

農薬専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたアシノナピルに係る食品健康影響評価（平成 29 年 9 月 27 日付け厚生労働省発生食 0927 第 4 号）については、平成 29 年 12 月 8 日に開催された第 71 回農薬専門調査会評価第一部会、平成 30 年 2 月 7 日に開催された第 72 回農薬専門調査会評価第一部会、平成 30 年 2 月 22 日に開催された第 157 回農薬専門調査会幹事会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

2. アシノナピルに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 30 年 3 月 6 日（火）開催の食品安全委員会（第 687 回会合）の翌日の平成 30 年 3 月 7 日（水）から平成 30 年 4 月 5 日（木）までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

農薬評価書

アシノナピル

2018年3月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット①.....	9
(2) ラット②.....	16
2. 植物体内運命試験.....	22
(1) きゅうり.....	22
(2) みかん①.....	24
(3) みかん②.....	26
(4) みかん③.....	27
(5) りんご.....	29
3. 土壌中運命試験.....	31
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	31
(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験（分解物 C）.....	32
(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験（分解物 Q）.....	33
(4) 土壌吸着試験.....	35
4. 水中運命試験.....	35
(1) 加水分解試験①.....	35
(2) 加水分解試験②.....	36
(3) 加水分解試験③.....	37
(4) 水中光分解試験①.....	38
(5) 水中光分解試験②.....	39
(6) 水中光分解試験③.....	41

5. 土壌残留試験	42
6. 作物等残留試験	42
(1) 作物残留試験	42
(2) 魚介類における最大推定残留値	43
(3) 推定摂取量	43
7. 一般薬理試験	43
8. 急性毒性試験	44
(1) 急性毒性試験	44
(2) 急性毒性試験（代謝/分解物及び原体混在物）	45
(3) 急性神経毒性試験（ラット）	46
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	46
10. 亜急性毒性試験	46
(1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）	46
(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）①	47
(3) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②	49
(4) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	51
(5) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	52
(6) 28日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物K）	53
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	54
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	54
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	55
(3) 18か月間発がん性試験（マウス）	57
12. 生殖発生毒性試験	58
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	58
(2) 発生毒性試験（ラット）	60
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	61
13. 遺伝毒性試験	61
14. その他の試験	65
(1) <i>In vitro</i> リン脂質症発症評価	65
(2) 肝細胞空胞の電子顕微鏡観察	66
(3) 腎毒性発現の機序検討試験（反復投与試験、ラット①）	66
(4) 腎毒性発現の機序検討試験（反復投与試験、ラット②）	68
(5) 肝薬物代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン測定試験（ラット）	70
(6) 肝薬物代謝酵素誘導試験（マウス）	72
III. 食品健康影響評価	74
・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	78

・別紙 2：検査値等略称	80
・別紙 3：作物残留試験成績	82
・別紙 4：推定摂取量	101
・参照	102

＜審議の経緯＞

- 2017年 7月 4日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：みかん、りんご等）並びに魚介類への基準値設定依頼
- 2017年 9月 27日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0927 第4号）、関係書類の接受（参照1～108）
- 2017年 10月 3日 第668回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2017年 12月 8日 第71回農薬専門調査会評価第一部会
- 2018年 1月 30日 追加資料受理（参照109）
- 2018年 2月 7日 第72回農薬専門調査会評価第一部会
- 2018年 2月 22日 第157回農薬専門調査会幹事会
- 2018年 3月 6日 第687回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（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＞

（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）	代田真理子	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71回農薬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
------	------

<第72回農薬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
------	------

<第157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

殺虫剤（殺ダニ剤）「アシノナピル」（CAS No. 1332838-17-1）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（みかん、りんご等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、アシノナピル投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血等）、肝臓（肝細胞肥大等）及び腎臓（好塩基性尿細管等）に認められた。また、多数の臓器における泡沫細胞集簇/空胞化（肺、リンパ節、甲状腺、肝臓等）が認められた。神経毒性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

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、雄で腸間膜リンパ節血管腫及び甲状腺ろ胞細胞腺腫、また、マウスを用いた発がん性試験において、雄で血液リンパ系悪性リンパ腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズム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。

ラットを用いた繁殖試験において、着床数減少並びに交尾率及び受胎率低下が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアシノナピル及び代謝物 C、魚介類中の暴露評価対象物質をアシノナピル（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の4 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 0.04 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、アシノナピルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤（殺ダニ剤）

2. 有効成分の一般名

和名：アシノナピル

英名：acynonapyr

3. 化学名

IUPAC

和名：3-*endo*-[2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシ]-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン

英名：3-*endo*-[2-propoxy-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-9-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyloxy]-9-azabicyclo[3.3.1]nonane

CAS (No. 1332838-17-1)

和名：3-*endo*-[2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]オキシ]-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン

英名：3-*endo*-3-[2-propoxy-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-9-[[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]oxy]-9-azabicyclo[3.3.1]nonane

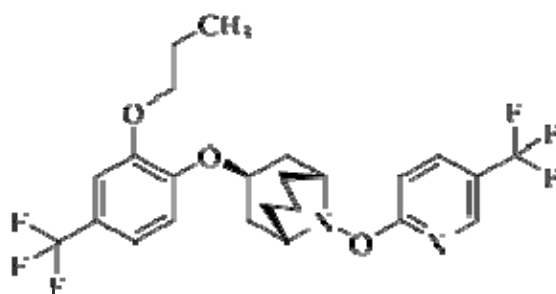
4. 分子式

$C_{24}H_{26}F_6N_2O_3$

5. 分子量

504.47

6. 構造式



7. 開発の経緯

アシノナピルは、日本曹達株式会社により開発された殺虫剤（殺ダニ剤）で、抑制性グルタミン酸受容体に作用して殺ダニ活性を示すものと考えられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：みかん、りんご等）及び魚介類への基準値設定の要請がなされている。海外での登録はなされていない。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、アシノナピル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]アシノナピル」という。）、ピリジン環の 2 位及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]アシノナピル」という。）、アザビシクロ環の 1 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[aza- ^{14}C]アシノナピル」という。）、代謝物 C 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]C」という。）又は代謝物 Q のピリジン環の 2 位及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]Q」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）からアシノナピルの濃度（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) ラット①

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]アシノナピルを 3 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 300 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

雌雄ともに C_{\max} 及び AUC は全血より血漿中で高く、アシノナピルの吸収率は高用量投与群で低用量投与群に比べて僅かに低下していると考えられた。（参照 2、3）

表 1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料 投与量(mg/kg 体重)	全血				血漿			
	3		300		3		300	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr) ^a	2.50	3.50	3.00	13.0	2.00	2.50	9.50	8.50
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$) ^b	0.232	0.167	5.01	5.62	0.371	0.276	7.05	8.70
$T_{1/2}$ (hr)	39.7	47.3	52.8	39.6	33.5	39.1	35.2	37.0
AUC _{0-t} (hr · $\mu\text{g/g}$) ^b	6.95	7.12	183	331	9.72	9.47	269	435

a : 各個体データの中央値

b : 血漿での単位は、 $\mu\text{g/mL}$ 及び $\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた胆汁、尿、ケージ洗浄液及びカーカ

ス¹中の残留放射能から算出された吸収率は、低用量投与群で少なくとも雄で 26.9%、雌で 26.7%、高用量投与群で少なくとも雄で 20.7%、雌で 14.4%であった。

② 分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-¹⁴C]アシノナピルを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で 14 日間反復経口投与して、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。

いずれの投与量及び投与方法においても、大部分の組織において、残留放射能濃度は投与 3 時間後に最も高い値を示した。

投与 168 時間後において顎下リンパ節、肝臓等で比較的高い残留放射能濃度が認められた。組織中分布に顕著な性差は認められなかった。（参照 2、3）

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。）。

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 3 時間後	投与 168 時間後
単回経口	3	雄	副腎(3.25)、肝臓(2.63)、下垂体(0.997)、前立腺(0.978)、腎臓(0.968)、甲状腺(0.743)、肺(0.679)、膵臓(0.599)、脂肪(0.587)、顎下リンパ節(0.543)、心臓(0.505)、脾臓(0.446)、骨髓(0.438)、血漿(0.272) ^a 、筋肉(0.194)、胸腺(0.194)、カーカス(0.186)、全血(0.154)、皮膚(0.148)、骨(0.141)、血球(0.065)	顎下リンパ節(0.464)、肝臓(0.389)、脂肪(0.285)、皮膚(0.172)、腎臓(0.142)、膵臓(0.109)、副腎(0.106)、甲状腺(0.106)、胸腺(0.059)、前立腺(0.054)、肺(0.053)、カーカス(0.049)、脾臓(0.049)、心臓(0.040)、骨(0.027)、筋肉(0.027)、血球(0.018)、下垂体(0.018)、精巣(0.015)、全血(0.015)、骨髓(0.012)、血漿(0.010) ^a
		雌	副腎(3.26)、肝臓(2.33)、卵巣(1.03)、下垂体(0.865)、肺(0.730)、甲状腺(0.729)、腎臓(0.675)、膵臓(0.584)、心臓(0.513)、脂肪(0.489)、脾臓(0.458)、顎下リンパ節(0.415)、血漿(0.236) ^a 、子宮(0.233)、骨髓(0.214)、胸腺(0.211)、カーカス(0.206)、筋肉(0.185)、皮膚(0.161)、骨(0.148)、全血(0.135)、血球(0.067)	脂肪(0.810)、顎下リンパ節(0.503)、肝臓(0.273)、子宮(0.245)、卵巣(0.223)、腎臓(0.180)、皮膚(0.169)、骨髓(0.134)、副腎(0.116)、膵臓(0.110)、カーカス(0.103)、甲状腺(0.097)、脾臓(0.074)、心臓(0.056)、胸腺(0.053)、肺(0.048)、筋肉(0.034)、下垂体(0.030)、骨(0.022)、血球(0.021)、全血(0.015)、血漿(0.011) ^a
	300	雄	副腎(75.3)、肝臓(61.3)、下垂体(29.2)、脂肪(25.8)、腎臓(22.9)、甲状腺(22.3)、肺(22.1)、顎下リンパ節(19.2)、骨髓(18.1)、膵臓(18.0)、心臓(15.7)、脾臓(14.4)、前立腺(11.6)、血漿(9.81) ^a 、胸腺(8.22)、骨(6.57)、筋肉(6.48)、カーカス(5.79)、全血(5.59)、皮膚(4.56)、血球(1.99)	脂肪(8.35)、肝臓(7.63)、腎臓(4.41)、副腎(3.69)、甲状腺(3.03)、顎下リンパ節(2.94)、膵臓(2.06)、脾臓(1.71)、皮膚(1.68)、カーカス(1.60)、肺(1.59)、前立腺(1.49)、筋肉(1.39)、心臓(1.23)、胸腺(0.76)、血球(0.69)、全血(0.67)、精巣(0.59)、血漿(0.47) ^a
		雌	副腎(54.2)、肝臓(40.1)、卵巣(18.3)、甲状腺(16.7)、肺(15.1)、腎臓(14.0)、下垂体(12.2)、膵臓(12.2)、脂肪(11.8)、心臓(9.87)、骨髓(9.15)、脾臓(8.42)、骨(6.90)、顎下リンパ節(6.83)、血漿(5.04) ^a 、カーカス(4.72)、胸腺(4.41)、子宮(3.97)、筋肉(3.74)、全血(3.20)、皮膚(3.14)、血球(1.13)	脂肪(11.3)、肝臓(5.52)、腎臓(4.91)、顎下リンパ節(4.06)、卵巣(3.99)、副腎(3.89)、甲状腺(3.33)、皮膚(2.21)、子宮(2.09)、カーカス(1.89)、脾臓(1.86)、膵臓(1.63)、筋肉(1.54)、肺(1.33)、心臓(1.25)、血球(0.870)、骨(0.770)、全血(0.740)、胸腺(0.600)、骨髓(0.560)、下垂体(0.460)、血漿(0.400) ^a

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 3 時間後	投与 168 時間後
反復経口	3	雌	肝臓(4.54)、副腎(3.76)、脂肪(3.41)、腎臓(1.91)、甲状腺(1.88)、卵巣(1.84)、脾臓(1.65)、顎下リンパ節(1.29)、子宮(1.22)、肺(1.10)、皮膚(0.846)、脾臓(0.825)、骨髓(0.731)、心臓(0.708)、カーカス(0.684)、下垂体(0.644)、筋肉(0.411)、胸腺(0.410)、血漿(0.317) ^a 、全血(0.284)、血球(0.260)	脂肪(4.27)、脾臓(1.28)、副腎(0.965)、腎臓(0.837)、卵巣(0.805)、肝臓(0.775)、子宮(0.690)、皮膚(0.644)、顎下リンパ節(0.627)、甲状腺(0.543)、カーカス(0.455)、脾臓(0.309)、肺(0.214)、胸腺(0.196)、心臓(0.188)、筋肉(0.166)、血球(0.115)、骨髓(0.103)、骨(0.099)、下垂体(0.099)、全血(0.080)、血漿(0.025) ^a

^a : 単位は、 $\mu\text{g/mL}$

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] における投与後 72 時間の尿及び 48 時間の糞、胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] における投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞並びに分布試験 [1. (1)②] における投与 3 及び 24 時間後の血漿、肝臓、腎臓及び脂肪（肝臓、腎臓及び脂肪は反復投与 72 及び 168 時間後の試料を含む。）を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

各投与群の尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 3、血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の主要代謝物は表 4 に示されている。

[phe-¹⁴C]アシノナピル投与において、代謝物の種類や量に顕著な性差及び用量差は認められなかった。

尿及び胆汁中において未変化のアシノナピルは検出されず、主な代謝物として M 及び J が認められた。糞中の主な成分として未変化のアシノナピル及び代謝物 C が認められた。

血漿及び脂肪中の主要成分は未変化のアシノナピルで、代謝物は血漿中では C 及び M、脂肪中では B、C 及び K が認められた。

肝臓及び腎臓中の主要成分は代謝物 C で、代謝物はほかに F、M 等が認められた。未変化のアシノナピルは肝臓では検出されず、腎臓においては約 2%TAR 以下であった。（参照 2、4、5）

表3 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	試料	採取時間 (hr)	アシ ノナ ピル	代謝物
3	雄	尿	0~72	ND	M(6.4)、J(0.4)
		糞	0~48	10.4	C(48.5)、I(0.9)、F(0.8)、D(0.5)
	雌	尿	0~72	ND	M(9.2)、J(0.6)
		糞	0~48	19.2	C(47.1)、I(1.3)、D(0.8)
300	雄	尿	0~72	ND	M(4.9)、J(0.3)
		糞	0~48	57.6	C(30.8)
	雌	尿	0~72	ND	M(4.3)、J(0.4)
		糞	0~48	59.6	C(30.8)
3	雄	尿	0~48	ND	M(7.2)、J(0.6)
		糞		2.2	C(70.0)
		胆汁		ND	J ^a (2.2)、G(1.7)、E ^a (1.4)、M(0.4)
	雌	尿	0~48	ND	M(6.6)、J(0.9)
		糞		11.8	C(64.2)
		胆汁		ND	J ^a (2.0)、E ^a (0.9)、M(0.9)、G(0.7)
300	雄	尿	0~48	ND	M(4.0)、J(0.4)
		糞		7.5	C(65.6)
		胆汁		ND	J ^a (1.9)、E ^a (1.2)、G(0.5)、M(0.3)
	雌	尿	0~48	ND	M(5.5)、J(0.4)
		糞		27.6	C(52.7)
		胆汁		ND	J ^a (2.0)、E ^a (1.0)、M(0.7)、G(0.6)

ND：検出されず

a：異性体を含む代謝物の合計

表 4 血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の主要代謝物 (%TRR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	試料	アシノ ナピル	代謝物
単回	3	雄	血漿	45.3	M(14.3)、C(2.6)
			肝臓	ND	C(23.9)、F(3.2)、M(2.2)
			腎臓	ND	C(27.0)、F(6.1)、M(5.8)、D(3.6)
			脂肪	25.9	C(13.7)、K(13.6)、B(5.0)
		雌	血漿	28.5	C(2.6)
			肝臓	ND	C(34.2)、F(6.1)
			腎臓	1.6	C(53.9)、F(6.4)、M(3.5)、D(2.3)
			脂肪	34.1	C(10.8)、K(7.2)、B(2.0)
	300	雄	血漿	42.3	C(8.6)、M(8.3)
			肝臓	ND	C(16.9)、F(2.4)、M(1.7)
			腎臓	ND	C(32.7)、F(6.4)、D(5.1)、M(3.4)
			脂肪	12.0	C(19.0)、K(8.8)、B(3.9)
雌		血漿	19.5	M(9.2)、C(2.5)	
		肝臓	ND	C(23.8)、F(5.6)、M(0.8)	
		腎臓	ND	C(38.0)、F(4.4)、D(4.2)、M(1.5)	
		脂肪	55.1	C(7.2)、K(7.0)、B(4.0)	
反復	3	雌	血漿	26.6	M(14.1)
			肝臓	ND	C(9.0)、F(2.4)、M(1.4)
			腎臓	2.2	C(13.5)、F(1.9)、M(1.9)
			脂肪	84.4	C(4.6)、K(2.0)

ND：検出されず

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]アシノナピルを低用量又は高用量で単回経口投与し、経時的に尿及び糞を採取して排泄試験が実施された。

投与後 48 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 48 時間の尿及び糞中に雄で 91.1%TAR～99.8%TAR、雌で 92.0%TAR～101%TAR が排泄され、主に糞中に排泄された。顕著な性差は認められなかった。（参照 2、3）

表 5 投与後 48 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	採取時間 (hr)	投与量(mg/kg 体重)			
		3		300	
		雄	雌	雄	雌
尿	0~48	13.3	12.6	6.1	6.4
	0~168	14.1	13.4	6.4	6.7
糞	0~48	77.8 ^b	79.4	93.7	94.5
	0~168	80.6 ^b	82.1	95.2	96.5
ケージ洗浄液	0~48	2.6	2.0	1.4	1.3
	0~168	2.9	2.3	1.7	1.5
体内残存 ^a	0~168	2.1	3.2	0.6	0.7

^a: 全ての組織、内容物を含む消化管及びカーカスの合計

^b: 1 匹の糞抽出液が得られなかったため、3 匹の平均値

b. 胆汁中排泄及び腸肝循環

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に [phe-¹⁴C]アシノナピルを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁を採取して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 6 に示されている。

胆汁排泄率は低用量投与群で 11.2%TAR~12.9%TAR、高用量投与群で 4.9%TAR~6.1%TAR であった。（参照 2、3）

表 6 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	3		300	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	12.9	11.2	6.1	4.9
尿	10.3	11.9	7.4	7.5
糞	80.0	80.7	79.0	84.7
消化管(内容物含む)	0.3	0.2	0.3	0.1
カーカス	2.0	1.6	1.1	0.8
ケージ洗浄液	1.7	2.0	6.1	1.2

また、雌雄各投与群の投与後 0.5~48 時間に採取した胆汁をそれぞれプールし、胆管カニューレを挿入した別の Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に十二指腸カニューレを介して持続注入（1.2 mL/時間、6 時間）して、腸肝循環試験が実施された。

胆汁注入後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

投与量及び性別にかかわらず排泄経路は類似しており、腸肝循環の割合は最大で 10.3%TAR であった。（参照 2、3）

表 7 胆汁注入後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	3		300	
	雄 ^a	雌 ^a	雄	雌 ^b
胆汁	8.1	9.5	9.4	10.3
尿	4.6	6.7	6.5	9.3
糞	76.1	76.6	79.5	79.5
消化管(内容物含む)	0.1	0.1	0.1	0.4
カーカス	2.2	1.0	0.9	0.9
ケージ洗浄液	4.2	5.1	4.3	1.6

^a: 2 匹の結果

^b: 3 匹の結果

(2) ラット②

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C] アシノナピルを低用量又は高用量で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 8 に示されている。

雌雄ともに C_{max} 及び AUC は全血より血漿中で高く、各投与量における AUC は雄に比較して雌で高かった。アシノナピルの吸収率は高用量投与群で低用量投与群に比較して低下していると考えられた。(参照 2、6)

表 8 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料	全血				血漿			
	3		300		3		300	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr) ^a	2.00	3.00	6.00	13.5	1.00	1.00	6.00	13.5
C_{max} (µg/g) ^b	0.478	0.417	11.5	17.0	0.715	0.540	15.4	18.3
$T_{1/2}$ (hr)	11.5	13.1	11.4	11.8	11.6	11.9	11.3	12.3
AUC _{0-t} (hr · µg/g) ^b	3.82	6.34	193	328	5.12	7.28	270	388

^a: 各個体データの中央値

^b: 血漿での単位は、µg/mL 及び hr · µg/mL

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (2)④b.] で得られた胆汁、尿、ケージ洗浄液及びカーカス中の残留放射能から算出された吸収率は、低用量投与群で少なくとも雄で 71.3%、雌で 72.2%、高用量投与群で少なくとも雄で 39.0%、雌で 41.4%であった。

② 分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-¹⁴C]アシノナピルを低用量又は高用量で単回経口投与して、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 9 に示されている。

いずれの投与量においても、大部分の組織において、残留放射能濃度は T_{max} 付近で最も高い値を示し、副腎、腎臓、肝臓及び脂肪で比較的高い残留放射能濃度が認められた。組織中分布に顕著な性差は認められなかった。脂肪中残留放射能は採取時間の経過とともに、他の組織よりも放射能濃度が高くなり、残留性を示した。（参照 2、6）

