亜急性毒性試験(イヌ)の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.95	29.3	301
	雌	3.07	32.7	314

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、1,000 ppm 以上投与群の雌雄でALP増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 2.95 mg/kg 体重/日、雌: 3.07 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、32)

表 39 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[§] TG 増加 肝絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> GGT 及び TG 増加 Alb 減少 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大^{§§}

	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 §§ ・副腎束状帯空胞化 §§ 	
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 §§§ ・Alb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 §§§
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計学的有意差はないが、持続的に観察されたことから検体投与の影響と判断した。

§§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

§§§ : 1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、500、3,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 40 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	3,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	34	207	1,050
	雌	40	245	1,210

本試験において、15,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制（投与 0～7 日）が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 3,000 ppm（207 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 15,000 ppm（1,210 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、33）

(5) 28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

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

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、34）

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 21 匹）を用いた混餌（原体：0、30、100、500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 41 1年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.39	4.68	22.7	237
	雌	1.82	5.92	30.0	311

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

雄の全投与群において甲状腺の絶対及び比重量の増加傾向が認められたが、30 から 500 ppm 群における変化は、同系統のラットに自然発生する甲状腺ろ胞上皮細胞水腫性変性が原因であることから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、び慢性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：22.7 mg/kg 体重/日、雌：30.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、35）

表 42 1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 減少 ・ HDW 増加 ・ PT 及び APTT 延長 ・ GGT 及び T.Chol 増加 ・ 肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 門脈周囲性肝細胞脂肪化 ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 肝細胞質内好酸性封入体 ・ 腎尿細管好塩基性変化 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 及び MCH 減少 ・ RDW 及び HDW 増加 ・ APTT 延長 ・ TG、TP、Glob、GGT 及び T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺絶対[§]及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

【西川専門委員より】（網掛け部）
念のため、甲状腺重量の用量相関性及び水腫性変性の発生頻度について教えてください。

【事務局より】
甲状腺重量及び水腫性変性の発生数は以下のとおりです。

投与量		0 ppm	30 ppm	100 ppm	500 ppm	5,000 ppm
水腫性変性の発生個体数		0	1	1	2	0
甲状腺（全て）	重量	100	↑128	128	↑137	↑123
	対体重比	100	126	126	126	↑126
甲状腺（水腫性変性の個体を除外）	重量	100	118	116	115	↑123
	対体重比	100	115	113	106	↑126

Dunnett 検定 ↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01

検査数 10 匹、表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を表した。

1 (2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

2 ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた混餌（原体：0、60、200及び6,000 ppm：
3 平均検体摂取量は表43参照）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

5 表43 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	200 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.61	5.34	166
	雌	1.57	5.58	178

6 各投与群で認められた毒性所見は表44に示されている。

7 本試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、小葉中心
8 性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも200 ppm（雄：5.34 mg/kg
9 体重/日、雌：5.58 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照2、36）

11 表44 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
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 ・ ALP、GGT、T.Chol 及び TG 増加 ・ Alb 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 及び TG 増加 § ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

13 §：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

15 (3) 2年間発がん性試験（ラット）

16 Wistar Hannover ラット（一群雌雄各51匹）を用いた混餌（原体：0、30、
17 100、500及び5,000 ppm：平均検体摂取量は表45参照）投与による2年間発
18 がん性試験が実施された。

20 表45 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.21	4.07	20.3	210
	雌	1.55	5.02	26.1	263

21 各投与群で認められた毒性所見は表46に示されている。

22 検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

23 本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認め
24 られたので、無毒性量は雌雄とも500 ppm（雄：20.3 mg/kg 体重/日、雌：26.1
25 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、
26

37)

表46 2年間発がん性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 び慢性肝細胞肥大 肝細胞質内好酸性封入体 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及びろ胞嚢胞化 	<ul style="list-style-type: none"> 肝細胞褐色色素沈着(リポフスチン) 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 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、100、800及び4,000/3,000 ppm:平均検体摂取量は表47参照)投与による78週間発がん性試験が実施された。

表47 78週間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	800 ppm	3,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12	92		502
	雌	14	118	431	

/: 該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表48に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、800 ppm以上投与群の雄及び3,000 ppm投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で100 ppm(12 mg/kg 体重/日)、雌で800 ppm(118 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)

表48 78週間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000/3,000 ppm	・副腎及び肝絶対及び比重量増加	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 肝絶対及び比重量増加
800 ppm 以上	・体重増加抑制	800 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

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、100、1,000及び10,000 ppm:平均検体摂取量は表49参照)投与による2世代繁殖試験が実施された。

