

	経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	軽度の体重増加抑制(雌) 死亡例なし
		dd マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	軽度の探索行動増加、軽 度の体重増加抑制、投与 皮膚局所の硬結、潰瘍形 成及び筋支形成 死亡例なし
		dd マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	軽度の探索行動増加、投 与皮膚局所の硬結、潰瘍 形成及び筋支形成 死亡例なし
	腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹	約 5,000	>5,000	自発運動低下、鎮静、体 重増加抑制(雌)、肝腫大、 腹腔内臓器癒着
		dd マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、鎮静、体 重増加抑制、肝腫大、腹 腔内臓器癒着
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	2,500~ 5,000	鎮静、立毛、よろめき歩 調
		日本白色種ウサギ 雄 2 匹	約 5,000	/	食欲減退 死亡 (1 例)
	吸入 <sup>1)</sup>	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		症状及び死亡例なし
			>0.327	>0.327	
B (代謝物)	経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、歩行失調、 四肢麻痺、正向反射消失 死亡例なし
F (代謝物)	経口 <sup>2)</sup>	ICR マウス 雌雄各 10 匹	450	635	興奮、歩行失調、四肢麻 痺、流涎、体温降下、正 向反射消失、呼吸深大、 呼吸困難
	経皮 <sup>2)</sup>	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,390	1,310	呼吸不規則、歩行失調、 呼吸困難、呼吸深大
L (原体混在物)	経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	5,400	5,170	筋痙攣、振戦、自発運動 低下、歩行失調、四肢麻 痺、正向反射消失、呼吸 不規則、呼吸深大、呼吸 困難、水様物の排泄、軟 便・下痢、体温降下、立 毛、尾部先端黒色化・脱 落、体重増加抑制 死亡例で胃・盲腸粘膜充 血及び出血、小腸粘膜カ タール様変化、生存齢で 前胃部腫大

注) 溶媒として<sup>1)</sup>は補助剤 (Carplex #80、Sorpil 5029-0、San X P-201 及び Radiolite #200) を、

<sup>2)</sup>はコーンオイルを、それ以外は 10% Tween80 水溶液を用いた。

## 10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギ（雄）を用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施された。ウサギの眼に対して軽度の刺激性が認められ、皮膚に対する刺激性はなかった。

Hartley モルモット（雄）を用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施されており、試験結果は陰性であった。（参照 2）

## 11. 亜急性毒性試験

### (1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）（参考）

Fischer ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000、3,000、10,000 及び 30,000 ppm）投与による 28 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 9 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄に MCV の減少等が、1,000 ppm 以上投与群の雌に肝比重量<sup>1)</sup>増加が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm 未満、雌で 300 ppm（24.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 9 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
30,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Hb、RBC 減少</li> <li>・甲状腺濾胞上皮細胞肥大</li> </ul>	
10,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PLT、WBC 増加</li> <li>・GGT 増加、Glu 減少</li> <li>・甲状腺絶対・比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率低下</li> <li>・TP、Alb、Ca 増加</li> <li>・TG 減少、直接ビリルビン増加</li> <li>・肝絶対重量増加</li> </ul>
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht 減少</li> <li>・TG 減少、直接ビリルビン増加</li> <li>・肝絶対重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Glob、GGT 増加</li> <li>・小葉辺縁性肝細胞肥大</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Glob 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・小葉辺縁性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCV 減少</li> <li>・TP、Alb、T.Chol、Ca 増加</li> </ul>	300 ppm において 毒性所見なし

### (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm）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 10 に示されている。

全投与群の雌雄において血清中塩素イオン（Cl<sup>-</sup>）の増加がみられたが、これは

<sup>1)</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

ブロモブチド由来の臭素イオン (Br<sup>-</sup>) の干渉作用によるものと考えられた[15. (1)参照]。また、全投与群の雌雄に盲腸絶対・比重量の増加が認められたが、病理組織学的検査において異常はみられず、毒性変化とは考えられなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄に肝比重量増加等が、100 ppm 以上投与群の雌に MCV 減少が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (6.71 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm 未満であると考えられた。(参照 2)