表 9 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	投与 168 時間後
単回経口	3	雄	腎臓(1.63)、肝臓(1.13)、血漿(0.925) ^a 、副腎(0.914)、肺(0.635)、下垂体(0.563)、心臓(0.556)、全血(0.548)、脂肪(0.547)、甲状腺(0.491)、血球(0.451)	脂肪(0.334)、顎下リンパ節(0.111)、膵臓(0.084)、副腎(0.054)、皮膚(0.050)、甲状腺(0.046)、カーカス(0.043)、肺(0.028)、前立腺(0.028)、胸腺(0.028)、腎臓(0.013)、脾臓(0.012)、下垂体(0.010)、肝臓(0.008)、筋肉(0.006)、精巣(0.006)、骨(0.005)、心臓(0.005)、骨髓(0.004)、血球(0.003)、全血(0.003)、脳(0.001)、血漿(0.001) ^a
		雌	副腎(1.64)、脂肪(1.31)、腎臓(1.26)、肝臓(1.11)、血漿(0.891) ^a 、甲状腺(0.816)、肺(0.775)、心臓(0.659)、膵臓(0.610)、全血(0.585)、卵巣(0.582)、下垂体(0.534)、脾臓(0.493)、骨髓(0.414)、血球(0.411)	脂肪(0.474)、顎下リンパ節(0.108)、卵巣(0.106)、皮膚(0.088)、膵臓(0.086)、副腎(0.061)、カーカス(0.057)、甲状腺(0.050)、子宮(0.044)、骨髓(0.028)、肺(0.025)、腎臓(0.020)、骨(0.014)、心臓(0.014)、胸腺(0.011)、筋肉(0.009)、脾臓(0.009)、肝臓(0.008)、下垂体(0.007)、血球(0.005)、全血(0.003)、血漿(0.002) ^a
	300	雄	腎臓(57.1)、副腎(41.3)、前立腺(33.0)、甲状腺(25.5)、肝臓(22.6)、脂肪(19.7)、血漿(17.6) ^a 、膵臓(17.0)、肺(14.1)、下垂体(11.4)、顎下リンパ節(11.2)、心臓(11.1)、胸腺(10.9)、全血(10.9)、骨髓(9.91)、カーカス(9.44)、皮膚(8.66)、脾臓(7.78)、筋肉(7.77)、精巣(7.17)、血球(6.67)	脂肪(7.14)、膵臓(1.53)、カーカス(1.40)、胸腺(1.27)、皮膚(1.11)、副腎(1.06)、前立腺(0.79)、顎下リンパ節(0.75)、甲状腺(0.72)、肺(0.63)、腎臓(0.50)、脾臓(0.32)、肝臓(0.26)、精巣(0.26)、骨髓(0.25)、心臓(0.22)、筋肉(0.20)、骨(0.17)、血球(0.15)、全血(0.10)、血漿(0.06) ^a
		雌	腎臓(44.9)、甲状腺(40.3)、副腎(31.2)、肝臓(25.5)、血漿(24.0) ^a 、卵巣(18.7)、脂肪(18.5)、肺(17.8)、全血(17.2)、下垂体(16.4)、顎下リンパ節(15.9)、骨髓(15.8)、心臓(15.6)、膵臓(15.4)、胸腺(13.9)、カーカス(13.6)、子宮(13.6)、皮膚(13.4)、脳(11.8)、筋肉(11.7)、脾臓(11.7)、血球(11.3)	脂肪(12.2)、皮膚(3.12)、副腎(2.44)、卵巣(2.44)、子宮(1.82)、カーカス(1.81)、膵臓(1.67)、顎下リンパ節(1.56)、骨髓(1.29)、甲状腺(1.24)、胸腺(0.71)、腎臓(0.52)、肺(0.50)、脾臓(0.49)、骨(0.40)、肝臓(0.39)、心臓(0.35)、筋肉(0.34)、血球(0.24)、全血(0.15)、下垂体(0.14)、血漿(0.07) ^a

* : 低用量投与群では投与 1 時間後、高用量投与群では投与 9 時間後

^a : 単位は、µg/mL

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (2)④a.] 並びに胆汁中排泄試験 [1. (2)④b.] における投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁並びに分布試験 [1. (2)②] における低用量投与群では投与 1 及び 12 時間後、高用量投与群では投与 9 及び 24 時間後の血漿、肝臓、腎臓及び脂肪（脂肪は低用量投与群では投与 24 時間後、高用量投与群では投与 48 時間後の試料を含む。）を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

各投与群の尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 10、血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の主要代謝物は表 11 に示されている。

[pyr-¹⁴C]アシノナピル投与において、代謝物の種類や量に顕著な性差及び用量差は認められなかった。

尿及び胆汁中において未変化のアシノナピルは検出されず、主な代謝物として Q 及び R/T が認められた。糞中の主な成分として未変化のアシノナピル及び代謝物 Q が認められた。

血漿及び脂肪中における主要成分は未変化のアシノナピルで、代謝物として血漿中では R、脂肪中では B 及び Q が認められた。

肝臓及び腎臓中において未変化のアシノナピルは検出されず、主要成分は代謝物 Q で、ほかに R が認められた。（参照 2、7）

アシノナピルのラットにおける主要代謝経路は、①オキシアミン結合の開裂による代謝物 C 及び Q の生成並びにフェニル基の水酸化による B の生成、②代謝物 C の脱アルキル化による代謝物 F の生成とその後のグルクロン酸抱合化及び硫酸抱合化による代謝物 G 及び H の生成並びにフェニル基の水酸化を経たグルクロン酸抱合による代謝物 J 及び M の生成、③代謝物 C のフェニル基の水酸化による代謝物 D の生成とその後のグルクロン酸抱合化による代謝物 E の生成、④代謝物 Q の水酸化、グルクロン酸抱合化及び硫酸抱合化による代謝物 T、R、U 及び V の生成であると考えられた。

表 10 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	採取時間 (hr)	アシノ ナピル	代謝物
3	雄	尿	0~48	ND	Q ^a (59.3)、V(2.6)、R/T ^a (0.9)
		糞		29.5	Q(8.4)
		胆汁		ND	Q/R/T(6.2)
	雌	尿	0~48	ND	Q ^a (35.4)、R/T ^a (8.3)、V(5.7)、U(1.2)
		糞		37.6	Q(9.8)
		胆汁		ND	Q/R/T(7.0)
300	雄	尿	0~48	ND	Q ^a (20.4)、R/T ^a (0.9)、V(0.9)、U(0.1)
		糞		64.7	Q(11.1)
		胆汁		ND	Q/R/T(3.7)
	雌	尿	0~48	ND	Q ^a (18.5)、R/T ^a (5.1)、V(2.8)、U(0.9)
		糞		63.2	Q(7.7)
		胆汁		ND	Q/R/T(<1.0)

ND：検出されず

a：未同定代謝物を含む。

表 11 血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の主要代謝物 (%TRR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	アシノ ナピル	代謝物
3	雄	血漿	20.4	R ^a (79.6)
		肝臓	ND	Q(95.8)
		腎臓	ND	Q(93.8)、R(1.5)
		脂肪	14.7	Q(75.5)、B(2.9)
	雌	血漿	29.0	R ^a (71.0)
		肝臓	ND	Q(96.4)
		腎臓	ND	Q(86.3)、R ^b (4.5)
		脂肪	40.0	Q(56.1)、B(2.7)
300	雄	血漿	6.4	R ^a (88.8)、V(2.0)
		肝臓	ND	Q(87.6)、R(1.3)
		腎臓	ND	Q(93.0)、R(2.5)
		脂肪	23.9	Q(67.2)、B(7.4)
	雌	血漿	1.6	R ^a (92.2)、V(4.5)
		肝臓	ND	Q(90.8)、R(1.6)
		腎臓	ND	Q(87.3)、R(3.4)
		脂肪	34.2	Q(64.1)

ND：検出されず

a：代謝物 Q を含む可能性がある。

b：異性体含む代謝物の合計

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-¹⁴C]アシノナピルを低用量又は高用量で単回経口投与し、経時的に尿及び糞を採取して排泄試験が実施された。

投与後 48 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 12 に示されている。

投与後 48 時間の尿及び糞中に雄で 102%TAR、雌で 100%TAR～102%TAR が排泄された。投与放射能は低用量投与群では主に尿中、高用量投与群では主に糞中に排泄された。顕著な性差は認められなかった。（参照 2、6）

表 12 投与後 48 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	採取時間 (hr)	投与量(mg/kg 体重)			
		3		300	
		雄	雌	雄	雌
尿	0～48	62.8	50.9	22.3	27.2
	0～168	63.8	52.1	22.6	27.7
糞	0～48	39.5	49.3	79.7	74.7
	0～168	39.8	49.4	79.8	75.0
ケージ洗浄液	0～48	2.9	2.2	4.2	4.5
	0～168	3.0	2.4	4.6	4.7
体内残存 ^a	0～168	1.3	1.7	0.4	0.4

^a: 全ての組織、内容物を含む消化管及びカーカスの合計

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 4 匹）に[pyr-¹⁴C]アシノナピルを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁を採取して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 13 に示されている。胆汁排泄率は低用量投与群で 6.2%TAR 及び 7.0%TAR、高用量投与群で 1.0%TAR 及び 3.9%TAR であった。（参照 2、6）

表 13 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	3		300	
	雄	雌	雄	雌 ^a
胆汁	6.2	7.0	3.9	1.0
尿	57.3	60.2	24.9	38.1
糞	25.3	22.4	69.9	69.1
消化管(内容物含む)	0.0	0.1	0.1	0.0
カーカス	1.0	0.7	0.3	0.2
ケージ洗浄液	6.8	4.3	9.9	2.1

^a : 2 匹の結果

2. 植物体内運命試験

(1) きゅうり

きゅうり (品種 : Telegraph Improved) に、フロアブル剤に調製した [phe-¹⁴C] アシノナピル又は [pyr-¹⁴C] アシノナピルを 200 g ai/ha の用量で、7 日間隔で 2 回散布し、最終処理 1、3、7 及び 14 日後に果実及び葉を採取して、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 14 に、代謝物濃度は表 15 に示されている。

果実及び葉において、15.4%TRR~44.1%TRR 及び 17.7%TRR~52.9%TRR が表面洗浄画分に認められた。

果実における主要成分として、未変化のアシノナピルが 18.8%TRR~51.1%TRR (0.002~0.019 mg/kg) 認められ、ほかに代謝物 C、K、Q 及び W がそれぞれ最大で 18.6%TRR (0.005 mg/kg)、4.0%TRR (0.001 mg/kg)、35.2%TRR (0.017 mg/kg) 及び 25.3%TRR (0.012 mg/kg) 認められた。

葉における主要成分も未変化のアシノナピルで 52.8%TRR~76.0%TRR (0.548~1.49 mg/kg) 認められ、ほかに代謝物 C、K、Q 及び W がそれぞれ最大で 35.7%TRR (0.870 mg/kg)、5.5%TRR (0.115 mg/kg)、13.0%TRR (0.165 mg/kg) 及び 22.9%TRR (0.237 mg/kg) 認められた。(参照 2、8、9)

表 14 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

標識体	処理後日数 (日)	果実				葉			
		総残留 放射能	表面洗 浄画分	抽出 画分	抽出 残渣	総残留 放射能	表面洗 浄画分	抽出 画分	抽出 残渣
[phe- ¹⁴ C] アシノナ ピル	1	0.018	0.006 (33.3)	0.011 (63.4)	0.001 (3.3)	2.00	1.06 (52.9)	0.896 (44.8)	0.046 (2.3)
	3	0.026	0.010 (37.3)	0.016 (59.8)	0.001 (2.9)	2.08	0.948 (45.7)	1.06 (51.1)	0.066 (3.2)
	7	0.008	0.002 (25.1)	0.006 (66.5)	0.001 (8.4)	2.73	0.792 (29.0)	1.74 (63.8)	0.197 (7.2)
	14	0.007	0.002 (27.3)	0.004 (64.4)	0.001 (8.3)	1.73	0.307 (17.7)	1.32 (76.1)	0.107 (6.2)
[pyr- ¹⁴ C] アシノナ ピル	1	0.013	0.005 (41.4)	0.007 (58.0)	<0.001 (0.8)	0.969	0.213 (22.0)	0.735 (75.8)	0.020 (2.1)
	3	0.040	0.018 (44.1)	0.022 (55.2)	<0.001 (0.6)	1.26	0.483 (38.3)	0.751 (59.6)	0.025 (2.0)
	7	0.051	0.013 (25.1)	0.038 (73.9)	0.001 (1.0)	1.04	0.228 (22.0)	0.745 (71.9)	0.063 (6.1)
	14	0.050	0.008 (15.4)	0.041 (83.4)	0.001 (1.2)	1.02	0.181 (17.7)	0.767 (75.0)	0.075 (7.3)

(): %TRR

表 15 各試料中の代謝物濃度 (mg/kg)

標識体	処理後 日数 (日)	試料	総残留 放射能	表面洗浄画分+抽出画分						
				アシノ ナピル	C	K	Q	W	未同定 ^a	未分析 ^b
[phe- ¹⁴ C] アシノナ ピル	1	果実	0.018	0.009 (48.0)	0.002 (8.8)	0.001 (4.0)	/	/	<0.001 (0.7)	0.005 (29.6)
		葉	2.00	1.47 (73.3)	0.385 (19.2)	0.042 (2.1)	/	/	0.028 (1.4)	—
	3	果実	0.026	0.013 (45.9)	0.005 (18.6)	<0.001 (2.2)	/	/	0.001 (0.6)	0.007 (24.1)
		葉	2.08	1.41 (68.0)	0.445 (21.5)	0.115 (5.5)	/	/	0.036 (1.7)	—
	7	果実	0.008	0.002 (23.9)	ND	<0.001 (1.2)	/	/	ND	0.005 (66.5)
		葉	2.73	1.49 (54.6)	0.870 (31.8)	0.052 (1.9)	/	/	0.027 (1.0)	—
	14	果実	0.007	0.002 (24.4)	ND	<0.001 (2.7)	/	/	<0.001 (0.2)	0.005 (64.4)
		葉	1.73	0.957 (55.1)	0.618 (35.7)	0.014 (0.8)	/	/	0.009 (0.5)	—
[pyr- ¹⁴ C] アシノナ ピル	1	果実	0.013	0.007 (51.1)	/	/	0.003 (20.9)	0.002 (19.2)	<0.001 (1.7)	<0.001 (2.3)
		葉	0.969	0.736 (75.9)	/	/	0.113 (11.6)	0.029 (3.0)	0.054 (5.6)	—
	3	果実	0.040	0.019 (45.6)	/	/	0.015 (35.2)	0.003 (7.9)	0.002 (3.7)	0.001 (2.6)
		葉	1.26	0.813 (64.5)	/	/	0.165 (13.0)	0.184 (14.6)	0.066 (5.2)	—
	7	果実	0.051	0.019 (36.3)	/	/	0.014 (27.5)	0.012 (21.9)	0.004 (7.9)	0.001 (2.4)
		葉	1.04	0.548 (52.8)	/	/	0.124 (12.0)	0.237 (22.9)	0.063 (6.1)	—
	14	果実	0.050	0.010 (18.8)	/	/	0.017 (34.2)	0.012 (25.3)	0.007 (13.3)	0.001 (2.3)
		葉	1.02	0.777 (76.0)	/	/	0.027 (2.6)	0.033 (3.2)	0.101 (9.9)	—

(): %TRR ND: 検出されず /: 標識部位を含まないため検出不可 —: 未分析画分はなし

a: 複数の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は 6.5%TRR

b: HPLC 分析を行わなかった抽出画分

(2) みかん①

温州みかん (品種: 興津早生) に、フロアブル剤に調製した [phe-¹⁴C] アシノナ

ピルを 500 g ai/ha の用量で散布し、処理当日（処理 0 日後）、30 及び 98 日後に果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。果実は果肉と果皮に分けて分析された。

各試料中の残留放射能分布は表 16 に、代謝物濃度は表 17 に示されている。

残留放射能は果肉からはいずれの時点においても検出されず、果皮から果肉への移行はほとんど認められなかった。残留放射能の大部分（63.1%TRR 以上）は表面洗浄画分にみられ、日数の経過とともに減少する傾向が認められた。

果皮における主要成分として未変化のアシノナピルが 66.8%TRR ～ 99.4%TRR (0.065～0.801 mg/kg) 認められ、ほかに代謝物 C が最大 14.6%TRR (0.017 mg/kg) 認められた。

葉における主要成分も未変化のアシノナピルで 60.8%TRR～98.6%TRR (1.62～4.54 mg/kg) 認められ、ほかに代謝物 C 及び K がそれぞれ最大で 29.7%TRR (0.820 mg/kg) 及び 2.8%TRR (0.102 mg/kg) 認められた。

また、非処理部への移行性を調べるために、葉のみに[phe-¹⁴C]アシノナピルを 500 g ai/ha の用量で処理した結果、非処理葉及び非処理果実への移行は認められなかった。（参照 2、10）

表 16 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

処理後日数 (日)	試料	総残留 放射能	表面 洗浄画分	抽出画分	抽出残渣
0	果皮	0.807	0.801 (99.4)	0.005 (0.6)	<0.001 (<0.1)
	葉	4.60	4.54 (98.6)	0.061 (1.3)	0.003 (0.1)
30	果皮	0.166	0.133 (79.9)	0.029 (17.3)	0.005 (2.8)
	葉	3.59	3.11 (86.7)	0.418 (11.6)	0.059 (1.7)
98	果皮	0.098	0.062 (63.1)	0.030 (30.8)	0.006 (6.1)
	葉	2.67	2.08 (77.9)	0.481 (18.0)	0.109 (4.1)

(): %TRR

表 17 各試料中の代謝物濃度 (mg/kg)

処理後 日数 (日)	試 料	総残留 放射能	表面洗淨画分+抽出画分				
			アシノ ナピル	C	K	未同定 ^a	未分析 ^b
0	果 皮	0.807	0.801 (99.4)	ND	ND	ND	0.005 (0.6)
	葉	4.60	4.54 (98.6)	ND	ND	ND	0.065 (1.4)
30	果 皮	0.166	0.139 (83.8)	0.017 (10.0)	ND	0.006 (3.4)	0.005 (2.8)
	葉	3.59	2.59 (72.0)	0.820 (22.8)	0.102 (2.8)	0.023 (0.6)	0.059 (1.7)
98	果 皮	0.098	0.065 (66.8)	0.014 (14.6)	ND	0.012 (12.6)	0.006 (6.1)
	葉	2.67	1.62 (60.8)	0.792 (29.7)	0.058 (2.2)	0.087 (3.3)	0.109 (4.1)

(): %TRR ND: 検出されず

a: 複数の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は 2.0%TRR

b: HPLC 分析を行わなかった抽出画分

(3) みかん②

温州みかん (品種: 宮川早生) に、フロアブル剤に調製した[pyr-¹⁴C]アシノナピルを 500 g ai/ha の用量で散布し、処理当日 (処理 0 日後)、32 及び 102 日後に果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。果実は果肉と果皮に分けて分析された。

各試料中の残留放射能分布は表 18 に、代謝物濃度は表 19 に示されている。

果肉からはいずれの時点においてもほとんど残留放射能は検出されず、果皮から果肉への残留物の移行はほとんど認められなかった。残留放射能の大部分 (77.7%TRR 以上) は表面洗淨画分にみられ、日数の経過とともに減少する傾向が認められた。

果皮における主要成分として未変化のアシノナピルが 83.5%TRR~101%TRR (0.105~0.977 mg/kg) 認められ、ほかに代謝物 Q、T、W 及び X がそれぞれ最大で 5.2%TRR (0.021 mg/kg)、0.2%TRR (0.002 mg/kg)、6.4%TRR (0.017 mg/kg) 及び 4.3%TRR (0.021 mg/kg) 認められた。

葉における主要成分も未変化のアシノナピルで 91.7%TRR~99.7%TRR (4.24~6.43 mg/kg) 認められ、ほかに代謝物 Q、T、W 及び X がそれぞれ最大で 2.6%TRR (0.160 mg/kg)、0.6%TRR (0.029 mg/kg)、0.5%TRR (0.028 mg/kg) 及び 5.0%TRR (0.303 mg/kg) 認められた。

また、非処理部への移行性を調べるために、葉のみに[pyr-¹⁴C]アシノナピルを 500 g ai/ha の用量で処理した結果、非処理葉及び非処理果実への移行は認めら

れなかった。(参照 2、11)

表 18 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

処理後日数 (日)	試料	総残留放射能	表面 洗浄画分	抽出画分	抽出残渣
0	果肉	ND	/	/	/
	果皮	0.963	0.956 (99.3)	0.006 (0.7)	<0.001 (<0.1)
	葉	6.45	6.37 (98.9)	0.069 (1.1)	0.004 (0.1)
32	果肉	0.001	/	/	/
	果皮	0.655	0.582 (88.9)	0.070 (10.6)	0.003 (0.5)
	葉	6.17	5.65 (91.7)	0.476 (7.7)	0.039 (0.6)
102	果肉	0.001	/	/	/
	果皮	0.126	0.098 (77.7)	0.027 (21.4)	0.001 (0.9)
	葉	4.48	4.02 (89.6)	0.432 (9.6)	0.035 (0.8)

(): %TRR ND: 検出されず /: 分画せず

表 19 各試料中の代謝物濃度 (mg/kg)

処理後 日数 (日)	試料	総残留 放射能	表面洗浄画分+抽出画分						
			アシノ ナピル	Q	T	W	X	未同定 ^a	未分析 ^b
0	果皮	0.997	0.977 (101)	0.011 (1.1)	0.002 (0.2)	ND	ND	ND	0.007 (0.7)
	葉	6.59	6.43 (99.7)	0.078 (1.2)	0.010 (0.2)	ND	ND	ND	0.073 (1.1)
32	果皮	0.663	0.590 (90.0)	0.021 (3.2)	ND	0.017 (2.6)	0.021 (3.2)	0.002 (0.4)	0.012 (1.8)
	葉	6.23	5.66 (91.7)	0.160 (2.6)	ND	0.028 (0.5)	0.303 (4.9)	0.038 (0.6)	0.039 (0.6)
102	果皮	0.133	0.105 (83.5)	0.007 (5.2)	ND	0.008 (6.4)	0.005 (4.3)	0.006 (4.8)	0.001 (0.9)
	葉	4.72	4.24 (94.6)	0.086 (1.9)	0.029 (0.6)	0.016 (0.4)	0.223 (5.0)	0.095 (2.1)	0.035 (0.8)

