

平成30年2月21日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

農薬専門調査会

座長 西川 秋佳

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成23年10月6日付け厚生労働省発食安1006第20号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたアクリナトリンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

# 農薬評価書

# アクリナトリン

2018年2月

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	10
7. 開発の経緯.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) 吸収.....	11
(2) 分布.....	12
(3) 代謝.....	13
(4) 排泄.....	14
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) キャベツ.....	15
(2) きゅうり.....	16
(3) りんご.....	17
(4) ぶどう.....	19
3. 土壌中運命試験.....	20
(1) 好氣的及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	20
(2) 土壌吸着試験.....	22
4. 水中運命試験.....	22
(1) 加水分解試験.....	22
(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液).....	23
(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水).....	24
5. 土壌残留試験.....	24
6. 作物残留試験.....	24
7. 一般薬理試験.....	25

8. 急性毒性試験	27
(1) 急性毒性試験	27
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	29
(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	30
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験	30
(1) 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験	30
(2) 皮膚感覚異常試験	31
10. 亜急性毒性試験	31
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット①)	31
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット②)	32
(3) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	33
(4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	34
(5) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) <補足試験>	35
(6) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	35
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	36
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	36
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット①)	36
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット②) <参考資料>	37
(4) 18か月間発がん性試験 (マウス①)	38
(5) 18か月間発がん性試験 (マウス②)	39
12. 生殖発生毒性試験	40
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	40
(2) 発生毒性試験 (ラット)	41
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	42
13. 遺伝毒性試験	42
III. 食品健康影響評価	45
・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	52
・別紙2：検査値等略称	53
・別紙3：作物残留試験成績	54
・参照	64

## <審議の経緯>

1995年	4月	26日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2011年	6月	21日	農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：りんご）
2011年	10月	6日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1006第20号）
2011年	10月	11日	関係書類の接受（参照2～4）
2011年	10月	13日	第403回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年	5月	18日	第17回農薬専門調査会評価第三部会
2017年	9月	20日	農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：小粒核果類及びしそ科葉菜類）
2017年	10月	2日	追加資料受理（参照5～7）
2017年	11月	20日	第69回農薬専門調査会評価第二部会
2017年	12月	21日	第155回農薬専門調査会幹事会
2018年	1月	16日	第680回食品安全委員会（報告）
2018年	1月	17日	から2月15日まで 国民からの意見・情報の募集
2018年	2月	21日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

## <食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）	熊谷 進
野村一正	三森国敏（委員長代理）	吉田 緑
畑江敬子	石井克枝	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

\*：2011年1月13日から

(2017年1月7日から)  
佐藤 洋（委員長）  
山添 康（委員長代理）  
吉田 緑  
山本茂貴

石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

\* : 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)	上路雅子	松本清司
西川秋佳* (座長代理)	永田 清	山手丈至**
三枝順三 (座長代理**)	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
-----------	-------	------

松本清司（座長代理） 泉 啓介	腰岡政二 根岸友恵	細川正清 本間正充
・評価第三部会		
三枝順三（座長） 納屋聖人（座長代理） 浅野 哲	小野 敦 佐々木有 田村廣人	永田 清 八田稔久 増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳*（座長） 長野嘉介（座長代理*； 座長**） 山手丈至（座長代理**） 井上 薫**	川口博明 代田眞理子 玉井郁巳	根本信雄 森田 健 與語靖洋 *：2013年9月30日まで **：2013年10月1日から

(2016年3月31日まで)

・幹事会		
西川秋佳（座長） 納屋聖人（座長代理） 赤池昭紀 浅野 哲 上路雅子	小澤正吾 三枝順三 代田眞理子 永田 清 長野嘉介	林 真 本間正充 松本清司 與語靖洋 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 浅野 哲 篠原厚子	清家伸康 林 真 平塚 明 福井義浩	藤本成明 堀本政夫 山崎浩史 若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑（座長）* 松本清司（座長代理） 小澤正吾 川口博明 桑形麻樹子	腰岡政二 佐藤 洋 杉原数美 根岸友恵	細川正清 本間正充 山本雅子 吉田 充
・評価第三部会		
三枝順三（座長） 納屋聖人（座長代理） 太田敏博	高木篤也 田村廣人 中島美紀	中山真義 八田稔久 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
		* : 2015年6月30日まで
		** : 2015年9月30日まで

(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
		* : 2017年9月30日まで

<第17回農業専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

高木篤也



**<第 69 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>**

永田 清

本間正充

松本清司

**<第 155 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

本間正充

## 要 約

ピレスロイド系殺虫剤である「アクリナトリン」(CAS No.101007-06-1)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(りんご、キャベツ等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、アクリナトリン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、摂餌量(減少)及び皮膚(痂皮形成等)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌で良性の卵巣顆粒膜・莖膜細胞腫の発生頻度の増加が認められたが、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、農産物中の暴露評価対象物質をアクリナトリン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.61 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0.016 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、アクリナトリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の3 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.03 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：アクリナトリン

英名：acrinathrin (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：(S)-α-シアノ-3-フェノキシベンジル-(Z)-(1R,3S)-2,2-ジメチル-3-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチルエトキシカルボニル)ビニル]シクロプロパンカルボキシレート

英名：(S)-α-cyano-3-phenoxybenzyl-(Z)-(1R,3S)-2,2-dimethyl-3-[2-(2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethylethoxycarbonyl)vinyl] cyclopropanecarboxylate

#### CAS (No. 101007-06-1)

和名：(S)-シアノ(3-フェノキシフェニル)メチル(1R,3S)-2,2-ジメチル-3-[(1Z)-3-オクソ-3-[2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エトキシ]-1-プロペニル]シクロプロパンカルボキシレート

英名：(S)-cyano(3-phenoxyphenyl)methyl(1R,3S)-2,2-dimethyl-3-[(1Z)-3-oxo-3-[2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl)ethoxy]-1-propenyl]cyclopropanecarboxylate

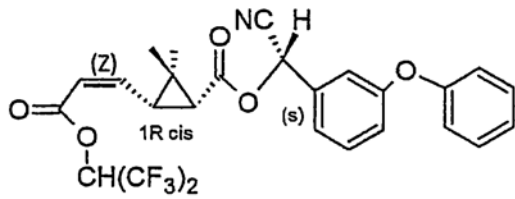
### 4. 分子式

C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>5</sub>

### 5. 分子量

541.44

## 6. 構造式



## 7. 開発の経緯

アクリナトリンは、ルセル・ユクラフ社により開発された合成ピレスロイド系の殺虫剤であり、神経軸索のナトリウムチャンネルに作用し、神経系の伝達を遮断することにより殺虫効果を示すと考えられている。

我が国では、1995年にりんご、きゅうり等を対象に初回農薬登録されており、海外では、フランス、スペイン等において登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：りんご、小粒核果類等）がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [ II. 1~4 ] は、アクリナトリンのベンジル基を  $^{14}\text{C}$  で標識したものの (以下「[bzl- $^{14}\text{C}$ ]アクリナトリン」という。)、ジメチルシクロプロピル基を  $^{14}\text{C}$  で標識したものの (以下「[dmt- $^{14}\text{C}$ ]アクリナトリン」という。) 及びヘキサフルオロイソプロピル基を  $^{14}\text{C}$  で標識したものの (以下「[tfm- $^{14}\text{C}$ ]アクリナトリン」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能 (質量放射能) からアクリナトリンの濃度 (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/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) 吸収

##### ① 血中濃度推移

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [bzl- $^{14}\text{C}$ ]アクリナトリン及び [dmt- $^{14}\text{C}$ ]アクリナトリンの等量混合物を 1 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「低用量」という。) 又は 50 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「高用量」という。) で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

高用量投与群の  $C_{\max}$  は低用量投与群の約 10 倍であり、高用量投与群の吸収率が低用量投与群より低値であることが推定された。(参照 2、6)

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	1		50	
	雄	雌	雄	雌
性別	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	4	4	6	4
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.55	0.78	6.4	8.1
$T_{1/2}$ (hr)	11	11	11.5	12
$AUC_{0-120\text{hr}}$ (hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$ )	8.50	12.3	126	153

##### ② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (4) ②] から得られた尿及び胆汁中排泄率、ケージ洗浄液並びに肝臓及びカーカス<sup>1</sup>中残存率から、投与後 48 時間の体内吸収率は、低用量投与群で少なくとも 71.8%、高用量投与群で少なくとも 22.2% と算出された。(参照 2、6)

<sup>1</sup> 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。)

## (2) 分布

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン及び[dm<sup>14</sup>C]アクリナトリンの等量混合物を低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で非標識体を 14 日間反復経口投与後に、[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン及び[dm<sup>14</sup>C]アクリナトリンの等量混合物を低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。また、SD ラット（雄 5 匹）に[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン及び[dm<sup>14</sup>C]アクリナトリンの等量混合物を低用量で 7 日間反復経口投与し、オートラジオグラフィ試験が実施された。

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。

投与 120 時間後の臓器及び組織内分布において、低用量単回投与群では副腎及び卵巣に比較的高い残留放射能濃度が検出された。低用量反復投与群では脂肪、副腎、肝臓及び骨髄に比較的高い残留放射能濃度が認められた。高用量投与群では、相対的に各組織内残留放射能濃度が高かった。

投与 4 時間後の組織内分布においては、肝臓で最も高い残留放射能濃度が認められ、特定の臓器及び組織への残留は認められなかった。

全身オートラジオグラフィによる組織内分布においては、投与 4 時間後の残留放射能は消化管で最も高く、膀胱及び胆管に多く認められた。時間経過とともに残留放射能は減少した。（参照 2、5、6）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重) (投与方法)	性別	4 時間後	120 時間後
1 (単回経口)	雄		副腎(0.055)、脂肪(0.027)、肝臓(0.014)、骨髄(0.012)、腎臓(0.006)、心臓(0.005)、脾臓(0.005)、脳(0.003)、血漿(0.003)、全血(0.003)、甲状腺(<0.094*)
	雌		副腎(0.187)、卵巣(0.126)、脂肪(0.049)、骨髄(0.042)、脾臓(0.035)、子宮(0.023)、肝臓(0.017)、心臓(0.015)、腎臓(0.013)、肺(0.011)、脳(0.009)、全血(0.006)、血漿(0.005)、甲状腺(<0.146*)
1 (単回経口)	雄	肝臓(0.550)、血漿(0.387)、副腎(0.343)、甲状腺(0.340)、腎臓(0.302)、全血(0.276)	副腎(0.145)、脂肪(0.041)、脾臓(0.021)、肝臓(0.013)、骨髄(0.011)、脾臓(0.008)、心臓(0.007)、腎臓(0.007)、全血(0.006)、筋肉(0.006)、肺(0.006)、脳(0.003)、眼(0.003)、血漿(0.002)

	雌	甲状腺(1.93)、肝臓(1.17)、血漿(0.827)、腎臓(0.608)、卵巣(0.564)、全血(0.523)	副腎(0.076)、卵巣(0.057)、脂肪(0.026)、肝臓(0.019)、骨髄(0.018)、肺(0.011)、全血(0.009)、膵臓(0.009)、子宮(0.008)、腎臓(0.008)、脾臓(0.006)、心臓(0.006)、血漿(0.004)
50 (単回経口)	雄		肝臓(0.583)、脂肪(0.473)、心臓(0.247)、腎臓(0.187)、血漿(0.090)、甲状腺(<6.17*)、副腎(<1.52*)、骨髄(<0.406*)、膵臓(<0.102*)、肺(<0.098*)、筋肉(<0.095*)、精巣(<0.094*)、脳(<0.093*)
	雌		肝臓(0.357)、脂肪(0.345)、心臓(0.195)、膵臓(0.157)、腎臓(0.135)、血漿(0.091)、甲状腺(<5.35*)、副腎(<0.919*)、骨髄(<0.878*)、卵巣(<0.359*)、子宮(<0.191*)、肺(<0.132*)、筋肉(<0.127*)、脳(<0.124*)
1 (反復経口)	雄		脂肪(0.025)、肝臓(0.017)、骨髄(0.005)、腎臓(0.005)、膵臓(0.004)、心臓(0.004)、血漿(0.003)、甲状腺(<0.080*)、副腎(<0.021*)
	雌		肝臓(0.019)、脂肪(0.015)、副腎(0.015)、卵巣(0.007)、腎臓(0.006)、心臓(0.005)、子宮(0.004)、血漿(0.004)、甲状腺(<0.104*)、骨髄(<0.015*)

/: データなし

\*: 定量限界以下 (バックグラウンドデータの総放射能の2倍以下の値)