表 10 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (1 例)</li> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・飲水量増加</li> <li>・LDH 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿失禁、陰部の汚れ</li> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・腎比重量、副腎比重量、甲状腺絶対・比重量増加</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCV 減少</li> <li>・TP、Alb、Ca 増加</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・腎比重量、副腎比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対・比重量増加</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・下垂体比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht、Hb 減少</li> </ul>
100 ppm 以上	100 ppm において 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCV 減少</li> </ul>

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 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 11 に示されている。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌に ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 11 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
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Bil 増加 (直接ビリルビン増加)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝比重量増加 (1 例)</li> <li>・肝腫大、小葉像明瞭</li> <li>・び慢性肝細胞空胞化、肝細胞単細胞壊死</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 増加</li> </ul>	300 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

## 1 2. 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、3、30 及び 300 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。

300 mg/kg 体重/日投与群の雄において、甲状腺絶対・比重量の有意な増加が認められたが、病理組織学的に異常が認められなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。同群の雌では、体重の減少または増加抑制傾向がみられ、血液生化学的検査で Glu の減少が認められた。

本試験において、雄ではいずれの投与群でも毒性学的に有意な変化は認められず、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で Glu 減少等が認められたので、無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、250 及び 1,250 ppm) 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。

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 12 に、脾のラ氏島細胞腺腫の発生頻度は表 13 に示されている。

1,250 ppm 投与群の雌雄において盲腸膨満を示す個体が増加し、250 ppm 以上投与群の雌雄に盲腸の絶対・比重量増加が認められた。しかし、盲腸の変化に長期投与による重篤化はみられず、病理組織学検査においても異常は認められなかったことから、毒性変化とは考えられなかった。

1,250 ppm 投与群の雄において、脾のラ氏島細胞腺腫の発生頻度が有意に増加したが、用量相関性はみられず、その発生率 (6.3%) は本系統ラットの試験実施機関における背景的発生頻度 (2.2%) と有意差がなく、ラ氏島細胞腺腫の自然発生率として報告されている 8% を下回るものであったことから、検体投与との関連性はないものと考えられた。

本試験において、1,250 ppm 投与群の雌雄に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: 8.8 mg/kg 体重/日、雌: 10.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

表 12 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 食餌効率低下</li> <li>・ T.Bil、直接ビリルビン、GGT 増加</li> <li>・ Na<sup>+</sup>減少</li> <li>・ 脱毛・被毛粗鬆化</li> <li>・ 肝絶対・比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ MCV 減少</li> <li>・ 脱毛・被毛粗鬆化</li> <li>・ 肝、甲状腺、副腎比重量増加</li> <li>・ 腎近位直尿細管上皮の褐色色素 (リポフスチン) 沈着</li> <li>・ 毛嚢拡張</li> </ul>

	・腎比重量増加	
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 13 腭のラ氏島細胞腺腫の発生頻度

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	50	250	1,250	0	50	250	1,250
最終と殺動物	検査動物数	39	36	44	44	38	37	37	37
	ラ氏島細胞腺腫	0	3	0	4	0	0	2	0
全動物	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	ラ氏島細胞腺腫	0	4	0	5*	0	0	2	0

\* : Fisher の直接確率計算法、 $p < 0.05$

### (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、250 及び 1,250 ppm) 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。

1,250 ppm 投与群の雄で肝絶対・比重量増加、盲腸膨満の発生頻度増加、盲腸の絶対・比重量増加が認められた。病理組織学的検査において、盲腸膨満の組織像は粘膜、筋層の菲薄化を伴うものの、ほぼ正常構造を維持していたことから、盲腸にみられた変化は毒性影響とは考えられなかった。また、最終と殺時に肝細胞癌の発生頻度に有意な増加が認められた。しかし、全動物では同群雄で肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生頻度 (35/80) に対照群 (24/80) と比較し有意差は認められず、用量相関性もみられないことから、肝細胞癌の発生は検体投与に起因するものとは考えられなかった (表 14)。

本試験において、1,250 ppm 投与群の雄で肝絶対・比重量増加が認められ、雌ではいずれの投与群にも毒性変化は認められなかったので、無毒性量は雄で 250 ppm (20.9 mg/kg 体重/日)、雌で 1,250 ppm (107 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

