

審査報告書

ホルペット

平成30年8月21日

農林水産省消費・安全局農産安全管理課

独立行政法人農林水産消費安全技術センター

本審査報告書は、新規有効成分ホルペットを含む製剤の登録に際して、申請者の提出した申請書、添付書類及び試験成績に基づいて実施した審査の結果をとりまとめたものです。

本審査報告書の一部には、ホルペットの食品健康影響評価（食品安全委員会）、残留農薬基準の設定（厚生労働省）並びに水産動植物被害防止及び水質汚濁に係る登録保留基準の設定（環境省）における評価結果の一部を引用するとともに、それぞれの評価結果の詳細を参照できるようリンク先を記載しています。これらの評価結果を引用する場合は、各機関の評価結果から直接引用するようにお願いします。

なお、本審査報告書では、「放射性炭素（ ^{14}C ）で標識したホルペット及び当該物質の代謝・分解により生じた ^{14}C を含む物質」について「放射性物質」と表記していますが、他機関の評価結果の引用に際して、別の表現で記述されている場合は、用語の統一を図るため、意味に変更を生じないことを確認した上で、「放射性物質」に置き換えて転記しています。

食品健康影響評価（食品安全委員会）

（URL：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20060509003>）

残留農薬基準の設定（厚生労働省）

（URL：<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzentu/0000177017.pdf>）

水産動植物被害防止に係る農薬登録保留基準の設定（環境省）

（URL：http://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun/rv/354folpet_1.pdf）

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定（環境省）

（URL：http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/odaku_kijun/horupetto%20.pdf）

Most of the summaries and evaluations contained in this report are based on unpublished proprietary data submitted for registration to the Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, Japan. A registration authority outside of Japan should not grant a registration on the basis of an evaluation unless it has first received authorization for such use from the owner of the data submitted to the Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, Japan or has received the data on which the summaries are based, either from the owner of the data or from a second party that has obtained permission from the owner of the data for this purpose.

目次

	頁
I. 申請に対する登録の決定	1
1. 登録決定に関する背景.....	1
1.1 申請	1
1.2 提出された試験成績及び資料の要件の確認	1
1.3 基準値等の設定.....	1
1.3.1 ADI 及び ARfD の設定.....	1
1.3.2 食品中の残留農薬基準の設定	1
1.3.3 水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準の設定	3
1.3.4 水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定	3
1.3.5 農薬登録保留要件（農薬取締法第 3 条第 1 項）との関係	3
2. 登録の決定	4
II. 審査報告	7
1. 審査報告書の対象農薬及び作成目的	7
1.1 審査報告書作成の目的	7
1.2 有効成分	7
1.2.1 申請者	7
1.2.2 登録名	7
1.2.3 一般名	7
1.2.4 化学名	7
1.2.5 コード番号	7
1.2.6 分子式、構造式、分子量.....	7
1.3 製剤	7
1.3.1 申請者	7
1.3.2 名称及びコード番号	8

1.3.3	製造者	8
1.3.4	剤型.....	8
1.3.5	用途.....	8
1.3.6	組成.....	8
1.4	農薬の使用方法.....	8
1.4.1	使用分野.....	8
1.4.2	適用病害への効果.....	8
1.4.3	申請された内容の要約.....	9
1.4.4	諸外国における登録に関する情報	9
2.	審査結果.....	10
2.1	農薬の基本情報.....	10
2.1.1	農薬の基本情報	10
2.1.2	物理的・化学的性状	10
2.1.2.1	有効成分の物理的・化学的性状	10
2.1.2.2	製剤の物理的・化学的性状	10
2.1.2.3	製剤の経時安定性	11
2.1.3	使用方法の詳細	11
2.1.4	分類及びラベル表示	11
2.2	分析法.....	13
2.2.1	原体.....	13
2.2.2	製剤.....	13
2.2.3	作物.....	13
2.2.3.1	分析法.....	13
2.2.3.2	保存安定性.....	16
2.2.4	土壌.....	17
2.2.4.1	分析法.....	17
2.2.4.2	保存安定性.....	17