1 表49 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P世代	雄	5.76	57.1	594
		雌	8.85	90.5	908
	F ₁ 世代	雄	6.02	60.1	643
		雌	8.69	89.1	906

2

3 各投与群で認められた毒性所見は表50に示されている。

4 10,000 ppm 投与群の F₁ 児動物雌において、膈開口遅延が認められたが、哺育
5 期の体重増加抑制による発育遅延の影響であると考えられた。

6 また、1,000 ppm 以上投与群の F₂ 児動物において合指/失指を含む複合奇形が
7 認められたが、対照群においても同様の奇形が観察されていることから、奇形が
8 認められた腹の親動物を試験から除外し、複合奇形の遺伝的変異の関与の検討
9 [12. (2)] が実施された。

10 本試験において、親動物では 10,000 ppm 投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与
11 群の雌で肝絶対及び比重量増加等、児動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で体重
12 増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 1,000 ppm (P 雄: 57.1
13 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 60.1 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (P 雌: 8.85 mg/kg
14 体重/日、F₁ 雌: 8.69 mg/kg 体重/日)、児動物で 1,000 ppm (P 雄: 57.1 mg/kg
15 体重/日、P 雌: 90.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 60.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 89.1 mg/kg
16 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照
17 2、39)

18

19

表50 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	10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・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"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
	1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・肝絶対及び比重量増加	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・肝絶対及び比重量増加
	100 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	10,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量減少	・体重増加抑制
	1,000 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

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

(2) 複合奇形の遺伝的変異の関与の検討

ラットを用いた 2 世代繁殖試験 [12. (1)] の F₂児動物で外表奇形が認められた対照群、1,000 及び 10,000 ppm 投与群から得られた F₁親動物の雌雄又は F₁親動物の雄及び奇形児が認められた腹の F₂正常雌をそれぞれ交配して後代への影響が検討された。

F₁親動物雌雄の交配による奇形（合指/失指）児数は表 51、F₁親動物雄及び F₂離乳児雌の交配による奇形（合指/失指）児数は表 52 に示されている。

F₁親動物雌雄の交配並びに F₁親動物雄及び F₂離乳児雌の交配における合指/失指を含む複合奇形児の発生頻度は、奇形が認められた腹当たり 20.5～23.4%であり、複合奇形が単一の常染色体上の劣性遺伝子に由来すると仮定した場合の出現頻度の期待値とよく一致した。

奇形児においては、合指/失指のほか、肺の分葉異常、脾臓の小型化、腎臓の欠損、子宮の欠損並びに前肢及び後肢の指節骨融合が共通して認められた。

本試験の結果から、2 世代繁殖試験 [12. (1)] の F₂児動物で認められた複合奇形は、常染色体上の単一劣性遺伝子によるものであり、検体投与の影響ではないと考えられた。（参照 2、48）

表 51 F₁親動物雌雄の交配による奇形（合指/失指）児数

雄×雌	産児数	奇形児数			正常児数		
		雄	雌	合計	雄	雌	合計
対照群×1,000 ppm 投与群	9	1	0	1	3	5	8
対照群×10,000 ppm 投与群	15	2	3	5	4	6	10
10,000 ppm 投与群×対照群	15	2	0	2	6	7	13
合計	39	5	3	8 (20.5%)	13	18	31

表 52 F₁親動物雄及び F₂離乳児雌の交配による奇形（合指/失指）児数

雄×雌	交配組数	奇形が認められた腹数	産児数合計	奇形が認められた腹の内訳			
				奇形児数			正常児数
				雄	雌	合計	合計
対照群×1,000 ppm 投与群	4	1	12	1	0	1	11
対照群×10,000 ppm 投与群	5	2	31	3	3	6	25
10,000 ppm 投与群×対照群	4	3	34	4	7	11	23
合計	13	6 (46.2%)	77	8	10	18 (23.4%)	59

1 (3) 発生毒性試験（ラット）

2 SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、100、300
3 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が
4 実施された。

5 母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で肝絶対重量増加傾向及び比重量増加
6 が認められた。胎児では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で左側臍動脈がみられたが、
7 発現頻度（3.3%）は試験実施機関の背景データ（0.0～4.5%）の範囲内であった
8 ため、検体投与の影響であるとは考えられなかった。

9 本試験における無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高
10 用量 1,000 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。

11 （参照 2、40）

12
13 (4) 発生毒性試験（ウサギ）

14 日本白色種ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、100、
15 300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試
16 験が実施された。