表 14 雄マウスにおける肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

性別	最終と殺動物				全動物			
投与群 (ppm)	0	50	250	1,250	0	50	250	1,250
検査動物数	23	32	23	28	80	80	80	80
肝細胞腺腫	6	9	5	9	14	15	12	19
肝細胞癌	2	9	3	9*	10	21*	16	16

\* : Fisher の直接確率計算法、 $p < 0.05$

## 1 3. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、300 及び 1,800 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。300 ppm 以上投与群で雌雄の親動物 (P 及び F<sub>1</sub>) 及び児動物 (F<sub>2</sub>) に盲腸の内容物うっ滞と膨満が認められたが、病理組織学的検査では異常はみられず、毒性変化とは考えられなかった。

本試験において、親動物では 1,800 ppm 投与群の雄 (P) 及び 300 ppm 以上投与群の雌 (P 及び F<sub>1</sub>) に体重増加抑制等が、児動物では 1,800 ppm 投与群の雌雄 (F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub>) に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雄では P 世代で 300 ppm (22.4 mg/kg 体重/日)、F<sub>1</sub> 世代で 1,800 ppm (164 mg/kg 体重/日)、雌では P 及び F<sub>1</sub> 世代とも 50 ppm (P 雌: 4.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 4.7 mg/kg 体重/日)、児動物では F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代とも 300 ppm (P 雄: 22.4 mg/kg 体重/日、P 雌: 23.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 27.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 26.8 mg/kg 体重/日) と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2)

表 15 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群		親: P、児: F <sub>1</sub>		親: F <sub>1</sub> 、児: F <sub>2</sub>			
		雄	雌	雄	雌		
親動物	1,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> </ul>	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> </ul>		
	300 ppm 以上					<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> </ul>
	50 ppm						
児動物	1,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対・比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対・比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対・比重量増加</li> </ul>		
	300 ppm 以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対・比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対・比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対・比重量増加</li> </ul>		

### (2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、胎児には検体投与に起因すると思われる影響は認められなかった。無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 19~35 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも、検体投与に起因すると思われる影響は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児とも 1,000 mg/kg 体重/日あると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

#### 14. 遺伝毒性試験

プロモブチド原体の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。結果は表 16 に示されている。試験結果は全て陰性であったことから、プロモブチドに遺伝毒性はないものと考えられた。

代謝物及び原体混在物 (B、F、L) の細菌を用いた復帰突然変異試験も実施されており、試験結果はいずれも陰性であった (表 16)。(参照 2)

表 16 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果	
原体	<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 <i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	10~2,000 µg/ディスク	陰性	
		復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	10~2,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
			<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)		
	<i>in vivo</i>	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	10~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性	
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)			
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL)	1.56×10 <sup>-5</sup> ~2.50×10 <sup>-4</sup> M (+/-S9)	陰性	
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス骨髄細胞 (一群雄 6 匹)	1,250~5,000 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性
B (代謝物)	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性	
F (代謝物)			50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性	
L (原体混在物)			10~5,000 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

#### 15. その他の試験

##### (1) ラットにおける盲腸及び血中塩素イオン濃度に対する影響検討試験

ラット 90 日間亜急性毒性試験[11. (2)]において、血清中 Cl<sup>-</sup>濃度の高値、盲腸膨満、盲腸重量の増加、盲腸内容物の水分含量増加が認められた。本試験は、これらの変化の要因について検討する目的で実施された。

SD ラット（一群雄 5~10 匹）にブロモブチドを 3,000 ppm、ブロモブチドの脱ブロム代謝物（B）を 2,200 ppm、臭化ナトリウム（NaBr）を 1,000 ppm の濃度で含有した飼料をそれぞれ 5 週間摂取させ、血清中 Cl、Br の測定、血液及び盲腸内容物の浸透圧検査、盲腸重量測定及び病理学的検査を行った。