### (3) 代謝

尿、糞及び胆汁中排泄試験[1. (4)]で得られた投与後 24 時間の尿、投与後 48 時間の糞及び胆汁並びに体内分布試験[1. (2)]で得られた投与 4 時間後の肝臓、腎臓及び脂肪組織を試料とし、代謝物同定・定量試験が実施された。尿中において、未変化のアクリナトリンは認められず、主要代謝物は[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリンから生成した硫酸抱合体 G が低用量で 12.5%TAR~17.0%TAR、高用量で 2.2%TAR~2.5%TAR、反復投与群の低用量で 11.2%TAR~12.9%TAR、E 及び F が低用量及び高用量で 0.3%TAR 未満~0.9%TAR、並びにグリシン抱合体 D が低用量及び高用量で 0.2%TAR~0.9%TAR 並びに[dmt-<sup>14</sup>C]アクリナトリンから加水分解により生成した代謝物 C が低用量で 14.7%TAR~22.1%TAR、高用量で 3.2%TAR~3.7%TAR、反復投与群で 13.6%TAR~19.0%TAR 認められた。

糞中においては、未変化のアクリナトリンが低用量で 11.9%TAR~14.7%TAR、高用量で 52.7%TAR~65.3%TAR 認められ、代謝物として B が低用量で

7.4%TAR～8.9%TAR、高用量で 3.1%TAR 及び C が 0.8%TAR 未満～2.2%TAR 認められた。

胆汁中においては、未変化のアクリナトリンは認められず、代謝物 B が低用量及び高用量で 1.1%TAR～4.7%TAR 認められた。

肝臓、腎臓及び脂肪中には、未変化のアクリナトリンは認められず、代謝物として B、E 及び G が認められた。

アクリナトリンは消化管中で分解を受けにくく、未吸収のものはほとんどが未変化体のまま糞中に排泄された。

ラットにおける主要代謝経路は、①2,2,2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチルエチルエステルの加水分解による代謝物 B の生成及びシクロプロパンカルボン酸エステル結合の加水分解による代謝物 C 及び E の生成、②代謝物 E のフェニル基 4 位の酸化による代謝物 F の生成又はグリシン抱合による代謝物 D 生成と考えられた。また、代謝物 F はさらに硫酸抱合を受け尿中に硫酸抱合体 G として排泄されると考えられた。（参照 2、6）

#### （4）排泄

##### ① 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン及び[dmf-<sup>14</sup>C]アクリナトリンの等量混合物を低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で非標識体を 14 日間反復経口投与後に、[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン及び[dmf-<sup>14</sup>C]アクリナトリンの等量混合物を低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

また、SD ラット（雄 5 匹）に[tfm-<sup>14</sup>C]アクリナトリンを高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 96 又は 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン及び[dmf-<sup>14</sup>C]アクリナトリン低用量単回投与群において、尿中排泄量の大部分は投与後 24 時間以内、糞中排泄量の大部分は投与後 48 時間以内に排泄された。

[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン及び[dmf-<sup>14</sup>C]アクリナトリン高用量単回投与群においては、低用量群に比較して尿中排泄量が低かった。

[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン及び[dmf-<sup>14</sup>C]アクリナトリン低用量反復投与群においては、低用量単回投与群と同様な排泄パターンを示した。

[tfm-<sup>14</sup>C]アクリナトリン投与群においては、大部分の放射能が投与後 1 日で排泄された。

投与放射能は主に糞中に排泄された。（参照 2、6）



表 3 投与後 96 又は 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	単回経口投与				反復経口投与		
	1 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重 <sup>a)</sup>		1 mg/kg 体重/日
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌
尿	34.1	46.0	10.5	7.82	7.03 <sup>b)</sup>	33.5	41.0
ケージ洗浄液	0.30	0.18	0.10	0.55		0	0
糞	67.7	55.3	92.2	91.1	98.4	58.9	60.6
カーカス	0.25	0.29	<0.20	<0.20	ND	0.22	0.30

ND : 検出されず

a) : [tfm-<sup>14</sup>C]アクリナトリン投与後 96 時間の排泄率

b) : 尿及びケージ洗浄液の合計

## ② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン及び[dmf-<sup>14</sup>C]アクリナトリンの等量混合物を低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 4 に示されている。

高用量投与群の投与後 48 時間で胆汁中に 13.3%TAR~15.9%TAR 排泄された。尿中排泄率は 4%TAR~5%TAR であり、残りの放射能の大部分は糞中又は消化管にとどまった。胆汁中への総排泄率は低用量投与群より低かった。

いずれの用量においても、胆汁中排泄率に性差は認められなかった。

アクリナトリンは消化管から吸収され、その大部分は速やかに胆汁中に排泄され、一部は腸肝循環を経て糞中に排泄されると考えられた。（参照 2、6）

表 4 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

試料	1 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	48.0	52.1	15.9	13.3
尿	22.2	17.3	4.97	4.12
ケージ洗浄液	0.42	1.10	0.83	0.84
糞	16.4	24.1	44.8	52.6
肝臓	0.28	0.17	0.16	0.08
消化管	11.1	2.97	27.5	14.9
カーカス	1.57	1.14	3.63	3.86

## 2. 植物体内運命試験

### (1) キャベツ

ポット育成されたキャベツ（品種：Steinehead F1 Hybrid Espoir）に[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン又は[dmf-<sup>14</sup>C]アクリナトリンを収穫期 8 週前処理区で 0.356 又は 0.373 mg ai/mL(約 2 mL)、収穫期 4 週前処理区で 0.364 又は 0.374 mg ai/mL

(約 2 mL) の濃度で選択された中心葉に塗布し、収穫期 8 週前処理区では、処理直後、4 及び 8 週間後に処理葉を採取し、収穫期 4 週前処理区では、処理直後、2 及び 4 週間後に処理葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 5 に示されている。

処理葉の表面の残留放射能は経時的に減少し、抽出液や抽出残渣の残留放射能が増加した。

アクリナトリンの残留放射能は速やかに減少し、いずれの標識体処理区においても主要成分はアクリナトリンであった。ほかに、少量の異性体(0.01 未満~0.01 mg/kg) 並びに [bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン処理区で代謝物 E (1.4%TRR、0.01 mg/kg) 及び F (1.4%TRR、0.01 mg/kg) 、[dmt-<sup>14</sup>C]アクリナトリン処理区で代謝物 C (6.3%TRR、0.01 mg/kg) が認められた。

また、未同定代謝物が[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン及び[dmt-<sup>14</sup>C]アクリナトリン処理区で、それぞれ 35.7%TRR (0.25 mg/kg) 及び 50.0%TRR (0.08 mg/kg) 存在したため、表面洗浄液及び各抽出画分を再分析した結果、主要成分は未変化のアクリナトリンであり、代謝物として B、C、E、J 及び K が同定され、代謝物 C は最大で 10.2%TRR 認められた。ほかに多くの極性代謝物又は中程度の極性を有する代謝物が認められ、カルボキシル基、フェノール又はアルコール性の水酸基を有しており、酵素処理によりグルコース抱合体の存在も考えられた。これらの代謝物において、0.05 mg/kg を超えるものは認められなかった。(参照 2、5、6)

表 5 各試料中の残留放射能分布 (%TRR)

標識体	処理区	収穫前 8 週区			収穫前 4 週区		
	採取時期	0 週	4 週	8 週	0 週	2 週	4 週
	試料	葉	葉	葉	葉	葉	葉
[bzl- <sup>14</sup> C] アクリナ トリン	総残留放射能*	8.82	1.26	0.70	7.33	3.49	1.75
	表面洗浄液	94.2	43.4	17.9	70.1	55.1	27.8
	溶媒抽出液	5.5	35.8	43.4	24.9	30.6	41.7
	還流抽出液	0.1	7.1	8.7	1.7	5.4	9.3
	抽出残渣	0.2	13.7	30.0	3.4	9.0	21.2
[dmt- <sup>14</sup> C] アクリナ トリン	総残留放射能*	8.66	0.67	0.16	8.30	2.30	1.14
	表面洗浄液	94.8	37.6	8.9	74.9	49.3	21.7
	溶媒抽出液	5.0	40.3	46.1	19.7	34.4	55.5
	還流抽出液	0.1	9.4	18.2	3.5	7.5	9.0
	抽出残渣	0.1	12.7	26.8	2.0	8.8	13.7

\* : mg/kg

## (2) きゅうり

施設内で栽培されたきゅうり (品種名不明) に [bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン、

[dmt-<sup>14</sup>C]アクリナトリン又は[tfm-<sup>14</sup>C]アクリナトリンを 78.5 g ai/ha の用量で 1 回目にはできるだけ多くの茎葉、果実及び花に散布し、1 回目の 14 日後に 2 回目の散布を 1 回目同様に行い、1 回目処理直後、2 回目処理直前に果実、2 回目処理 28 日後に果実及び茎葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 6 に示されている。

処理直後を除き、果実における残留放射能は 90%TRR 以上が洗浄後果実中に分布していた。

果実洗浄液中の主要成分は未変化のアクリナトリンであった。

果実抽出液中の代謝物は大部分（約 90%TRR）が未変化のアクリナトリン及び高極性未同定代謝物であり、高極性未同定代謝物はいずれも 0.001 mg/kg 以下であった。果実洗浄液及び抽出液中の代謝物として B が 12.8%TRR (0.002 mg/kg)、C が 12.4%TRR (0.006 mg/kg)、E が 6.8%TRR (0.010 mg/kg)、J が 3.2%TRR (0.001 mg/kg 未満) 及び K が 1.9%TRR (0.001 mg/kg) 認められた。果実表面ではアクリナトリンの異性体が認められた。（参照 2、6）

表 6 各試料中の残留放射能分布

標識体	採取時期	果実					合計 (mg/kg)	茎葉 残留濃度 (mg/kg)
		表面洗浄液		果実抽出液				
		残留濃度 (mg/kg)	分布率 (%TRR)	残留濃度 (mg/kg)	分布率 (%TRR)			
[tfm- <sup>14</sup> C] アクリナ トリン	1 回目処理直後	0.384	64.4	0.212	35.6	0.596	—	
	2 回目処理直前	0.003	10.0	0.027	90.0	0.030	—	
	2 回目処理 28 日後	0.001	7.7	0.012	92.3	0.013	0.297	
[bzl- <sup>14</sup> C] アクリナ トリン	1 回目処理直後	0.303	65.2	0.162	34.8	0.465	—	
	2 回目処理直前	0.002	6.9	0.027	93.1	0.029	—	
	2 回目処理 28 日後	<0.001	0.0	0.015	100	0.015	1.55	
[dmt- <sup>14</sup> C] アクリナ トリン	1 回目処理直後	0.305	69.3	0.135	30.7	0.440	—	
	2 回目処理直前	0.011	8.4	0.120	91.6	0.131	—	
	2 回目処理 28 日後	0.002	8.7	0.021	91.3	0.023	1.11	

—：採取せず

### (3) りんご

2～3 年生りんご幼木（品種：James Grive 及び Worcester Permaine）に [bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン又は[dmt-<sup>14</sup>C]アクリナトリンを収穫期 8 週前処理区で 0.405 又は 0.418 mg ai/mL(約 0.5 mL)、収穫期 4 週前処理区で 0.400 又は 0.396 mg ai/mL (約 0.5 mL) の濃度で果実及び葉に塗布し、収穫期 8 週前処理区で処理直後（0 週）、1、2、3、4、6 及び 8 週間後に葉を、処理直後（0 週）並びに 4 及び 8 週間後に果実を採取し、収穫期 4 週前処理区では、処理直後（0 週）及び 4 週間後に果実及び葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 7 に示されている。

果実においては、表面洗浄後、果実残留放射能の大部分は果皮に存在し、塗布 8 週間後で果皮中放射能は 41.4%TRR～47.0%TRR であり、果肉中放射能は 12.6%TRR～17.5%TRR であった。

葉においては、残留放射能の大部分は表面に存在し、塗布 8 週間後においても 80%TRR 以上であった。

果実においては、いずれの標識体処理区においても主要成分は未変化のアクリナトリンで 51.4%TRR～100%TRR (0.19～2.05 mg/kg) 認められ、アクリナトリンの 5 種類の異性体及び代謝物として C が 2.2%TRR (0.03 mg/kg)、D が 5.4%TRR (0.02 mg/kg) 及び F が 2.7%TRR 未満 (0.01 mg/kg 未満) 認められた。

葉においては、いずれの標識体処理区においても主要成分は未変化のアクリナトリンで 77.4%TRR～98.7%TRR (41～161 mg/kg) 認められ、アクリナトリンの 5 種類の異性体及び代謝物として、C が 0.1%TRR 未満～0.2%TRR 未満 (0.02 mg/kg 未満～0.1 mg/kg 未満)、F が 1.9%TRR～2.0%TRR (1～2 mg/kg) 及び G+H が 1.1%TRR～2.0%TRR (0.6～2.0 mg/kg) 認められた。

りんごにおいて、アクリナトリンは葉及び果実から植物組織内に浸透しにくく、処理放射能のほとんどが葉及び果実の表面に残留した。(参照 2、5、6)

表 7 各試料中の残留放射能分布 (%TRR)