17 本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日で体重減少（妊娠 6～9 日）、
18 体重増加抑制（妊娠 6～12 日以降）、摂餌量減少（妊娠 6～9 日）並びに肝絶対
19 及び比重量増加が認められ、胎児では検体投与の影響は認められなかったので、
20 無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg
21 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、41）

22
23 1 3. 遺伝毒性試験

24 イソフェタミド（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムス
25 ター肺由来細胞（CHL）を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンフォーマ
26 TK 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

27 結果は表 53 に示されているとおり、全て陰性であったことから、イソフェタミ
28 ドに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、42～45）

29
30 表 53 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> (WP2uvrA 株)	① 61.7～5,000 µg/プレート (+/-S9) ② 313～5,000 µg/プレート (-S9) 156～5,000 µg/プレート (+S9)	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)	① 33.3～900 µg/mL (-S9、6 時間処理) ② 16.7～450 µg/mL (+S9、6 時間処理) ③ 16.7～450 µg/mL (-S9、24 時間処理) ④ 3.3～90 µg/mL (-S9、48 時間処理)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞(L5178Y TK ^{+/+})	① 2.8～225 µg/mL (+/-S9、3 時間処理) ② 14.1～225 µg/mL (+/-S9、3 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (一群雄 5 匹) (骨髄細胞)	① 500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重、単回経口投与(投与 24 時間後に標本作製) ② 2,000 mg/kg 体重、単回経口投与(投与 48 時間後に標本作製)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として植物由来の代謝物 D の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 54 に示されているとおり陰性であった。（参照 2、46）

表 54 遺伝毒性試験概要（代謝物 D）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	61.7～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 肝臓及び甲状腺への影響試験（ラット）

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]、1 年間慢性毒性試験[11. (1)] 及び 2 年間発がん性試験 [11. (3)] において認められた肝臓のび慢性肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞上皮細胞肥大の発現メカニズムを検討するため、Wistar Hannover ラット(一群雄 8 匹)を用いた 28 日間混餌(原体:0、5,000 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 55 参照) 投与による肝臓及び甲状腺への影響試験が実施された。

表 55 肝臓及び甲状腺への影響試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	5,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量	432	1,300

(mg/kg 体重/日)		
--------------	--	--

肝薬物代謝酵素指標は表 56、甲状腺機能に関わる血清ホルモンは表 57 に示されている。

肝臓においては、両投与群で肝絶対及び比重量増加、び慢性肝細胞肥大並びにミクロソーム蛋白量、P450 及び UDPGT 活性の増加が認められた。甲状腺においては、両投与群で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、T₄の減少傾向及び TSH の増加傾向が認められた。

以上の結果から、本剤の投与により肝薬物代謝酵素活性が増加し、肝重量の増加及びび慢性肝細胞肥大を起こすことが示唆された。また、UDPGT 活性の亢進により T₄の血中濃度が減少し、TSH 分泌が増加して甲状腺ろ胞細胞肥大を起こすことが示唆された。（参照 51）

表 56 肝薬物代謝酵素指標 中島専門委員修正

投与群		5,000 ppm	15,000 ppm
ミクロソーム蛋白量		↑116	↑132
P450		↑124	↑132
UDPGT 活性	4-ニトロフェノール	↑213	↑247
	4-ヒドロキシビフェニール	↑286	↑363

Dunnett 検定 ↓↑: P<0.05、↑↓: P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を表した。

表 57 甲状腺機能に関わる血清ホルモン

投与群	5,000 ppm	15,000 ppm
T ₄	88	↓85
TSH	170	145

Dunnett 検定 ↓↑: P<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を表した。

【中島専門委員より】

表 56、57 における Dunnett 検定の網掛け部分：「<」ではないでしょうか。

【事務局より】

報告書を確認したところ、いずれも「≤」と記載されていました。

(2) 28 日間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 58 参照）投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照としてシクロホスファミドを投与 22 日後から 5 日間連続で強制経口（20 mg/kg 体重/日）投与する群が設定された。

1

表 58 28日間免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群	1,000 ppm	3,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	197	644	1,380

2

3

4

5

6

本試験において、7,000 ppm 投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は 3,000 ppm (644 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下で免疫毒性は認められなかった。（参照 2、47）

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「イソフェタミド」の食品健康影響評価を実施し
3 た。

4 ¹⁴Cで標識したイソフェタミドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回
5 経口投与後の吸収率は、少なくとも97.7%と算出された。投与放射能は低用量単回
6 経口投与群の雌で主に尿中、低用量単回経口投与群の雄並びに低用量反復経口投与
7 群及び高用量単回経口投与群の雌雄で主に糞中に排泄された。臓器及び組織中残留
8 放射能濃度は、 T_{max} 付近において肝臓で高かった。尿、糞、胆汁及び肝臓中の主な
9 代謝物としてB、C、E、F及びGが認められた。