ブロモブチド投与群では、陰イオンクロマトグラフ法において血清中 Br は高値を示したが、Cl に変動はなかった。NaBr 投与群では、陰イオンクロマトグラフ法で血清中 Br 濃度が増加し、イオン電極法では血清中 Cl 濃度も増加した。イオン電極法（90 日間亜急性毒性試験で用いた方法）による血清中 Cl 測定は、Br 等、他の陰イオンの影響を受けることが知られている。以上のことから、ブロモブチドの投与によって発現した血清中 Cl 濃度の高値は、ブロモブチド由来の Br がイオン電極法に影響を及ぼしたためと考えられた。

ブロモブチドの投与により、盲腸膨満、盲腸及び盲腸壁重量増加、盲腸内容物の浸透圧の低下が認められた。抗生物質、浸透圧降下剤や糖類をラット、マウスに投与すると盲腸内で浸透圧の変動や内容物の水分含量の増加が起り、盲腸膨満が誘発されることが知られている。このことから、ブロモブチドの投与による盲腸膨満は、盲腸内容物の浸透圧の変動がその要因の一つとなっているものと考えられた。

一方、代謝物 B の投与では、このような盲腸への影響は認められなかったことから、一連の盲腸の変化に Br が関連していると考えられた。しかし、NaBr の投与でも盲腸には変化が認められず、Br 単独では盲腸に影響を及ぼさないと考えられた。

ブロモブチドの投与による盲腸重量の増加は、盲腸内容物及び盲腸壁重量の増加に起因するものと考えられた。ラット 90 日間亜急性毒性試験[11. (2)]及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[12. (2)]のいずれにおいても、盲腸の組織像に異常は認められなかったことから、盲腸壁重量増加は、盲腸内容物の持続的な容積増加のために発現した可能性が示唆され、毒性学的意義は少なく、ヒトへの外挿性も低いと考えられた。（参照 2）

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「プロモブチド」の食品健康影響評価を実施した。

ラット及びマウスを用いた動物体内運命試験において、プロモブチドは速やかに吸収、代謝され、投与後 7 日間でほぼ完全に糞尿中に排泄された。臓器・組織への蓄積性は認められなかった。主要代謝物は B、C、D、I 及びそれらのグルクロン酸抱合体であり、主要代謝経路は、脱ブロム化、フェニル基の水酸化、*tert*ブチル基の酸化及びそれらのグルクロン酸抱合体化であった。

水稻を用いた植物体内運命試験において、白米、玄米及び稲わらにおける主要残留物は、親化合物、代謝物 B、C 及び D のグルコシド抱合体であった。主要代謝経路は、脱ブロム化、*tert*ブチル基、ベンジル位メチル基及びフェニル基 4 位における水酸化、アミド結合の開裂であり、さらに抱合を受ける経路であった。

プロモブチド及び代謝物 B を分析対象化合物とした水稻における作物残留試験の結果、プロモブチドの最大値は、稲わらを除くと、散布 57 日後に収穫した玄米の 0.04 mg/kg であった。代謝物 B の最大値は、稲わらを除くと、散布 59 日及び 72 日後に収穫した玄米の 0.18 mg/kg であった。また、魚介類におけるプロモブチドの最大推定残留値は 3.89 ppm であった。

各種毒性試験結果から、プロモブチド投与による影響は主に肝臓及び盲腸に認められた。しかし、盲腸の変化には長期投与による重篤化はみられず、病理組織学的検査においても異常は認められなかったことから、ヒトへの外挿性も考慮し、毒性影響とは考えられなかった。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をプロモブチド（親化合物）及び代謝物 B と設定した。

各試験における無毒性量等は表 17 に示されている。ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験において、雌の 6.83 mg/kg 体重/日投与群で MCV 減少が認められたため、無毒性量が設定出来なかったが、より長期のラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験においては、本所見の無毒性量は 10.6 mg/kg 体重/日であった。一方、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の無毒性量が 4.0 mg/kg 体重/日であったので、より低い無毒性量である本値を一日摂取許容量（ADI）の根拠とすることとした。