標識体	処理区	収穫前 8 週区							収穫前 4 週区			
	採取時期	0 週		4 週		8 週			0 週		4 週	
	試料	葉	果実	葉	果実	葉	果実	果皮	葉	果実	葉	果実
[bzl- <sup>14</sup> C] アクリナ トリン	総残留放射能*	78	2.12	95	0.47	99	0.37 <sup>a</sup>	/	112	0.66	53	0.29
	表面洗淨液	83.8	86.7	83.8	35.9	80.1	40.6	/	92.6	86.9	77.1	16.0
	MeCN	15.5	10.0	4.1	27.2	6.8	6.4 <sup>b</sup>	22.2	6.0	11.1	10.9	60.4
	MeCN/水	0.1	—	7.5	12.4	8.8	2.5 <sup>b</sup>	4.7	1.1	1.6	7.3	8.3
	抽出残渣	0.5	3.3	4.7	24.7	5.1	3.7 <sup>b</sup>	20.1	0.4	0.5	4.8	15.3
[dmt- <sup>14</sup> C] アクリナ トリン	総残留放射能*	166	2.05	114	0.96	68	1.34 <sup>a</sup>	/	99	0.84	53	2.33
	表面洗淨液	92.8	85.3	85.4	42.8	83.6	41.0	/	85.2	82.2	82.0	35.7
	MeCN	4.4	11.6	7.3	35.4	5.3	10.2 <sup>b</sup>	27.2	10.7	13.0	9.8	43.0
	MeCN/水	0.6	0.8	4.9	6.5	7.7	2.7 <sup>b</sup>	2.3	3.5	3.2	6.4	9.2
	抽出残渣	2.3	2.3	2.5	15.4	3.5	4.6 <sup>b</sup>	11.9	0.8	1.5	1.9	12.3

MeCN : アセトニトリル

\* : mg/kg

a : 果肉及び果皮の合計

b : 果皮を除いた果肉の抽出部分

— : 試料を採取しなかった、又は分析を行わなかった。

/ : 該当なし

#### (4) ぶどう

屋外栽培されたぶどう (品種 : Traminer) に乳剤に調製した [bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン若しくは [dmt-<sup>14</sup>C]アクリナトリンを 22.5 g ai/ha 又は乳剤に調製した [dmt-<sup>14</sup>C]アクリナトリンを 225 g ai/ha (実使用量の 10 倍) の用量で 1 回目 (0 日 : BBCH77 ; 房の完成期) 、2 回目 (1 回目散布の 13 日後 : BBCH88 ; 房成熟開始期) の 2 回散布し、果実及び葉を 0 日 (1 回目散布直後) 、13 日 (2 回目散布直前) 、27 日 (2 回目散布 14 日後 : 果実の着色期) 及び 41 日 (2 回目散布 28 日 : 果実の軟化期) に採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 8 に示されている。

[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン及び [dmt-<sup>14</sup>C]アクリナトリン処理区では収穫時の果実及び葉の残留放射能濃度はそれぞれ 0.105 及び 0.084 mg/kg 並びに 0.85 及び 0.73 mg/kg であり、10 倍量の [dmt-<sup>14</sup>C]アクリナトリン処理区では果実及び葉の残留放射能濃度はそれぞれ 0.62 及び 6.9 mg/kg であった。

収穫時の果実における主要成分はアクリナトリンで、[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン処理区で 37.6%TRR (0.037 mg/kg) 、[dmt-<sup>14</sup>C]アクリナトリン処理区で 37.7%TRR (0.031 mg/kg) 、10 倍量の [dmt-<sup>14</sup>C]アクリナトリン処理区で 53.9%TRR (0.332 mg/kg) であった。果実において 10%TRR を超える代謝物は

認められなかった。

収穫時の葉における主要成分はアクリナトリンで、[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン処理区で 15.8%TRR (0.136 mg/kg)、[dmt-<sup>14</sup>C]アクリナトリン処理区で 18.8%TRR (0.139 mg/kg)、10 倍量の[dmt-<sup>14</sup>C]アクリナトリン処理区で 51.2%TRR (3.48 mg/kg) であった。収穫時の葉において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

アクリナトリンは、光により異性化し、 $\alpha R, Z$ 異性体を生じたが、その異性体の残留放射能は、9%TRR 以下であった。(参照 2、6)

表 8 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

標識体	処理量	22.5 g ai/ha						225 g ai/ha					
	採取時期	0 日		13 日		41 日		0 日		13 日		41 日	
	試料	葉	果実	葉	果実	葉	果実	葉	果実	葉	果実	葉	果実
[bzl- <sup>14</sup> C] アクリナ トリン	総残留放射能	1.3	0.051	0.46	0.028	0.85	0.105	/	/	/	/	/	/
	洗浄液	1.01	0.023	0.15	0.002	0.15	0.007	/	/	/	/	/	/
	抽出物	0.24	0.026	0.27	0.021	0.60	0.081	/	/	/	/	/	/
	抽出残渣	0.003	0.002	0.033	0.004	0.099	0.016	/	/	/	/	/	/
[dmt- <sup>14</sup> C] アクリナ トリン	総残留放射能	1.05	0.059	0.57	0.032	0.73	0.084	8.4	0.36	5.6	0.21	6.9	0.62
	洗浄液	0.86	0.033	0.23	0.002	0.21	0.008	7.4	0.29	3.3	0.045	3.4	0.18
	抽出物	0.18	0.023	0.31	0.027	0.45	0.063	1.02	0.061	2.1	0.15	3.1	0.39
	抽出残渣	0.004	0.004	0.036	0.003	0.068	0.013	0.048	0.002	0.21	0.022	0.36	0.047

/: 実施せず

植物におけるアクリナトリンの主要代謝経路は、2,2,2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチルエチルエステル結合及びシクロプロパンカルボン酸エステル結合の加水分解による代謝物 B 及び C の生成であると考えられた。(参照 2、6)

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的及び好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験

砂壤土 (英国) に[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン又は[dmt-<sup>14</sup>C]アクリナトリンを 2 mg/kg 乾土となるように混和し、ほ場容水量の 75%となるように土壤水分を調節し、22°Cの暗条件下で最長 364 日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が、又は 30 日間好氣的条件下でインキュベートした後に湛水し、窒素通気後、最長 60 日間インキュベートして、好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験 (本試験) が実施された。

また、砂壤土 (英国) に[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン又は[dmt-<sup>14</sup>C]アクリナトリンを 1 mg/kg 乾土となるように混和し、好氣的条件下で最長 120 日間、嫌氣的条

件下で最長 66 日間インキュベートし、揮散性物質の生成量を把握する試験（二次試験）が実施された。

好氣的土壤及び好氣的/嫌氣的湛水土壤における放射能分布及び分解物は表 9 及び 10 に示されている。

好氣的条件下でアクリナトリンは経時的に減少し、主要分解物は B 及び CO<sub>2</sub> であった。推定半減期は 52 日と算出された。

好氣的/嫌氣的湛水条件下ではアクリナトリンの分解速度は好氣的条件下より遅く、分解物として、好氣的条件下では認められなかった E が認められた。

好氣的条件下、好氣的/嫌氣的湛水条件下にかかわらず、非抽出性放射能は時間経過とともに増加した。

アクリナトリンの主要分解経路は、好氣的条件下では、2,2,2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチルエチルエステル結合の加水分解による分解物 B の生成であり、好氣的/嫌氣的湛水条件下では、さらに、シクロプロパンカルボン酸エステル結合の開裂により分解物 E が生成され、CO<sub>2</sub>まで分解されると考えられた。（参照 2、6）

表 9 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	分解物	残留放射能						
		本試験					二次試験	
		0 日	7 日	30 日	170 日	364 日	29 日	120 日
[bzl- <sup>14</sup> C] アクリナ トリン	アクリナ トリン	95.0	85.7	60.6	21.1	14.7	76.2*	47.6*
	B	<1.2	1.9	9.3	6.5	0.8		
	CO <sub>2</sub>	NS	0.4 <sup>a</sup>	6.6 <sup>a</sup>	26.3 <sup>a</sup>	31.3 <sup>a</sup>	24.4 <sup>b</sup>	54.7 <sup>b</sup>
[dmt- <sup>14</sup> C] アクリナ トリン	アクリナ トリン	96.4	93.7	70.9	29.8	23.1	80.2*	59.9*
	B	<1.2	1.9	4.1	5.2	<0.3		
	CO <sub>2</sub>	NS	0.4 <sup>a</sup>	3.8 <sup>a</sup>	18.3 <sup>a</sup>	24.7 <sup>a</sup>	16.9 <sup>b</sup>	31.9 <sup>b</sup>

a : 捕集液直接測定

b : 捕集液燃焼後測定

NS : 試料なし

\* : 総抽出放射能及び非抽出性放射能の合計

表 10 好氣的/嫌氣的湛水土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	分解物	残留放射能			
		本試験		二次試験	
		28 日	60 日	30 日	66 日
[bzl- <sup>14</sup> C] アクリナトリン	アクリナトリン	50.9	46.3	68.6*	56.7*
	B	8.6	2.6		
	E	5.0	7.4		
	CO <sub>2</sub>	4.0 <sup>a</sup>	4.5 <sup>a</sup>	26.6 <sup>b</sup>	38.8 <sup>b</sup>
[dmt- <sup>14</sup> C] アクリナトリン	アクリナトリン	60.0	42.7	75.6*	60.0*
	B	9.7	2.6		
	CO <sub>2</sub>	2.8 <sup>a</sup>	3.8 <sup>a</sup>	17.9 <sup>b</sup>	30.7 <sup>b</sup>

a : 捕集液直接測定

b : 捕集液燃焼後測定

\* : 総抽出放射能及び非抽出性放射能の合計

## (2) 土壤吸着試験

アクリナトリン溶液 (0.0005 mg/L : 0.01 mol/L 塩化カルシウム溶液) を用いて 4 種類の国内土壤 [細粒黄色土・埴壤土 (福島)、褐色火山灰土・シルト質埴壤土 (茨城)、中粗粒黄色土大代統・砂質埴壤土 (岡山) 及び砂丘未熟土・砂土 (宮崎)] における土壤吸着試験が実施された。

試験溶液に対するアクリナトリンの溶解性が検出限界値 (0.0005 mg/L) と同程度であったため、吸着平衡試験及び吸着等温試験は実施できなかった。(参照 2、6)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

pH 4.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 又は pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリンを 0.01 mg/L となるよう添加し、50、60 又は 80°C の滅菌、暗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。

50°C において、アクリナトリンは pH 4 では 142 時間後で 97.6% TAR、pH 7 では 217 時間後で 32.5% TAR 及び pH 9 では 1.5 時間後で 7.8% TAR 認められた。pH 4 ではアクリナトリンの分解は認められず、pH 7 及び 9 では分解物 B 及び M が認められた。回収率は、いずれも 96% 以上であった。

pH 7 における 20 及び 25°C の推定半減期はそれぞれ 463 及び 194 時間、また、pH 9 における 20 及び 25°C における推定半減期はそれぞれ 90.8 及び 35.2 時間と算出された。(参照 2、6)



## (2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）

### ① 水中光分解試験（滅菌緩衝液①）

滅菌緩衝液（pH 5、酢酸緩衝液）に[dm<sup>14</sup>C]アクリナトリンを1回目は25.4 µg/L、2回目は24.2 µg/Lとなるように添加し、滅菌条件下、25.4±0.8°Cで最長30日間、自然太陽光（米国、光強度：1回目64.6～19,400 mW/cm<sup>2</sup>/日、2回目62.7～19,100 mW/cm<sup>2</sup>/日）を照射して水中光分解試験が実施された。処理30日目のアクリナトリンの光照射及び暗対照区の回収率は、それぞれ、63.6%～78.8%及び71.9%～72.7%であった。

アクリナトリンの推定半減期は表11に示されている。

暗対照区におけるアクリナトリンの推定半減期は26.3日と算出された。（参照2、6）

表11 アクリナトリンの推定半減期（滅菌緩衝液①）

試料	照射区	
	米国太陽光（日）	東京春太陽光換算（日）
アクリナトリン	2.9	4.2
総異性体	22.3	32.5

### ② 水中光分解試験（滅菌緩衝液②）<sup>2</sup>

滅菌緩衝液（pH 5、酢酸緩衝液）に[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリンを23.6 µg/L、[dm<sup>14</sup>C]アクリナトリンを24.8 µg/L又は[tfm-<sup>14</sup>C]アクリナトリンを25.4 µg/Lとなるように添加し、滅菌条件下、25.0±0.5°Cで最長9日間、自然太陽光（米国、光強度不明）を照射して水中光分解試験が実施された。

アクリナトリンの推定半減期は表12に示されている。

分解物として、[bzl-<sup>14</sup>C]アクリナトリン処理区でE（最大8.8%TRR）及びJ（最大13.3%TRR）、[dm<sup>14</sup>C]アクリナトリン処理区でC（最大19.2%TRR）、[tfm-<sup>14</sup>C]アクリナトリン処理区でN（最大19.3%TRR）が認められた。（参照2、6）