2.3	ヒト及び動物の健康への影響	19
2.3.1	ヒト及び動物の健康への影響	19
2.3.1.1	動物代謝	19
2.3.1.2	急性毒性	25
2.3.1.3	短期毒性	26
2.3.1.4	遺伝毒性	29
2.3.1.5	長期毒性及び発がん性	31
2.3.1.6	生殖毒性	38
2.3.1.7	生体機能への影響	43
2.3.1.8	その他の試験	43
2.3.1.9	原体混在物の毒性	51
2.3.1.10	製剤の毒性	52
2.3.2	ADI 及び ARfD	52
2.3.3	水質汚濁に係る登録保留基準	57
2.3.3.1	農薬登録保留基準値	57
2.3.3.2	水質汚濁予測濃度と農薬登録保留基準値の比較	58
2.3.4	使用時安全性	58
2.4	残留	60
2.4.1	残留農薬基準値の対象となる化合物	60
2.4.1.1	植物代謝	60
2.4.1.2	家畜代謝	71
2.4.1.3	規制対象化合物	77
2.4.2	消費者の安全に関わる残留	78
2.4.2.1	作物	78
2.4.2.2	家畜	83
2.4.2.3	魚介類	83
2.4.2.4	後作物	83
2.4.2.5	暴露評価	83

2.4.3 残留農薬基準値	85
2.5 環境動態	87
2.5.1 環境中動態の評価対象となる化合物	87
2.5.1.1 土壌中	87
2.5.1.2 水中	87
2.5.2 土壌中における動態	87
2.5.2.1 土壌中動態	87
2.5.2.1.1 好氣的土壌	87
2.5.2.1.2 嫌氣的土壌	91
2.5.2.2 土壌残留	94
2.5.3 水中における動態	96
2.5.3.1 加水分解	96
2.5.3.2 水中光分解	98
2.5.3.3 水産動植物被害予測濃度	100
2.5.3.4 水質汚濁予測濃度	101
2.6 標的外生物への影響	102
2.6.1 鳥類への影響	102
2.6.2 水生生物への影響	102
2.6.2.1 原体の水産動植物への影響	102
2.6.2.2 水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準	104
2.6.2.2.1 登録保留基準値	104
2.6.2.2.2 水産動植物被害予測濃度と登録保留基準値の比較	105
2.6.2.3 製剤の水産動植物への影響	105
2.6.3 節足動物への影響	106
2.6.3.1 ミツバチ	106
2.6.3.2 蚕	106
2.6.3.3 天敵昆虫等	106

2.7 薬効及び薬害	108
2.7.1 薬効.....	108
2.7.2 対象作物への薬害.....	108
2.7.3 周辺農作物への薬害	109
2.7.4 後作物への薬害	110
別添 1 用語及び略語	111
別添 2 代謝物等一覧	115
別添 3 審査資料一覧	117

I. 申請に対する登録の決定

1. 登録決定に関する背景

1.1 申請

農林水産大臣は、農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）に基づき、平成 17 年 2 月 23 日、新規有効成分ホルペットを含む製剤（リナセル顆粒水和剤（ホルペット 80.0 %水和剤））の登録申請を受けた。

1.2 提出された試験成績及び資料の要件の確認

リナセル顆粒水和剤の申請に際して提出された試験成績及び資料は、以下の通知に基づく要求項目及びガイドラインを満たしていた。

- ・農薬の登録申請に係る試験成績について
（平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知）
- ・「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について
（平成 13 年 10 月 10 日付け 13 生産第 3986 号農林水産省生産局生産資材課長通知）
- ・農薬の登録申請書等に添付する資料等について
（平成 14 年 1 月 10 日付け 13 生産第 3987 号農林水産省生産局長通知）
- ・「農薬の登録申請書等に添付する資料等について」の運用について
（平成 14 年 1 月 10 日付け 13 生産第 3988 号農林水産省生産局生産資材課長通知）

1.3 基準値等の設定

1.3.1 ADI 及び ARfD の設定

食品安全委員会は、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）に基づき、ホルペットの食品健康影響評価の結果として、以下のとおりホルペットの ADI（一日摂取許容量）及び ARfD（急性参照用量）を設定し、平成 29 年 3 月 7 日付けで厚生労働大臣に通知した。