10 ¹⁴Cで標識したイソフェタミドの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体
11 内運命試験の結果、主要成分として未変化のイソフェタミドのほか、代謝物B、C、
12 F、J及びHが認められ、ヤギの肝臓で代謝物Cが最大で0.0618 µg/g認められた
13 ほかはいずれも0.03 µg/g未満と僅かであった。

14 ¹⁴Cで標識したイソフェタミドを用いた植物体内運命試験の結果、10%TRRを超
15 える代謝物としてD（レタス結球部及びぶどう果実）が認められた。

16 イソフェタミド及び代謝物Dを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、国内
17 におけるイソフェタミドの最大残留値は、サラダ菜（茎葉）の13.0 mg/kg、代謝
18 物Dの最大残留値は、ぶどう果実（小粒種）の0.29 mg/kg、海外におけるイソフ
19 エタミド及び代謝物Dの最大残留値は、いずれもいちご果実の3.05 mg/kg及び
20 0.028 mg/kgであった。

21 各種毒性試験結果から、イソフェタミド投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥
22 大等）及び甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大等）に認められた。神経毒性、発がん性、繁
23 殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

24 植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてDが認められ、ラッ
25 トを用いた動物体内運命試験においては認められなかったが、代謝物Dは代謝物B
26 のグルコース抱合体であり、代謝物Bはラットでも認められていることから、農産
27 物中の暴露評価対象物質をイソフェタミド（親化合物のみ）と設定した。

28 各試験における無毒性量等は表59に、単回経口投与等により惹起されると考え
29 られる毒性影響等は表60にそれぞれ示されている。

30 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90日間亜急性毒性試
31 験の2.95 mg/kg体重/日であり、この試験の最小毒性量は29.3 mg/kg体重/日であ
32 った。一方、より長期の試験であるイヌを用いた1年間慢性毒性試験では無毒性量
33 として5.34 mg/kg体重/日が得られている。食品安全委員会農薬専門調査会は、得
34 られた毒性所見を検討した結果、イヌにおける無毒性量は5.34 mg/kg体重/日とす
35 るのが妥当であると判断し、これを根拠として、安全係数100で除した0.053 mg/kg
36 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

37 また、イソフェタミド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
38 する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の300 mg/kg体重/日

1 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
 2 性参照用量（ARfD）と設定した。

3

ADI	0.053 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）	5.34 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

4

ARfD	3 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 6～27 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	300 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

5

6 <参考>

7 <EFSA>

ADI	0.02 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）	1.57 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

8

ARfD	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）	100 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

9

（参照 53）

【西川専門委員より】

EFSA でも、イヌ慢性毒性試験により ADI を、ウサギ発生毒性試験により ARfD を設定していますが、部会評価との差異について、念のため教えてください。

【事務局より】

・ADIについて

イヌの1年間慢性毒性試験における200 ppm以上投与群の雌で認められた体重増加抑制について、EFSAでは検体投与の影響とされましたが、評価部会では対照群における体重増加量が背景値を逸脱して大きかったことによる偶発的変化として検体投与の影響ではないと判断されました。

・ARfDについて

ウサギの発生毒性試験における300 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で認められた骨格変異（仙椎前椎骨数27）の増加について、EFSAでは検体投与の影響とされましたが、評価部会では腹あたりの出現頻度について有意差が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと判断されました。