表12 アクリナトリンの推定半減期（滅菌緩衝液②）

標識体	照射区	
	米国太陽光（日）	東京春太陽光換算*（日）
[bzl- <sup>14</sup> C]アクリナトリン	2.3	3.4
[dm <sup>14</sup> C]アクリナトリン	5.9	8.6
[tfm- <sup>14</sup> C]アクリナトリン	3.0	4.4

<sup>2</sup> 本試験は、水中光分解試験（滅菌緩衝液①）[4. (2)①]の予備試験として行われた。

### (3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

#### ① 水中光分解試験 (滅菌自然水)

滅菌自然水 [池水 (英国)、pH 7.88] に [dmt-<sup>14</sup>C] アクリナトリンを 0.0075 mg/L となるように添加し、滅菌条件下、25±2°C で最長 96 時間、キセノンランプ光 (光強度：550 W/m<sup>2</sup>、波長範囲：290 nm 以下をフィルターでカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗対照区が設定された。

96 時間後のアクリナトリンの光照射及び暗対照区の回収率は、それぞれ、96.4%及び 99.8%であった。

96 時間後における未変化のアクリナトリンは、光照射区で 4.66% TAR、暗対照区で 75.5% TAR であった。

分解物として、光照射区では B (最大 13.1% TAR) 及び C (最大 21.3% TAR) が認められ、暗対照区において B (最大 10.5% TAR) が認められた。

アクリナトリンの推定半減期は北緯 35 度、春太陽光換算で 6.8 日と算出された。(参照 2、6)

#### ② 水中光分解試験 (追加試験)

個々の分解物の定量を行うため、[dmt-<sup>14</sup>C] アクリナトリンを 0.06 mg/L となるように添加し、[4. (3) ①] と同様に水中光分解試験が実施された。

その結果、未変化のアクリナトリンは処理 96 時間後に 12.6% TAR 認められた。分解物 B 及び C は最大で 3.3% TAR (48 時間後) 及び 1.0% TAR (24 及び 71 時間後) 認められた。(参照 2、6)

## 5. 土壌残留試験

洪積火山灰土・埴壤土 (茨城)、沖積土・埴壤土 (石川) 及び火山灰土・壤土 (長野) を用いて、アクリナトリンを分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及びほ場) が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 2、6)

表 13 土壌残留試験成績

試験		濃度 <sup>a)</sup>	土壌	推定半減期 (日)
				アクリナトリン
容器内試験	畑地状態	0.2 mg/kg	火山灰土・壤土	9
			沖積土・埴壤土	7
ほ場試験	畑地	90 g ai/ha (5 回)	洪積火山灰土・埴壤土	13
			沖積土・埴壤土	6

<sup>a)</sup>：容器内試験では純品、ほ場試験では水和剤 (3.0%) を使用。

## 6. 作物残留試験

野菜、果実、茶等を用いてアクリナトリン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。

アクリナトリンの最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫されたしそ（葉）の 7.84 mg/kg であった。（参照 2、5、6、7）

## 7. 一般薬理試験

アクリナトリンのラット、マウス、ウサギ、イヌ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 14 に示されている。（参照 2、6）

表 14 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
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 雌 3 0、375、750、 1,500、3,000、 6,000 (経口) <sup>1)</sup>	750	1,500	3,000 mg/kg 体重以上：自発運動低下、姿勢の変化、運動失調及び筋力低下 1,500 mg/kg 体重以上：体温低下
	脳波	白色ウサギ <sup>a)</sup>	雄 8 0、10、30、 100、300 (腹腔内) <sup>2)</sup>	300	—	影響なし
	体温	白色ウサギ <sup>a)</sup>	雄 3 0、10、100、 300 (経口) <sup>2)</sup>	300	—	影響なし
	睡眠	ICR マウス	雄 10 0、100、300、 900 (経口) <sup>2)</sup>	—	100	100 mg/kg 体重以上：睡眠時間の延長
呼吸及び循環器	呼吸	雑種 イヌ	雌雄 計 7 0、0.1、0.5、 1、2、4、8 (腹腔内、漸増法) <sup>2)</sup>	—	0.1	増加後減少
	血圧			0.5	1	低下
	心拍数			—	0.1	増加後減少
	心電図			2	4	低電位化、心房負荷及び呼吸性の影響
自律神経系	瞳孔径	白色ウサギ <sup>a)</sup>	雄 3 0、10、100、 300 (経口) <sup>2)</sup>	300	—	影響なし
	子宮運動	白色ウサギ <sup>a)</sup>	雌 5 0、50、200、 500、1,000 <sup>1)</sup> (皮下) <sup>2)</sup>	50	200	律動振幅の軽度抑制

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
	摘出回腸	モル モット <sup>a)</sup>	雄 3 0、10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL	検体単独で影響なし。 アセチルコリン収縮 に影響なし。 ヒスタミン収縮を増 大。
	摘出輸精管	Wistar ラット	雄 3 0、10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-4</sup> g/mL	—	直接作用なし。 アドレナリン収縮に 影響なし。
消化器系	炭末輸送能	Wistar ラット	雄 10 0、1、3、6、 12 (皮下) <sup>2)</sup>	12	—	影響なし
末梢神経系	骨格筋収縮	白色ウ サギ <sup>3)</sup>	雄 4 0、10、30、100 (腹腔内、漸 増法) <sup>2)</sup>	—	10	・間接刺激による前 脛骨筋収縮軽度増 加 ・直接刺激による収 縮軽度増加
血液系	溶血作用	白色ウ サギ <sup>a)</sup>	雄 1 0、10 <sup>-5</sup> 、 5×10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> 、 5×10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-3</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> ) <sup>2)</sup>	10 <sup>-3</sup>	—	影響なし
	血液凝固 作用	白色ウ サギ <sup>a)</sup>	雄 5 0、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> 、 5×10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-3</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> ) <sup>2)</sup>	10 <sup>-3</sup>	—	影響なし
腎機能	尿量、pH、タン パク、糖、ケト ン体、ビリルビ ン、潜血、ウロ ビリノーゲン、 電解質、浸透圧	SD ラット	雄 5 0、75、150、 300、600 (腹腔内) <sup>2)</sup>	300	600	尿量減少、タンパク、 潜血、ビリルビン陽 性、カリウム値増加、 浸透圧上昇
心血管系	血圧	SD ラット	雄 2 0、100、200、 400 (腹腔内) <sup>2)</sup>	100	200	僅かな血圧変動
	摘出心房	モル モット <sup>a)</sup>	雄 4 10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> ) <sup>2)</sup>	10 <sup>-4</sup>	—	影響なし
		SD ラット	雄 5 10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> ) <sup>2)</sup>	10 <sup>-4</sup>	—	影響なし

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
摘出大動脈	モル モット <sup>a)</sup>	雄 6	10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> ) <sup>2)</sup>	10 <sup>-4</sup>	—	影響なし
心房拍動数	モル モット <sup>a)</sup>	雄 2	10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> ) <sup>2)</sup>	10 <sup>-4</sup>	—	影響なし

溶媒として、<sup>1)</sup> : 0.5% Tween80 <sup>2)</sup> : 5%アラビアゴム溶液

<sup>a)</sup> 系統不明

— : 最大無作用量又は最小作用量の設定できず。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

アクリナトリン原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 2、6)

表 15 急性毒性試験概要（原体）

投与経路 <sup>注</sup>	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄：5,000 mg/kg 体重  鎮静、立毛及び眼瞼下垂（雌雄：投与 1 時間以降）、流涎過多（雌雄：投与 2～4 日後）、呼吸困難及び軟便（雌雄：投与 2 日後）、鼻出血（雌雄：投与 2～3 日後）並びに運動低下（雌雄：投与 4～5 日後）  雌雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例
	Swiss マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄：5,000 mg/kg 体重  鎮静及び眼瞼下垂（雌雄：投与 1～6 時間後）並びに運動低下（雌雄：投与 2～3 日後）  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 ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		暴露中（雌雄）：半眼、眼周囲発赤、呼吸不整、うずくまり及び流涎過多 暴露後（雌雄）：被毛濡れ、呼吸不整、立毛及び体重減少 暴露後（雄）：脱毛及び皮膚潰瘍  雄：1.44 mg/L 以上で死亡例 雌：全ての用量（0.88 mg/L 以上）で死亡例
		1.72	1.21	

注：吸入試験以外の溶媒はコーン油が用いられた。

代謝物 B 及び C 並びに原体混在物①、④、⑦及び⑧を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。（参照 2、6）

表 16 急性経口毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 B	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,580	1,750	雌雄：自発運動低下、鎮静、振戦、立毛、呼吸困難及び流涎過多 雄：1,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 C	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	運動減少、呼吸困難及びラ音 死亡例なし
原体混在物 ①	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 ④	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	鎮静、運動減少、立毛及び運動失調（雌雄）並びに呼吸困難及び横臥位（雌） 雌雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例
原体混在物 ⑦	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	活動低下、鎮静及び呼吸困難（雌雄） 死亡例なし
原体混在物 ⑧	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

溶媒：コーン油

## （2）急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、1、3、10 及び 37.5 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与による急性神経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 17 に示されている。

10 及び 37.5 mg/kg 体重投与群の雌で着地開脚幅の有意な減少が認められたが、この所見は投与開始前にも認められており、雄には認められていないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、10 mg/kg 体重以上投与群の雄で体温低下等、雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 mg/kg 体重と考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、5、6）

表 17 急性神経毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
37.5 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 8 日以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与 7 日)</li> <li>・活動回数減少(投与 1 日)・覚醒低下(投与 1 日)、流涎(投与 1 日)、反応性低下(投与 1 日)、被毛汚れ(投与 1 日)、呼吸異常(投与 1 日)、眼瞼閉鎖(部分的、投与 1 日)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少(投与 1 日)</li> <li>・活動回数減少(投与 1 日)、立ち上がり回数減少(投与 1 日)、体温低下(投与 1 日)及び自発運動量減少(投与 1 日)</li> <li>・覚醒低下(投与 1 日)</li> </ul>
10 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体温低下(投与 1 日)</li> <li>・自発運動量減少(投与 1 日)</li> <li>・円背位(投与 1 日)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 8 日以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与 7 日)</li> </ul>
3 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)

褐色交雑卵用種ニワトリ(一群雌 4~12 羽)を用いた単回強制経口[原体:5,000 mg/kg 体重、2 回(試験 0 日及び 21 日、溶媒:コーン油)、陽性対照(リン酸トリ- $\sigma$ クレシル、溶媒:コーン油):500 mg/kg 体重、1 回、溶媒対照群(コーン油) 2 回(試験 0 日及び 21 日)] 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

検体投与群において、投与 42 日後においても神経毒性症状は認められなかった。検体投与(3a~3c)群において、3a 群(10 羽)では第 1 回投与後に 5 例(投与 1 日:1 例、2 日:3 例及び 4 日:1 例)、第 2 回投与後に 1 例(投与 22 日)、3b 群(4 羽)では第 1 回投与後に 1 例(投与 1 日)、第 2 回投与後に 2 例(投与 23 及び 25 日)、3c 群(12 羽)では第 1 回投与後に 2 例(投与 2 及び 3 日)、第 2 回投与後に 6 例(投与 22 日:4 例、23 日:1 例及び 29 日:1 例)の死亡例が認められた。

病理組織学的検査において脊髄の軽度な変化が認められたが、これらの変化は溶媒対照群においても認められており、検体投与の影響と考えられなかった。

本試験において、アクリナトリンに急性遅発性神経毒性は認められなかった。(参照 2、6)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験

### (1) 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験

アクリナトリン(原体)の NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性(Draize 法)試験が実施された。

その結果、ウサギの眼粘膜にごく軽度の一時刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。



Dunkin-Hartley モルモットを用いた皮膚感作性 (Maximization 法) 試験が実施され、皮膚感作性試験は陰性であった。(参照 2、6)

## (2) 皮膚感覚異常試験

Dunkin-Hartley モルモット (一群雌 6 匹) を用い、単回処理 [アクリナトリンをジメチルホルムアミド (DMF) に 0.001%、0.01%、0.1%及び 1%となるように溶解し、各濃度の水溶液 0.1 mL を塗布] 又は反復処理 (DMF 溶液 0.1mL 又は検体 1%DMF 水溶液を 0.1 mL、1 日 1 回、5 日間塗布) による皮膚感覚異常試験が実施された。

1 回処理試験では塗布 140 分後まで行動観察をした。塗布 40 分後に頭振り (塗布部位に頭部を向ける行動、しゃく熱感/蟻走感/搔痒感等を示す動作の指標とした) の頻度が最大となり、塗布 75 分後には塗布 10 分後と同様の頻度となった。0.01%以上塗布群では頻度の増加が認められたが、0.001%塗布群では対照群と同等であった。

反復処理試験では毎回塗布 60 分後まで行動観察をした。検体投与群では頭振り頻度が増加したが、塗布 55 分後には減少する傾向が認められた。反復処理により頭振り頻度は DMF 群より増加した。