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
ARfD（一般の集団）	設定の必要なし
ARfD（妊婦又は妊娠している可能性のある女性）	0.1 mg/kg 体重

（参照）食品健康影響評価の結果の通知について（平成 29 年 3 月 7 日付け府食第 134 号食品安全委員会委員長通知）

（URL：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20060509003>）

1.3.2 食品中の残留農薬基準の設定

厚生労働大臣は、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）に基づき、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入に伴うホルペットの残留基準（いわゆる暫定基準）を設定し、平成 17 年 11 月 29 日付けで告示した（平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）。

ホルペット ― I. 申請に対する登録の決定

今回、厚生労働大臣は、農薬取締法に基づく登録申請に伴い、暫定基準の見直しを含め、残留基準を以下のとおり改正し、平成 30 年 3 月 30 日付けで告示した（平成 30 年厚生労働省告示第 153 号）。

基準値設定対象：ホルペット

食品中の残留基準

食品名	残留基準値 (改正後) ppm	残留基準値 (改正前) ppm
小豆類 ¹⁾	0.3	—
ばれいしょ ²⁾	0.1	0.02
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。） ²⁾³⁾	2	2
たまねぎ ¹⁾²⁾	1	2
ねぎ（リーキを含む。）	—	30
にんにく	—	20
セロリ	—	30
トマト ¹⁾	5	3
きゅうり（ガーキンを含む。） ¹⁾	5	2
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	—	20
メロン類果実 ¹⁾	0.3	2
まくわうり	—	3
未成熟いんげん	—	0.05
みかん	—	10
なつみかんの果実全体	—	10
レモン	—	10
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	—	10
グレープフルーツ	—	10
ライム	—	10
その他のかんきつ類果実	—	10
りんご ²⁾³⁾	5	5
おうとう（チェリーを含む。）	—	30
いちご ²⁾	5	20
ラズベリー	—	20
ブラックベリー	—	20
ブルーベリー	—	20
クランベリー	—	20
ハックルベリー	—	20
その他のベリー類果実	—	20

ホルペット ― I. 申請に対する登録の決定

ぶどう ²⁾	10	2
アボカド	—	30
その他の果実	—	30
ホップ ⁴⁾	120	120
その他のスパイス	—	30
干しぶどう ²⁾	40	—

1): 登録申請（平成 17 年 2 月 23 日付け）に伴い残留農薬基準設定を要請した食品

2): Codex 残留農薬基準が設定されていることから基準値設定がなされた食品

3): Codex 残留農薬基準の設定根拠となった作物残留試験の最高残留濃度（HR）を用いた推定摂取量が ARfD を超えることから、Codex 残留農薬基準を採用せず、現行の基準が維持された食品

4): 米国において基準が設定されており、その根拠となった作物残留試験が提出されたことから基準値設定がなされた食品

（参照）食品衛生法施行規則の一部を改正する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について（平成 30 年 3 月 30 日付け食安発第 153 号厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知）

（URL：<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzenshu/0000200365.pdf>）

1.3.3 水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準の設定

環境大臣は、農薬取締法に基づき、ホルペットの水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準を以下のとおり設定し、平成 29 年 11 月 29 日に告示した（平成 29 年環境省告示第 99 号）。

登録保留基準値 1.4 µg/L

（参照）水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準について

（URL：<http://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun.html>）

1.3.4 水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定

環境大臣は、農薬取締法に基づき、ホルペットの水質汚濁に係る農薬登録保留基準を以下のとおり設定し、平成 29 年 11 月 20 日に告示した（平成 29 年環境省告示第 96 号）。

登録保留基準値 0.26 mg/L

（参照）水質汚濁に係る農薬登録保留基準について

（URL：http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/odaku_kijun/kijun.html）