(): %TRR ND: 検出されず

a: 複数の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は 3.0%TRR

b: HPLC 分析を行わなかった抽出画分

(4) みかん③

温州みかん (品種: 宮川早生) に、フロアブル剤に調製した [aza-¹⁴C] アシノナ

ピルを 500 g ai/ha の用量で散布し、処理当日（処理 0 日後）、32 及び 96 日後に果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。果実は果肉と果皮に分けて分析された。

各試料中の残留放射能分布は表 20 に、代謝物濃度は表 21 に示されている。

果肉からはいずれの時点においてもほとんど残留放射能は検出されず、果皮から果肉への残留物の移行はほとんど認められなかった。残留放射能の大部分（53.6%TRR 以上）は表面洗浄画分にみられ、日数の経過とともに減少する傾向が認められた。

果皮における主要成分として未変化のアシノナピルが 54.8%TRR～97.8%TRR（0.095～0.859 mg/kg）認められ、ほかに代謝物 C 及び K がそれぞれ最大で 16.5%TRR（0.062 mg/kg）及び 3.0%TRR（0.005 mg/kg）認められた。

葉における主要成分も未変化のアシノナピルで 62.6%TRR～98.9%TRR（3.63～11.1 mg/kg）認められ、ほかに代謝物 C 及び K がそれぞれ最大で 23.5%TRR（1.36 mg/kg）及び 2.9%TRR（0.163 mg/kg）認められた。（参照 2、12）

表 20 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

処理後日数 (日)	試料	総残留放射能	表面 洗浄画分	抽出画分	抽出残渣
0	果肉	ND	/	/	/
	果皮	0.878	0.859 (97.8)	0.019 (2.1)	0.001 (0.1)
	葉	11.2	11.1 (98.9)	0.117 (1.0)	0.008 (0.1)
32	果肉	0.001	/	/	/
	果皮	0.485	0.337 (69.5)	0.111 (22.9)	0.037 (7.6)
	葉	5.56	4.45 (80.0)	0.907 (16.3)	0.207 (3.7)
96	果肉	0.001	/	/	/
	果皮	0.174	0.093 (53.6)	0.058 (33.7)	0.022 ^a (12.8)
	葉	5.80	4.29 (74.0)	1.20 (20.7)	0.308 (5.3)

(): %TRR ND : 検出されず / : 分画せず

a : クロホルム/メタノール及び 6M 塩酸により、2.9%TRR(0.005 mg/kg)及び 2.4%TRR(0.004 mg/kg)が抽出された。

表 21 各試料中の代謝物濃度 (mg/kg)

処理後 日数 (日)	試 料	総残留 放射能	表面洗浄画分+抽出画分				
			アシノ ナピル	C	K	未同定 ^a	未分析 ^b
0	果皮	0.878	0.859 (97.8)	ND	ND	ND	0.019 (2.2)
	葉	11.2	11.1 (98.9)	ND	ND	ND	0.125 (1.1)
32	果皮	0.485	0.360 (74.3)	0.062 (12.9)	ND	0.026 (5.3)	0.037 (7.6)
	葉	5.56	4.04 (72.7)	0.913 (16.4)	0.163 (2.9)	0.236 (4.2)	0.207 (3.7)
96	果皮	0.174	0.095 (54.8)	0.029 (16.5)	0.005 (3.0)	0.022 (12.9)	0.022 (12.8)
	葉	5.80	3.63 (62.6)	1.36 (23.5)	0.096 (1.7)	0.397 (6.9)	0.308 (5.3)

(): %TRR ND: 検出されず

a: 複数の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は 3.0%TRR

b: HPLC 分析を行わなかった抽出画分

(5) りんご

りんご (品種: Red Falstaff) に、フロアブル剤に調製した[phe-¹⁴C]アシノナピルを 200 又は 700 g ai/ha の用量で散布し、処理 1、30 及び 65 日後に果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。処理 65 日後に採取した果実の一部をアセトンで表面洗浄し、表面洗浄した果実及び表面洗浄しなかった果実を細断後搾汁し、果汁と搾汁残渣に分けて分析された。

各試料中の残留放射能分布は表 22 に、代謝物濃度は表 23 に示されている。

いずれの処理量においても、表面洗浄画分の残留放射能は経時的に減少した。搾汁試料では、残留放射能の大部分が表面洗浄画分及び搾汁残渣に存在し、果汁中の残留放射能は 1.7%TRR~8.4%TRR (0.001~0.009 mg/kg) 認められた。

果実における残留放射能は、200 及び 700 g ai/ha 処理でそれぞれ処理 1 日後の 0.230 及び 0.781 mg/kg から処理 65 日後の 0.030 及び 0.104 mg/kg に減少した。主要成分は未変化のアシノナピルで、ほかに代謝物として C 及び K がそれぞれ最大で 21.8%TRR (0.049 mg/kg) 及び 6.4%TRR (0.006 mg/kg) 認められた。(参照 2、13)

表 22 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

処理量 (g ai/ha)		200				700			
処理後日数 (日)		総残留 放射能	表面 洗浄画 分	抽出 画分	抽出 残渣	総残留 放射能	表面 洗浄画 分	抽出 画分	抽出 残渣
1		0.230	0.214 (93.2)	0.015 (6.5)	0.001 (0.3)	0.781	0.726 (92.9)	0.054 (6.9)	0.002 (0.2)
30		0.057	0.040 (69.6)	0.015 (26.6)	0.002 (3.8)	0.195	0.151 (77.2)	0.040 (20.5)	0.004 (2.3)
65		0.030	0.016 (51.9)	0.012 (41.0)	0.002 (7.1)	0.104	0.074 (71.2)	0.026 (25.4)	0.003 (3.3)
処理後 日数 (日)	表面 洗浄	総残留 放射能	表面 洗浄画 分	果汁	搾汁 残渣	総残留 放射能	表面 洗浄画 分	果汁	搾汁 残渣
65 ^a	有	0.030	0.019 (63.3)	0.001 (3.1)	0.010 (33.7)	0.104	0.061 (58.4)	0.002 (1.7)	0.041 (39.9)
	無	0.030	/	0.002 (7.2)	0.028 (92.8)	0.104	/	0.009 (8.4)	0.095 (91.6)

(): %TRR / : 該当なし

^a: 総残留放射能を 200 g ai/ha 処理で 0.030 mg/kg、700 g ai/ha 処理で 0.104 mg/kg となるように補正した。

表 23 各試料中の代謝物濃度 (mg/kg)

処理量 (g ai/ha)	処理後 日数 (日)	総残留 放射能	表面洗浄画分+抽出画分				
			アシノ ナピル	C	K	未同定 ^a	未分析 ^b
200	1	0.230	0.205 (89.1)	0.021 (9.3)	ND	ND	0.001 (0.6)
	30	0.057	0.035 (60.9)	0.012 (21.5)	0.001 (2.0)	0.005 (9.0)	0.001 (2.3)
	65	0.030	0.013 (43.0)	0.005 (14.5)	0.002 (6.4)	0.003 (8.6)	0.003 (11.8)
700	1	0.781	0.694 (88.8)	0.049 (6.4)	ND	0.013 (1.7)	0.004 (0.5)
	30	0.195	0.135 (69.0)	0.029 (15.1)	0.006 (3.0)	0.003 (1.6)	0.008 (4.1)
	65	0.104	0.065 (62.7)	0.023 (21.8)	0.005 (4.3)	0.003 (3.3)	0.002 (2.2)

(): %TRR ND: 検出されず

^a: 複数の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は 2.5%TRR

^b: HPLC 分析を行わなかった抽出画分

植物におけるアシノナピルの主要代謝経路は、①オキシアミン結合の開裂による代謝物 C 及び Q の生成、②代謝物 C の N-ホルミル化による代謝物 K の生成、

③代謝物 Q の水酸化による代謝物 T の生成とその後のグルコース抱合化及び糖抱合化による代謝物 W 及び X の生成であると考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

滅菌又は非滅菌のシルト質壤土（熊本）の水分含量を、最大容水量の 60%に調整し、[phe-¹⁴C]アシノナピル又は[pyr-¹⁴C]アシノナピルを 0.7 mg/kg 乾土の用量で処理し、25±2℃、暗所下で最長 180 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。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 24、推定半減期は表 25 に示されている。

非滅菌区における抽出画分の合計は、処理直後の 100%TAR 及び 98.3TAR から試験終了時（処理 180 日後）の 54.5%TAR 及び 56.6%TAR に減少した。これに伴い、¹⁴CO₂ 及び抽出残渣中の放射能の増加が認められた。

アシノナピルは経時的に分解し、処理直後の 100%TAR 及び 98.3%TAR から処理 180 日後の 18.6%TAR 及び 8.28%TAR に減少した。主要分解物として、C、Q 及び S がそれぞれ最大で 43.1%TAR（処理 90 日後）、57.0%TAR（処理 90 日後）及び 5.94%TAR（処理 120 日後）認められた。

滅菌区においても、アシノナピルは分解し、分解物 C 及び Q がそれぞれ最大で 54.7%TAR（処理 90 日後）及び 80.8%TAR（処理 180 日後）認められた。

好氣的土壤におけるアシノナピルの主要分解経路は、①オキシアミン結合の開裂による分解物 C 及び Q の生成、②分解物 Q のメチル化による分解物 S の生成であり、最終的に CO₂ が生成する又は抽出残渣に取り込まれると考えられた。（参照 2、14）

表 24 各試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

標識体	試験区	処理後 日数 (日)	抽出性						有機 揮発性 物質	CO ₂	抽出 残渣	
				アシ ノナ ピル	C	Q	S	未同 定				
[phe- ¹⁴ C] アシノナ ピル	非滅菌	0	100	100	ND	/	/	ND	—	—	6.27	
		90	68.6	24.9	43.1			0.52	<LOQ	3.00	29.8	
		180	54.5	18.6	35.9			ND	<LOQ	5.84	40.9	
	滅菌	0	101	101	ND	/	/	ND	—	—	5.42	
		180	68.5	17.4	49.4			1.77	—	—	26.3	
[pyr- ¹⁴ C] アシノナ ピル	非滅菌	0	98.3	98.3	/	/	ND	ND	ND	—	—	5.55
		90	73.4	13.5			57.0	2.85	ND	<LOQ	13.5	13.0
		180	56.6	8.28			43.6	4.70	ND	<LOQ	24.7	11.8
	滅菌	0	101	97.6	/	/	3.56	ND	ND	—	—	5.59
		180	84.8	4.08			80.8	ND	ND	—	—	12.4

ND：検出されず /：標識部位を含まないため検出不可 —：試料なし
<LOQ：定量限界未満

表 25 推定半減期 (日)

化合物	アシノナピル	分解物 C	分解物 Q
推定半減期	47.0	366	266

(2) 嫌氣的湛水土壤中運命試験 (分解物 C)

滅菌又は非滅菌の壤質砂土 (ドイツ) を湛水し、窒素気流下、25±2℃、暗条件下で 44 日間プレインキュベーションした後、[phe-¹⁴C]C を 0.480 mg/kg 乾土となるように処理し、最長 183 日間インキュベートして、嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 26 に示されている。

投与放射能は経時的に土壤層に移行し、非滅菌区の水層中放射能は処理直後の 86.1%TAR から処理 183 日後には 2.3%TAR に減少した。

非滅菌区において、未変化の C は水層では処理直後の 85.0%TAR から処理 61 日後には 2.2%TAR に経時的に減少し、土壤層では処理直後の 9.4%TAR から処理 183 日後には 67.6%TAR に増加した。ほかに分解物 N が系全体で最大 3.5%TAR (処理 61 日後) 認められた。ほかに検出された分解物は全て 2.5%TAR 以下であった。

滅菌区における未変化の C は非滅菌区と同様に水層で減衰傾向を示し、処理直後の 85.2%TAR から処理 28 日後には 4.6%TAR に減少した。土壤層では処理直後の 8.1%TAR から処理 183 日後には 67.5%TAR に増加した。ほかに分解物 N

及び複数の未同定分解物が認められたが、いずれも 3.1%TAR 以下であった。

嫌氣的湛水条件下における分解物 C の非滅菌区での水層及び系全体の推定半減期は 1.6 及び 805 日と算出された。土壌層における推定半減期は減衰が遅かったため算出不能であった。

嫌氣的湛水土壌において、分解物 C の一部は、コハク酸と縮合し、分解物 N を生成するほか、抽出残渣に取り込まれると考えられた。(参照 2、15)

表 26 各試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

試験区	処理後日数(日)	0	7	28	61	183		
非滅菌	水層	86.1	9.7	3.4	3.7	2.3		
	土壌層	9.6	63.5	72.9	74.9	77.5		
	抽出画分	C	水層	85.0	9.2	3.1	2.2	NA
			土壌層	9.4	61.3	70.8	69.6	67.6
	抽出画分	N	水層	ND	ND	0.1	1.1	NA
			土壌層	ND	ND	ND	2.4	2.9
	有機揮発性物質	—	<0.1	<0.1	0.1	0.2		
	CO ₂	—	<0.1	<0.1	0.3	0.5		
	抽出残渣	3.6	23.4	19.7	17.2	15.6		
	滅菌	水層	86.7	18.0	4.8	—	1.3	
土壌層		8.2	62.6	75.0	—	80.5		
抽出画分		C	水層	85.2	17.6	4.6	—	NA
			土壌層	8.1	61.1	73.5	—	67.5
抽出画分		N	水層	ND	ND	ND	—	NA
			土壌層	ND	ND	ND	—	1.8
有機揮発性物質		—	<0.1	<0.1	—	<0.1		
CO ₂		—	<0.1	<0.1	—	<0.1		
抽出残渣		2.7	16.0	17.4	—	15.2		

ND：検出されず NA：分析せず —：試料なし

(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験 (分解物 Q)

非滅菌の砂壤土 (米国) を湛水し、窒素気流下、25±2°C、暗条件下で約 3.5 週間プレインキュベーションした後、[pyr-¹⁴C]Q を 0.23 mg/kg 乾土となるように処理し、最長 183 日間インキュベートして、嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 27 に、分解物 Q の推定半減期は表 28 に示されている。

非滅菌区の水層中放射能は処理直後の 79.2%TAR から処理 183 日後には

12.3%TAR に減少した。土壌層中放射能は処理直後の 11.2%TAR から処理 62 日後には最大 66.0%TAR となり、その後減衰し、処理 183 日後には 36.9%TAR になった。

未変化の Q は水層で処理直後の 79.2%TAR から処理 183 日後には 12.3%TAR に減少した。土壌層では処理 62 日後に最大 63.3%TAR 認められた後、処理 183 日後には 32.7%TAR まで減少した。ほかに複数の未同定物質が認められたが、いずれも 4.3%TAR 以下であった。

滅菌区における未変化の Q は非滅菌区と同様に水層で減衰傾向を示し、処理直後の 88.8%TAR から処理 90 日後には 26.3%TAR に減少した。土壌層では処理直後の 8.5%TAR から処理 90 日後には 65.8%TAR に増加した。ほかに複数の未同定物質が認められたが、いずれも 1.5%TAR 以下であった。

嫌氣的湛水土壌における分解物 Q の一部は、抽出残渣に取り込まれるほか、CO₂ まで分解、無機化されると考えられた。(参照 2、16)

表 27 各試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

試験区	処理後日数(日)	0	7	30	62	90	183		
非滅菌	水層	79.2	49.8	25.1	14.1	19.8	12.3		
	土壌層	11.2	46.0	57.1	66.0	50.6	36.9		
	抽出画面分	Q	水層	79.2	45.1	20.8	12.7	13.0	12.3
			土壌層	11.1	40.7	53.7	63.3	46.3	32.7
	有機揮発性物質	—	0.0	0.2	0.1	0.4	0.8		
	CO ₂	—	0.3	3.8	6.0	7.7	24.1		
	抽出残渣	0.2	2.1	9.3	5.4	11.6	15.7		
滅菌	水層	90.3	—	23.5	—	27.1	—		
	土壌層	8.6	—	71.7	—	65.8	—		
	抽出画面分	Q	水層	88.8	—	23.0	—	26.3	—
			土壌層	8.5	—	70.8	—	65.8	—
	有機揮発性物質	—	—	—	—	—	—		
	CO ₂	—	—	—	—	—	—		
	抽出残渣	0.0	—	3.0	—	3.6	—		

— : 試料なし

表 28 分解物 Q の推定半減期 (日)

試験区	水層	土壌層	系全体
非滅菌	15.7	118	172
滅菌	20.9	568	1,210

(4) 土壌吸着試験

4 種類の土壌 [シルト質埴土 (埼玉)、砂壤土 (青森)、壤土 (埼玉) 及び砂土 (宮崎)] を用いて、アシノナピル並びに分解物 C、K 及び Q の土壌吸着試験が実施された。

各土壌における吸着係数は表 29 に示されている。(参照 2、17、18)

表 29 各土壌における吸着係数

土壌	アシノナピル		分解物 C		分解物 K		分解物 Q	
	$K_{F^{ads}}$	$K_{Foc^{ads}}$	$K_{F^{ads}}$	$K_{Foc^{ads}}$	$K_{F^{ads}}$	$K_{Foc^{ads}}$	$K_{F^{ads}}$	$K_{Foc^{ads}}$
シルト質埴土	—	—	142	4,430	33.1	1,040	0.997	31.2
砂壤土	79.0	2,540	58.5	1,880	16.4	528	0.783	25.2
壤土	—	—	34.5	1,560	12.3	558	1.94	87.7
砂土	614	125,000	13.1	2,680	5.19	1,060	0.606	124

$K_{F^{ads}}$: Freundlich の吸着係数

$K_{Foc^{ads}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

— : 1 濃度による測定のため、Freundlich の吸着等温線を作成できなかった。

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液にアルゴンガス通気後、[phe-¹⁴C]アシノナピルを 0.4 µg/L となるように添加し、25±0.5°C、遮光下で最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液中における分解物は表 30、推定半減期は表 31 に示されている。

アシノナピルはいずれの pH 条件下でも速やかに減衰することが認められた。

分解物として C が最大 88.8% TAR (pH 7、処理 4 日後) 及び K が最大 12.9% TAR (pH 9、処理 30 日後) 認められた。

また、pH 4 (酢酸緩衝液) の緩衝液に [phe-¹⁴C]アシノナピルを 20 µg/L となるように添加し、25°C、13 日間静置した試料を HPLC で分析した結果、分解物 P が 21.6% TAR 認められた。(参照 2、19)

表 30 各緩衝液中における分解物 (%TAR)

pH	分解物	処理後日数(日)					
		0	0.5	1	2	4	30
4 ^a	アシノナピル	98.8	53.0	85.4	56.1	22.1	2.5
	C	ND	46.3	14.7	38.7	77.3	60.0
	K	ND	ND	ND	4.1	0.7	29.6
7	アシノナピル	97.7	68.5	41.5	31.2	10.6	ND
	C	ND	18.6	58.9	57.3	88.8	85.1
	K	ND	2.2	ND	2.7	ND	4.7
9	アシノナピル	98.4	85.2	54.6	84.2	15.6	6.8
	C	ND	9.7	42.3	14.3	77.3	61.1
	K	ND	1.1	ND	ND	0.9	12.9

ND：検出されず

^a：生成した分解物 P が揮散し、他成分を含めて正確に定量できなかったことから、%TRR で示されている。

表 31 推定半減期 (日)

化合物	アシノナピル
pH 4	—
pH 7	1.6
pH 9	8.3

—：成分を正確に定量できなかったため、算出できなかった。

(2) 加水分解試験②

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に窒素ガス通気後、[pyr-¹⁴C]アシノナピルを 2 µg/L となるように添加した後、25°C、遮光下で最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液中における分解物は表 32、推定半減期は表 33 に示されている。

アシノナピルはいずれの pH 条件下でも速やかに減衰することが認められた。

分解物として Q が最大 95.1%TAR (pH 4、処理 30 日後) 及び Z が最大 61.2%TAR (pH 9、処理 30 日後) 認められた。ほかに pH 4 で最大 0.5%TAR 及び pH 9 で最大 1.9%TAR の未同定分解物が認められた。(参照 2、20)

表 32 各緩衝液中における分解物 (%TAR)

pH	分解物	処理後日数(日)				
		0	0.2	2.8/3.0/2.2 ^a	22.8/22.0/20.0 ^b	30.0
4	アシノナピル	97.7	69.7	6.9	ND	ND
	Q	ND	29.1	91.4	94.5	95.1
	Z	ND	ND	ND	ND	ND
7	アシノナピル	95.8	82.3	67.4	23.4	14.5
	Q	ND	16.3	27.7	72.4	75.5
	Z	ND	ND	ND	ND	0.9
9	アシノナピル	93.4	83.2	15.0	ND	ND
	Q	ND	12.2	76.4	46.5	24.2
	Z	ND	ND	4.8	44.9	61.2

ND : 検出されず

^a : pH 4 では 2.8 日、pH 7 では 3.0 日、pH 9 では 2.2 日

^b : pH 4 では 22.8 日、pH 7 では 22.0 日、pH 9 では 20.0 日

表 33 推定半減期 (日)

化合物	アシノナピル	分解物 Q
pH 4	10(時間)	>365
pH 7	11.4	>365
pH 9	1.4	15.5

(3) 加水分解試験③

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液にアルゴンガス通気後、[aza-¹⁴C]アシノナピルを 0.4 µg/L となるように添加した後、25±0.5°C、遮光下で最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液中における分解物は表 34、推定半減期は表 35 に示されている。