1

2

1

表59 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、1,000、 10,000 ppm	雄：6.65 雌：7.83	雄：68.9 雌：78.0	雌雄：び慢性肝 細胞肥大等
		雄：0、6.65、 68.9、637 雌：0、7.83、 78.0、741			
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、500、3,000、 15,000 ppm	雄：207 雌：1,210	雄：1,050 雌：—	雄：体重増加抑 制 雌：毒性所見な し (亜急性神経毒 性は認められな い)
		雄：0、34、207、 1,050 雌：0、40、245、 1,210			
	1年間 慢性毒性 試験	0、30、100、 500、5,000 ppm	雄：22.7 雌：30.0	雄：237 雌：311	雌雄：肝絶対及 び比重量増加、 び慢性肝細胞肥 大等
		雄：0、1.39、 4.68、22.7、237 雌：0、1.82、 5.92、30.0、311			
	2年間 発がん性 試験	0、30、100、 500、5,000 ppm	雄：20.3 雌：26.1	雄：210 雌：263	雌雄：甲状腺ろ 胞上皮細胞肥大 等 (発がん性は認 められない)
雄：0、1.21、 4.07、20.3、210 雌：0、1.55、 5.02、26.1、263					
2世代 繁殖試験	0、100、1,000、 10,000 ppm	親動物 P雄：57.1 P雌：8.85 F ₁ 雄：60.1 F ₁ 雌：8.69	親動物 P雄：594 P雌：90.5 F ₁ 雄：643 F ₁ 雌：89.1	親動物 雌雄： 肝絶対及び比重 量増加等 児動物 雌雄：体重増加 抑制等 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	
	P雄：0、5.76、 57.1、594 P雌：0、8.85、 90.5、908 F ₁ 雄：0、6.02、 60.1、643 F ₁ 雌：0、8.69、 89.1、906	児動物 P雄：57.1 P雌：90.5 F ₁ 雄：60.1 F ₁ 雌：89.1	児動物 P雄：594 P雌：908 F ₁ 雄：643 F ₁ 雌：906		
発生毒性 試験	0、100、300、 1,000	母動物：300 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：—	母動物：肝絶対 重量増加傾向及 び比重量増加 胎児：毒性所見 なし	

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⁾
					(催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、1,000、 8,000 ppm 雄：0、13、129、 1,070 雌：0、16、161、 1,310	雄：129 雌：161	雄：1,070 雌：1,310	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	78週間 発がん性 試験	0、100、800、 3,000(雌)、 4,000(雄) ppm 雄：0、12、92、 502 雌：0、14、118、 431	雄：12 雌：118	雄：92 雌：431	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、300、 1,000	母動物：300 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：—	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、1,000、 10,000 ppm 雄：0、2.95、 29.3、301 雌：0、3.07、 32.7、314	雄：2.95 雌：3.07	雄：29.3 雌：32.7	雌雄：ALP増加等
	1年間 慢性毒性 試験	0、60、200、 6,000 ppm 雄：0、1.61、 5.34、166 雌：0、1.57、 5.58、178	雄：5.34 雌：5.58	雄：166 雌：178	雌雄：肝絶対及び比重量増加、 小葉中心性肝細胞肥大等
ADI			NOAEL：5.34 SF：100 ADI：0.053		
ADI設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験		

- 1 ー：最小毒性量は設定できなかった。
2 1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。
3 ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

4

1 表 60 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/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/日)
ウサギ	発生毒性	0、100、300、1,000	母動物：300 母動物：体重及び摂餌量減少（妊娠 6～9 日）
ARfD			NOAEL：300 SF：100 ARfD：3
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験

2 ¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

3 ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

4

5

6

1 <別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	4HP	<i>N</i> [1,1-dimethyl-2-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide
C	PPA	2-{3-methyl-4-[2-methyl-2-(3-methylthiophene-2-carboxamido)propionyl]phenoxy}propanoic acid
D	GPTC	<i>N</i> {1,1-dimethyl-2-[4-(β-D-glucopyranosyl)oxy-2-methylphenyl]-2-oxoethyl}-3-methylthiophene-2-carboxamide
E	M3	<i>N</i> {1,1-dimethyl-2-[4-(β-D-glucuronyl)oxy-2-methylphenyl]-2-oxoethyl}-3-methylthiophene-2-carboxamide
F	5-HPPA	2-{3-methyl-4-[2-methyl-2-(5-hydroxy-3-methylthiophene-2-carboxamido)propionyl]phenoxy}propanoic acid
G	4-HPPA	2-{3-methyl-4-[2-methyl-2-(4-hydroxy-3-methylthiophene-2-carboxamido)propionyl]phenoxy}propanoic acid
H	3-MTCAM	3-methylthiophene-2-carboxamide
I	3-MTCA	3-methylthiophene-2-carboxylic acid
J	IBA	2-methyl-4-isopropoxybenzoic acid
K	M6	Hydroxylated 2-methyl-4-isopropoxybenzoic acid
L	M1	Sulfonylated 2-{3-methyl-4-[2-methyl-2-(3-methylthiophene-2-carboxamido)propionyl]phenoxy}propanoic acid
M	M2	Hydroxylated <i>N</i> {1,1-dimethyl-2-[4-(β-D-glucuronyl)oxy-2-methylphenyl]-2-oxoethyl}-3-methylthiophene-2-carboxamide
N	M5	Glucuronide of <i>N</i> [1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy- <i>o</i> -tolyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide
O	M7	Glucuronide of <i>N</i> [1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy- <i>o</i> -tolyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide
P	M9	Methoxylated <i>N</i> [1,1-dimethyl-2-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide
Q	M10	Hydroxylated <i>N</i> [1,1-dimethyl-2-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide
R	M11	Hydroxylated <i>N</i> [1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy- <i>o</i> -tolyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide

2

1 <別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACN	アセトニトリル
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)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
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
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HDW	ヘモグロビン濃度分布幅
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
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
Mon	単球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
P450	チトクローム P450
RDW	赤血球分布幅
T _{1/2}	消失半減期
T ₄	サイロキシン
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
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ

1 <別紙3: 作物残留試験成績(国内)>

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)			
					イソフェタミド		代謝物 D	
					社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (露地) (乾燥子実) 平成23年度	1	427	2	3 ^a	0.24	0.24	<0.01	<0.01
			2	7 ^a	0.11	0.11	<0.01	<0.01
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	480	2	3 ^a	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			2	7 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
あずき (露地) (乾燥子実) 平成23年度	1	418	2	3 ^a	0.04	0.04	<0.01	<0.01
			2	7 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	480	2	3 ^a	0.04	0.04	<0.01	<0.01
			2	7 ^a	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
さやえんどう (施設) (さや) 平成24年度	1	480	2	1	11.3	11.2	0.01	0.01
			2	3	8.06	7.98	0.01	0.01
			2	7	5.05	4.98	0.02	0.02
			2	14	0.70	0.68	<0.01	<0.01
	1	437	2	1	1.46	1.46	0.02	0.02
			2	3	1.45	1.44	0.01	0.01
			2	7	0.63	0.62	0.02	0.02
			2	14	0.56	0.56	0.02	0.02
レタス (施設) (茎葉) 平成24年度	1	430~ 600	3	1 ^a	5.03	5.01	<0.01	<0.01
			3	3 ^a	5.77	5.70	<0.01	<0.01
			3	7 ^a	4.54	4.54	<0.01	<0.01
			3	14	2.27	2.26	<0.01	<0.01
			3	21	1.18	1.18	<0.01	<0.01
	1	386~ 487	3	1 ^a	9.42	9.40	0.01	0.01
			3	3 ^a	9.06	9.02	0.01	0.01
			3	7 ^a	5.40	5.40	<0.01	<0.01
			3	14	0.53	0.53	0.01	0.01

			3	21	0.02	0.02	<0.01	<0.01			
リーフレタス (施設) (茎葉) 平成24年度	1	420	3	1 ^a	23.4	23.0	0.11	0.11			
			3	3 ^a	13.4	13.0	0.08	0.08			
			3	7 ^a	5.53	5.47	0.07	0.07			
			3	14	0.47	0.47	0.01	0.01			
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	1	360	3	1 ^a	28.4	28.2	0.23	0.23			
			3	3 ^a	15.3	15.0	0.29	0.29			
			3	7 ^a	1.83	1.77	0.08	0.08			
			3	14	<0.01	<0.01	0.02	0.02			
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
サラダ菜 (施設) (茎葉) 平成24年度	1	420	3	1 ^a	19.9	19.8	0.20	0.20			
			3	3 ^a	14.1	14.0	0.23	0.23			
			3	7 ^a	7.51	7.48	0.20	0.20			
			3	14	0.25	0.25	0.03	0.03			
			3	21	0.03	0.03	0.01	0.01			
	1	401	3	1 ^a	30.6	30.3	0.09	0.09			
			3	3 ^a	30.9	30.0	0.10	0.10			
			3	7 ^a	22.0	21.7	0.08	0.08			
			3	14	13.0	12.4	0.10	0.10			
			3	21	5.28	5.24	0.05	0.05			
たまねぎ (露地) (隣茎) 平成23年度	1	580~ 666	4	1 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			4	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			4	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	1	652	4	1 ^a	0.03	0.02	<0.01	<0.01			
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			4	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			4	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			きゅうり (施設) (果実) 平成23年度	1	799	4	1	0.46	0.45	0.01	0.01
						4	3	0.14	0.14	0.01	0.01
4	7	0.02				0.02	<0.01	<0.01			
4	14	<0.01				<0.01	<0.01	<0.01			
1	947	4		1	0.39	0.39	0.01	0.01			