反復処理試験において、2 回目処理後に紅斑が 5 例に認められ、3 及び 4 回目処理後に強く認められた。落屑及び痂皮は 3 回目処理後から認められ、対照群でも軽度の落屑が認められた。

病理組織学的検査においては、皮膚に角質層のケラチンラメラ間に漿液性浸出液、有棘細胞層萎縮及び潰瘍が認められた。潰瘍は引っ掻き等による二次的変化と考えられた。(参照 2、5、6)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット①)

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体:0、30、100 及び 300 ppm : 検体平均摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。全動物のうち各群半数を用いて 28 日間の回復試験 (一群雌雄各 10 匹、対照飼料投与) が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (ラット①) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.4	8.0	24.3
	雌	3.1	10.2	30.5

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

回復群においては、皮膚症状の消失、体重の増加、摂餌量の増加等回復傾向が認められた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄において皮膚病変等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：2.4 mg/kg 体重/日、雌：3.1 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 2、5、6）

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット①）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脱毛及び皮膚肥厚頻度増加<sup>a</sup></li> <li>・潰瘍性蜂巣炎<sup>§</sup></li> <li>・BUN 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（投与 4 週：5 例、投与 5 週：1 例、投与 13 週：1 例）</li> <li>・立毛、削瘦、低体温、運動低下、姿勢異常及び呼吸困難（一過性、投与 4～5 週）<sup>a</sup></li> <li>・脱毛及び皮膚肥厚頻度増加<sup>a</sup></li> <li>・好酸球浸潤を伴う表皮壊死<sup>§</sup></li> <li>・脾及び胸腺髄質萎縮を伴うリンパ球減少<sup>§</sup></li> <li>・BUN 増加</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・痂皮、潰瘍及び脱毛増加（頭部、鼻、首、背部及び脚部）<sup>a</sup>（投与 2 週以降）</li> <li>・体重増加抑制（投与 2 週以降）</li> <li>・摂餌量減少（投与 1 週以降）</li> <li>・皮膚過角化及び表皮過形成<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・痂皮、潰瘍及び脱毛増加（頭部、鼻、首、背部及び脚部）<sup>a</sup>（100 ppm で投与 3 週以降、300 ppm で投与 2 週以降）</li> <li>・体重増加抑制（100 ppm で投与 3 週以降、300 ppm で投与 2 週以降）</li> <li>・摂餌量減少（100 ppm で投与 2 週以降、300 ppm で投与 1 週以降）</li> <li>・皮膚過角化及び潰瘍性蜂巣炎</li> </ul>
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup>：有意差検定は行われていないが、検体投与の影響と考えられた。

## （2）90 日間亜急性毒性試験（ラット②）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いて混餌（0、30、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（ラット②）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.58	9.05	26.6	89.4
	雌	3.04	10.1	27.9	93.7

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

顕著な皮膚病変のため投与 13 週に切迫と殺された 1,000 ppm 投与群の雄 1 匹

では顕著な潰瘍及び炎症性細胞浸潤が、投与3週に切迫と殺された300 ppm投与群の雄1匹では顕著な痂皮/擦過傷が認められた。

300 ppm以上投与群の雄で肝重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化と考えられた。

本試験において、100 ppm以上投与群の雌雄において痂皮又は擦過傷等が認められたので、無毒性量は雌雄とも30 ppm(雄:2.58 mg/kg 体重/日、雌:3.04 mg/kg 体重/日)と考えられた。(参照2、5、6)

表 21 90日間亜急性毒性試験(ラット②)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>不活発(投与1~2週)、過活発(投与8週以降)、立毛(投与1週以降)、円背位(投与1~3週)、流涎(投与1~3週)及び削瘦<sup>a</sup>(投与1~2週)</li> <li>体重減少(投与1週)及び体重増加抑制(投与2週以降)</li> <li>無機リン増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>不活発(投与1~3週)、立毛(投与1週以降)、円背位(投与1~4週)、流涎(投与1~2週)及び削瘦<sup>#</sup>(投与1~6週)</li> <li>体重減少(投与1週)</li> <li>TP減少</li> <li>A/G比増加</li> <li>Neu減少</li> </ul>
300 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量減少(300 ppmで投与1~3週、1,000 ppmで投与1週以降)</li> <li>BUN増加</li> <li>腎絶対<sup>b</sup>及び比重量<sup>3</sup>増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制(300 ppmで投与1週、1,000 ppmで投与2週以降)</li> <li>摂餌量減少(投与1週以降)</li> </ul>
100 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>痂皮又は擦過傷<sup>a</sup>(100 ppmで投与3~5週、300 ppmで投与2週以降、1,000 ppmで投与3週以降)</li> <li>体重増加抑制(投与1週、300 ppmで投与1週)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>痂皮又は擦過傷<sup>a</sup>(100 ppmで投与1週以降、300 ppmで投与2週以降、1,000 ppmで4週以降)</li> <li>WBC及びLym減少</li> </ul>
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>: 有意差検定は行われていないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>b</sup>: 300 ppm投与群のみ

### (3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)

ICRマウス(一群雌雄各10匹)を用いて混餌(原体:0、30、100、300及び1,000 ppm:検体平均摂取量は表22参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.27	14.3	39.0	143
	雌	5.31	21.1	60.1	204

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雄 5 例及び雌 3 例、300 ppm 投与群の雌雄各 1 例並びに 100 ppm 投与群の雌 1 例が著しい皮膚損傷により切迫と殺された。

1,000 ppm 投与群の雄において肝重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化と考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群雌雄において鼻口部、頭及び上部背側皮膚の痂皮/擦過傷が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄: 4.27 mg/kg 体重/日、雌: 5.31 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、5、6)

表 23 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
1,000 ppm	・ RBC、WBC、Neu 及び Lym 減少	・ MCH 及び MCV 増加 ・ Neu 減少
300 ppm 以上	・ Glu 減少 ・ BUN 及び無機リン増加	・ Glu 減少
100 ppm 以上	・ 痂皮/擦過傷（鼻口部、頭及び上部背側皮膚、100 ppm で投与 3～6 週、300 ppm で投与 2 週以降、1,000 ppm で投与 3 週以降） <sup>a</sup>	・ 痂皮/擦過傷（鼻口部、頭及び上部背側皮膚、100 ppm で投与 8～9 週、300 ppm 以上で投与 2 週以降） <sup>a</sup>
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 有意差検定は行われていないが、検体投与の影響と考えられた。

#### (4) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬（一群雌雄各 8 匹）を用いたカプセル（0、1、3 及び 10 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与期間終了後、各群 4 匹を用いて 28 日間の回復試験が実施された。

10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で投与 1 週以降に体重減少が、同投与群の雄で投与 13 週後に有意な RBC、Hb 及び Ht 減少が認められた。

全ての投与群で下痢（雌雄：投与 2 日以降）及び嘔吐（雌雄：投与 2 日以降）が認められたが、3 mg/kg 体重/日以下投与群では、その他の毒性学的パラメータに影響が認められなかったため、毒性影響ではないと考えられた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、6)

#### (5) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）＜補足試験＞

[10. (4)]及び[11. (1)]で認められた下痢に関する無毒性量を検討するため、ビーグル犬（一群雌6匹）を用いてカプセル（原体：0、0.1、0.3、0.6、1及び3 mg/kg 体重/日）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

水様便については、検体投与群における発現頻度は対照群と同等であった。

軟便については、0.6 mg/kg 体重/日投与群と対照群とではほぼ同等の発現頻度となり、0.6 mg/kg 体重/日以下の発現は検体投与に関連しないと考えられた。0.1及び0.3 mg/kg 体重/日投与群並びに1及び3 mg/kg 体重/日投与群の発現頻度は同様であり、1及び3 mg/kg 体重/日投与群の軟便も検体投与に関連しないと考えられた。

嘔吐は対照群及び0.1 mg/kg 体重/日投与群各1例で認められた。体重増加抑制及び摂餌量減少は認められなかった。

本試験における無毒性量は、本試験の最高用量3 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照2、6）

#### (6) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各12匹）を用いて混餌（原体：0、30、150及び750 ppm：平均検体摂取量は表24参照）投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表24 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		30 ppm	150 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.4	12.6	62.6
	雌	2.9	14.4	67.6

各投与群で認められた毒性所見は表25に示されている。

本試験において150 ppm以上投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたので一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも30 ppm（雄：2.4 mg/kg 体重/日、雌：2.9 mg/kg 体重/日）と考えられた。

150 ppm以上投与群雄で前肢及び後肢握力低下が認められたので、神経毒性に対する無毒性量は雄で30 ppm（2.4 mg/kg 体重/日）と考えられ、雌では亜急性神経毒性は認められなかった。（参照2、6）

表 25 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>立毛（投与 2 週）及び削瘦（投与 1～3 週）</li> <li>体重減少（投与 1 週）</li> <li>摂餌量減少（投与 1～3 週）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>擦過傷（投与 4～7 週）、脱毛（投与 3～8 週）、削瘦（投与 1～3 週）<sup>a</sup></li> <li>体重減少（投与 1 週）</li> </ul>
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>痂皮（150 ppm で投与 1～3 週、750 ppm で投与 2～9 週）、擦過傷（150 ppm で投与 2～3 週、750 ppm で投与 3 週以降）及び脱毛（150 ppm で投与 3～4 週、750 ppm で投与 2 週以降）<sup>a</sup></li> <li>体重増加抑制（投与 1 週以降）</li> <li>前肢及び後肢握力低下（投与 8 及び 13 週）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>痂皮（投与 1～2 週）<sup>a</sup>、</li> <li>体重増加抑制（投与 1 週以降）</li> <li>摂餌量減少（投与 1 週）</li> </ul>
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：有意差検定は行われていないが、検体投与の影響と考えられた。

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いたカプセル（0、1、3 及び 10 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。

10 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与 4～5 週及び 7～13 週に体重減少が認められ、投与 13 週以降に体重増加抑制が認められた。同投与群の雌で投与 2～3 週に体重減少が認められた。

全ての投与群において下痢（1 mg/kg 体重/日の雄：投与 65 日以降、雌：投与 45 日以降、3 mg/kg 体重/日の雄：投与 98 日以降、雌：投与 2 日以降、10 mg/kg 体重/日の雌雄：投与 4 日以降）が認められたが、3 mg/kg 体重/日以下投与群雌雄においてはその他の毒性学的パラメータに影響が認められなかったため、毒性影響ではないと考えられた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群雌雄で有意な体重減少及び体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、6）

### (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット①）

Wistar ラット（発がん性群：一群雌雄各 60 匹、慢性毒性群：一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、30、150 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 26 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット①）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	150 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.61	8.13	42.7
	雌	2.01	10.3	53.9

各投与群で認められた非腫瘍性病変は表 27 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 28 に示されている。

750 ppm 投与群雌で良性の卵巣顆粒膜・莢膜細胞腫の発生頻度が増加した。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：1.61 mg/kg 体重/日、雌：2.01 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、6）

表 27 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット①）で認められた非腫瘍性病変

投与群	雄	雌
750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>立毛（投与 1 週以降）</li> <li>体重減少（投与 1 週）</li> <li>AST 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>削瘦（投与 1 週以降）及び頭部脱毛（投与 3 週以降）</li> <li>体重減少（投与 1 週）</li> <li>T.Bil 増加</li> <li>尿細管円柱増加</li> <li>脾へモジデリン沈着</li> </ul>
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>頭部脱毛（投与 2 週以降）</li> <li>痂皮<sup>a</sup>（投与 1 週以降）</li> <li>体重増加抑制（投与 1 週以降）</li> <li>摂餌量減少（投与 1 週以降）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>痂皮<sup>a</sup>（投与 1 週以降）</li> <li>体重増加抑制（投与 1 週）</li> <li>摂餌量減少（投与 1 週以降）</li> </ul>
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：有意差検定は行われていないが、検体投与の影響と考えられた。

表 28 腫瘍性病変の発生頻度

投与群(ppm)		雌			
		0	30	150	750
卵巣	検査動物数	60	60	60	60
	良性顆粒膜・莢膜細胞腫	1	1	2	7*
	悪性顆粒膜・莢膜細胞腫	1	1	1	2
	総発生数	2	2	3	9*

\*：p<0.05（Fisher の正確検定及び Peto らの方法）

### （3）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット②）＜参考資料<sup>4</sup>＞

SD ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性群：①1年間と殺群：一群雌雄各 20 匹、②2年間と殺群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌〔原体：0、

<sup>4</sup> 最高用量においても毒性影響が認められておらず、ガイドラインに則していないことから参考資料とした。

5、15、45 及び 90（慢性毒性群のみ） ppm：平均検体摂取量は表 29 参照] 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 29 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット②）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	15 ppm	45 ppm	90 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.3	0.8	2.3	4.6
	雌	0.4	1.1	3.2	6.1

検体投与による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、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。（参照 2、6）