アシノナピルはいずれの pH 条件下でも速やかに減衰した。

分解物として C が最大 88.5%TAR (pH 9、処理 30 日後) 及び K が最大 24.4%TAR (pH 9、処理 2 日後) 認められた。

また、pH 4 緩衝液中に 10%TAR 以上の未同定高極性画分が認められたことから、[aza-¹⁴C]アシノナピルを 20 µg/L となるように pH 4 (酢酸緩衝液) の滅菌緩衝液に添加した後、窒素ガスを通気し、25°C、遮光下で最長 30 日間インキュベートして分解物の再分析が行われた。

アシノナピルは経時的に減少し、処理 30 日後に 27.4%TAR 認められ、分解物として C が最大 6.0%TAR 認められた。また、固相カートリッジ通過画分には残留放射能が 58.0%TAR 認められ、これらは 0.4 µg/L 添加時の未同定高極性画分に相当すると考えられた。この画分には、分解物 AE が最大 30.1%TAR (処理 14 日後) 認められ、ほかに複数の分解物が認められたが、いずれも 10%TAR 未

満であった。(参照 2、21、22)

表 34 各緩衝液中における分解物 (%TAR)

pH	分解物	処理後日数(日)					
		0	1	2	7	14	30
4	アシノナピル	94.8	82.8 ^a	46.9	30.5	3.4	ND
	C	ND	17.4 ^a	23.4	36.3	34.8	28.1
	K	ND	ND ^a	19.2	ND	ND	ND
7	アシノナピル	103	48.6	23.3	2.7	ND	ND
	C	ND	58.0	65.4	87.8	87.9	87.4
	K	ND	3.9	ND	6.4	ND	12.5
9	アシノナピル	100	6.7	4.2	ND ^a	ND	ND
	C	ND	71.6	58.8	86.7 ^a	83.1	88.5
	K	ND	8.1	24.4	ND ^a	6.4	6.7

ND：検出されず

a：1連のデータ

表 35 推定半減期 (日)

化合物	アシノナピル
pH 4	3.0
pH 7	1.4
pH 9	1.0

アシノナピルの主要な加水分解経路は、①オキシアミン結合の開裂による分解物 C 及び Q の生成、②分解物 C の N-ホルミル化による分解物 K の生成、③分解物 Q のトリフルオロメチル基がカルボキシル基に変化した分解物 Z の生成並びに④分解物 P 及び AE の生成と考えられた。

(4) 水中光分解試験①

滅菌緩衝液 (pH 7.0) 及び滅菌自然水 (pH 7.4) に [phe-¹⁴C] アシノナピルを 2.3 µg/L となるように添加した後、25±2°C で最長 240 時間キセノンランプ (光強度：300 W/m²、波長：290 nm 以下をフィルターでカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 36、推定半減期は表 37 に示されている。

アシノナピルは速やかに分解され、処理 24 時間後にはほぼ検出されなくなった。主な分解物は C 及び K で、それぞれ最大で 78.1%TAR (緩衝液、24 時間後) 及び 8.5%TAR (自然水、24 時間後) 認められた。ほかに分解物 O 及び P が認められたが、いずれも 1.8%TAR 以下であった。¹⁴CO₂ は最大 15.5%TAR 認めら

れた。

暗所対照区では、アシノナピルの減衰に伴い、主な分解物として C が最大 72.5%TAR（自然水、240 時間後）認められた。ほかに分解物 K、O 及び P が認められたが、いずれも 7.6%TAR 以下であった。（参照 2、23）

表 36 各試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

供試水	分解物	処理後時間(時間)					
		0	5	24	168	240	240 (暗所対照区)
緩衝液	アシノナピル	89.3	9.9	ND	ND	ND	22.4
	C	7.0	68.6	78.1	32.7	28.1	57.4
	K	ND	7.0	5.2	4.6	3.6	1.9
	O	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	P	ND	ND	1.8	ND	ND	ND
	有機揮発性物質	—	—	—	ND	0.1	—
	¹⁴ CO ₂	—	—	—	5.3	11.0	—
自然水	アシノナピル	101	12.3	1.3	ND	ND	1.0
	C	1.1	69.0	58.3	14.8	8.0	72.5
	K	ND	1.1	8.5	2.4	4.8	0.8
	O	ND	ND	ND	0.5	ND	4.3
	P	ND	ND	0.2	ND	ND	ND
	有機揮発性物質	—	—	—	ND	0.0	—
	¹⁴ CO ₂	—	—	—	12.6	15.5	—

ND：検出されず —：試料なし

表 37 推定半減期

供試水	化合物	キセノンランプ		東京、春(4~6月) 太陽光換算
		光照射区	暗所対照区	
緩衝液	アシノナピル	1.5 時間	4.8 日	4.7 時間
	C	6.0 日	—	18.0 日
	K	13 日	—	38 日
自然水	アシノナピル	4.1 時間	1.6 日	12.6 時間
	C	3.1 日	—	9.4 日
	K	11 日	—	34 日

—：算出されず

(5) 水中光分解試験②

滅菌緩衝液 (pH 7.1) 及び滅菌自然水 (pH 7.9) に [pyr-¹⁴C]アシノナピルを 2.3 µg/L となるように添加した後、25±2°C で最長 240 時間キセノンランプ (光

強度：300 W/m²、波長：290 nm 以下をフィルターでカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 38、推定半減期は表 39 に示されている。

アシノナピルは速やかに分解され、処理 24 時間後には検出されなかった。主な分解物は Q 及び Y で、それぞれ最大で 63.2%TAR (自然水、5 時間後) 及び 90.6%TAR (自然水、168 時間後) であった。¹⁴CO₂ は最大 1.5%TAR 認められた。

暗所対照区では、アシノナピルの減衰に伴い、分解物 Q が最大 94.7%TAR (自然水、240 時間後) 認められた。(参照 2、24)

表 38 各試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

供試水	分解物	処理後時間(時間)					
		0	5	24	168	240	240 (暗所対照区)
緩衝液	アシノナピル	90.9	35.8	ND	ND	ND	17.1
	Q	8.0	52.1	38.8	ND	ND	73.9
	Y	ND	5.3	51.0	86.2	84.5	ND
	有機揮発性物質	—	—	—	0.5	0.3	—
	¹⁴ CO ₂	—	—	—	1.1	1.5	—
自然水	アシノナピル	93.6	26.1	ND	ND	ND	ND
	Q	ND	63.2	44.7	ND	ND	94.7
	Y	ND	5.3	44.8	90.6	88.7	ND
	有機揮発性物質	—	—	—	0.0	0.1	—
	¹⁴ CO ₂	—	—	—	0.6	1.0	—

ND：検出されず —：試料なし

表 39 推定半減期

供試水	化合物	キセノンランプ		東京、春(4~6月) 太陽光換算
		光照射区	暗所対照区	
緩衝液	アシノナピル	3.7 時間	4.1 日	11.3 時間
	Q	14.4 時間	—	1.8 日
	Y	>1 年	—	>1 年
自然水	アシノナピル	2.7 時間	2.0 日	8.1 時間
	Q	20.4 時間	—	2.6 日
	Y	57.5 日	—	173 日

—：算出されず

(6) 水中光分解試験③

滅菌緩衝液 (pH 7.1) 及び滅菌自然水 (pH 7.9) に[aza-¹⁴C]アシノナピルを 2.3 µg/L となるように添加した後、25±2°Cで最長 240 時間キセノンランプ (光強度：300 W/m²、波長：290 nm 以下をフィルターでカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 40、推定半減期は表 41 に示されている。

アシノナピルは速やかに分解され、滅菌緩衝液では処理 72 時間後には検出されなかった。主な分解物は C 及び K で、それぞれ最大で 84.6%TAR (緩衝液、24 時間後) 及び 8.7%TAR (緩衝液、72 時間後) 認められた。また、分解物 AA、AB 及び AF の混合物が最大で 19.5%TAR (緩衝液、処理 240 時間後) 認められた。

暗所対照区では、アシノナピルの減衰に伴い、主な分解物として C が最大 87.4%TAR (自然水、240 時間後) 認められた。ほかに分解物 K が最大で 1.6%TAR 認められた。(参照 2、25)

表 40 各試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

供試水	分解物	処理後時間(時間)					
		0	24	72	168	240	240 (暗所対照区)
緩衝液	アシノナピル	95.8	0.8	ND	ND	ND	61.5
	C	0.7	84.6	71.8	57.9	52.7	22.7
	K	0.7	3.6	8.7	5.1	6.7	1.6
	有機揮発性物質	—	—	0.0	0.1	0.1	—
	¹⁴ CO ₂	—	—	0.4	0.9	0.7	—
自然水	アシノナピル	93.7	0.8	1.6	1.0	0.3	ND
	C	0.9	74.9	72.7	64.0	59.0	87.4
	K	0.9	1.8	3.1	5.8	3.8	1.2
	有機揮発性物質	—	—	0.1	0.1	0.1	—
	¹⁴ CO ₂	—	—	0.2	0.3	0.3	—

ND：検出されず —：試料なし

表 41 推定半減期

供試水	化合物	キセノンランプ		東京、春 (4~6月) 太陽光換算
		光照射区	暗所対照区	
緩衝液	アシノナピル	3.5 時間	12.4 日	10.6 時間
	C	13.3 日	—	40.7 日
	K	15.9 日	—	48.6 日
自然水	アシノナピル	3.5 時間	1.0 日	10.7 時間
	C	25.2 日	—	77.7 日
	K	4.9 日	—	15.3 日

— : 算出されず

アシノナピルの主要な水中光分解経路は、①オキシアミン結合の開裂による分解物 C 及び Q の生成、②分解物 C の N-ホルミル化又は N-シアノ化による分解物 K 又は O の生成であり、最終的に CO₂ の生成と考えられた。

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（茨城）及び沖積土・壤土（高知）を用いて、アシノナピル並びに分解物 C、K、N、O、Q、Y、AA、AB、AC、AD、AE 及び AF を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

推定半減期は表 42 に示されている。（参照 2、26）

表 42 土壌残留試験成績

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期(日)		
			アシノナピル	アシノナピル +分解物 ^b	アシノナピル +分解物 ^c
ほ場試験 (畑地)	1,400 g ai/ha (1 回)	火山灰土・壤土	0.7	17.4	11.9
		沖積土・壤土	0.7	3.8	8.4

^a : フロアブル剤 (20%) を使用

^b : アシノナピル並びに分解物 C、K、N、O、AA、AB、AC、AD、AE 及び AF のアシノナピルに換算した値の含量。

^c : アシノナピル並びに分解物 Q 及び Y のアシノナピルに換算した値の含量。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

野菜、果実、茶等を用いて、アシノナピル並びに代謝物 C、K 及び Q を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。アシノナピル並びに代謝物 C 及び K の最大残留値は、それぞれ散布 14 日後に収穫された茶（荒茶）の 4.88、9.64 及び 0.63 mg/kg、代謝物 Q の最大残留値は、散布 14 日後に収穫された茶（熱湯抽出液）の 7.60 mg/kg であった。（参照 2、27～51）

(2) 魚介類における最大推定残留値

アシノナピルの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

アシノナピルの水産 PEC は 2.2×10^{-2} $\mu\text{g/L}$ 、BCF は 6,248（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 0.69 mg/kg であった。（参照 2）

(3) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて農産物についてはアシノナピル及び代謝物 C、魚介類についてはアシノナピル（親化合物のみ）を暴露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 43 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法から、アシノナピル及び代謝物 C の含量が最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 43 食品中から摂取されるアシノナピル及び代謝物 C の合計の推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 (μg /人/日)	122	90.8	84.3	157

7. 一般薬理試験

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 44 に示されている。（参照 2、52～56）

表 44 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/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	多次元観察	SD ラット	雌雄 各 5	0、50、300、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	多次元観察	ICR マウス	雌雄 各 5	0、50、300、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
呼吸器系	呼吸数 呼吸状態	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
循環器系	血圧 心拍数	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	600	2,000	心拍数減少(投与 4 時間後)
腎機能	尿量 尿浸透圧 尿中電解質	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
血液系	溶血作用 凝固作用	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

注) 溶媒として 5%アラビアゴム水溶液が用いられた。
—：最小作用量は設定されなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

アシノナピル原体を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 45 に示されている。(参照 2、57~59)

表 45 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与 経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
経皮 ^b	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^c	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		被毛の汚れ、抑制行動、異常呼吸、 体重増加抑制等 死亡例なし
		>4.79	>4.79	

a：固定用量法による評価。溶媒は 5%アラビアゴム水溶液を使用

b：24 時間閉塞貼付

c：4 時間鼻部暴露

(2) 急性毒性試験（代謝/分解物及び原体混在物）

代謝/分解物 C、K、N、P、Q、T、Z、AB、AC 及び AE 並びに原体混在物を用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 46 に示されている。（参照 2、60～70）

表 46 急性経口毒性試験結果概要（代謝/分解物及び原体混在物）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
		雌	
C	SD ラット ^{b, c} 雌 9 匹	300～2,000	自発運動低下、流涎、呼吸緩徐、半眼、腹臥位、粘液便、口周囲汚染及び下腹部周囲汚染 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡 300 mg/kg 体重で 1/6 例が死亡
K	SD ラット ^{b, d} 雌 9 匹	300～2,000	体重減少、自発運動低下、よろめき歩行、皮温低下、呼吸緩徐、腹臥位、側臥位、粘液便及び肛門周囲汚染 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
N	SD ラット ^{b, c} 雌 9 匹	300～2,000	体重減少、自発運動低下、振戦、流涎、半眼、閉眼、皮温低下、呼吸緩徐、水様便、無便及び口周囲汚染 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
P	SD ラット ^{b, e} 雌 6 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
Q	SD ラット ^{b, c} 雌 9 匹	300～2,000	自発運動低下、よろめき歩行、歩行困難、正向反射消失、半眼、流涎、皮温低下、呼吸緩徐、腹臥位及び側臥位 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
T	ICR マウス ^f 一群雌 3 匹	>2,000	体重減少、自発運動低下、歩行異常、正向反射消失及び腹臥位 死亡例なし
Z	SD ラット ^{b, e} 雌 6 匹	>2,000	水様便 死亡例なし

AB	SD ラット ^{b, g} 雌 9 匹	300~2,000	間代性痙攣、振戦、半眼、閉眼、散瞳、呼吸緩徐、深呼吸、腹臥位及び側臥位 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
AC	SD ラット ^{b, e} 雌 6 匹	>2,000	自発運動低下、間代性痙攣 死亡例なし
AE ^a	SD ラット ^{b, g} 雌 9 匹	300~2,000	間代性痙攣、振戦、流涎、半眼、散瞳、腹臥位及び側臥位 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
原体混在物	SD ラット ^{b, c} 雌 6 匹	>2,000	体重減少、削瘦、僅便、前肢赤色付着物 死亡例なし

- a : 塩素化合物を用いて試験を行った。
- b : 毒性等級法により実施
- c : 溶媒は 5%アラビアゴム水溶液を使用
- d : 溶媒はコーン油を使用
- e : 溶媒は 0.5%MC 水溶液を使用
- f : 溶媒は 1%HCO-60 水溶液を使用
- g : 溶媒は水を使用

(3) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制単回経口 (原体 : 0、50、300 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒 : 0.1%Tween80 含有 0.5%CMC 水溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、本試験における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、71)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼に対してごく軽度の刺激性が認められたが、48 時間後には全て消失した。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 2、72~74)

10. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、120、600 及び 3,000 ppm :

平均検体摂取量は表 47 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 47 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		120 ppm	600 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.4	47.5	233
	雌	10.9	53.3	260

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で脾髄外造血亢進、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 600 ppm (雄: 47.5 mg/kg 体重/日、雌: 53.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、75)

(リン脂質症発症評価は [14. (1) 及び (2)] 参照)

表 48 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ Ret 及び PLT 増加 ・ PT 延長 ・ ALT、T.Chol、PL 及び血清カリウム増加 ・ 尿 pH 上昇 ・ 肝比重量²増加 ・ 下垂体好塩基細胞肥大[§] ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[§] ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び肝脂肪滴減少[§] ・ 脾髄外造血亢進[§] ・ 副腎空胞化[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 3 週以降)[§]及び摂餌量減少(投与 2 日以降) ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ Ret 増加 ・ T.Chol 及び血清カリウム増加 ・ 肝比重量増加 ・ 顎下リンパ節泡沫細胞集簇[§] ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化[§]及び肥大[§] ・ 肺泡沫細胞集簇[§] ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び肝脂肪滴減少[§] ・ 膵腺房細胞空胞化[§] ・ 脾髄外造血亢進[§] ・ 副腎空胞化[§] ・ 腸間膜リンパ節泡沫細胞集簇[§]
600 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、検体投与の影響と考えられた。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、60、250、1,000 及び 4,000 ppm: 平均検体摂取量は表 49 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

² 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

表 49 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		60 ppm	250 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.7	15.2	60.5	260
	雌	4.3	18.4	72.5	290

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雌雌及び 250 ppm 投与群の雄で肝比重量増加、1,000 ppm 投与群の雌雄で小葉周辺性肝細胞肥大が認められたが、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、適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で尿 pH 上昇等、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：15.2 mg/kg 体重/日、雌：18.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、76）

（リン脂質症発症評価及び肝細胞空胞の電子顕微鏡観察は [14. (1) 及び (2)]、腎毒性発現機序検討は [14. (3) 及び (4)] 参照）

表 50 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
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 日～3 週) ・Hb 及び Ht 減少 ・Ret 増加 ・T.Chol 及び無機リン増加 ・尿中 WBC 増加 ・肝比重量増加 ・脾髄外造血亢進 ・び慢性肝細胞肥大及び肝脂肪減少[§] ・腎尿細管拡張、蛋白円柱[§]、リポフスチン沈着^b、好塩基性尿細管及び細胞浸潤[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・褐色尿(投与 8 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 日以降) ・運動量及び立ち上がり回数増加 ・MCHC 減少 ・MCV 増加 ・GGT、無機リン及び血清カリウム増加 ・TP、Alb 及び TG 減少 ・尿中ケトン体及び WBC 増加 ・肝、腎、副腎絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞空胞化及び肥大 ・心小肉芽巢及び心筋空胞化 ・肺、腸間膜リンパ節及び顎下リンパ節[§]泡沫細胞集簇 ・び慢性肝細胞肥大、び慢性空胞化[§]及び肝脂肪減少[§] ・腎尿細管拡張、蛋白円柱、リポフスチン沈着^b、好塩基性尿細管、尿管上皮空胞化及び細胞浸潤[§] ・膵腺房細胞空胞化 ・脾髄外造血亢進及びリンパろ胞低形成
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・褐色尿(投与 4 週以降) ・尿 pH 上昇 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 0～13 週)^a ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・Ret 増加
250 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、検体投与の影響と考えられた。

a：4,000 ppm 投与群では投与 2 週以降に統計学的有意差が認められた。

b：リポフスチンについてはシュモール染色で確認

(3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、60、250、1,000 及び 4,000/2,000 ppm³：平均検体摂取量は表 51 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において T₃、T₄ 及び TSH 濃度が測定された。

表 51 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		60 ppm	250 ppm	1,000 ppm	4,000/2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.9	17.1	68.9	286/125
	雌	4.6	21.2	83.5	304/149

³ 4,000 ppm 投与群の雌雄で投与 2 週に体重及び摂餌量の減少を伴う一般状態の悪化が認められたことから、投与 15～22 日まで休薬し、投与 23 日から投与量を 2,000 ppm に変更した。

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

250 及び 1,000 ppm 投与群の雄並びに 250 ppm 投与群の雌で肝比重量増加、1,000 ppm 投与群の雌で肝絶対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、適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で好塩基性尿細管等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (雄 : 17.1 mg/kg 体重/日、雌 : 21.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、77)

(リン脂質症発症評価及び肝細胞空胞の電子顕微鏡観察は [14. (1) 及び(2)]、腎毒性発現機序検討は [14. (3) 及び(4)] 参照)

表 52 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
4,000/2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 立毛、うずくまり[§]及び回転歩行[§](投与 2 週^a) 体重減少(投与 1、2 週)/体重増加抑制(投与 4 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) 前肢握力低下(投与 12 週^b) Hb 及び Ht 減少 MCH 増加 GGT、BUN 及び Cre 増加 TP、Alb、TG 及び Glu 減少 尿量増加及び尿比重低下 T₄ 減少 肝比重量増加 び慢性肝細胞肥大 脾髄外造血亢進[§] 腸間膜リンパ節泡沫細胞集簇[§] 	<ul style="list-style-type: none"> 立毛(投与 2^a及び 9 週^b)、うずくまり、回転歩行(投与 4 週以降^b)、つま先歩行(投与 2 週^a) 体重減少(投与 1、2 週)/体重増加抑制(投与 4 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) 前肢握力低下(投与 12 週^b) Ht 及び MCHC 減少 血清ナトリウム及び無機リン増加 血清カルシウム減少 TP、Alb、Glob、T.Chol 及び TG 減少 T₄ 減少 肝、脾及び副腎絶対及び比重量増加 肺及び腸間膜リンパ節泡沫細胞集簇 び慢性肝細胞肥大 び慢性副腎皮質細胞肥大 脾髄外造血亢進 骨格筋線維空胞変性[§]
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> RBC 減少 MCV 及び Ret 増加 無機リン及び血清カリウム増加 尿色調(淡赤色～赤色)[§] 好塩基性尿細管^{§§}及び尿細管細胞リポフスチン沈着^{§§} 腎炎症細胞浸潤(単核細胞)^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 0~13 週の増加量) RBC 及び Hb 減少 MCV 及び Ret 増加 血清カリウム増加 尿色調(淡赤色～赤色)[§] 腎絶対及び比重量増加 好塩基性尿細管[§]及び尿細管細胞リポフスチン沈着[§]
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計学的有意差が認められなかったが、検体投与の影響と考えられた。