1.3.5 農薬登録保留要件（農薬取締法第 3 条第 1 項）との関係

リナセル顆粒水和剤について、以下のとおり農薬取締法第 3 条第 1 項各号に該当する事例は、認められなかった。

- (1) 申請書の記載事項に虚偽の事実はなかった（第3条第1項第1号）。
- (2) 申請書に記載された使用方法及び使用上の注意事項に従い上記農薬を使用する場合、対象作物、周辺作物及び後作物に薬害を生じるおそれはないと判断した（第3条第1項第2号）。
- (3) 申請書に記載された使用方法及び使用時安全に係る注意事項に従い上記農薬を使用する場合、使用者に危険を及ぼすおそれはないと判断した（第3条第1項第3号）。
- (4) 申請書に記載された使用方法及び使用上の注意事項に従い上記農薬を使用する場合、農薬の作物残留の程度及び食品からの摂取量からみて、消費者の健康に影響を及ぼすおそれはないと判断した（第3条第1項第4号）。
- (5) 申請書に記載された使用方法に従い上記農薬を使用する場合、農薬の土壌残留の程度からみて、後作物への残留が生じて消費者の健康に影響を及ぼすおそれはないと判断した（第3条第1項第5号）。
- (6) 申請書に記載された使用方法、使用上の注意事項及び水産動植物に係る注意事項に従い上記農薬を使用する場合、農薬の公共用水域の水中における予測濃度からみて、水産動植物への被害が著しいものとなるおそれはないと判断した（第3条第1項第6号）。
- (7) 申請書に記載された使用方法及び使用上の注意事項に従い上記農薬を使用する場合、農薬の公共用水域の水中における予測濃度及び魚介類中の推定残留濃度からみて、消費者の健康に影響を及ぼすおそれはないと判断した（第3条第1項第7号）。
- (8) 上記農薬の名称は、主成分及び効果について誤解を生じるおそれはないと判断した（第3条第1項第8号）。
- (9) 申請書に記載された使用方法に従い上記農薬を使用する場合、薬効は認められると判断した（第3条第1項第9号）。
- (10) 上記農薬には、公定規格は定められていない（第3条第1項第10号）。

2. 登録の決定

農林水産大臣は、農薬取締法に基づき、リナセル顆粒水和剤（ホルペット 80.0 %水和剤）を平成 30 年 3 月 30 日に以下のとおり登録した。

リナセル顆粒水和剤

登録番号

第 24065 号

農薬の種類及び名称

種類 ホルペット水和剤

名称 リナセル顆粒水和剤

ホルペット ― I. 申請に対する登録の決定

物理的・化学的性状

類白色水和性細粒

有効成分の種類及び含有量

N-(トリクロメチルオ)フタルイミド 80.0 %

その他の成分の種類及び含有量

鉍物質微粉、界面活性剤等 20.0 %

適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用 病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ホルペットを含む 農薬の総使用回数
あずき	茎疫病	600 倍	100～ 300 L/10 a	収穫 7 日前まで	3 回以内	散布	3 回以内
きゅうり	べと病 褐斑病 炭疽病	600～ 800 倍		収穫前日まで			
トマト	疫病	600～ 1000 倍					
メロン	べと病	600 倍		収穫 3 日前まで	5 回以内		5 回以内
たまねぎ							

使用上の注意事項

- (1) 石灰硫黄合剤、ボルドー液等のアルカリ性薬剤及びマシン油剤との混用はさけること。
- (2) トマト及びメロンに使用する場合、果実に汚れを生じるおそれがあるので、収穫期の使用には注意すること。
- (3) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- (4) 本剤を所定量の水にうすめ、十分かきまぜてから散布すること。
- (5) 本剤の使用に当たっては使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

人畜に有毒な農薬については、その旨及び解毒方法

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (2) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、不浸透性防除衣など着用するとともに保護クリームを使用すること。
作業後は直ちに身体を洗い流し、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。

- (4) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (5) かぶれやすい体質の人は作業に従事しないようにし、施用した作物等との接触をさけること。
- (6) 夏期高温時の使用をさけること。

水産動植物に有毒な農薬については、その旨

- (1) 水産動植物（魚類）に影響を及ぼすおそれがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使い切ること。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