#### （4）18 か月間発がん性試験（マウス①）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、3、15 及び 75 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による発がん性試験が実施された。

表 30 18 か月間発がん性試験（マウス①）の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	15 ppm	75 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.51	2.49	13.1
	雌	0.59	3.00	15.0

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

75 ppm 投与群において、雄 9 例及び雌 9 例が重度の皮膚病変により切迫と殺された。

75 ppm 投与群雄において肺腺腫の発生頻度が有意に増加（7/50）したが、肺腺癌の発生頻度が減少していること並びに雌において肺腺腫及び腺癌の発生頻度に変化が認められなかったことから、投与の影響と考えられなかった。

本試験において、75 ppm 投与群雌雄で皮膚病変（潰瘍及び慢性炎症）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 15 ppm（雄：2.49 mg/kg 体重/日、雌：3.00 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、6）



表 31 18 か月発がん性試験（マウス①）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
75 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚病変（湿性創傷及び痂皮：投与 3 週以降）<sup>a</sup></li> <li>・脾髄外造血亢進</li> <li>・胸骨及び大腿骨造血亢進</li> <li>・皮膚潰瘍及び慢性炎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚病変（湿性創傷及び痂皮：投与 7 週以降）<sup>a</sup></li> <li>・脾髄外造血亢進</li> <li>・皮膚潰瘍及び慢性炎症</li> </ul>
15 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：有意差検定は行われていないが、検体投与の影響と考えられた。

### （5）18 か月間発がん性試験（マウス②）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、30、150 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 32 18 か月間発がん性試験（マウス②）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	150 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.0	21.0	109
	雌	5.1	25.5	141

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、150 ppm 以上投与群雌雄で体重増加抑制、皮膚病変等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：4.0 mg/kg 体重/日、雌：5.1 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、6）

表 33 18 か月間発がん性試験（マウス②）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡・切迫殺動物数増加</li> <li>・体重減少（投与 1～2 週）</li> <li>・皮膚潰瘍（投与 5 週以降）</li> <li>・下顎リンパ節形質細胞増多症</li> <li>・腸間膜リンパ節洞組織球症</li> <li>・皮膚痂皮及び炎症</li> <li>・皮膚/皮下上皮潰瘍及び上皮過形成<sup>§</sup></li> <li>・腋窩リンパ節形質細胞増多症</li> <li>・大腿骨骨髓過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡・切迫殺動物数増加</li> <li>・下顎リンパ節洞組織球症</li> <li>・腸間膜リンパ節洞組織球症</li> <li>・皮膚上皮過形成及び炎症</li> <li>・皮膚/皮下痂皮及び上皮過形成</li> </ul>
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・痂皮（頭部、胸背部、尾部及び周囲、投与 1 週以降）<sup>a</sup></li> <li>・湿/乾擦過傷（投与 2 週以降）及び耳介損失又は部分損失（投与 5 週以降）<sup>a</sup></li> <li>・体重増加抑制（投与 1 週以降）</li> <li>・摂餌量減少（投与 1 週）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・痂皮（頭部、胸背部、尾部及び周囲、投与 1 週以降）<sup>a</sup></li> <li>・湿/乾擦過傷（150 ppm で投与 3 週以降、750 ppm で投与 2 週以降）、皮膚潰瘍（投与 4 週以降）及び耳介損失又は部分損失（150 ppm で投与 18 週、750 ppm で投与 1 週以降）<sup>a</sup></li> <li>・体重増加抑制（投与 1 週以降）</li> <li>・摂餌量減少（投与 1 週）</li> <li>・胸骨骨髓過形成</li> <li>・皮膚/皮下上皮潰瘍及び壊死</li> </ul>
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup>：有意差検定は行われていないが、検体投与の影響と考えられた。

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、5、20 及び 80 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

表 34 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	20 ppm	80 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.57	2.2	9.0
		雌	0.66	2.6	10.0
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.67	2.6	9.5
		雌	0.76	3.0	11.0

本試験において、親動物では 20 ppm 以上投与群の雌雄で皮膚病変等が認められ、児動物ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は親動物で 5 ppm（P 雄：0.57 mg/kg 体重/日、P 雌：0.66 mg/kg 体重/

日、F<sub>1</sub>雄：0.67 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌：0.76 mg/kg 体重/日）、児動物で本試験の最高用量 80 ppm（P雄：9.0 mg/kg 体重/日、P雌：10.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雄：9.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌：11.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、6）

表 35 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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	80 ppm	・体重増加抑制（投与 1～8 日以降） ・摂餌量減少（投与 8～22 日）	・体重増加抑制（投与 1～8 日） ・摂餌量減少（投与 1～8 日）	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	
	20 ppm 以上	・皮膚病変（頭部、頸部、四肢及び耳介のかき傷、20 ppm で投与 8 日以降、80 ppm で投与 7 日以降） <sup>§a</sup>	・皮膚病変（頭部、頸部、四肢及び口周囲のかき傷、20 ppm で投与 17 日以降、80 ppm で投与 7 日以降） <sup>§a</sup>	20 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制
	5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	80 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、検体投与の影響と判断した。

a：主に投与 40 日まで認められた。

## （2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、2、6 及び 18 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）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 36 に示されている。

本試験において、6 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重減少/増加抑制が認められ、18 mg/kg 体重/日投与群の胎児で生存率低下、低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 2 mg/kg 体重/日、胎児で 6 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、6）

表 36 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
18 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・立毛（妊娠 9～14 日）</li> <li>・死亡（妊娠 11 及び 15 日）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・低体重</li> <li>・胸骨分節骨化遅延</li> <li>・頭骨骨化遅延</li> <li>・中足骨骨化遅延</li> </ul>
6 mg/kg 体重/日以上	・体重減少/増加抑制（妊娠 9 日以降）	6 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

### （3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、15、45 及び 135 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群における毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、45 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重減少/増加抑制が、135 mg/kg 体重/日投与群の胎児で生存率低下等が認められたので、無毒性量は母動物で 15 mg/kg 体重/日、胎児で 45 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、6）

表 37 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
135 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少（妊娠 9 日以降）</li> <li>又は食欲不振（妊娠 8 日以降）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・胸骨分節骨化遅延</li> </ul>
45 mg/kg 体重/日以上	・体重減少/増加抑制 <sup>§</sup> （妊娠 12 日以降）	45 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
15 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

### 1 3. 遺伝毒性試験

アクリナトリン原体の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスターを用いた *in vivo* 染色体異常試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 38 に示されている。

チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた染色体異常試験において代謝活性化系存在下で弱陽性であったが、*in vivo* 小核試験では陰性であり、アクリナトリンは生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、5、6）

表 38 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>	DNA 修復試験	<i>Escherichia coli</i> (pol A <sup>+</sup> 、pol A <sup>-</sup> )	50～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	100～5,000 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卵 巢由来細胞 (CHO)	30～300 μmol/L (+/-S9)	弱陽性 (+S9)
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	200 mg/kg 体重* (単回強制経口投与) (投与 6、24 及び 48 時間後に 採取)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (投与 24、48 及び 72 時間後に 採取)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

\*：予備試験において、最低用量の 240 mg/kg 体重でも動物に刺激作用がみられたため、投与量を 200 mg/kg 体重とした。

代謝物 B（動物、植物、土壌及び水中由来）及び C（動物、植物及び水中由来）並びに原体混在物（①、④、⑦及び⑧）の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 39 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 2、6）

表 39 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	<i>in vitro</i> 復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> pKM101 株)	50～750 µg/プレート (-S9) 100～2,000 µg/プレート (+S9)	陰性
代謝物 C		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> pKM101 株)	100～3,750 µg/プレート (-S9) 100～5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
原体混在 物①		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> pKM101 株)	100～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在 物④		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> pKM101 株)	100～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在 物⑦		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> pKM101 株)	100～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在 物⑧		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> pKM101 株)	10～600 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「アクリナトリン」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したアクリナトリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、アクリナトリンは投与後 4～6 時間で  $T_{max}$  に達し、 $T_{1/2}$  は 11～12 時間であった。アクリナトリンの吸収率は低用量投与群で少なくとも 71.8%、高用量投与群で少なくとも 22.2% であり、投与後 48 時間でほとんどの放射能が排泄された。主に胆汁中への排泄を経て糞中に排泄されたが、その一部分は腸肝循環を受けていた。臓器及び組織中残留放射能濃度は、投与 120 時間後に副腎、脂肪等で高かった。未変化のアクリナトリンは、尿及び胆汁中には認められず、糞中に 11.9% $TAR$ ～65.3% $TAR$  認められた。主要代謝物は、尿中に C、D、E、F 及び G が認められ、糞中に B 及び C が認められた。

<sup>14</sup>C で標識したアクリナトリンの植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のアクリナトリンで、10% $TRR$  を超える代謝物として、B 及び C が認められた。

野菜、果実、茶等を用いた作物残留試験の結果、アクリナトリンの最大残留値はしそ（葉）の 7.84 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、アクリナトリン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、摂餌量（減少）及び皮膚（痂皮形成等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌で良性の卵巣顆粒膜・莖膜細胞腫の発生頻度の増加が認められたが、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。

植物体内運命試験の結果、10% $TRR$  を超える代謝物として B 及び C が認められたが、これらはラットにおいても検出されることから、農産物中の暴露評価対象物質をアクリナトリン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 40 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 41 に示されている。

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 世代繁殖試験の 0.57 mg/kg 体重/日であったが、最小毒性量 2.2 mg/kg 体重/日で認められた皮膚病変及び体重増加抑制は親動物のみで認められたこと並びに皮膚病変は主に投与 40 日までに認められ一過性の変化であったことから、食品安全委員会農薬専門調査会はラットを用いてより長期間実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①における無毒性量 1.61 mg/kg 体重/日をラットにおける無毒性量とすること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 0.016 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、アクリナトリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対

する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 3 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.016 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験①
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.61 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.03 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	経口
(無毒性量)	3 mg/kg 体重
(安全係数)	100

< 参考 >

< EU >

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重
(安全係数)	100

ARfD	0.01 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重
(安全係数)	100



(参照 8)

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ることとする。

表 40 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 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重/日)		
			EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	90 日間亜急性毒性試験 ①	0、30、100、300 ppm	/	雄：2.4 雌：3.1	雄：2.4 雌：3.1
		雄：0、2.4、8.0、24.3 雌：0、3.1、10.2、30.5		雌雄：皮膚病変等	雌雄：皮膚病変
	90 日間亜急性毒性試験 ②	0、30、100、300、1,000 ppm	2.6	雄：2.58 雌：3.04	雄：2.58 雌：3.04
		雄：0、2.58、9.05、26.6、89.4 雌：0、3.04、10.1、27.9、93.7		雌雄：痂皮又は擦過傷等	雌雄：皮膚病変等
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、30、150、750 ppm	LOAEL：2.4 後肢握力低下	(一般毒性) 雄：2.4 雌：2.9 雌雄：体重増加抑制等	(一般毒性) 雄：2.4 雌：2.9 雌雄：体重増加抑制等
雄：0、2.4、12.6、62.6 雌：0、2.9、14.4、67.6		(神経毒性) 雄：2.4 雌：神経毒性は認められない。 雄：前肢及び後肢握力低下		神経毒性は認められない。	
2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 ①	0、30、150、750 ppm	1.8 皮膚症状、臨床症状、体重増加抑制	雄：1.61 雌：2.01	(慢性毒性群) 雄：1.81 雌：2.36 (発がん性群) 雄：1.61 雌：2.01 雌雄：体重増加抑制等	
	雄：0、1.61、8.13、42.7 雌：0、2.01、10.3、53.9		雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少等 卵巣顆粒膜・莖膜細胞腫増加	卵巣顆粒膜・莖膜細胞腫増加	
2 世代繁殖試験	0、5、20、80 ppm	親動物 0.6 児動物 9.4 親動物：皮膚症状 児動物：毒性所見なし	(親動物) P 雄：0.57 P 雌：0.66 F <sub>1</sub> 雄：0.67 F <sub>1</sub> 雌：0.76 (児動物) P 雄：9.0 P 雌：10.0 F <sub>1</sub> 雄：9.5 F <sub>1</sub> 雌：11.0	(親動物) 雄：2.5 雌：2.8 (児動物) 雄：9.4 雌：10.6	
	P 雄：0、0.57、2.2、9.0 P 雌：0、0.66、2.6、10.0 F <sub>1</sub> 雄：0、0.67、2.6、9.5 F <sub>1</sub> 雌：0、0.76、3.0、				