§§ : 1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a : 4,000 ppm 投与時 b : 2,000 ppm 投与時

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（0、60、320、1,600 及び 8,000 ppm : 平均検体摂取量は表 53 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 53 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	320 ppm	1,600 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.1	39.9	216	1,130
	雌	9.3	48.4	256	1,270

各投与群で認められた毒性所見は表 54 に示されている。

本試験において、1,600 ppm 以上投与群の雌雄で副腎皮質細胞肥大、脾髄外造血亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 320 ppm (雄：39.9 mg/kg 体重/日、雌：48.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、78)

(肝細胞肥大の発生メカニズムに関しては [14. (6)] 参照)

表 54 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"> ・ 体重増加抑制(投与 0～13 週の増加量)[§] ・ RBC、Ht 及び Hb 減少 ・ RDW 及び Ret 増加 ・ Glob 増加、A/G 比減少 ・ AST、ALT 及び LDH 増加 ・ 血清カリウム増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 立毛(投与 5～7 週及び 12 週)、眼暗調(投与 6～13 週)、四肢皮膚蒼白(投与 5 及び 12 週)、つま先歩行、うずくまり及び半眼(投与 12～13 週) ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ MCH 減少 ・ WBC、Neu 及び Lym 増加 ・ T.Bil 及び ALT 増加 ・ Alb 及び TG 減少 ・ 血清カリウム増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
1,600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Bil 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大^{§§} ・ 副腎皮質細胞肥大^{§§} ・ 脾髄外造血及び胸骨骨髓造血亢進^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ RDW 及び Ret 増加 ・ 副腎皮質細胞肥大 ・ 脾髄外造血亢進[§]
320 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差が認められなかったが、検体投与の影響と考えられた。

§§：1,600 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体：0、10、50 及び 200 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 55 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で胸骨及び大腿骨骨髓造血亢進等、雌で T.Bil 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、79)

表 55 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
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺（1 例、投与 40 日）[攻撃性、中程度の振戦、異常歩行] ・体重増加抑制（投与前日～13 週の増加量） ・摂餌量減少（投与 2 週以降） ・RBC 減少 ・MCV 増加 ・肝比重量増加 ・副腎皮質束状帯空胞化[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与前日～13 週の増加量）[§] ・摂餌量減少（投与 4 週以降） ・RBC、Hb 及び MCHC 減少 ・MCV 及び PLT 増加 ・肝比重量増加 ・顎下リンパ節空胞化[§]及びリンパ球崩壊[§] ・胸骨及び大腿骨[§]骨髓造血亢進
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Ret 増加 ・MCHC 減少 ・PLT 増加 ・Lym 減少 ・胸骨及び大腿骨^{§§}骨髓造血亢進 ・白脾髄空胞化[§] ・顎下リンパ節空胞化^{§§}及びリンパ球崩壊^{§§} ・消化管粘膜関連リンパ組織の空胞化[§]及びリンパ球崩壊^{§§} ・腸間膜リンパ節空胞化^{§§}及びリンパ球崩壊^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Bil 増加
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差が認められなかったが、検体投与の影響と考えられた。

§§：50 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（6）28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 K）

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、90、450 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 56 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 56 28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 K）の平均検体摂取量

投与群		90 ppm	450 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.5	37.0	122
	雌	7.5	37.8	127

各投与群で認められた毒性所見は表 57 に示されている。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雌雄で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 450 ppm（雄：37.0 mg/kg 体重/日、雌：37.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、80）

表 57 28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 K）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡(1 例、投与 23 日)[鼻周囲赤色付着物及び腹臥位] ・ 体重増加抑制(投与 0～1 日以降)及び摂餌量減少(投与 1 日以降) ・ GGT 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 肺泡沫細胞集簇[§] ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 腎上行脚単細胞壊死[§] ・ 膵腺房細胞空胞化[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少(投与 0～1 日)/増加抑制(投与 0～4 週)及び摂餌量減少(投与 1 日以降) ・ BUN 及び無機リン増加 ・ 尿中 WBC 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化[§] ・ 肺泡沫細胞集簇[§] ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 腎上行脚単細胞壊死[§] ・ 膵腺房細胞空胞化[§]
450 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、検体投与の影響と考えられた。

[]：死亡例で認められた所見

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、4、20 及び 80 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 58 に示されている。

投与 344 日に、80 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例に痙攣等が認められ切迫と殺された。病理組織学的検査では慢性動脈炎に関連した冠動脈の器質化血栓がみられ、自然発生病変と考えられた。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で胸骨骨髓造血亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、81）

表 58 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
80 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与前日～14 週以降の増加量) ・ RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・ Ret 及び PLT 増加 ・ ALP 増加 ・ 大腿骨骨髓造血亢進[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少(投与 3 週以降) ・ RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少[§] ・ ALP 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 大腿骨骨髓造血亢進[§] ・ 顎下リンパ節可染性マクロファージ増加及びマクロファージ空胞化 ・ 消化管粘膜関連リンパ組織の可染性マクロファージ増加 ・ 腸間膜リンパ節可染性マクロファージ増加及びリンパ洞内マクロファージリポフスチン沈着^{§a}
20 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 増加 ・ 胸骨骨髓造血亢進^{§§} ・ 顎下リンパ節リンパ洞内マクロファージリポフスチン沈着^{§§a} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与前日～22 週の増加量)^b ・ MCV 増加 ・ 胸骨骨髓造血亢進^{§§} ・ 顎下リンパ節リンパ洞内マクロファージリポフスチン沈着^{§§a}
4 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差が認められなかったが、検体投与の影響と考えられた。

§§：20 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：リポフスチンについてはシュモール染色で確認

b：80 mg/kg 体重/日投与群では投与 47 週以降

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 20 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、70、250 及び 900 ppm：平均検体摂取量は表 59 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 59 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	250 ppm	900 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	慢性毒性 試験群	雄	3.8	13.5	51.5
		雌	5.2	17.5	68.2
	発がん性 試験群	雄	3.5	12.3	45.1
		雌	4.6	16.2	60.9

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 60、腸間膜リンパ節及

び甲状腺における非腫瘍性/腫瘍性病変の発生頻度は表 61 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、900 ppm 投与群の雄で腸間膜リンパ節血管腫の発生頻度が増加した。また、同投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度（13.5%）が増加し、Fisher 検定で有意差が認められなかったが、Peto 検定で有意差が認められ、背景データ（平均値：6.6%、範囲：1.9%～11.1%）を超えたため、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、900 ppm 投与群の雌雄で慢性進行性腎症等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：12.3 mg/kg 体重/日、雌：16.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、82）

（甲状腺ろ胞細胞腺腫及びろ胞細胞過形成の発生メカニズムに関しては [14. (5)] 参照）

表 60-1 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
900 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 慢性進行性腎症[§] 腸間膜リンパ節血管腫様過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 16 週以降) 腎絶対及び比重量増加 腎好塩基性尿細管及び慢性進行性腎症 甲状腺ろ胞細胞限局性過形成
250 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、検体投与の影響と考えられた。

表 60-2 1 年間慢性毒性試験群で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
900 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 慢性進行性腎症[§] 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 1～52 週の増加量) 腎絶対及び比重量増加 腎好塩基性尿細管及び慢性進行性腎症
250 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、検体投与の影響と考えられた。

表 61 腸間膜リンパ節及び甲状腺における非腫瘍性/腫瘍性病変の発生頻度

組織	性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	70	250	900	0	70	250	900
腸間膜 リンパ節	検体動物数	52	52	52	51	51	52	52	50
	血管肉腫	5 (9.6)	3 (5.8)	1 (1.9)	3 (5.9)	0	1	2	0
	血管腫	4 [#] (7.7)	3 (5.8)	7 (13.5)	12 [*] (23.5)	4	0	0	1
	血管腫様過形成	4 (7.7)	9 (17.3)	7 (13.5)	12 [*] (23.5)	7	5	10	5
甲状腺	検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	50
	ろ胞細胞癌	1 (1.9)	0 (0)	2 (3.8)	0 (0)	0	0	0	0
	ろ胞細胞腺腫	1 [#] (1.9)	4 (7.7)	5 (9.6)	7 (13.5)	1 (1.9)	3 (5.8)	2 (3.8)	1 (2.0)
	ろ胞細胞限局性過形成	7 (13.5)	7 (13.5)	7 (13.5)	8 (15.4)	1 (1.9)	3 (5.8)	1 (1.9)	8 [*] (16.0)

(): 発生率 (%)

* : p<0.05 (Fisher 検定、両側) 、 # : p<0.05 (Peto 検定)

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、500 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 62 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 62 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.2	69.7	342
	雌	15.5	79.3	393

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 63、肝臓及び血液リンパ系の腫瘍性病変の発生頻度は表 64 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、2,500 ppm 投与群の雄で血液リンパ系悪性リンパ腫の発生頻度増加が認められた。500 ppm 投与群の雄において Fisher 検定で有意差が認められたが、対照群における発生率 (0%) が背景データ (平均値 : 5.0%、範囲 : 2.0%~8.0%) より低かったことによるものと考えられたため、当該用量における発生頻度の増加は検体投与の影響とは判断しなかった。

2,500 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度が増加し、Peto 検定で有意差が認められたが、Fisher 検定で有意差が認められなかったこと及び発生数 (20.0%) が背景データの範囲内 (8.0%~28.0%) であったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雄で血液リンパ系悪性リンパ腫発生頻度の増加等、雌で慢性腎症及び肝細胞壊死が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：69.7 mg/kg 体重/日、雌：79.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、83）

（肝細胞肥大の発生メカニズムに関しては [14. (6)] 参照）

表 63 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・甲状腺及び肝絶対及び比重量増加	・慢性腎症及び肝細胞壊死
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 64 肝臓及び血液リンパ系の腫瘍性病変の発生頻度

組織	性別	雄				雌			
		投与群(ppm)	0	100	500	2,500	0	100	500
肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝細胞腺腫	4# (8.0)	2 (4.0)	3 (6.0)	10 (20.0)	0	1	0	0
	肝細胞癌	0 (0)	1 (2.0)	2 (4.0)	0 (0)	0	0	0	0
血液リンパ系	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	悪性リンパ腫	0## (0)	5 (10.0)	6* (12.0)	9** (18.0)	16 (32.0)	13 (26.0)	9 (18.0)	11 (22.0)

() : 発生率 (%)

* : p<0.05、** : p<0.01(Fisher 検定、両側)、# : p<0.05、## : p<0.01(Peto 検定)

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（P 及び F₁ 世代：一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、80、400 及び 1,000/500 ppm⁴：平均検体摂取量は表 65 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 65 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	400 ppm	1,000/500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	4.8	23.9	61.7
		雌	5.9	30.0	74.3
	F ₁ 世代	雄	5.3	27.1	71.5
		雌	7.1	35.9	93.1

⁴ 1,000 ppm 投与群では生育期間中に顕著な体重増加抑制が認められたため、P 及び F₁ 世代の哺育期間中は 500 ppm に変更された。

各投与群で認められた毒性所見は表 66 に示されている。

P 世代 400 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加、同投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたが、90 日間亜急性毒性試験①及び② [10. (2) 及び(3)] における同様の用量では肝毒性を示唆する所見がみられなかったため、毒性所見としなかった。

本試験において、親動物では 400 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等、児動物では 1,000 ppm 投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄とも 80 ppm (P 雄 : 4.8 mg/kg 体重/日、P 雌 : 5.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 5.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 7.1 mg/kg 体重/日)、児動物で 400 ppm (P 雄 : 23.9 mg/kg 体重/日、P 雌 : 30.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 27.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 35.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

また、1,000/500 ppm 投与群で着床数減少並びに交尾率及び受胎率低下が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 400 ppm (P 雄 : 23.9 mg/kg 体重/日、P 雌 : 30.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 27.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 35.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、84)

表 66 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	1,000/ 500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1～8 日以降） ・Hb 及び Ht 減少 ・RDW 増加 ・腎好塩基性尿細管及びリンパ球浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1～8 日以降） ・妊娠期間延長 ・着床数減少 ・RDW 増加 ・腎及び副腎絶対及び比重量増加 ・腎好塩基性尿細管及びリンパ球浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・交配期間延長 ・交尾率及び受胎率低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(2 例、投与 92 及び 98 日) ・心筋症[§] ・腎好塩基性尿細管及び腎盂拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・着床数減少 ・副腎絶対及び比重量増加 ・腎好塩基性尿細管及び腎盂拡張 ・肺胞内組織球浸潤[§]
	400 ppm 以上	400 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・Ret 増加 ・肺胞内組織球浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 	
	80 ppm		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	
児動物	1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・出産児数減少 ・生後 4 日生存率低下 ・脱水、ミルクスポットなし、血色不良及び自発運動低下 ・低体重 ・包皮分離及び膣開口完了日遅延 ・腎絶対重量減少(雌雄) 		<ul style="list-style-type: none"> ・出産児数減少 ・生後 4 日生存率低下 ・切迫と殺(雄：投与 82 日、雌：投与 98 日、各 1 例) ・低体重 ・肛門生殖突起間距離短縮(雄)^a ・包皮分離及び膣開口完了日遅延 ・聴覚驚愕反応及び空中立ち直り反射達成率低下^a 		
	400 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、検体投与の影響と考えられた。

^a：F₂ 世代のみ測定又は観察

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（原体：0、20、150 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1%Tween80 含有 0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 67 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が、同投与群の胎児で低体重及び骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 150 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、85）

表 67 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
1,000 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 (妊娠 6～9 日以降)	・ 低体重 ・ 後肢中足骨及び趾骨骨化遅延
150 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、15、50 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1%Tween80 含有 0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 68 に示されている。

150 mg/kg 体重/日投与群の母動物 4 例の死亡（切迫と殺を含む。）及び流産を含む全身毒性が認められた。

本試験において、150 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流産等、同投与群の胎児で低体重が認められたことから、本試験における無毒性量は母動物及び胎児とも 50 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、86）

表 68 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
150 mg/kg 体重/日	・ 死亡(2 例、妊娠 18 及び 24 日) ・ 切迫と殺(2 例、妊娠 14 及び 22 日) ・ 流産(3 例、妊娠 23 及び 24 日) ・ 排糞量減少(妊娠 9～29 日)、削瘦(妊娠 17～24 日)、自発運動低下(妊娠 14、22 及び 24 日) ・ 体重増加抑制(妊娠 20 日)及び摂餌量減少(妊娠 6～9、9～12 日) [§]	・ 低体重 [§]
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

1 3. 遺伝毒性試験

アシノナピルの細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 69 に示されているとおり、全て陰性であり、アシノナピルに遺伝毒性はないと考えられた。（参照 2、87～89）

表 69 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	39～156 µg/mL (+/-S9, 5 時間処理、24 時間培養後標本作製) 30～100 µg/mL (-S9, 25 時間処理、4 時間培養後標本作製)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 5 又は 8 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (2 回経口投与後 24 時間で骨髓採取後標本作製)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 C、K 及び Q（動物、植物、土壌及び水中由来）、代謝物 T（動物及び植物由来）、分解物 N、AB 及び AE（土壌及び水中由来）、分解物 P、Z 及び AC（水中由来）並びに原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。また、代謝物 Q 及び T についてマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 70 に示されている。

代謝物 C 及び K、分解物 N、P、Z、AB、AC 及び AE 並びに原体混在物については全て陰性であった。

代謝物 Q 及び T については、復帰突然変異試験において *S. typhimurium* TA1535 株及び *E. coli* WP2 *uvrA* 株で陽性であった。一方、代謝物 Q については、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験及び *in vivo/in vitro* UDS 試験において陰性の知見が、代謝物 T については、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験において陰性の知見が得られている。また、小核試験の結果はいずれも陰性であった。（参照 2、90～102、109、110）

表 70 遺伝毒性試験概要（代謝/分解物及び原体混在物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
C	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	①1.2～78 µg/プレート(-S9) (TA100、TA1535、TA1537 株) 2.4～156 µg/プレート(-S9) (TA98 株) 2.4～156 µg/プレート(+S9) (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) ②2.4～78 µg/プレート(-S9) (TA98、TA100、TA1535 株) 0.6～78 µg/プレート(-S9) (TA1537 株) 4.9～156 µg/プレート(+S9) (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) ③0.6～78 µg/プレート(-S9) (TA1537 株)	陰性
			<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①2.4～156 µg/プレート(+/-S9) ②4.9～156 µg/プレート(+/-S9)	
K	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	①39.1～2,500 µg/プレート(-S9) (TA98、TA100 株) 2.4～156 µg/プレート(-S9) (TA1535、TA1537 株) 313～5,000 µg/プレート(+S9) (TA98、TA100 株) 9.8～625 µg/プレート(+S9) (TA1535、TA1537 株) ②4.9～625 µg/プレート(-S9) (TA98、TA100 株) 2.4～78.1 µg/プレート(-S9) (TA1535、TA1537 株) 313～5,000 µg/プレート(+S9) (TA98、TA100 株) 9.8～313 µg/プレート(+S9) (TA1535、TA1537 株) ③4.9～313 µg/プレート(-S9) (TA98、TA100 株)	陰性
			<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①39.1～2,500 µg/プレート(+/-S9) ②39.1～1,250 µg/プレート(+/-S9)	
N	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	①313～5,000 µg/プレート(+/-S9) (TA98 株) 78.1～2,500 µg/プレート(-S9) (TA100、TA1535、TA1537 株) 313～5,000 µg/プレート(+S9) (TA100、TA1535 株) 156～5,000 µg/プレート(+S9)	陰性

				(TA1537 株) ②313～5,000 µg/プレート(+/-S9) (TA98 株) 156～5,000 µg/プレート(-S9) (TA100 株) 78.1～2,500 µg/プレート(-S9) (TA1535、TA1537 株) 313～5,000 µg/プレート(+S9) (TA100、TA1535 株) 156～5,000 µg/プレート(+S9) (TA1537 株)	
			<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①156～5,000 µg/プレート(+/-S9) ②313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	
P	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	9.77～313 µg/プレート(+/-S9)	陰性
Q	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①62～5,000 µg/プレート(+/-S9) ②313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陽性 ^b
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	250、500、1,000 mg/kg 体重 (2 回経口投与 24 時間後標本作製)	陰性
T	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 株、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	62～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陽性 ^c
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与 24 時間後標本作製、 2,000 mg/kg 体重投与群のみ投与 48 時間後にも標本作製)	陰性
Z	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
AB	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
AC	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性

			<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		
AE ^a	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	62～5,000 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

a : 代謝物 AE はカチオンであることから、塩素化合物を用いて試験を行った。

b : *S. typhimurium* TA1535 株及び *E. coli* WP2 *uvrA* 株で陽性

c : *S. typhimurium* TA1535 株、代謝活性化系存在下及び *E. coli* WP2 *uvrA* 株、代謝活性化系存在下及び非存在下で陽性

14. その他の試験

(1) *In vitro* リン脂質症発症評価

ラットを用いた亜急性毒性試験 [10. (1)、(2) 及び(3)] において肺の泡沫細胞集簇、多臓器の空胞化等リン脂質症を示唆する所見が認められたため、アシノナピルとともにリン脂質に標識した蛍光プローブをチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU) に添加して、蛍光強度の減衰を指標にアシノナピルのリン脂質症誘発能を調べた。陽性対照物質として、アミオダロン塩酸塩を使用した。

結果は表 71 に示されている。

陽性対照は 25 µM で最大蛍光強度を示し、細胞生存率で補正した NV 値から算出した本評価系の陽性のクライテリアは 1.89 であった。アシノナピルの投与濃度の増加に伴って蛍光強度の増加がみられ、アシノナピルは 12.5 µM 以上の濃度で CHL/IU に対してリン脂質症誘発能があると判断された。(参照 2、103)

表 71 蛍光強度及び細胞生存率

被験物質	用量 (μM)	蛍光強度 (%)	細胞生存率 (%)	NV 値 ^a
無処置	/	ND	ND	ND
溶媒対照	0	100	100	ND
陽性対照	3.13	96	102	0.94
	6.25	165	103	1.60
	12.5	688	107	6.43
	25	827	109	7.57 ^b
	50	683	106	6.47
	100	227	90	2.51
アシノナピル	3.13	93	104	0.90
	6.25	137	106	1.30
	12.5	280	107	2.62*
	25	282	96	2.93*
	50	394	115	3.43*
	100	347	104	3.34*

ND：検出されず /：該当なし

^a：リン脂質蓄積増加率補正值 (Normalized Value : NV)

NV 値=リン脂質蓄積増加率 (対照比) /細胞生存率

リン脂質蓄積増加率 (%) = (被験物質添加蛍光強度-無処置蛍光強度) / (溶媒対照蛍光強度-無処置蛍光強度) × 100

^b：最大リン脂質蓄積増加率補正值

*：陽性のクライテリア：陽性対照の最大 NV 値の 25% (1.89)

(2) 肝細胞空胞の電子顕微鏡観察

ラットを用いた 7 日間の反復投与による腎毒性発現の機序検討試験 [14. (3)] において肝細胞の空胞化が認められたことから、Wistar Hannover ラットの 20,000 ppm 投与群における肝臓 (左葉) を標本試料として、電子顕微鏡観察による肝臓病変の診断を行った。

その結果、肝細胞の空胞は内部に層板状の膜構造が集積した渦巻き状のミエリン様小体を含んでおり、リン脂質の蓄積が示唆された。(参照 2、104)

In vitro リン脂質症発症評価及び肝細胞空胞の電子顕微鏡観察 [14. (1) 及び(2)] より、本剤はリン脂質症を誘発する可能性が示唆された。

(3) 腎毒性発現の機序検討試験 (反復投与試験、ラット①)