食品安全委員会は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の無毒性量 4.0 mg/kg 体重/日を、安全係数 100 で除した 0.04 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.04 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 17 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>
			農薬抄録
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、300、1,000、3,000 ppm ----- 雄：0、6.71、19.6、67.0、206 雌：0、6.83、20.1、68.3、203	雄：6.71 雌：— 雄：肝比重量増加等 雌：MCV 減少
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、50、250、1,250 ppm ----- 雄：0、1.73、8.8、46 雌：0、2.07、10.6、54	雄：8.8 雌：10.6 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、50、300、1,800 ppm ----- P 雄：0、3.8、22.4、135 P 雌：0、4.0、23.4、145 F <sub>1</sub> 雄：0、4.7、27.3、164 F <sub>1</sub> 雌：0、4.7、26.8、162	親動物 P 雄：22.4 F <sub>1</sub> 雄：164 P 雌：4.0 F <sub>1</sub> 雌：4.7 児動物 P 雄：22.4 F <sub>1</sub> 雄：27.3 P 雌：23.4 F <sub>1</sub> 雌：26.8  親動物及び児動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0、10、100、1,000	母動物：10 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、50、250、1,250 ppm ----- 雄：0、4.36、20.9、104 雌：0、4.09、20.7、107	雄：20.9 雌：107 雄：肝絶対・比重量増加 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、100、1,000	母動物及び胎児：1000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、300、1,000	雄：100 雌：300 雌雄：ALP 増加等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、3、30、300	雄：300 雌：30 雄：毒性所見なし 雌：Glu 減少等
ADI			NOAEL：4.0 SF：100 ADI：0.04
ADI 設定根拠資料			ラット 2 世代繁殖試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

—：無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

記号	名称 (略称)	化学名 (IUPAC)
B	deBr-プロモブチド (脱プロモ体)	<i>N</i> ( $\alpha,\alpha$ -ジメチルベンジル)-3,3-ジメチルブチルアミド
C	4-OH-プロモブチド	2-ブロモ- <i>N</i> ( $\alpha,\alpha$ -ジメチルベンジル)-3-ヒドロキシメチル-3-メチルブチルアミド
D	p-OH-プロモブチド	2-ブロモ- <i>N</i> ( $\alpha,\alpha$ -ジメチル-4-ヒドロキシベンジル)-3,3-ジメチルブチルアミド
E	<i>N</i> -2-OH-プロモブチド	2-ブロモ- <i>N</i> ( $\alpha$ -ヒドロキシメチル- $\alpha$ -メチルベンジル)-3,3-ジメチルブチルアミド
F	DMBz-Amine	2-フェニルプロパン-2-アミン
G	deBr-p-OH-プロモブチド	<i>N</i> ( $\alpha,\alpha$ -ジメチル-4-ヒドロキシベンジル)-3,3-ジメチルブチルアミド
H	3-COOH-プロモブチド	2-ブロモ-3-カルボキシ- <i>N</i> ( $\alpha,\alpha$ -ジメチルベンジル)-3-メチルブチルアミド
I	deBr-3-COOH-プロモブチド	3-カルボキシ- <i>N</i> ( $\alpha,\alpha$ -ジメチルベンジル)-3-メチルブチルアミド
J	Br-DMBu-Acid	2-ブロモ-3,3-ジメチルブタン酸
K	deBr-4-OH-プロモブチド	<i>N</i> ( $\alpha,\alpha$ -ジメチルベンジル)-3-ヒドロキシメチル-3-メチルブチルアミド
L	diBr-プロモブチド (ジプロモ体)	(原体混在物)