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重/日)		
			EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
		11.0		親動物:皮膚病変等 児動物:毒性所見なし  繁殖能に対する影響は認められない。	親動物:体重増加抑制等 児動物:毒性所見なし  繁殖能に対する影響は認められない。
	発生毒性試験	0、2、6、18	母動物:2 胎児:6  母動物:体重増加抑制 胎児:低体重、骨化遅延	母動物:2 胎児:6  母動物:体重減少/体重増加抑制 胎児:生存率低下、低体重等  催奇形性は認められない。	母動物:2 胎児:6  母動物:体重増加抑制等 胎児:低体重等  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、30、100、300、1,000 ppm 雄:0、4.27、14.3、39.0、143 雌:0、5.31、21.1、60.1、204	LOAEL: 雄:4.3 雌:5.3  皮膚症状	雄:4.27 雌:5.31  雌雄:痂皮/擦過傷	雄:4.27 雌:5.31  雌雄:皮膚所見傷
	18か月間発がん性試験①	0、3、15、75 ppm 雄:0、0.51、2.49、13.1 雌:0、0.59、3.00、15.0		雄:2.49 雌:3.00  雌雄:皮膚病変等  発がん性は認められない。	雄:2.49 雌:3.00  雌雄:皮膚病変等  発がん性は認められない。
	18か月間発がん性試験②	0、30、150、750 ppm 雄:0、4.0、21.0、109 雌:0、5.1、25.5、141	4.0  皮膚症状、血液リンパ細網系亢進	雄:4.0 雌:5.1  雌雄:体重増加抑制、皮膚病変等  発がん性は認められない。	雄:4.0 雌:5.1  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、15、45、135	母動物:15 胎児:45	母動物:15 胎児:45	母動物:15 胎児:45

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重/日)		
			EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
			母動物：体重増加抑制、下痢等 胎児：骨化遅延	母動物：体重減少/体重増加抑制 胎児：生存率低下等  催奇形性は認められない。	母動物：体重減少等 胎児：生存胎児率減少等  催奇形性は認められない。
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、1、3、10	3  下痢、体重増加抑制等	雌雄：3  雌雄：体重減少等	雌雄：3  雌雄：下痢、嘔吐等
	1年間慢性毒性試験	0、1、3、10	3  下痢、体重増加抑制等	雌雄：3  雌雄：体重減少/体重増加抑制	雄：3 雌：10  雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし
ADI			NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：1.61 SF：100 ADI：0.016	NOAEL：1.61 SF：100 ADI：0.016
ADI 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験	ラット 2年間慢性毒性/発がん性併合試験①	ラット 2年間慢性毒性/発がん性併合試験①

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

/：試験記載なし

<sup>1)</sup>最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 41 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雌雄：5,000	— 雌雄：沈静、立毛等
	急性神経毒性試験	雌雄：0、1、3、10、 37.5	雌雄：3 雄：体温低下等 雌：体重増加抑制等
	発生毒性試験	0、2、6、18	母動物：6 母動物：体重増加抑制
マウス	急性毒性試験	雌雄：5,000	— 雌雄：鎮静、眼瞼下垂等
	一般薬理試験 (一般状態)	雌雄：0、375、750、 1,500、3,000、 6,000	750 体温低下
ウサギ	発生毒性試験	0、15、45、135	母動物：45 母動物：体重減少/増加抑制
ARfD			NOAEL：3 SF：100 ARfD：0.03
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

<sup>1)</sup> 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	cis-デス-ヘキサフルオロ イソプロピル体 RU38243	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )( <i>Z</i> )-3-[3-[[( <i>S</i> )- $\alpha$ -シアノ-3-フェノキシベンジルオキシ]カルボニル]-2,2-ジメチルシクロプロピル]-2-プロペン酸
C	シクロプロピル二酸体 RU50158	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )( <i>Z</i> )-3-(3-カルボキシ-2,2-ジメチルシクロプロピル)-2-プロペン酸
D	フェノキシ安息香酸グリ シン抱合体	<i>N</i> -(3-フェノキシベンゾイル)グリシン
E	フェノキシ安息香酸 RU50293	3-フェノキシ安息香酸
F	p-ヒドロキシフェノキシ 安息香酸 RU46606	3-(4-ヒドロキシフェニル)安息香酸
G	p-ヒドロキシフェノキシ 安息香酸硫酸抱合体	3-[(4-ヒドロキシスルフォニルオキシ)フェノキシ]安息香酸、2ナトリウム塩
H	フェノキシ安息香酸グル タミン酸抱合体	<i>N</i> -(3-フェノキシベンゾイル)- <i>L</i> -グルタミン酸
J	フェノキシベンズアルデ ヒド RU26684	3-フェノキシベンズアルデヒド
K	デスベンジル体 HFIP モ ノアシド RU45293	<i>Z</i> -(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2,2-ジメチル-3-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチルエトキシカルボニル)ビニル]シクロプロパンカルボン酸
M	フェノシアノール	$\alpha$ -シアノ-3-フェノキシベンジルアルコール
N	HFIP	ヘキサフルオロイソプロパノール
原体混在 物①	—	—
原体混在 物④	—	—
原体混在 物⑦	—	—
原体混在 物⑧	—	—

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and CHemical industry 植物成長の段階を表す
C <sub>max</sub>	最高濃度
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 <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<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		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
食用ぎく (施設) [花き] 平成10年度	1	60 <sup>WP</sup>	1	7 <sup>a</sup>	1.43	1.26	2.03	2.00	
				14	0.63	0.60	0.25	0.24	
				21	0.13	0.12	0.14	0.14	
	1	90 <sup>WP</sup>	1	7 <sup>a</sup>	0.96	0.93	0.69	0.68	
				14	0.22	0.21	0.26	0.26	
				21	0.18	0.16	0.16	0.15	
アスパラガス (施設) [茎] 平成11年度、 平成12年度	1	120 <sup>WP</sup>	1	1	/	/	0.131	0.125	
				3	/	/	0.008	0.008	
				7	/	/	<0.006	<0.006	
			2	1	0.117	0.114	0.125	0.124	
				3	0.011	0.011	0.019	0.019	
				7	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	
	1	120 <sup>WP</sup>	1	1	/	/	0.162	0.154	
				3	/	/	0.066	0.066	
				7	/	/	<0.006	<0.006	
			2	1	0.140	0.137	0.213	0.208	
				3	0.035	0.034	0.054	0.052	
				7	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	
パセリ (施設) 平成22年度	1	45 <sup>WP</sup>	3	3 <sup>a</sup>	1.05	1.03	/	/	
				7	0.48	0.47	/	/	
				14	0.46	0.43	/	/	
				21	0.20	0.20	/	/	
	1	45 <sup>WP</sup>	3	3 <sup>a</sup>	1.18	1.15	/	/	
				7	0.45	0.44	/	/	
				14	0.41	0.40	/	/	
				21	0.23	0.23	/	/	
	トマト (施設) [果実] 平成4年度	1	60 <sup>WP</sup>	3	1	0.087	0.086	0.090	0.088
					3	0.069	0.068	0.077	0.070
					7	0.068	0.066	0.047	0.046
		1	60 <sup>WP</sup>	3	1	0.063	0.063	0.036	0.036
3					0.031	0.029	0.036	0.036	
7					0.022	0.022	0.022	0.022	
ミニトマト (施設) [果実] 平成15年度	1	60 <sup>WP</sup>	2	1	0.12	0.12	0.13	0.12	
				3	0.12	0.12	0.12	0.12	
				7	0.12	0.12	0.06	0.06	
	1	60 <sup>WP</sup>	3 <sup>a</sup>	1	0.14	0.14	0.16	0.16	
				3	0.16	0.15	0.14	0.13	
				7	0.18	0.18	0.15	0.14	
	1	90 <sup>WP</sup>	2	1	0.16	0.16	0.15	0.15	



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	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					3	0.15	0.15	0.15
ミニトマト (施設) [果実] 平成 15 年度	1	90 <sup>WP</sup>	3 <sup>a</sup>	1	0.33	0.32	0.42	0.42
				3	0.27	0.26	0.22	0.22
				7	0.34	0.34	0.17	0.17
ピーマン (施設) [果実] 平成 3 年度	1	90 <sup>WP</sup>	2	1	0.090	0.088	0.096	0.095
				3	0.064	0.063	0.064	0.064
				7	0.034	0.032	0.033	0.032
		120 <sup>WP</sup>	2	1	0.153	0.146	0.130	0.128
				3	0.104	0.104	0.138	0.135
				7	0.069	0.066	0.067	0.065
	1	90 <sup>WP</sup>	2	1	0.232	0.228	0.202	0.192
				3	0.160	0.158	0.184	0.184
				7	0.077	0.076	0.072	0.070
		120 <sup>WP</sup>	2	1	0.369	0.358	0.334	0.328
				3	0.199	0.193	0.233	0.220
				7	0.089	0.088	0.070	0.070
なす (施設) [果実] 平成 2 年度	1	56~ 120 <sup>WP</sup>	2	1	0.050	0.050	0.081	0.076
				3	0.036	0.035	0.048	0.046
				7	0.009	0.009	0.011	0.010
			4	1	0.077	0.074	0.118	0.116
				3	0.031	0.030	0.040	0.038
				7	0.014	0.014	0.017	0.016
	1	120 <sup>WP</sup>	2	1	0.075	0.074	0.057	0.057
				3	0.035	0.035	0.033	0.032
				7	0.015	0.014	0.014	0.013
			4	1	0.079	0.078	0.101	0.100
				3	0.055	0.054	0.055	0.055
				7	0.016	0.016	0.025	0.024
ししとう (施設) [果実] 平成 15 年度	1	90 <sup>WP</sup>	2	1	0.2	0.2	0.2	0.2
				3	0.1	0.1	0.1	0.1
				7	0.1	0.1	0.1	0.1
	1	90 <sup>WP</sup>	2	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
とうがらし類 (施設) [果実] 平成 15 年度	1	90 <sup>WP</sup>	2	1	0.4	0.4	0.2	0.2
				3	0.4	0.4	0.1	0.1
				7	0.3	0.3	0.1	0.1
	1	85.5 <sup>WP</sup>	2	1	0.3	0.3	0.2	0.2

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		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
					3	0.3	0.3	0.3	0.3
きゅうり (施設) [果実] 平成1年度	1	100 <sup>WP</sup>	2	1	0.028	0.028	0.067	0.066	
				3	0.011	0.010	0.031	0.031	
				7	0.008	0.008	0.028	0.027	
			4	1	0.060	0.060	0.061	0.061	
				3	0.017	0.016	0.037	0.036	
				7	0.013	0.013	0.034	0.032	
	1	100 <sup>WP</sup>	2	1	0.028	0.028	0.052	0.052	
				3	0.018	0.018	0.033	0.032	
				7	0.008	0.008	0.007	0.007	
			4	1	0.066	0.064	0.057	0.057	
				3	0.018	0.018	0.038	0.036	
				7	0.008	0.008	0.014	0.013	
すいか (施設) [果実] 平成2年度	1	60~ 88 <sup>WP</sup>	5	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				3	0.014	0.013	<0.005	<0.005	
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1	120 <sup>WP</sup>	5	1	0.006	0.006	<0.005	<0.005	
				3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	メロン (施設) [果実] 平成2年度	1	120 <sup>WP</sup>	5	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	120 <sup>WP</sup>	5	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
3					<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
7					<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
りんご (露地・無袋) [果実] 平成1年度	1	150 <sup>WP</sup>	3	7	0.081	0.078	0.101	0.097	
				14	0.060	0.058	0.077	0.076	
				28	0.031	0.030	0.070	0.066	
				45	0.030	0.030	0.023	0.021	
	1	150 <sup>WP</sup>	3	7	0.028	0.028	0.078	0.077	
				14	0.012	0.012	0.008	0.008	
				28	0.014	0.014	0.037	0.034	
				45	0.011	0.010	0.028	0.024	
	りんご (露地・無袋) [果実] 平成21年度	1	131 <sup>WP</sup>	3	1	0.17	0.17	/	/
					3	0.19	0.18		
					7	0.26	0.25		
					14	0.18	0.18		
1		150 <sup>WP</sup>	3	1	0.25	0.24			
				3	0.23	0.22			

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	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地・無袋) [果実] 平成 23 年度	1	135 <sup>SC</sup>	3	7	0.23	0.22	/	/
				14	0.21	0.21		
				1	0.10	0.10		
				7	0.16	0.16		
	1	150 <sup>SC</sup>	3	14	0.11	0.11		
				21	0.19	0.18		
				1	0.18	0.18		
				7	0.11	0.11		
りんご (露地・無袋) [非可食部] 平成 23 年度	1	135 <sup>SC</sup>	3	14	0.09	0.09		
				21	0.11	0.10		
				1	0.11	0.11		
				7	0.11	0.10		
	1	150 <sup>SC</sup>	3	14	0.15	0.15		
				21	0.27	0.26		
				1	0.17	0.17		
				7	0.17	0.17		
なし (露地・無袋) [果実] 平成 2 年度	1	120 <sup>WP</sup>	3	14	0.12	0.12		
				21	0.10	0.10		
				7	0.089	0.087		
				14	0.070	0.069		
	1	120 <sup>WP</sup>	3	28	0.048	0.048		
				45	0.034	0.032		
				7	0.030	0.028		
				14	0.039	0.038		
日本なし (露地・無袋) [果実] 平成 23 年度	1	144 <sup>SC</sup>	3	28	0.012	0.012		
				45	0.008	0.008		
				7	0.08	0.08		
				14	0.05	0.05		
	1	148 <sup>SC</sup>	3	21	0.03	0.03		
				1	0.17	0.16		
				7	0.15	0.14		
				14	0.09	0.09		
日本なし (露地・無袋) [非可食部] 平成 23 年度	1	144 <sup>SC</sup>	3	21	0.12	0.12		
				1	0.10	0.10		
				7	0.03	0.03		
				14	0.04	0.04		
	1	148 <sup>SC</sup>	3	1	0.11	0.11		
				7	0.11	0.11		
				1	0.11	0.11		
				7	0.11	0.11		