ラットを用いた亜急性毒性試験 [10. (2) 及び(3)] において好塩基性細胞尿管等の腎臓に対する影響が認められたことから、腎臓に対する急性期の影響及び

系統差の検討のため、SD ラット及び Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、4,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 72 参照）投与による 7 日間反復投与試験が実施された。

表 72 反復投与試験（ラット①）の平均検体摂取量

系統		SD		Wistar Hannover	
投与群		4,000 ppm	20,000 ppm	4,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	348	1,230	395	1,460
	雌	317	1,260	385	1,420

反復投与後の血中アシノナピル濃度は表 73、各投与群で認められた毒性所見は表 74 に示されている。

血中アシノナピル濃度に顕著な雌雄差及び系統差は認められなかった。

両系統とも 20,000 ppm 投与群で上行脚の Ki-67 陽性細胞数の低下が、4,000 ppm 以上投与群の雌雄で腎臓の上行脚単細胞壊死が認められた。（参照 2、105）

表 73 反復投与試験（ラット①）の血中アシノナピル濃度

系統		SD		Wistar Hannover	
投与群		4,000 ppm	20,000 ppm	4,000 ppm	20,000 ppm
血中アシノナピル 濃度(µg/mL)	雄	0.70	1.03	0.57	1.11
	雌	0.59	1.34	0.57	1.54

表 74 反復投与試験（ラット①）で認められた毒性所見

投与群	SD		Wistar Hannover	
	雄	雌	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • Eos 減少 • TP 減少 • AST[§]、ALT[§] 及び GGT[§] 増加 • PL 及び血清カリウム[§] 増加 • 脾絶対及び比重量減少 • 副腎絶対及び比重量増加 • 甲状腺ろ胞細胞肥大[§] • 心小肉芽巢 • 脾ろ胞辺縁体マクロファージ空胞化及び 	<ul style="list-style-type: none"> • Ht、MCV 及び MCH 減少 • MCHC 増加 • Eos 減少 • TP 減少 • AST[§]、ALT 及び GGT 増加 • 血清カリウム増加 • 副腎絶対及び比重量増加 • 心小肉芽巢[§] • 脾ろ胞辺縁体マクロファージ空胞化及びリンパろ胞低 	<ul style="list-style-type: none"> • 死亡(1例、投与8日)[腎髄質外層内帯上行脚単細胞壊死並びに髄質外層外帯上行脚及び皮質遠位尿管単細胞壊死] • Eos 及び Lym 減少 • Neu 増加 • Alb、A/G 比、TP 及び Glu 減少 • T.Chol、PL 及 	<ul style="list-style-type: none"> • 切迫と殺(2例、投与7日) • 運動性低下及び粗毛 • RBC、Hb、Ht 及び MCV 減少 • WBC 及び Neu 増加 • Eos 及び Lym 減少 • BUN 増加 • AST、ALT 及び GGT 増加 • ChE 減少 • 尿タンパク及び潜血尿増加

	<ul style="list-style-type: none"> リンパろ胞低形成 ・ 膵腺房細胞空胞化 ・ 肝クッパー細胞空胞化及びび慢性空胞化 ・ 副腎空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> 形成 ・ 膵腺房細胞空胞化 ・ 肝クッパー細胞空胞化及びび慢性空胞化 ・ 副腎空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> び BUN 増加 ・ AST、ALT 及び GGT 増加 ・ 胸腺絶対及び比重量減少 ・ 肝絶対[§]及び比重量増加 ・ 副腎絶対[§]及び比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大[§] ・ 脾ろ胞辺縁体マクロファージ空胞化及びびリンパろ胞低形成 ・ 肝クッパー細胞空胞化及中心性空胞化 ・ 副腎空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 胸腺絶対及び比重量減少 ・ 腎、副腎絶対及び比重量増加 ・ 肝絶対[§]及び比重量増加 ・ 脾ろ胞辺縁体マクロファージ空胞化及びびリンパろ胞低形成 ・ 肝クッパー細胞空胞化及中心性空胞化 ・ 副腎空胞化
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 褐色尿 ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ Ret 減少 ・ Alb、A/G 比^{§§}及び TG 減少 ・ T.Chol^{§§}及び BUN^{§§}増加 ・ 腎上行脚上皮細胞単細胞壊死 ・ 肺泡沫細胞集簇^{§§} ・ 脾赤血球造血低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 褐色尿[§] ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ Ret 減少 ・ Neu 増加 ・ PLT 増加 ・ Alb 及び A/G 比減少 ・ BUN^{§§}増加 ・ 腎上行脚上皮細胞単細胞壊死 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大[§] ・ 肺泡沫細胞集簇 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 褐色尿 ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ Ret 減少 ・ PLT 増加 ・ 脾絶対^{§§}及び比重量減少 ・ 腎上行脚上皮細胞単細胞壊死 ・ 肺泡沫細胞集簇^{§§} ・ 脾赤血球造血低下 ・ 膵腺房細胞空胞化^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 褐色尿[§] ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ Ret 減少 ・ Alb、A/G 比^{§§}及び TP 減少 ・ PLT 増加^{§§§} ・ 脾絶対^{§§}及び比重量[§]減少 ・ 腎上行脚上皮細胞単細胞壊死 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大 ・ 肺泡沫細胞集簇 ・ 膵腺房細胞空胞化^{§§}

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§§ : 4,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§§§ : 20,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(4) 腎毒性発現の機序検討試験（反復投与試験、ラット②）

ラットを用いた亜急性毒性試験 [10. (2) 及び (3)] において好塩基性細胞尿管等の腎臓に対する影響が認められたことから、腎臓に対する経時的な影響を検討するため、Wistar Hannover ラット（一群雄 5 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 75 参照）投与による 3、7、28、56

及び 91 日間反復投与試験が実施された。

表 75 反復投与試験（ラット②）の平均検体摂取量

投与期間		3 日間	7 日間	28 日間	56 日間	91 日間
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1,000 ppm	111	106	88.8	73.1	64.9
	4,000 ppm	403	411	387	292	282

投与後の血中アシノナピル濃度は表 76、各投与群で認められた毒性所見は表 77 に示されている。

いずれの投与量でも投与期間の延長に伴う血中アシノナピル濃度の増加は認められなかった。

腎臓の病理組織学的検査の結果、3 日間投与から腎 PAS 染色陽性線維様物質が継続して認められ、91 日間投与ではほかに好塩基性尿細管等の所見が認められ、全ての所見について程度が強くなった。好塩基性尿細管の Ki-67 陽性細胞数の増加は認められなかった。

本剤の腎毒性に関する詳細な発生のメカニズムは明らかではなかった。（参照 2、106）

表 76 反復投与試験（ラット②）の血中アシノナピル濃度

投与期間		3 日間	7 日間	28 日間	56 日間	91 日間
血中アシノナピル 濃度(µg/mL)	1,000 ppm	1.06	0.88	0.82	0.98	0.96
	4,000 ppm	3.98	3.61	4.31	4.26	4.24

表 77 反復投与試験（ラット②）で認められた毒性所見

投与期間	3日間	7日間	28日間	56日間	91日間
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 (投与 3 日) ・腎 PAS 染色陽性線維様物質 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 (投与 7 日) ・T.Chol 増加 ・TP 及び A/G 比減少 ・腎 PAS 染色陽性線維様物質 	<ul style="list-style-type: none"> ・TP 及び Alb 減少 ・血清カリウム増加 ・腎管腔拡張[§] ・腎 PAS 染色陽性線維様物質[§] ・腎単細胞壊死[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 4～5 及び 0～8 週) ・Glu 減少 ・血清カリウム増加 ・腎管腔拡張 ・腎ヘンレ係蹄円柱 ・腎 PAS 染色陽性線維様物質 ・腎単細胞壊死 ・腎リポフスチン沈着 ・好塩基性尿細管 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (5～6、6～7、11～12、12～13 及び 0～13 週) ・TP、Alb 及び TG 減少 ・ALP 及び無機リン増加 ・腎管腔拡張 ・腎ヘンレ係蹄円柱 ・腎 PAS 染色陽性線維様物質 ・腎リポフスチン沈着 ・好塩基性尿細管
1,000 ppm	毒性所見なし	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。

(5) 肝薬物代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン測定試験（ラット）

2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）[11. (2)]において 900 ppm 投与群の雄に甲状腺ろ胞細胞腺腫、同投与群の雌にろ胞上皮細胞過形成の発生頻度の増加が認められたことから、Wistar Hannover ラット（一群雌 5 匹）を用いた 7 日間混餌（原体：0、70、900 及び 4,000 ppm、平均検体摂取量は表 78 参照）投与による肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。また、混餌（原体：0 及び 4,000 ppm）による 7 日間投与群には 14 日間の回復群が設定された。

表 78 肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	70 ppm	900 ppm	4,000 ppm	4,000 ppm (回復群)
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	7.9	100	422	365

血清中 T₃、T₄ 及び TSH 濃度は表 79、肝臓中薬物代謝酵素活性は表 80、肝臓中薬物代謝酵素の mRNA 解析結果は表 81 にそれぞれ示されている。

本試験において、4,000 ppm 投与群で体重増加抑制が認められた。血清中 T₃、T₄ 及び TSH に検体投与に関連する影響は認められなかった。肝臓中薬物代謝酵素活性に検体投与による影響は認められなかったが、900 ppm 以上投与群で *UGT1A6* 及び *UGT1A7*、4,000 ppm 投与群ではさらに *UGT1A1* の遺伝子発現亢進が認められた。回復群ではこれらの遺伝子発現の変化は認められず、可逆性があると考えられた。

以上のことから、アシノナピルの暴露期間の長期化により、*UGT1* ファミリー遺伝子の発現誘導に引き続き、UDP-GT の活性上昇及び甲状腺ホルモンの排泄促進が認められ、甲状腺病変の発生頻度の増加につながった可能性が考えられた。

甲状腺ろ胞細胞腺腫及び過形成の発生機序については、甲状腺ホルモンの代謝にかかわる肝臓における *UGT1* ファミリーの誘導が認められたことから、甲状腺ホルモンの代謝亢進による、ネガティブフィードバック機構に起因する変化である可能性が考えられた。(参照 2、107)

表 79 血清中 T₃、T₄ 及び TSH 濃度

投与群		0 ppm	70 ppm	900 ppm	4,000 ppm
T ₃ (ng/mL)	7 日間	0.95	1.07 (113)	1.03 (108)	0.90 (95)
	回復	0.87	/	/	0.90 (103)
T ₄ (µg/dL)	7 日間	1.99	2.31 (116)	2.02 (102)	1.78 (89)
	回復	1.87	/	/	2.16 (116)
TSH (ng/mL)	7 日間	0.80	0.63 (79)	0.78 (98)	0.89 (111)
	回復	0.64	/	/	0.54 (84)

()内は対照群を 100 とした場合の値 / : 実施せず

表 80 肝臓中薬物代謝酵素活性

投与群		0 ppm	70 ppm	900 ppm	4,000 ppm
ミクロソーム蛋白 (mg/mL)	7日間	3.5	2.8** (80)	2.9* (83)	2.7** (77)
	回復	3.2	/	/	3.9*** (122)
UDP-GT (nmol/min/mg protein)	7日間	18.2	21.2 (116)	21.8 (120)	21.4 (117)
	回復	15.8	/	/	13.8 (87)

()内は対照群を 100 とした場合の値 / : 実施せず

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 (検体投与群 : Dunnett 又は Steel 検定、回復群 : F 検定及び t 検定、両側)

表 81 肝臓中薬物代謝酵素の mRNA 解析結果

投与群		0 ppm	70 ppm	900 ppm	4,000 ppm
<i>UGT1A1</i>	7日間	100	91	96	165*
	回復	100	/	/	136
<i>UGT1A6</i>	7日間	100	115	187*	176*
	回復	100	/	/	93
<i>UGT1A7</i>	7日間	100	116	135*	128*
	回復	100	/	/	104

数値は対照群を 100 とした場合の値 / : 実施せず

* : p<0.05 (Wilcoxon 検定、両側)

(6) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス)

マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (4)] 及び 18 か月間発がん性試験 [11. (3)] において肝細胞肥大の発生頻度の増加傾向が認められたことから、ICR マウス (一群雄各 5 匹) を用いた 7 日間混餌 (原体 : 0、100、2,500 及び 8,000 ppm : 平均検体摂取量は表 82 参照) 投与による肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

表 82 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群	100 ppm	2,500 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	16.5	388	1,410

肝臓中薬物代謝酵素活性は表 83、肝臓中薬物代謝酵素の mRNA 解析結果は表 84 にそれぞれ示されている。

本試験において、8,000 ppm 投与群で肝絶対及び比重量増加が認められた。2,500 ppm 以上投与群で P450 量及び PROD 活性の増加、100 ppm 以上投与群

で *Cyp2b10* の増加が認められた。病理組織学的検査の結果、2,500 ppm 以上投与群の肝臓で Ki-67 陽性細胞数の増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

以上のことから、マウス肝臓における肝細胞肥大は CAR (Constitutive Androstane Receptor) の活性化が関与した可能性が考えられた。(参照 2、108)

表 83 肝臓中薬物代謝酵素活性

投与群	0 ppm	100 ppm	2,500 ppm	8,000 ppm
ミクロソーム蛋白 (mg/mL)	1.9	2.0 (105)	2.1 (111)	2.0 (105)
P450 (nmol/mg タンパク)	0.57	0.54 (95)	0.78** (137)	0.80** (140)
PROD (nmol/min/mg タンパク)	61.7	90.8 (147)	655* (1,060)	1,050* (1,710)

()内は対照群を 100 とした場合の値

* : p<0.05、** : p<0.01 (Dunnett 又は Steel 検定、両側)

表 84 肝臓中薬物代謝酵素の mRNA 解析結果

投与群	0 ppm	100 ppm	2,500 ppm	8,000 ppm
<i>Cyp1a1</i>	100	67	96	129
<i>Cyp2b10</i>	100	259*	6,770*	10,700*
<i>Cyp3a11</i>	100	107	81	114
<i>Cyp4a14</i>	100	112	71	9

数値は対照群を 100 とした場合の値

* : p<0.05 (Wilcoxon 検定、両側)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「アシノナピル」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識されたアシノナピルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたアシノナピルの吸収率は、低用量で少なくとも 26.7%、高用量で少なくとも 14.4%であった。投与放射能の排泄は速やかで、投与 48 時間以内に 91.1%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。尿中では未変化のアシノナピルは検出されず、代謝物 J、M、Q、R/T、U 及び V が認められた。糞中では未変化のアシノナピルのほか代謝物 C、D、F、I 及び Q が認められた。

¹⁴C で標識されたアシノナピルの植物体内運命試験の結果、残留放射能の大部分は表面洗浄画分から検出された。主要成分はアシノナピルであり、主要代謝物として C、Q 及び W が 10%TRR 以上認められた。

野菜、果実、茶等を用いて、アシノナピル並びに代謝物 C、K 及び Q を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。アシノナピル並びに代謝物 C 及び K の最大残留値は、それぞれ茶（荒茶）の 4.88 並びに 9.64 及び 0.63 mg/kg、代謝物 Q の最大残留値は、茶（熱湯抽出液）の 7.60 mg/kg であった。魚介類におけるアシノナピルの最大推定残留値は、0.69 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、アシノナピル投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血等）、肝臓（肝細胞肥大等）及び腎臓（好塩基性尿細管等）に認められた。また、多数の臓器における泡沫細胞集簇/空胞化（肺、リンパ節、甲状腺、肝臓等）が認められた。神経毒性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

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、雄で腸間膜リンパ節血管腫及び甲状腺ろ胞細胞腺腫、また、マウスを用いた発がん性試験において、雄で血液リンパ系悪性リンパ腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズム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。

ラットを用いた繁殖試験において、着床数減少並びに交尾率及び受胎率低下が認められた。

植物体内運命試験において、10%TRR を超える代謝物として C、Q 及び W が認められ、代謝物 W はラットで認められなかったが、ラットで認められる代謝物 T の糖抱合体であること並びに代謝物 C 及び Q はラットにおいても認められるが、代謝物 C は急性毒性が親化合物よりも強く、作物残留試験における残留値が高いことから、農産物中の暴露評価対象物質をアシノナピル及び代謝物 C、魚介類中の暴露評価対象物質をアシノナピル（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 85 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 4 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 0.04 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、アシノナピルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.04 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)	カプセル経口
(無毒性量)	4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

表 85 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 ①	0、60、250、1,000、 4,000 ppm 雄：0、3.7、15.2、 60.5、260 雌：0、4.3、18.4、 72.5、290	雄：15.2 雌：18.4	雄：60.5 雌：72.5	雄：尿 pH 上昇等 雌：体重増加抑制等
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、60、250、1,000、 4,000/2,000 ppm 雄：0、3.9、17.1、 68.9、286/125 雌：0、4.6、21.2、 83.5、304/149	雄：17.1 雌：21.2	雄：68.9 雌：83.5	雌雄：好塩基性尿細管等
	2年間慢性 毒性/発がん性併合 試験	0、70、250、900 ppm (慢性毒性試験群) 雄：0、3.8、13.5、 51.5 雌：0、5.2、17.5、 68.2 (発がん性試験群) 雄：0、3.5、12.3、 45.1 雌：0、4.6、16.2、 60.9	雄：12.3 雌：16.2	雄：45.1 雌：60.9	雌雄：慢性進行性腎症等 (雄：腸間膜リンパ節血管腫)
	2世代繁殖 試験	0、80、400、1,000 ppm P 雄：0、4.8、23.9、 61.7 P 雌：0、5.9、30.0、 74.3 F ₁ 雄：0、5.3、27.1、 71.5 F ₁ 雌：0、7.1、35.9、 93.1	親動物 P 雄：4.8 P 雌：5.9 F ₁ 雄：5.3 F ₁ 雌：7.1 児動物 P 雄：23.9 P 雌：30.0 F ₁ 雄：27.1 F ₁ 雌：35.9 繁殖能 P 雄：23.9 P 雌：30.0 F ₁ 雄：27.1 F ₁ 雌：35.9	親動物 P 雄：23.9 P 雌：30.0 F ₁ 雄：27.1 F ₁ 雌：35.9 児動物 P 雄：61.7 P 雌：74.3 F ₁ 雄：71.5 F ₁ 雌：93.1 繁殖能 P 雄：61.7 P 雌：74.3 F ₁ 雄：71.5 F ₁ 雌：93.1	親動物： 雌雄：体重増加抑制 児動物： 低体重等 繁殖能： 着床数減少並びに交尾率及び受胎率低下
	発生毒性 試験	0、20、150、1,000	母動物：150 胎児：150	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少

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⁾
					胎児：低体重及び骨化遅延 (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、60、320、1,600、8,000 ppm 雄：0、8.1、39.9、216、1,130 雌：0、9.3、48.4、256、1,270	雄：39.9 雌：48.4	雄：216 雌：256	雌雄：副腎皮質肥大、脾髄外造血亢進等
	18か月発がん性試験	0、100、500、2,500 ppm 雄：0、13.2、69.7、342 雌：0、15.5、79.3、393	雄：69.7 雌：79.3	雄：342 雌：393	雄：血液リンパ系悪性リンパ腫等 雌：慢性腎症及び肝細胞壊死 (雄：血液リンパ系悪性リンパ腫)
ウサギ	発生毒性試験	0、15、50、150	母動物：50 胎児：50	母動物：150 胎児：150	母動物：流産等 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、10、50、200	雌雄：10	雌雄：50	雄：胸骨及び大腿骨骨髓造血亢進等 雌：T.Bil 増加
	1年間慢性毒性試験	0、4、20、80	雌雄：4	雌雄：20	雌雄：胸骨骨髓造血亢進等
ADI			NOAEL：4 SF：100 ADI：0.04		
ADI 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験		

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	NA-89 水酸化体 NA-89-OH	(NA-89 の水酸化の位置不明)
C	AP	3- <i>endo</i> [2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン
D	AP-水酸化体 AP-OH	(AP の水酸化の位置不明)
E	AP-OH グルクロン酸 抱合体 AP-OH-Glu	(AP-水酸化体のグルクロン酸結合位置不明)
F	AP-1	3- <i>endo</i> [2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン
G	AP-1 グルクロン酸 抱合体 AP-1-Glu	(AP-1 のグルクロン酸結合位置不明)
H	AP-1 硫酸抱合体 AP-1-Sul	(AP-1 の硫酸結合位置不明)
I	AP-1 水酸化体 AP-1-OH	(AP-1 の水酸化の位置不明)
J	AP-1-OH グルクロン酸 抱合体 M の異性体	(AP-1 水酸化体のグルクロン酸結合位置不明)
K	AP-2	3- <i>endo</i> [2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボアルデヒド
M	AP-4 グルクロン酸 抱合体 AP-4-Glu J の異性体	(AP-4 のグルクロン酸結合位置不明)
N	AP-Suc	4-オキソ-4-{3- <i>endo</i> [2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル}酪酸
O	AP-CN	3- <i>endo</i> [2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボニトリル
P	AH	2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノール
Q	AY	5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジノール
R	AY グルクロン酸 抱合体 AY-Glu	(AY のグルクロン酸結合位置不明)
S	AY メチル化体 AY-Met	(AY のメチル化の位置不明)
T	AY-1 HPDO	3-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリドン
U	AY-1 グルクロン酸 抱合体 AY-1-Glu	(AY-1 のグルクロン酸結合位置不明)

V	AY-1 硫酸抱合体 AY-1-Sul	(AY-1 の硫酸結合位置不明)
W	AY-1 グルコース 抱合体 AY-1-Glc	(AY-1 のグルコース結合位置不明)
X	AY-1 糖抱合体 AY-1-Conj	(AY-1 の糖種及び糖結合位置不明)
Y	AY-4	6-(トリフルオロメチル)-2-アザビシクロ [2.2.0] ヘキサ-5-エン-3-オン
Z	AY-5	6-ヒドロキシニコチン酸
AA	AZ	3- <i>endo</i> -9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-オール
AB	AZ-1	9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-オン
AC	AZ-2	3- <i>endo</i> ヒドロキシ-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン -9-カルボアルデヒド
AD	AZ-3	3-オキソ-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-9-カルボ アルデヒド
AE	AZ-6	2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インドリジニウム
AF	AZ-8	9-アザビシクロ [3.3.1] ノナ-2-エン
原体混在物	—	—