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BCF	生物濃縮係数
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
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ペプチダーゼ (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)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット
5-HT	セロトニン
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCV	平均赤血球容積
NA	ノルアドレナリン
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
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 <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TTX	テトロドトキシン
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					プロモブチド		B		合計 <sup>1)</sup>
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
水稲 (露地)(玄米) 1981年度	2	3,200 <sup>G</sup>	1	107	0.014	0.012	0.08	0.08	0.12
122				0.022	0.021	0.09	0.09	0.14	
水稲 (露地)(稲わら) 1981年度	2	3,200 <sup>G</sup>	1	107	0.294	0.225	0.30	0.28	0.54
122				0.644	0.409	0.22	0.22	0.47	
水稲 (露地)(玄米) 1985年度	2	2,400 <sup>G</sup>	1	86	0.02	0.018	0.17	0.16	0.23
100				0.01	0.010	0.13	0.07	0.10	
水稲 (露地)(稲わら) 1985年度	2	2,400 <sup>G</sup>	1	86	0.23	0.22	0.43	0.30	0.62
100				0.08	0.07	0.15	0.12	0.22	
水稲 (露地)(玄米) 1988年度	2	2,000 <sup>SC</sup>	1	114	0.010	0.010	0.10	0.10	0.14
122				0.011	0.010	0.06	0.06	0.09	
水稲 (露地)(稲わら) 1988年度	2	2,000 <sup>SC</sup>	1	114	0.082	0.082	0.27	0.27	0.44
122				0.055	0.053	0.09	0.08	0.16	
水稲 (露地)(玄米) 1991年度	2	2,000 <sup>SC</sup>	1	112	<0.005	<0.005	0.060	0.056	0.08
147				0.005	0.005*	0.015	0.015	0.03	
水稲 (露地)(稲わら) 1991年度	2	2,000 <sup>SC</sup>	1	112	0.01	0.01*	0.082	0.064	0.095
147				0.04	0.03	0.037	0.030	0.070	
水稲 (露地)(玄米) 1996年度	2	900 <sup>J</sup>	1	115	0.006	0.005*	0.034	0.024	0.04
115				0.20	0.12	0.09	0.07	0.21	
水稲 (露地)(玄米) 2003年度	2	1,800 <sup>G</sup>	2	57~59	0.04	0.03	0.18	0.12	0.20
72~75				0.02	0.02	0.18	0.15	0.21	
82~90				0.02	0.02*	0.17	0.09	0.14	
水稲 (露地)(稲わら) 2003年度	2	1,800 <sup>G</sup>	2	57~59	0.58	0.38	0.49	0.26	0.74
72~75				0.22	0.17	0.42	0.34	0.62	
82~90				0.21	0.11	0.59	0.29	0.50	
水稲 (露地)(玄米) 2004年度	2	1,500 <sup>WP</sup>	2	75	0.02	0.01*	0.14	0.10	0.11
90				<0.01	<0.01	0.07	0.04	0.06	
100				<0.01	<0.01	0.07	0.04	0.06	
水稲 (露地)(稲わら) 2004年度	2	1,500 <sup>WP</sup>	2	75	0.55	0.32	0.30	0.18	0.56
90				0.61	0.28	0.17	0.12	0.44	
100				0.22	0.11	0.15	0.12	0.31	

注) 1) : プロモブチド平均値+代謝物 B 平均値×1.34

- ・ 使用欄にG印は粒剤、SC印はフロアブル剤、WP印は水和剤、J印はジャンボ剤を用いた。
- ・ 一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界を検出したものとして計算し、\*印を付した。
- ・ 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。

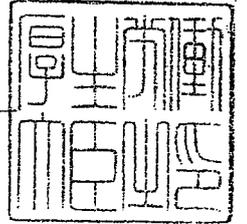
<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号）
- 2 農薬抄録 プロモブチド（除草剤）（平成19年7月20日改訂）：住友化学株式会社
- 3 食品健康影響評価について：第207回食品安全委員会資料1-1  
(URL:<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai207/dai207kai-siryou1-1.pdf>)
- 4 プロモブチドの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 5 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第24条第2項の規定に基づく食品健康影響評価について：第207回食品安全委員会資料1-3  
(URL:<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai207/dai207kai-siryou1-3.pdf>)
- 6 第9回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会  
(URL:[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1\\_dai9/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai9/index.html))
- 7 第31回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会  
(URL:[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai31/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai31/index.html))

厚生労働省発食安第1017008号  
平成19年10月17日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

メトキシフェノジド



平成20年1月10日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成19年10月17日厚生労働省発食安第1017008号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくメトキシフェノジドに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



(別添)