引火し、爆発し、又は皮膚を害する等の危険のある農薬については、その旨
通常の使用方法ではその該当がない。

貯蔵上の注意事項

直射日光をさけ、食品と区別して、なるべく低温で乾燥した場所に密封して保管すること。

販売する場合にあっては、その販売に係る容器又は包装の種類及び材質並びに内容量
250 g、500 g 及び 1 kg 各はり合わせアルミはく袋入り

II. 審査報告**1. 審査報告書の対象農薬及び作成目的****1.1 審査報告書作成の目的**

本審査報告書は、新規有効成分ホルペットを含む製剤の登録に当たって実施した審査結果をとりまとめた。

1.2 有効成分

1.2.1 申請者 アリスタ ライフサイエンス株式会社

1.2.2 登録名 ホルペット
N-(トリクロメチルチオ)フタルイミド

1.2.3 一般名 folpet (ISO名)

1.2.4 化学名
 IUPAC名: *N*-(trichloromethylthio)phthalimide

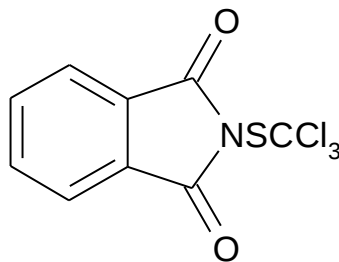
CAS名: 2-[(trichloromethyl)thio]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione
 (CAS No. 133-07-3)

1.2.5 コード番号 TMF-9831、Folpan

1.2.6 分子式、構造式、分子量

分子式 $C_9H_4Cl_3NO_2S$

構造式



分子量 296.56

1.3 製剤**1.3.1 申請者**

アリスタ ライフサイエンス株式会社

1.3.2 名称及びコード番号

名称	コード番号
リナセル顆粒水和剤	該当なし

1.3.3 製造者

アリスト ライフサイエンス株式会社

(製造場)

アダマ マクテシム社 ビアシェバ工場

アダマ マクテシム社 ラーマート ホバブ工場

(小分け製造場)

北興化学工業株式会社 北海道工場

北興化学工業株式会社 岡山工場

1.3.4 剤型

水和剤

1.3.5 用途

殺菌剤

1.3.6 組成

リナセル顆粒水和剤

ホルペット	80.0 %
鉍物質微粉、界面活性剤 等	20.0 %

1.4 農薬の使用方法**1.4.1 使用分野**

農業用

1.4.2 適用病害への効果

ホルペットは病原菌のクエン酸回路（TCA 回路）や解糖系に係わる酵素の分子内に存在する SH 基、NH₂ 基を不活化して生物活性を示す。具体的には、TCA 回路のピルビン酸脱水素酵素、 α -ケトグルタル酸脱水素酵素、ペントースリン酸経路のグルコース-6-リン酸脱水素酵素、グルコン酸-6-リン酸脱水素酵素、エムデン-マイヤーホフ-パルナス経路（EMP 経路）のヘキソキナーゼ、グリセリンアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素を不活化する。

このようにホルペットは生化学的回路に含まれる広範囲の酵素の活性を阻害することから、FRAC（Fungicide Resistance Action Committee）により多作用点接触活性（M 04）に分類されている。

1.4.3 申請された内容の要約**リナセル顆粒水和剤（ホルペット 80.0%水和剤）**

適用作物	適用病害
あずき	茎疫病
きゅうり	べと病、褐斑病、炭疽病
トマト	疫病
メロン	べと病
たまねぎ	べと病

1.4.4 諸外国における登録に関する情報

平成 30 年 3 月現在、ホルペットはアメリカ、カナダ、EU 諸国、ブラジル、韓国等の 60 か国以上で登録されている。

また、FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（JMPR）による評価が 1969 年になされ、その後、毒性については 1995、2002、2004 及び 2007 年に、残留については 1997、1998 及び 1999 年に評価がなされ、2003 及び 2006 年に Codex 残留農薬基準が設定されている。