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	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					14	0.12	0.12	
もも (露地・無袋) [果肉] 平成3年度	1	120 <sup>WP</sup>	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	120 <sup>WP</sup>	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
もも (露地・無袋) [果皮] 平成3年度	1	120 <sup>WP</sup>	3	1	2.55	2.50	1.17	1.14
				3	0.933	0.924	0.64	0.62
				7	1.14	1.10	0.68	0.66
	1	120 <sup>WP</sup>	3	1	1.43	1.38	0.78	0.76
				3	1.97	1.91	0.93	0.92
				7	0.807	0.798	0.55	0.54
もも (露地・無袋) [果肉] 平成23年度	1	120 <sup>SC</sup>	3	1	<0.01	<0.01	/	/
				7	<0.01	<0.01		
				14	<0.01	<0.01		
				21	<0.01	<0.01		
	1	116 <sup>SC</sup>	3	1	<0.01	<0.01		
				7	<0.01	<0.01		
				14	<0.01	<0.01		
				21	<0.01	<0.01		
もも (露地・無袋) [果皮] 平成23年度	1	120 <sup>SC</sup>	3	1	0.41	0.40	/	/
				7	0.25	0.24		
				14	0.21	0.20		
				21	0.18	0.18		
	1	116 <sup>SC</sup>	3	1	1.26	1.24		
				7	0.73	0.73		
				14	0.24	0.24		
				21	0.28	0.28		
ネクタリン (露地) [果実] 平成15年度	1	180 <sup>WP</sup>	3	1	<0.05	<0.05	/	/
				3	0.08	0.08		
				7	<0.05	<0.05		
				14	0.08	0.08		
	1	90 <sup>WP</sup>	3	1	0.12	0.12		
				3	0.08	0.08		

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	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					7	0.15	0.15	
ネクタリン (露地) [果実] 平成 23 年度	1	114 <sup>SC</sup>	3	1	0.26	0.26		
				7	0.27	0.27		
				14	0.08	0.08		
	1	105 <sup>SC</sup>	3	1	0.79	0.78		
				7	0.54	0.52		
				14	0.70	0.69		
すもも (露地) [果実] 平成 21 年度	1	120 <sup>WP</sup>	3	1	0.06	0.06		
				7	0.06	0.06		
				14	0.04	0.04		
				21	0.03	0.03		
	1	105 <sup>WP</sup>	3	1	0.03	0.03		
				7	0.02	0.02		
				14	0.01	0.01		
				21	0.01	0.01		
すもも (露地) [果実] 平成 23 年度	1	120 <sup>SC</sup>	3	1	0.06	0.06		
				7	0.03	0.03		
				14	0.02	0.02		
	1	105 <sup>SC</sup>	3	1	0.07	0.07		
				7	0.05	0.08		
				14	0.18	0.18		
うめ (露地・無袋) [果実] 平成 21 年度	1	90.9 <sup>WP</sup>	3	1	0.49	0.48		
				7	0.33	0.32		
				14	0.33	0.32		
				21	0.32	0.32		
	1	101 <sup>WP</sup>	3	1	0.48	0.46		
				7	0.27	0.25		
				14	0.39	0.38		
				21	0.30	0.29		
うめ (露地) [果実] 平成 24 年度	1	96 <sup>SC</sup>	3	1			1.70	1.66
				7			1.78	1.73
				14			1.19	1.16
				21			0.32	0.32
うめ (露地)	1	105 <sup>SC</sup>	3	1			0.55	0.54
				7			0.43	0.42

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度 [果実] 平成 24 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	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					14		0.37	0.35
			21			0.20	0.20	
いちご (施設) [果実] 平成 2 年度	1	60 <sup>WP</sup>	2	1	0.056	0.056	0.057	0.054
				3	0.049	0.048	0.052	0.052
				7	0.029	0.028	0.023	0.022
			4	1	0.067	0.066	0.062	0.061
				3	0.056	0.054	0.068	0.066
				7	0.034	0.034	0.040	0.040
	1	60 <sup>WP</sup>	2	1	0.022	0.021	0.047	0.047
				3	0.029	0.028	0.023	0.022
				7	0.017	0.016	0.020	0.020
			4	1	0.050	0.048	0.048	0.048
				3	0.062	0.059	0.054	0.052
				7	0.031	0.031	0.025	0.025
ぶどう (デラ ウェア) (施設・無袋) [果実] 平成 3 年度	1	60 <sup>WP</sup>	2	7	0.165	0.164	0.202	0.200
				14	0.259	0.247	0.274	0.264
				21	0.376	0.368	0.292	0.276
				45	0.377	0.372	0.303	0.301
			4	7	0.765	0.758	0.822	0.816
				14	0.835	0.820	0.721	0.720
				21	0.824	0.824	0.560	0.558
				45	0.801	0.775	0.733	0.722
			1	60 <sup>WP</sup>	2	7	0.464	0.448
	14	0.498				0.478	0.497	0.476
	21	0.446				0.432	0.433	0.424
	45	0.398				0.385	0.440	0.424
	4	7			0.836	0.808	0.708	0.701
		14			0.756	0.744	0.663	0.650
		21			0.722	0.700	0.832	0.816

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	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					45	0.429	0.408	0.372
ぶどう (巨峰) (施設・無袋) [果実] 平成 8 年度	1	60 <sup>WP</sup>	4	7	/	/	0.225	0.223
				14			0.183	0.180
				21			0.138	0.134
ぶどう (ピオーネ) (施設・無袋) [果実] 平成 8 年度	1	60 <sup>WP</sup>	4	7	/	/	0.434	0.425
				14			0.484	0.482
				21			0.324	0.322
ぶどう 大粒種 (施設・無袋) [果実] 平成 23 年度	1	90 <sup>WP</sup>	4	7	/	/	0.07	0.07
				14			0.07	0.06
				21			0.07	0.06
ぶどう 大粒種 (施設) [果実] 平成 23 年度	1	90 <sup>SC</sup>	4	1	0.06	0.06	/	/
				7	0.04	0.04		
				14	0.07	0.07		
				21	0.06	0.06		
ぶどう 小粒種 (施設) [果実] 平成 23 年度	1	86 <sup>SC</sup>	4	1	0.53	0.52	/	/
				7	0.54	0.54		
				14	0.56	0.56		
				21	0.60	0.60		
かき (露地・無袋) [果実] 平成 4 年度	1	90 <sup>WP</sup>	3	7	0.023	0.022	0.047	0.046
				14	0.033	0.032	0.050	0.050
				21	0.022	0.021	0.019	0.018
	1	180 <sup>WP</sup>	3	7	0.204	0.201	0.278	0.278
				14	0.135	0.128	0.236	0.229
				21	0.074	0.073	0.098	0.098
かき (露地・無袋) [果実] 平成 24 年度	1	120 <sup>SC</sup>	3	1	/	/	0.15	0.14
				7			0.11	0.10
				14			0.15	0.14
				21			0.10	0.10
	1	135 <sup>SC</sup>	3	1	0.08	0.08	0.08	0.08
				7	0.07	0.07	0.07	0.07
				14	0.06	0.06	0.06	0.06

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	
					最高値	平均値	最高値	平均値
							0.08	0.08
マンゴー (施設) [果実] 平成 20 年度	1	120 <sup>WP</sup>	2	3	/	/	0.09	0.08
				7			0.03	0.03
				14			0.06	0.06
				21			0.04	0.04
	1	225 <sup>WP</sup>	2	3			0.03	0.03
				7			0.03	0.03
				14			0.05	0.04
				21			0.01	0.01
いちじく (露地) [果実] 平成 11 年度	1	60 <sup>WP</sup>	2	1	0.06	0.06	0.08	0.08
				3	0.04	0.04	<0.05	<0.05
				7	0.02	0.02	<0.05	<0.05
	1	60 <sup>WP</sup>	2	1	0.08	0.08	0.08	0.08
				3	0.05	0.05	0.07	0.07
				7	0.02	0.02	<0.05	<0.05
茶 [荒茶] 平成 1 年度	1	90 <sup>WP</sup>	1	7 <sup>a</sup>	5.68	5.66	4.10	4.08
				14	3.26	3.22	2.63	2.62
				21	0.57	0.56	0.53	0.52
			3	7 <sup>a</sup>	9.86	9.71	7.12	7.10
				14	4.70	4.50	4.12	4.10
				21	1.45	1.42	1.56	1.56
	1	90 <sup>WP</sup>	1	7 <sup>a</sup>	3.10	3.08	2.13	2.06
				14	0.94	0.92	1.07	1.04
				21	0.68	0.65	0.71	0.70
			3	7 <sup>a</sup>	2.98	2.94	2.81	2.80
				14	2.33	2.27	1.89	1.86
				21	0.91	0.88	0.95	0.94
茶 [浸出液] 平成 1 年度	1	90 <sup>WP</sup>	1	7 <sup>a</sup>	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				14	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				21	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
			3	7 <sup>a</sup>	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				14	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				21	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
	1	90 <sup>WP</sup>	1	7 <sup>a</sup>	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				14	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				21	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
			3	7 <sup>a</sup>	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05



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	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					14	<0.04	<0.04	<0.05
しそ (施設) [葉] 平成 27 年度	1	60 <sup>WP</sup>	2	3	5.79	5.76	/	/
				7	1.27	1.26		
				14	0.12	0.12		
	1		2	3	7.84	7.80		
				7	1.24	1.20		
				14	0.06	0.06		
バジル (施設) [茎葉] 平成 27 年度	1	60 <sup>WP</sup>	2	3	4.61	4.47	/	/
				7	2.39	2.38		
				14	1.43	1.43		
	1		2	3	3.65	3.54		
				7	1.64	1.63		
				14	0.30	0.29		

WP：水和剤、SC：フロアブル剤、/：該当なし

- ・農薬の使用回数又は PHI が申請又は登録された方法から逸脱している場合は、使用回数又は PHI に a を付した。
- ・全てのデータが検出限界未満の場合は、検出限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録 アクリナトリン（殺虫剤）（2011 年 4 月 7 日改訂）：CBC 株式会社、未公表
- 3 アクリナトリン/アーデント水和剤 作物残留試験成績：CBC 株式会社、未公表
- 4 食品健康影響評価について（平成 23 年 10 月 6 日付け厚生労働省発食安 1006 第 20 号）
- 5 アクリナトリンの食品健康影響評価に係る追加資料（平成 28 年 3 月 22 日）：エフエムシー・ケミカルズ株式会社、未公表
- 6 農薬抄録 アクリナトリン（殺虫剤）（2016 年 4 月 15 日改訂）：エフエムシー・ケミカルズ株式会社、一部公表
- 7 作物残留試験成績報告書：エフエムシー・ケミカルズ株式会社、未公表
- 8 EU EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance acrinathrin, EFSA Journal, 8(12):1872(2010)

**アクリナトリンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての  
意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成30年1月17日～平成30年2月15日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 アクリナトリンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。

農薬「アクリナトリン」評価書の変更点

修正箇所	第 686 回食品安全委員会資料 (変更後)				意見・情報の募集時の資料 (変更前)						
28 ページ 表 15	投与経路 <sup>注</sup>	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状	投与経路 <sup>注</sup>	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状	
	雄 雌		雄 雌								
	(略)					(略)					
吸入		(略)	LC <sub>50</sub> (mg/L)		暴露中 (雌雄) : 半眼、眼周囲発赤、呼吸不整、うずくまり及び流涎過多 暴露後 (雌雄) : 被毛濡れ、呼吸不整、立毛及び体重減少 暴露後 (雄) : 脱毛及び皮膚潰瘍  雄 : 1.44 <u>mg/L</u> 以上で死亡例 雌 : 全ての用量 (0.88 <u>mg/L</u> 以上) で死亡例	吸入		(略)	LC <sub>50</sub> (ng/L)		暴露中 (雌雄) : 半眼、眼周囲発赤、呼吸不整、うずくまり及び流涎過多 暴露後 (雌雄) : 被毛濡れ、呼吸不整、立毛及び体重減少 暴露後 (雄) : 脱毛及び皮膚潰瘍  雄 : 1.44 <u>ng/L</u> 以上で死亡例 雌 : 全ての用量 (0.88 <u>ng/L</u> 以上) で死亡例

※ 修正箇所は、第 686 回会合資料におけるページ数、行数等

※ 下線 : 修正部分