## メトキシフェノジド

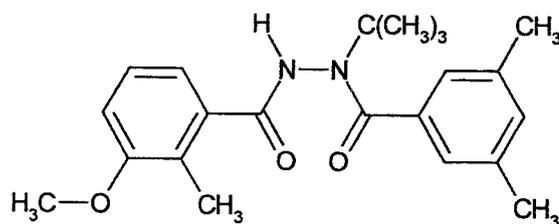
1. 品目名：メトキシフェノジド (Methoxyfenozide)

2. 用途：殺虫剤

ベンゾイルヒドラジン系殺虫剤である。作用機構としては、昆虫の脱皮ホルモン（エクダイソン）様作用を示し、幼虫における異常脱皮を促すことにより効果を発現すると考えられている。

3. 化学名：*N*-tert-ブチル-*N'*-(3-メトキシ-*o*-トルオイル)-3,5-キシロヒドラジド

4. 構造式及び物性



分子式  $C_{22}H_{28}N_2O_3$   
分子量 368.48  
水溶解度 3.3mg/L (20°C)  
分配係数  $\log_{10}Pow=3.72$  (24.7±1.4°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 0.5%メトキシフェノジド粉剤

作物名	適用病害虫	使用量	使用時期	本剤及びメトキシフェノジドを含む農薬の総使用回数	使用方法
稲	コブノメイガ ニカメイチュウ	3~4kg/10a	収穫14日前まで	3回以内	散布
	イネツトムシ フタオビコヤガ	4kg/10a			

(2) 20%メトキシフェノジドフロアブル

作物名	適用病害虫	希釈倍数	散布液量	使用時期	本剤及びメトキシフェノジドを含む農薬の総使用回数	使用方法
りんご	ハマキムシ類	4000~ 6000倍	200~700 L/10a	収穫21日前まで	3回以内	散布
	ケムシ類 ヨモギエダシャク	6000倍				
	キンモンホソガ	2000倍				
おうとう	ハマキムシ類	6000倍	収穫3日前まで			
キャベツ	コナガ	1000倍	150~350 L/10a	収穫7日前まで	2回以内	
	アオムシ ヨトウムシ	2000~ 4000倍				
	ハスモンヨトウ タマナギンウワバ	4000倍				
	オオタバコガ	2000倍				
	ハイマダラノメイガ					
はくさい	アオムシ ヨトウムシ	4000倍	収穫3日前まで			
	いちご	ハスモンヨトウ	100~300 L/10a	収穫前日まで	3回以内	
ピーマン	オオタバコガ	2000倍			2回以内	
ししとう なす トマト						

(2) 20%メトキシフェノジドフロアブル (つづき)

作物名	適用病害虫	希釈倍数	散布液量	使用時期	本剤及びメトキシフェノジドを含む農薬の総使用回数	使用方法
レタス	ハスモンヨトウ	2000～	150～300 L/10a	収穫3日前まで	2回以内	散布
	オオタバコガ	4000倍				
ねぎ	シロイチモジヨトウ	4000倍	150～200 L/10a	収穫14日前まで		
てんさい	ヨトウムシ	4000～ 6000倍	100～150 L/10a	収穫7日前まで		
茶	チャハマキ	4000倍	200～400 L/10a	摘採7日前まで	2回以内	
	チャノホソガ チャノコカクモンハマキ ヨモギエダシヤク	4000～ 8000倍				
		8000倍				
はすいも (葉柄)	ハスモンヨトウ	2000倍	100～150 L/10a	収穫前日まで		
ブロッコリー	ハスモンヨトウ ヨトウムシ	4000倍	150～300 L/10a	収穫14日前まで		
はなっこりー	ハスモンヨトウ			収穫前日まで		

(3) 9%メトキシフェノジドフロアブル

作物名	適用病害虫	希釈倍数	散布液量	使用時期	本剤及びメトキシフェノジドを含む農薬の総使用回数	使用方法
だいず	ハスモンヨトウ	16倍	800mL /10a	収穫7日前まで	2回以内	無人ヘリコプター による散布
		2000倍	150～300 L/10a			
稲	ニカイメイチュウ イネツトムシ コブノメイガ	2000倍	100～150 L/10a	収穫14日前まで	3回以内	散布
	コブノメイガ	16倍	800mL /10a			無人ヘリコプター による散布