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
A/G	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
CMC	カルボキシメチルセルロース
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
Eos	好酸球数
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HCO	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
P450	シトクローム P450
PAS	Periodic Acid-Schiff
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ

略称	名称
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RDW	赤血球分布幅
Ret	網状赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T. Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TSH	甲状腺刺激ホルモン
TRR	総残留放射能
UDP-GT	ウリジンニリン酸-グルクロノシルトランスフェラーゼ
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	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								アシノナ ピル及び Cの含量*1
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
なす (施設) [果実] 平成 25 年度	1	196 ^{SC}	2	1	0.101	0.099	0.028	0.028	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.127
				3	0.043	0.041	0.016	0.016	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.057
				7	0.015	0.014	0.013	0.013	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.027
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
	1	258 ^{SC}	2	1	0.309	0.298	0.009	0.009	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.307
				3	0.266	0.260	0.012	0.012	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.272
				7	0.084	0.084	0.010	0.009	<0.007	<0.007	0.016	0.016	0.093
				14	0.006	0.006	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.014
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
	1	246~ 256 ^{SC}	2	1	0.064	0.064	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.072
				3	0.047	0.044	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.052
				7	0.026	0.025	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.033
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
	1	193~ 199 ^{SC}	2	1	0.030	0.030	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.038
				3	0.017	0.015	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.023
7				0.011	0.010	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.018	
14				<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013	
なす (施設) [果実]	1	254~ 255 ^{SC}	2	1	0.101	0.098	0.009	0.009	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.107
	1	197~	2	1	0.026	0.026	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.034

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)								
					アシノナピル		C		K		Q		アシノナ ピル及び Cの含量*1
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
平成 26 年度		201 ^{SC}											
すいか (施設) [果実] 平成 25 年度	1	201~ 250 ^{SC}	2	1	0.127	0.118	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.126
				3	0.106	0.106	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.114
				7	0.118	0.110	0.009	0.009	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.119
				14	0.070	0.068	0.010	0.009	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.077
				28	0.047	0.042	0.012	0.012	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.054
すいか (施設) [果肉] 平成 25 年度				1	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				3	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				7	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
すいか (施設) [果実] 平成 25 年度	1	222 ^{SC}	2	1	0.091	0.087	0.016	0.015	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.102
				3	0.052	0.048	0.010	0.010	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.058
				7	0.048	0.048	0.015	0.015	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.063
				14	0.036	0.033	0.024	0.024	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.057
				28	0.019	0.018	0.021	0.021	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.039
すいか (施設) [果肉]				1	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				3	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				7	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 平成 25 年度	試験 ほ 場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						アシノナ ピル及び C の含量*1		
					アシノナピル		C		K			Q	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
すいか (施設) [果実] 平成 26 年度	1	167 ^{SC}	2	1	0.034	0.034	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.042
				3	0.013	0.013	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.021
				7	0.011	0.011	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.019
				14	0.008	0.008	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.016
				28	0.007	0.007	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.015
すいか (施設) [果肉] 平成 26 年度	1	167 ^{SC}	2	1	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				3	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				7	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
すいか (施設) [果実] 平成 26 年度	1	200~ 269 ^{SC}	2	1	0.073	0.070	0.008	0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.078
				3	0.079	0.078	0.010	0.010	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.088
				7	0.098	0.096	0.018	0.018	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.114
				14	0.039	0.037	0.015	0.015	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.052
				28	0.014	0.014	0.013	0.013	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.027
すいか				1	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 (施設) [果肉] 平成 26 年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						アシノナ ピル及び C の含量*1		
					アシノナピル		C		K			Q	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値
				3	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				7	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
すいか (施設) [果実] 平成 26 年度	1	280 ^{SC}	2	1	0.186	0.186	0.013	0.013	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.199
				3	0.175	0.168	0.018	0.018	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.186
				7	0.174	0.173	0.022	0.021	0.011	0.011	<0.016	<0.016	0.194
				14	0.138	0.134	0.037	0.037	0.015	0.015	<0.016	<0.016	0.171
				28	0.019	0.018	0.013	0.012	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.030
すいか (施設) [果肉] 平成 26 年度	1	280 ^{SC}	2	1	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				3	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				7	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
すいか (施設) [果実] 平成 26 年度	1	280 ^{SC}	2	1	0.030	0.030	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.038
				3	0.108	0.108	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.116
				7	0.069	0.067	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.075
				14	0.034	0.032	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.040

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)						アシノナ ピル及び Cの含量*1		
					アシノナピル		C		K			Q	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値
すいか (施設) [果肉] 平成 26 年度	1	575 ^{SC}	1	28	0.009	0.008	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.016
				1	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				3	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				7	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
温州みかん (施設) [果肉] 平成 25 年度	1	575 ^{SC}	1	1	0.007	0.006	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.014
				3	0.007	0.007	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.015
				7	0.006	0.006	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.014
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
温州みかん (施設) [果皮] 平成 25 年度	1	575 ^{SC}	1	1	1.27	1.26	0.056	0.054	0.008	0.008	0.028	0.028	1.31
				3	1.26	1.26	0.109	0.107	0.020	0.019	0.040	0.037	1.37
				7	1.28	1.27	0.154	0.153	0.027	0.027	0.028	0.028	1.42
				14	0.812	0.806	0.138	0.137	0.022	0.022	0.022	0.019	0.943
				28	1.42	1.41	0.237	0.235	0.045	0.045	0.022	0.019	1.65
温州みかん	1	667 ^{SC}	1	1	0.007	0.007	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.015

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 (施設) [果肉] 平成 25 年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						アシノナ ピル及び C の含量*1		
					アシノナピル		C		K			Q	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値
温州みかん (施設) [果皮] 平成 25 年度				3	0.006	0.006	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.014
				7	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	0.005	0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.013
				1	1.25	1.22	0.079	0.076	<0.007	<0.007	0.065	0.062	1.30
温州みかん (施設) [果皮] 平成 25 年度				3	1.35	1.34	0.154	0.153	0.026	0.026	0.049	0.049	1.49
				7	1.12	1.09	0.219	0.219	0.042	0.042	0.034	0.031	1.31
				14	1.23	1.22	0.309	0.306	0.045	0.044	0.040	0.037	1.53
				28	0.828	0.821	0.401	0.385	0.045	0.044	0.049	0.049	1.21
				1	0.011	0.011	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.019
温州みかん (施設) [果肉] 平成 26 年度	1	625 ^{SC}	1	3	0.020	0.020	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.028
				7	0.009	0.008	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.016
				14	0.005	0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.013
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				42	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
温州みかん (施設)				1	2.77	2.69	0.088	0.085	<0.007	<0.007	0.065	0.062	2.78
				3	2.17	2.07	0.106	0.103	0.008	0.008	0.083	0.083	2.17

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 [果皮] 平成 26 年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						アシノナ ピル及び C の含量*1		
					アシノナピル		C		K			Q	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値
				7	2.83	2.82	0.144	0.141	0.020	0.019	0.077	0.077	2.96
				14	2.48	2.44	0.191	0.185	0.026	0.024	0.071	0.068	2.63
				28	2.04	1.98	0.209	0.206	0.024	0.024	0.056	0.056	2.19
				42	1.76	1.68	0.253	0.250	0.037	0.037	0.043	0.043	1.93
				1	0.007	0.007	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.015
温州みかん (施設) [果肉] 平成 26 年度	1	600 ^{SC}	1	3	0.009	0.008	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.016
				7	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				14	0.007	0.006	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.014
				28	0.006	0.006	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.014
				42	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
温州みかん (施設) [果皮] 平成 26 年度	1	600 ^{SC}	1	1	1.04	1.01	0.088	0.085	<0.007	<0.007	0.062	0.062	1.10
				3	1.45	1.42	0.096	0.093	0.012	0.011	0.031	0.031	1.51
				7	1.34	1.30	0.138	0.138	0.022	0.022	0.028	0.028	1.44
				14	0.955	0.926	0.156	0.150	0.020	0.019	0.019	0.019	1.08
				28	0.843	0.840	0.172	0.171	0.023	0.023	<0.016	<0.016	1.01
温州みかん	1	667 ^{SC}	1	1	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 (施設) [果肉] 平成 26 年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						アシノナ ピル及び C の含量*1		
					アシノナピル		C		K			Q	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値
				3	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				7	0.006	0.006	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.014
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				42	0.008	0.008	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.016
				1	1.45	1.42	0.054	0.054	<0.007	<0.007	0.031	0.031	1.47
温州みかん (施設) [果皮] 平成 26 年度				3	1.19	1.14	0.188	0.187	0.011	0.011	0.056	0.056	1.33
				7	1.09	1.06	0.209	0.206	0.016	0.016	0.043	0.043	1.27
				14	1.05	1.05	0.397	0.385	0.029	0.027	0.049	0.049	1.44
				28	0.634	0.626	0.256	0.250	0.027	0.027	0.031	0.031	0.876
				42	0.924	0.896	0.303	0.298	0.042	0.041	0.022	0.022	1.19
				1	0.010	0.010	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.018
温州みかん (施設) [果肉] 平成 26 年度	1	600 ^{SC}	1	3	0.011	0.011	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.019
				7	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				14	0.008	0.008	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.016
				28	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				42	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				1	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013

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)							アシノナ ピル及び Cの含量*1	
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値		平均値
温州みかん (施設) [果皮] 平成 26 年度				1	2.25	2.23	0.090	0.090	<0.007	<0.007	0.056	0.056	2.32
				3	2.39	2.39	0.135	0.135	0.008	0.008	0.083	0.080	2.53
				7	2.08	2.08	0.153	0.153	0.015	0.015	0.053	0.049	2.23
				14	2.16	2.12	0.200	0.200	0.019	0.019	0.049	0.049	2.32
				28	2.13	2.12	0.257	0.256	0.033	0.033	0.046	0.046	2.38
				42	1.46	1.42	0.160	0.160	0.020	0.019	0.022	0.022	1.58
なつみかん (露地) [果実] 平成 24 年度	1	606 ^{SC}	1	1	0.468	0.440	0.013	0.013	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.453
				3	0.404	0.397	0.019	0.019	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.416
				7	0.427	0.420	0.021	0.021	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.441
				14	0.407	0.400	0.028	0.028	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.428
				28	0.375	0.373	0.040	0.038	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.411
なつみかん (露地) [果実] 平成 24 年度	1	556 ^{SC}	1	1	0.180	0.174	0.082	0.082	<0.007	<0.007	0.043	0.043	0.256
				3	0.324	0.311	0.144	0.141	<0.007	<0.007	0.040	0.040	0.452
				7	0.163	0.160	0.087	0.085	<0.007	<0.007	0.022	0.022	0.245
				14	0.221	0.212	0.097	0.096	<0.007	<0.007	0.028	0.025	0.308
				28	0.136	0.132	0.087	0.085	<0.007	<0.007	0.025	0.025	0.217
なつみかん (露地)	1	480 ^{SC}	1	1	0.472	0.465	0.032	0.032	<0.007	<0.007	0.022	0.022	0.497
				3	0.372	0.368	0.046	0.046	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.414

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 [果実] 平成 25 年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							アシノナ ピル及び C の含量*1	
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値		平均値
				7	0.366	0.351	0.062	0.062	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.413
				14	0.250	0.243	0.082	0.082	<0.007	<0.007	0.016	0.016	0.325
				28	0.225	0.224	0.069	0.069	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.293
かぼす (露地) [果実] 平成 25 年度	1	640 ^{SC}	1	1	0.269	0.265	0.091	0.088	<0.007	<0.007	0.046	0.043	0.353
				3	0.211	0.203	0.097	0.094	<0.007	<0.007	0.025	0.025	0.297
				7	0.229	0.223	0.185	0.185	0.011	0.011	0.025	0.022	0.408
				14	0.067	0.066	0.091	0.091	0.012	0.012	<0.016	<0.016	0.157
				28	0.025	0.024	0.068	0.066	0.011	0.011	<0.016	<0.016	0.090
すだち (露地) [果実] 平成 25 年度	1	500 ^{SC}	1	1	0.259	0.254	0.129	0.129	0.008	0.008	0.028	0.028	0.383
				3	0.212	0.206	0.196	0.196	0.011	0.011	<0.016	<0.016	0.402
				7	0.104	0.103	0.200	0.197	0.018	0.018	<0.016	<0.016	0.300
				14	0.040	0.040	0.084	0.082	0.012	0.011	<0.016	<0.016	0.122
				28	0.037	0.034	0.071	0.071	0.008	0.008	<0.016	<0.016	0.105
りんご (露地) [果実*2] 平成 25 年度	1	900 ^{SC}	1	1	0.775	0.756	0.068	0.068	<0.007	<0.007	0.037	0.031	0.824
				3	0.569	0.565	0.148	0.148	0.008	0.008	0.046	0.043	0.713
				7	0.462	0.458	0.251	0.250	0.018	0.016	0.049	0.046	0.708
				14	0.288	0.286	0.116	0.115	0.014	0.014	0.043	0.040	0.401
				28	0.184	0.182	0.066	0.065	0.015	0.014	0.037	0.037	0.247
りんご	1	880 ^{SC}	1	1	0.740	0.737	0.169	0.168	0.016	0.016	0.074	0.071	0.905

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 (露地) [果実*2] 平成 25 年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							アシノナ ピル及び C の含量*1	
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値		平均値
				3	0.423	0.418	0.144	0.144	0.020	0.020	0.071	0.071	0.562
				7	0.414	0.413	0.178	0.176	0.053	0.046	0.114	0.111	0.589
				14	0.329	0.322	0.198	0.197	0.082	0.082	0.151	0.148	0.519
				28	0.115	0.114	0.109	0.107	0.052	0.052	0.108	0.105	0.221
りんご (露地) [果実*2] 平成 26 年度		900 ^{SC}		1	1.38	1.31	0.021	0.021	<0.007	<0.007	0.062	0.056	1.33
				3	1.61	1.59	0.041	0.041	0.018	0.018	0.071	0.068	1.63
				7	1.34	1.32	0.047	0.047	0.033	0.033	0.068	0.068	1.37
				14	1.08	1.06	0.046	0.044	0.034	0.033	0.077	0.074	1.10
りんご (露地) [果実*2] 平成 26 年度		900 ^{SC}		1	1.13	1.12	0.024	0.024	0.007	0.007	0.025	0.025	1.14
				3	0.712	0.704	0.046	0.044	0.015	0.014	0.043	0.043	0.748
				7	0.785	0.784	0.065	0.065	0.034	0.033	0.071	0.071	0.849
				14	0.527	0.522	0.065	0.065	0.061	0.060	0.099	0.099	0.587
りんご (露地) [果実*2] 平成 26 年度		900 ^{SC}		1	0.944	0.928	0.119	0.119	<0.007	<0.007	0.059	0.056	1.05
				3	0.713	0.699	0.173	0.172	<0.007	<0.007	0.065	0.062	0.871
				7	0.443	0.435	0.116	0.115	<0.007	<0.007	0.043	0.043	0.550
				14	0.326	0.324	0.143	0.141	0.014	0.014	0.056	0.056	0.465
りんご		1,000 ^{SC}		1	0.345	0.340	0.096	0.094	0.008	0.008	0.049	0.049	0.434

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 (露地) [果実*2] 平成 26 年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							アシノナ ピル及び C の含量*1	
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値		平均値
				3	0.251	0.248	0.128	0.126	0.042	0.041	0.062	0.059	0.374
				7	0.125	0.124	0.090	0.090	0.061	0.060	0.049	0.049	0.214
				14	0.076	0.076	0.050	0.050	0.022	0.022	0.034	0.031	0.126
りんご (露地) [果実*2] 平成 27 年度	1	834 ^{SC}	1	1	0.803	0.789	0.072	0.071	<0.007	<0.007	0.068	0.065	0.860
りんご (露地) [可食部*3] 平成 27 年度				1	0.745	0.744	0.059	0.059	<0.007	<0.007	0.053	0.049	0.803
日本なし (露地) [果実*2] 平成 25 年度	1	400 ^{SC}	1	1	0.221	0.214	0.013	0.012	<0.007	<0.007	0.016	0.016	0.226
				3	0.213	0.212	0.029	0.029	<0.007	<0.007	0.031	0.031	0.241
				7	0.168	0.168	0.053	0.053	<0.007	<0.007	0.037	0.037	0.221
				14	0.118	0.116	0.050	0.050	<0.007	<0.007	0.025	0.025	0.166
				28	0.092	0.090	0.094	0.094	<0.007	<0.007	0.016	0.016	0.184
日本なし (露地)	1	431 ^{SC}	1	1	0.268	0.267	0.034	0.032	<0.007	<0.007	0.031	0.031	0.299
				3	0.134	0.132	0.044	0.044	<0.007	<0.007	0.034	0.031	0.176

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 [果実*2] 平成 25 年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							アシノナ ピル及び C の含量*1	
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値		平均値
				7	0.114	0.114	0.071	0.071	<0.007	<0.007	0.022	0.022	0.185
				14	0.042	0.041	0.057	0.057	<0.007	<0.007	0.022	0.022	0.098
				28	0.062	0.060	0.097	0.094	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.154
日本なし (露地) [果実*2] 平成 26 年度	1	450 ^{SC}	1	1	0.179	0.176	0.031	0.031	<0.007	<0.007	0.028	0.028	0.207
				3	0.138	0.133	0.046	0.044	<0.007	<0.007	0.031	0.031	0.177
				7	0.116	0.113	0.063	0.062	<0.007	<0.007	0.040	0.037	0.175
				14	0.074	0.074	0.074	0.071	<0.007	<0.007	0.022	0.022	0.145
				21	0.055	0.052	0.082	0.082	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.134
				28	0.046	0.046	0.076	0.076	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.122
日本なし (露地) [果実*2] 平成 26 年度	1	480 ^{SC}	1	1	0.228	0.219	0.028	0.026	<0.007	<0.007	0.028	0.028	0.245
				3	0.124	0.121	0.050	0.050	<0.007	<0.007	0.040	0.037	0.171
				7	0.094	0.090	0.063	0.057	<0.007	<0.007	0.022	0.019	0.147
				14	0.057	0.057	0.069	0.068	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.125
				21	0.041	0.040	0.082	0.081	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.121
				28	0.016	0.015	0.056	0.051	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.066
日本なし (露地) [果実*2]	1	500 ^{SC}	1	1	0.384	0.380	0.031	0.024	<0.007	<0.007	0.028	0.022	0.404
				3	0.362	0.358	0.029	0.028	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.386
				7	0.278	0.246	0.056	0.046	<0.007	<0.007	0.034	0.025	0.292

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 平成 26 年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							アシノナ ピル及び C の含量*1	
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値		平均値
				14	0.158	0.152	0.050	0.050	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.202
				21	0.124	0.122	0.071	0.068	<0.007	<0.007	0.022	0.019	0.190
				28	0.072	0.072	0.046	0.044	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.116
日本なし (露地) [果実*2] 平成 26 年度	1	431 ^{SC}	1	1	0.354	0.344	0.063	0.059	<0.007	<0.007	0.053	0.046	0.403
				3	0.256	0.240	0.119	0.116	<0.007	<0.007	0.040	0.031	0.356
				7	0.212	0.204	0.129	0.128	<0.007	<0.007	0.037	0.037	0.332
				14	0.137	0.136	0.110	0.109	<0.007	<0.007	0.031	0.031	0.245
				21	0.111	0.108	0.122	0.119	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.227
28	0.084	0.082	0.115	0.106	0.007	0.007	<0.016	<0.016	0.188				
日本なし (露地) [果実*2] 平成 27 年度	1	476 ^{SC}	1	1	0.200	0.198	0.016	0.015	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.213
日本なし (露地) [可食部*3] 平成 27 年度				1	0.179	0.179	0.016	0.016	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.195
すもも (露地) [果実*4]	1	400 ^{SC}	1	1	0.017	0.016	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.024
				3	0.010	0.010	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.018
				7	0.007	0.006	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.014

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 平成 26 年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							アシノナ ピル及び C の含量*1	
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値		平均値
				14	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	<0.013
				21	0.024	0.022	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.030
				28	0.014	0.014	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.022
すもも (露地) [果実*4] 平成 26 年度	1	400 ^{SC}	1	1	0.039	0.038	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.046
				3	0.018	0.018	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.026
				7	0.024	0.023	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.031
				14	0.007	0.007	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.015
				21	0.017	0.016	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.024
				28	0.006	0.006	<0.008	<0.008	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.014
うめ (露地) [果実*4] 平成 26 年度	1	333 ^{SC}	1	1	0.750	0.721	0.091	0.090	<0.007	<0.007	0.031	0.031	0.811
				3	0.706	0.704	0.137	0.132	<0.007	<0.007	0.025	0.025	0.836
				7	0.336	0.330	0.081	0.079	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.409
				14	0.073	0.072	0.024	0.024	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.096
				21	0.078	0.078	0.069	0.068	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.146
				28	0.040	0.040	0.046	0.044	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.084
うめ (露地) [果実*4] 平成 26 年度	1	300 ^{SC}	1	1	0.762	0.724	0.015	0.015	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.739
				3	0.689	0.640	0.038	0.038	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.678
				7	0.471	0.459	0.091	0.088	0.007	0.007	0.019	0.019	0.547
				14	0.327	0.316	0.060	0.059	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.375
				21	0.411	0.384	0.125	0.121	0.012	0.012	0.022	0.022	0.505