			4	3	0.21	0.21	0.02	0.02
			4	7	0.03	0.03	0.01	0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (施設) (大粒種) (果実) 平成23年度	1	720	3	7	0.98	0.96	0.07	0.06
			3	14	0.56	0.54	0.06	0.06
			3	21	0.65	0.62	0.17	0.16
			3	28	0.59	0.56	0.17	0.16
ぶどう (施設) (小粒種) (果実) 平成23年度	1	840	3	7	4.98	4.93	0.19	0.18
			3	14	3.48	3.38	0.29	0.28
			3	21	3.35	3.29	0.21	0.20
			3	28	2.65	2.62	0.28	0.26

- 1 ・処理剤：イソフェタミド36.0%フロアブル
- 2 ・農薬の使用時期（PHI）が、申請された使用方法から逸脱している場合は、PHIに^aを付した。
- 3 ・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<を付して記載した。
- 4

1 <別紙4: 作物残留試験成績(海外)>

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)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					イソフェタミド	代謝物 D
					最高値	最高値
いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,340	5	0	0.477	0.011
			5	1	0.232	(0.0095)
			5	3	0.160	0.012
			5	7	0.067	0.012
いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,320	5	0	0.346	ND
いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,310	5	0	3.05	0.013
いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,320	5	0	0.510	ND
いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,370	5	0	0.195	ND
いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,350	4	0	0.716	(0.007)
いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,360	5	0	0.352	ND

いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,340	5	0	0.564	0.023
いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,360	5	0	0.634	(0.009)
いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,330	5	0	1.06	(0.009)
いちご (露地) (果実) 2011年	1	2,340	5	0	1.31	0.028

- 1 ・処理剤：イソフェタミド 37.6%フロアブル水和剤【與語専門委員コメントに基づき修正】
- 2 ・検出限界：0.005 mg/kg、定量限界：0.01 mg/kg
- 3 ・検出限界未満の場合は ND、0.005-0.01 mg/kg は括弧で記載
- 4

【與語専門委員より】
水和剤となっていますが、フロアブルではないでしょうか？石原産業が海外で販売している製剤が「SC」とすると、日本語訳は「フロアブル」と思います。「WP」ならば「水和剤」です。

5

1 <別紙5: 推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:55.1 kg)		小児 (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)
未成熟えんどう	11.2	1.6	17.9	0.5	5.60	0.2	2.24	2.4	26.9
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	12.4	9.6	119	4.4	54.6	11.4	141	9.2	114
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.45	20.7	9.32	9.6	4.32	14.2	6.39	25.6	11.5
ぶどう	4.93	8.7	42.9	8.2	40.4	20.2	99.6	9.0	44.4
合計			190		106		251		198

2 /: 該当なし

3 注)・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均値のうち、イソフェタミドの最大値を用いた(参照 別紙3)。

4 ・ff: 平成17~19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照54)の結果に基づく農産物摂取量

5 (g/人/日)

6 ・摂取量: 残留値及び農産物残留量から求めたイソフェタミドの推定摂取量(μg/人/日)

7 ・未成熟えんどうについては、さやえんどうの値を用いた。

8 ・レタスについては、レタス、リーフレタス及びサラダ菜のうち、残留値の最も高いサラダ菜の値を用いた。

9 ・だいず、あずき及びたまねぎについては、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。

10

11

12

13

- 1 <参照>
- 2 1. 食品健康影響評価について（平成27年1月8日付、厚生労働省発食安0108第
3 11号）
- 4 2. 農薬抄録 イソフェタミド（平成25年9月4日）：石原産業株式会社、一部公表
5 予定
- 6 3. ラットにおける代謝試験（GLP対応）：Covance Laboratories Ltd、2012年、
7 未公表
- 8 4. ラット肝臓中代謝物同定（GLP対応）：Covance Laboratories Ltd、2012年、
9 未公表
- 10 5. ラットにおける腸肝循環試験（GLP対応）：Covance Laboratories Ltd、2012
11 年、未公表
- 12 6. ¹⁴C-標識イソフェタミドを用いた搾乳ヤギにおける代謝試験（GLP対応）：
13 Covance Laboratories Ltd、2012年、未公表
- 14 7. ¹⁴C-標識イソフェタミドを用いた採卵鶏における代謝試験（GLP対応）：Covance
15 Laboratories Ltd、2012年、未公表
- 16 8. レタスにおける代謝（GLP対応）：Covance Laboratories Ltd、2012年、未公
17 表
- 18 9. ブドウにおける代謝（GLP対応）：Covance Laboratories Ltd、2012年、未公
19 表
- 20 10. ブドウ代謝試験—未成熟試料の分析（非GLP対応）：Smithers Viscient (ESG)Ltd、
21 2013年、未公表
- 22 11. インゲンマメにおける代謝（GLP対応）：Covance Laboratories Ltd、2012年、
23 未公表
- 24 12. イソフェタミドの好気条件下の土壌における動態（M3-1）（GLP対応）：Covance
25 Laboratories Ltd、2010年、未公表
- 26 13. イソフェタミドの好気条件下の土壌における動態（M3-2）（GLP対応）：Covance
27 Laboratories Ltd、2010年、未公表
- 28 14. 土壌吸脱着性試験（GLP対応）：Covance Laboratories Ltd、2010年、未公表
- 29 15. 土壌表面における光分解動態（GLP対応）：Covance Laboratories Ltd、2010
30 年、未公表
- 31 16. 加水分解動態試験（GLP対応）：Covance Laboratories Ltd、2010年、未公表
- 32 17. 水中光分解動態試験（GLP対応）：Smithers Viscient (ESG)Ltd、2012年、未
33 公表
- 34 18. 土壌残留試験 圃場試験（畑地状態）：石原産業株式会社、2012年、未公表
- 35 19. 作物残留試験、石原産業株式会社、未公表
- 36 20. 生体の機能に及ぼす影響に関する試験（GLP対応）：残留農薬研究所、2012年、
37 未公表
- 38 21. ラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd、

- 1 2010年、未公表
- 2 22. ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd、
- 3 2010年、未公表
- 4 23. ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2010
- 5 年、未公表
- 6 24. 代謝物 GPTC のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：残留農薬研究
- 7 所、2012年、未公表
- 8 25. ラットにおける急性神経毒性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories、
- 9 LLC、2012年、未公表
- 10 26. ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2010年、未公
- 11 表
- 12 27. ウサギにおける眼刺激性試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2010年、未公表
- 13 28. モルモットにおける皮膚感作性試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、2012
- 14 年、未公表
- 15 29. マウスにおける皮膚感作性試験-局所リンパ節増殖性試験（GLP 対応）：残留農
- 16 薬研究所、2010年、未公表
- 17 30. ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：
- 18 残留農薬研究所、2011年、未公表
- 19 31. マウスを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：
- 20 Huntingdon Life Sciences Ltd、2011年、未公表
- 21 32. イヌにおける90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2011
- 22 年、未公表
- 23 33. ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対
- 24 応）：WIL Research Laboratories, LLC、2011年、未公表
- 25 34. ラットを用いた28日間反復経皮投与毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life
- 26 Sciences Ltd、2011年、未公表
- 27 35. ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：
- 28 残留農薬研究所、2012年、未公表
- 29 36. イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：残
- 30 留農薬研究所、2012年、未公表
- 31 37. ラットを用いた飼料混入投与による2年間発がん性試験（GLP 対応）：残留農薬
- 32 研究所、2012年、未公表
- 33 38. マウスを用いた飼料混入投与による78週間発がん性試験（GLP 対応）：
- 34 Huntingdon Life Sciences Ltd、2012年、未公表
- 35 39. ラットにおける二世代繁殖毒性試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2012年、
- 36 未公表
- 37 40. ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd、2010
- 38 年、未公表

- 1 41. ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2012 年、未公表
- 2 42. 細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009 年、未公
- 3 表
- 4 43. チャイニーズハムスター肺腺維芽細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対
- 5 応）：残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 6 44. マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 7 45. ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2012
- 8 年、未公表
- 9 46. 代謝物 GPTC の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、
- 10 2012 年、未公表
- 11 47. 雌マウスを用いた飼料混入投与による 28 日間反復経口投与免疫毒性試験（GLP
- 12 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd、2012 年、未公表
- 13 48. 二世世代繁殖毒性試験において F₂ 哺育児に多発した複合奇形への親動物における
- 14 遺伝的変異の関与の検討（非 GLP 対応）：残留農薬研究所、2012 年、未公表
- 15 49. 「食品健康影響評価に係る追加資料の提出について」に対する回答書：石原産業
- 16 株式会社、2016 年、未公表
- 17 50. 農薬抄録 イソフェタミド（平成 28 年 1 月 6 日改訂）：石原産業株式会社、一部
- 18 公表予定
- 19 51. IKF-5411 原体：ラットにおける毒性メカニズム試験：残留農薬研究所、2015 年、
- 20 未公表
- 21 52. イソフェタミドの海外における残留基準値および適正農業規範：石原産業株式会
- 22 社、未公表
- 23 53. EFSA : Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance
- 24 isofetamid, (2015)
- 25 54. 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
- 26 科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
- 27