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)								
					アシノナピル		C		K		Q		アシノナ ピル及び Cの含量*1
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
				28	0.211	0.210	0.085	0.085	0.008	0.008	<0.016	<0.016	0.295
うめ (露地) [果実*4] 平成 26 年度	1	320~ 375 ^{SC}	1	1	0.644	0.640	0.035	0.035	<0.007	<0.007	0.022	0.022	0.675
				3	0.370	0.360	0.037	0.037	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.397
				7	0.066	0.063	0.009	0.009	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.072
				14	0.054	0.052	0.009	0.009	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.061
				21	0.173	0.172	0.050	0.050	<0.007	<0.007	0.019	0.019	0.222
				28	0.072	0.068	0.022	0.021	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.089
おうとう (施設) [果実*4] 平成 27 年度	1	399 ^{SC}	1	1	0.836	0.795	0.057	0.056	0.010	0.010	0.037	0.037	0.851
				3	1.01	0.954	0.087	0.081	0.015	0.014	0.043	0.043	1.04
				7	1.12	1.10	0.148	0.147	0.016	0.016	0.046	0.046	1.25
				14	1.00	0.976	0.160	0.159	0.014	0.014	0.037	0.037	1.14
				21	0.257	0.252	0.162	0.162	0.016	0.016	0.028	0.028	0.414
				28	0.281	0.260	0.166	0.162	0.016	0.014	0.028	0.028	0.422
				35	0.217	0.215	0.134	0.132	0.008	0.008	0.019	0.019	0.347
				42	0.195	0.182	0.144	0.138	0.008	0.008	<0.016	<0.016	0.320
おうとう (施設) [果実*4] 平成 27 年度	1	400 ^{SC}	1	1	0.460	0.460	0.028	0.026	<0.007	<0.007	0.025	0.025	0.486
				3	0.460	0.458	0.066	0.065	0.008	0.008	0.046	0.046	0.523
				7	0.578	0.575	0.140	0.138	0.012	0.012	0.065	0.062	0.713
				10	0.332	0.331	0.125	0.121	0.008	0.008	0.046	0.046	0.452
				21	0.219	0.214	0.101	0.100	<0.007	<0.007	0.040	0.037	0.314

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)							アシノナ ピル及び Cの含量*1	
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値		平均値
				28	0.133	0.132	0.107	0.106	<0.007	<0.007	0.031	0.031	0.238
				35	0.033	0.032	0.059	0.059	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.091
				42	0.028	0.028	0.063	0.057	<0.007	<0.007	<0.016	<0.016	0.085
				1	0.776	0.774	0.170	0.160	0.014	0.014	0.148	0.145	0.934
いちご (施設) [果実] 平成24年度	1	175 ^{SC}	2	3	0.491	0.484	0.172	0.168	0.018	0.016	0.139	0.133	0.652
				7	0.308	0.302	0.094	0.091	0.012	0.011	0.080	0.080	0.393
				14	0.112	0.108	0.059	0.059	0.018	0.016	0.059	0.059	0.167
				21	0.067	0.066	0.053	0.053	0.010	0.010	0.037	0.037	0.119
				1	0.308	0.308	0.035	0.035	<0.007	<0.007	0.040	0.040	0.343
いちご (施設) [果実] 平成24年度	1	172 ^{SC}	2	3	0.279	0.276	0.032	0.032	<0.007	<0.007	0.040	0.040	0.308
				7	0.212	0.212	0.037	0.035	<0.007	<0.007	0.046	0.046	0.247
				14	0.132	0.130	0.028	0.028	<0.007	<0.007	0.043	0.043	0.158
				28	0.046	0.046	0.016	0.016	<0.007	<0.007	0.031	0.031	0.062
				1	0.685	0.674	0.034	0.034	<0.007	<0.007	0.093	0.093	0.708
いちご (施設) [果実] 平成25年度	1	201~ 202 ^{SC}	2	3	0.523	0.514	0.034	0.032	<0.007	<0.007	0.114	0.114	0.546
				7	0.303	0.300	0.019	0.019	<0.007	<0.007	0.065	0.062	0.319
				14	0.104	0.102	0.016	0.016	<0.007	<0.007	0.049	0.049	0.118
				7*	4.14	4.13	15.6	15.6	0.44	0.44	9.73	9.58	19.7
茶 (露地) [荒茶]	1	666 ^{EC}	1	14	2.34	2.28	4.75	4.70	0.39	0.38	3.55	3.52	6.98

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 平成 25 年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							アシノナ ピル及び C の含量*1	
					アシノナピル		C		K		Q		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値		平均値
茶 (露地) [熱湯抽出液] 平成 25 年度	1	698 ^{EC}	1	21	0.16	0.16	0.57	0.56	<0.06	<0.06	0.53	0.49	0.72
				7*	<0.02	<0.02	0.29	0.29	0.04	0.04	11.1	11.0	0.31
				14	<0.02	<0.02	0.13	0.13	0.04	0.04	4.23	4.11	0.15
				21	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.59	0.56	<0.05
茶 (露地) [荒茶] 平成 25 年度	1	698 ^{EC}	1	7*	19.7	19.6	13.6	13.4	1.09	1.06	13.8	13.6	33.0
				14	3.35	3.32	9.64	9.23	0.63	0.63	6.86	6.55	12.6
				21	0.78	0.77	6.88	6.53	0.30	0.30	2.63	2.44	7.30
茶 (露地) [熱湯抽出液] 平成 25 年度	1	698 ^{EC}	1	7*	<0.02	<0.02	0.47	0.46	0.14	0.14	18.8	18.3	0.48
				14	<0.02	<0.02	0.18	0.18	0.07	0.07	7.60	7.48	0.20
				21	<0.02	<0.02	0.10	0.10	0.03	0.03	3.09	2.97	0.12
茶 (露地) [荒茶] 平成 26 年度	1	648 ^{EC}	1	14	0.61	0.60	5.78	5.63	0.26	0.26	3.96	3.83	6.23
				21	<0.04	<0.04	0.62	0.62	<0.06	<0.06	0.71	0.71	0.66

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)								
					アシノナピル		C		K		Q		アシノナ ピル及び Cの含量*1
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
茶 (露地) [荒茶] 平成 26 年度	1	724 ^{EC}	1	14	1.41	1.38	9.54	9.53	0.34	0.33	6.15	5.93	10.9
				21	0.16	0.16	3.03	3.01	0.12	0.12	2.16	2.16	3.17
茶 (露地) [荒茶] 平成 27 年度	1	666 ^{EC}	1	14	4.88	4.84	7.35	7.26	0.60	0.60	7.17	7.14	12.1
				21	0.32	0.30	3.47	3.45	0.18	0.16	2.69	2.63	3.75
茶 (露地) [荒茶] 平成 27 年度	1	666 ^{EC}	1	14	1.35	1.28	5.51	5.23	0.12	0.11	3.74	3.58	6.51
				21	<0.04	<0.04	0.53	0.51	<0.06	<0.06	0.59	0.56	0.55

注) ・SC : 20%フロアブル剤、EC : 20%乳剤

・代謝物 C、K 及び Q の分析値はアシノナピルに換算して記載した (換算係数はそれぞれ 1.47、1.36 及び 3.09)。

・農薬の使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に * を付した。

*1 : アシノナピルと代謝物 C の平均値の合計

*2 : 果梗を除去したもの

*3 : 花おち、しん及び果梗の基部を除去したもの

*4 : 果梗及び種子を除去したもの

<別紙 4：推定摂取量>

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
なす	0.307	12.0	3.68	2.1	0.64	10.0	3.07	17.1	5.25
みかん	0.028	17.8	0.50	16.4	0.46	0.6	0.02	26.2	0.73
なつみかんの 果実全体	0.497	1.3	0.65	0.7	0.35	4.8	2.39	2.1	1.04
その他の かんきつ類 果実	0.497	5.9	2.93	2.7	1.34	2.5	1.24	9.5	4.72
りんご	1.63	24.2	39.5	30.9	50.4	18.8	30.6	32.4	52.8
日本なし	0.404	6.4	2.59	3.4	1.37	9.1	3.68	7.8	3.15
すもも	0.046	1.1	0.05	0.7	0.03	0.6	0.03	1.1	0.05
うめ	0.836	1.4	1.17	0.3	0.25	0.6	0.50	1.8	1.50
おうとう	1.25	0.4	0.50	0.7	0.88	0.1	0.13	0.3	0.38
いちご	0.934	5.4	5.04	7.8	7.29	5.2	4.86	5.9	5.51
茶	0.20	6.6	1.32	1.0	0.20	3.7	0.74	9.4	1.88
その他の スパイス	2.96	0.1	0.30	0.1	0.30	0.1	0.30	0.2	0.59
魚介類	0.69	93.1	64.2	39.6	27.3	53.2	36.7	114.8	79.2
合計			122		90.8		84.3		157

- ・残留値は、申請されている使用時期・回数のアシノナピル及び代謝物 C の平均含量のうち最大のものをを用いた（別紙 3 参照）。
- ・ff：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 111）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・摂取量：残留値及び最大推定残留値から求めたアシノナピルの推定摂取量（μg/人/日）
- ・魚介類の残留値には、アシノナピルの最大推定残留値を用いた。
- ・その他のかんきつ類果実については、なつみかんの果実全体、かぼす及びすだちのうち残留量の高いなつみかんの果実全体の値、その他のスパイスには、みかんの皮の値を用いた。
- ・すいかについては、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。

<参照>

1. 食品健康影響評価について（平成 29 年 9 月 27 日付け厚生労働省発生食 0927 第 4 号）
2. 農薬ドシエ アシノナピル（殺虫剤）（2017 年）：日本曹達株式会社、一部公表
3. NA-89 : The Metabolism of [Phenyl-U-¹⁴C]NA-89 in the Rat (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2016 年、未公表
4. Investigation of the Biotransformation of [Phenyl-U-¹⁴C]NA-89 in Rats Following Oral Administration (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2016 年、未公表
5. Isolation of AP-4 from Rat Urine Obtained Following Administration of [Phenyl-U-¹⁴C]NA-89 in Rats (非 GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2015 年、未公表
6. NA-89 : The Metabolism of [Pyridine-2,6-¹⁴C]NA-89 in the Rat (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2016 年、未公表
7. Investigation of the Biotransformation of [Pyridine-2,6-¹⁴C]NA-89 in Rats Following Oral Administration (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2016 年、未公表
8. The Metabolism of [¹⁴C]NA-89 in Cucumber (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2016 年、未公表
9. NA-89 植物代謝物 PM-1 の定性分析 (GLP) : 日本曹達株式会社、2016 年、未公表
10. [Phenyl-U-¹⁴C]NA-89 (74-2793) のみかんにおける代謝試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2012 年、未公表
11. [Pyridine-2,6-¹⁴C]NA-89 (74-2793) のみかんにおける代謝試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2012 年、未公表
12. [Azabicyclo-1,5-¹⁴C]NA-89 のみかんにおける代謝試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2013 年、未公表
13. The Metabolism of [¹⁴C]NA-89 in Apples (GLP) : Charles River Laboratories, Tranent, Edinburgh. (英国)、2013 年、未公表
14. Aerobic Soil Metabolism of NA-89 (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2014 年、未公表
15. [¹⁴C]AP: Degradation and Metabolism of [¹⁴C]AP in One Soil Incubation under Anaerobic Conditions (GLP) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2015 年、未公表
16. Anaerobic Soil Metabolism of [¹⁴C]AY (GLP) : PRTR West (米国)、2015 年、未公表
17. NA-89 の土壌吸着試験 (GLP) : 株式会社日本曹達分析センター、2016 年、未

公表

18. Soil Adsorption Study of AP, AY and AP-2 (GLP) : 株式会社日本曹達分析センター、2016年、未公表
19. Hydrolysis of [¹⁴C]NA-89 (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2016年、未公表
20. [Pyridine-2,6-¹⁴C]NA-89 の加水分解動態試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2017年、未公表
21. Hydrolysis of [Azabicyclo-¹⁴C]NA-89 (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2016年、未公表
22. pH 4 緩衝液中における[Azabicyclo-1,5-¹⁴C]NA-89 の加水分解動態試験 (補足試験) (GLP) : 日本曹達株式会社、2016年、未公表
23. [Phenyl-U-¹⁴C]NA-89 水中光分解動態試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2016年、未公表
24. [Pyridine-2,6-¹⁴C]NA-89 水中光分解動態試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2014年、未公表
25. [Azabicyclo-1,5-¹⁴C]NA-89 水中光分解動態試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2015年、未公表
26. NA-89 (OD-1010) フロアブル 土壌残留試験 (非 GLP) : 株式会社日本曹達分析センター、2016年、未公表
27. NA-89 フロアブル なす作物残留試験 (GLP) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
28. NA-89 フロアブル なす作物残留試験 (GLP) : 株式会社日本曹達分析センター、2015年、未公表
29. NA-89 (OD-1010) フロアブル なす作物残留試験 (GLP) : 株式会社日本曹達分析センター、2015年、未公表
30. NA-89 フロアブル すいか作物残留試験 (GLP) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
31. NA-89 (OD-1010) フロアブル すいか作物残留試験 (GLP) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
32. NA-89 フロアブル 温州みかん作物残留試験 (GLP) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
33. NA-89 (OD-1010) フロアブル 温州みかん作物残留試験 (GLP) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2016年、未公表
34. NA-89 (OD-1010) フロアブル なつみかん作物残留試験 (GLP) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2013年、未公表
35. NA-89 フロアブル なつみかん作物残留試験 (GLP) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表

36. NA-89 フロアブルを処理したかぼすの残留分析（非 GLP）：株式会社日本曹達分析センター、2013 年、未公表
37. NA-89 フロアブルを処理したすだちの残留分析（非 GLP）：株式会社日本曹達分析センター、2014 年、未公表
38. NA-89 フロアブル りんご作物残留試験（GLP）：一般社団法人日本植物防疫協会、2014 年、未公表
39. NA-89 (OD-1010) フロアブル りんご作物残留試験（GLP）：一般社団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
40. NA-89 (OD-1010) フロアブル りんご作物残留試験（GLP）：一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
41. NA-89 フロアブル 日本なし作物残留試験（GLP）：一般社団法人日本植物防疫協会、2014 年、未公表
42. NA-89 (OD-1010) フロアブル 日本なし作物残留試験（GLP）：一般社団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
43. NA-89 (OD-1010) フロアブル 日本なし作物残留試験（GLP）：一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
44. NA-89 フロアブルを処理したすももの残留分析（非 GLP）：株式会社日本曹達分析センター、2014 年、未公表
45. NA-89 (OD-1010) フロアブル うめ作物残留試験（GLP）：一般社団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
46. NA-89 フロアブルを処理したおうとうの残留分析（非 GLP）：株式会社日本曹達分析センター、2016 年、未公表
47. NA-89 (OD-1010) フロアブル いちご作物残留試験（GLP）：一般社団法人日本植物防疫協会、2014 年、未公表
48. NA-89 フロアブル いちご作物残留試験（GLP）：株式会社日本曹達分析センター、2014 年、未公表
49. NA-89 乳剤 茶作物残留試験（GLP）：一般社団法人日本植物防疫協会、2014 年、未公表
50. NA-89 (OD-1010) 乳剤 茶作物残留試験（GLP）：一般社団法人日本植物防疫協会、2014 年、未公表
51. NA-89 (OD-1010) 乳剤 茶作物残留試験（GLP）：一般社団法人日本植物防疫協会、2015 年、未公表
52. NA-89 の生体機能影響試験（ラットを用いた多次元観察法による症状観察）（GLP）：日本曹達株式会社、2014 年、未公表
53. NA-89 の生体機能影響試験（マウスを用いた多次元観察法による症状観察）（GLP）：日本曹達株式会社、2014 年、未公表
54. NA-89 の生体機能影響試験（ラット呼吸器系に対する影響）（GLP）：日本曹達

- 株式会社、2015年、未公表
55. NA-89の生体機能影響試験（ラット循環器系に対する影響）（GLP）：日本曹達株式会社、2015年、未公表
56. NA-89の生体機能への影響に関する試験（GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2014年、未公表
57. NA-89のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP）：日本曹達株式会社、2013年、未公表
58. NA-89のラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP）：日本曹達株式会社、2013年、未公表
59. An Acute Toxicity Study of NA-89 by Inhalation Administration in Rats（GLP）：Charles River Laboratories Preclinical Services, Tranent(PCS-EDI)（英国）、2014年、未公表
60. APのラットを用いた急性経口毒性試験（GLP）：日本曹達株式会社、2014年、未公表
61. AP-2のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP）：日本曹達株式会社、2014年、未公表
62. AYのラットを用いた急性経口毒性試験（GLP）：日本曹達株式会社、2015年、未公表
63. 31-3619（28-2031系（Ⅱ））のマウスを用いた急性経口毒性試験（非GLP）：日本曹達株式会社、2011年、未公表
64. AY-5のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP）：株式会社ボゾリサーチセンター、2013年、未公表
65. AHのラットを用いた急性経口毒性試験（GLP）：株式会社ボゾリサーチセンター、2013年、未公表
66. AZ-2のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP）：株式会社ボゾリサーチセンター、2013年、未公表
67. AP-Sucのラットを用いた急性経口毒性試験（GLP）：日本曹達株式会社、2014年、未公表
68. AZ-1のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP）：日本曹達株式会社、2016年、未公表
69. AZ-6-C1のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP）：日本曹達株式会社、2016年、未公表
70. TOBOPのラットを用いた急性経口毒性試験（GLP）：日本曹達株式会社、2015年、未公表
71. An Acute Neurotoxicity Study of NA-89 by Oral Gavage in Rats（GLP）：Charles River Laboratories Preclinical Services, Pennsylvania(PCS-PA)（米国）、2014年、未公表

72. NA-89 のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2013 年、未公表
73. NA-89 のウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2013 年、未公表
74. NA-89 のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) (GLP) : 日本曹達株式会社、2014 年、未公表
75. 74-2793 のラットを用いた 28 日間の反復投与毒性試験 (非 GLP) : 日本曹達株式会社、2011 年、未公表
76. 74-2793 のラットを用いた 90 日間の反復投与毒性試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2012 年、未公表
77. A 13 Week Dietary Study of 74-2793 in Rats (GLP) : Charles River Laboratories Preclinical Services, Tranent(PCS-EDI) (英国)、2013 年、未公表
78. A 13 Week Dietary Study of 74-2793 in Mice (GLP) : Charles River Laboratories Preclinical Services, Tranent(PCS-EDI) (英国)、2013 年、未公表
79. A 13 Week Oral (Capsule) Study of NA-89 in Dogs (GLP) : Charles River Laboratories, Tranent, Edinburgh. (英国)、2015 年、未公表
80. AP-2 のラットを用いた 28 日間の反復投与毒性試験 (非 GLP) : 日本曹達株式会社、2015 年、未公表
81. A 52 Week Oral (Capsule) Study of NA-89 in Dogs (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2015 年、未公表
82. A 2 year Combined Toxicity and Carcinogenicity Dietary Study of NA-89 in Rats (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2016 年、未公表
83. A 78 Week Carcinogenicity Dietary Study of NA-89 in Mice (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2016 年、未公表
84. Two-Generation (One Litter per Generation) Reproduction Study of NA-89 Diet in Rats (GLP) : Charles River Laboratories, Inc. (米国)、2016 年、未公表
85. An Embryo-Fetal Development Study of NA-89 by Oral Gavage in Rats (GLP) : Charles River Laboratories Preclinical Services, Pennsylvania(PCS-PA) (米国)、2014 年、未公表
86. An Embryo-Fetal Development Study of NA-89 by Oral (Stomach Tube) in Rabbits (GLP) : Charles River Laboratories Preclinical Services, Pennsylvania(PCS-PA) (米国)、2014 年、未公表
87. NA-89 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2014 年、

未公表

88. NA-89 : *in vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Peripheral Lymphocyte Cultures (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2014年、未公表
89. NA-89 : Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test in Mouse Bone Marrow (GLP) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2014年、未公表
90. AP の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2014年、未公表
91. AP-2 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2014年、未公表
92. AY の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2015年、未公表
93. AY : Micronucleus Test in Mice (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2015年、未公表
94. 31-3619 (28-2031 系 (II)) の細菌を用いた復帰突然変異試験 (非 GLP) : 日本曹達株式会社、2011年、未公表
95. HPDO : Micronucleus Test in Mice (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2002年、未公表
96. AY-5 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP) : 株式会社ボゾリサーチセンター、2013年、未公表
97. AH の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP) : 株式会社ボゾリサーチセンター、2013年、未公表
98. AZ-2 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP) : 株式会社ボゾリサーチセンター、2013年、未公表
99. AP-Suc の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2014年、未公表
100. AZ-1 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2016年、未公表
101. AZ-6-C1 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2016年、未公表
102. TOBOP の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP) : 日本曹達株式会社、2014年、未公表
103. NA-89 の CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* リン脂質症発症評価 (非 GLP) : 日本曹達株式会社、2015年、未公表
104. NA-89 を投与したラットの肝臓にみられた空胞の電子顕微鏡による観察 (非 GLP) : 日本曹達株式会社、2015年、未公表

105. 74-2793 (28-2031 系) のラットを用いた腎毒性機序検討 (非 GLP) : 日本曹達株式会社、2013 年、未公表
106. 74-2793 (28-2031 系) のラットを用いた腎毒性機序検討 (2) (非 GLP) : 日本曹達株式会社、2013 年、未公表
107. NA-89 のラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験 (非 GLP) : 日本曹達株式会社、2016 年、未公表
108. NA-89 のマウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験 (非 GLP) : 日本曹達株式会社、2016 年、未公表
109. 「アシノナピルの食品健康評価に係る提出資料について」に対する回答 平成 30 年 1 月 17 日 : 日本曹達株式会社、未公表
110. 農薬評価書 ピリダリル (殺虫剤) (第 7 版) : 食品安全委員会、2017 年、公表
111. 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科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)