2. 審査結果

2.1 農薬の基本情報

2.1.1 農薬の基本情報

有効成分及び製剤の識別に必要な項目のすべてについて妥当な情報が提供された。

2.1.2 物理的・化学的性状

2.1.2.1 有効成分の物理的・化学的性状

表 2.1-1：有効成分の物理的・化学的性状試験の結果概要

試験項目			試験方法	試験結果
色調・形状・臭気			官能法	白色・固体・かすかな特異臭
密度			OECD 109 比重瓶法	1.72 g/cm ³ (20.0 °C)
融点			OECD 102 金属ブロック付き 毛細管法	179～180 °C
沸点			OECD 103 Siwoloboff 法	測定不能 (232 °C以上で分解が始まるため)
蒸気圧			EPA 63-9 ガス飽和法	2.1×10 ⁻⁵ Pa (25 °C) 9.7×10 ⁻⁵ Pa (35 °C) 4.5×10 ⁻⁴ Pa (45 °C)
熱安定性			OECD 113 DTA・TGA 法	180 °Cで融解後、250 °C以上で酸化・分解する
溶 解 度	水		OECD 105 カラム溶出法	1.18×10 ⁻³ g/L (20 °C、イオン交換水)
	有 機 溶 媒	ヘキサン	フラスコ法	0.26 g/L (20 °C)
		トルエン		18.9 g/L (20 °C)
		ジクロロメタン		79 g/L (20 °C)
		アセトン		27 g/L (20 °C)
		メタノール		2.4 g/L (20 °C)
		酢酸エチル		20 g/L (20 °C)
解離定数 (pKa)		OECD 112 電気伝導度法	測定不能 (解離しないため)	
オクタノール/水分配係数 (log P _{ow})		OECD 117 HPLC 法	2.9 (25 °C)	
加水分解性		EPA 161-1	半減期 3.1 時間 (25 °C、pH 5) 半減期 1.4 時間 (25 °C、pH 7) 半減期 1.6 分 (25 °C、pH 9)	
水中光分解性		12 農産 8147 号	半減期 2.3 時間 (pH 4、25 °C、48.4 W/m ² 、300～400 nm)	

2.1.2.2 製剤の物理的・化学的性状

リナセル顆粒水和剤（ホルペット 80.0 %水和剤）

本製剤の代表的ロットを用いた試験結果を表 2.1-2 に示す。

表 2.1-2：リナセル顆粒水和剤の物理的・化学的性状試験の結果概要

試験項目	試験方法	試験結果
外観	官能検査	類白色細粒
粒度	CIPAC Method MT 170	3350 µm以上 0.01 % 2000～3350 µm 0.46 % 1000～2000 µm 51.80 % 500～1000 µm 47.21 % 250～ 500 µm 0.50 % 250 µm 以下 0.09 %
見掛け比重	CIPAC Method MT 33、MT 159 及び MT 169	0.70 g/mL
水和性	CIPAC Method MT 53.3	攪拌した場合：1 秒 攪拌しない場合：185 秒
懸垂率	CIPAC Method MT 15、MT 161 及び MT 168	82.6 %
pH	CIPAC Method MT 75	8.4

2.1.2.3 製剤の経時安定性

リナセル顆粒水和剤

室温における 3 年間の経時安定性試験成績の結果、有効成分の減衰、製剤の外観及び容器の状態に変化は認められなかった。

2.1.3 使用方法の詳細

リナセル顆粒水和剤

表 2.1-3：リナセル顆粒水和剤の「適用病害虫の範囲及び使用方法」

作物名	適用 病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	ホルベットを含む 農薬の総使用回数
あずき	茎疫病	600 倍	100～ 300 L/10 a	収穫 7 日前まで	3 回以内	散布	3 回以内
きゅうり	べと病 褐斑病 炭疽病	600～ 800 倍		収穫前日まで			
トマト	疫病	600～ 1000 倍					
メロン	べと病	600 倍		収穫 3 日前まで	5 回以内		5 回以内
たまねぎ							

2.1.4 分類及びラベル表示

ホルペット

毒劇物：急性毒性試験の結果（2.3.1.2 参照）から、毒物及び劇物取締法（昭和 25 年法律第 303 号）による医薬用外毒物及び劇物に該当しない。

リナセル顆粒水和剤

毒劇物：急性毒性試験の結果（2.3.1.9 参照）から、毒物及び劇物取締法による医薬用外毒物及び劇物に該当しない。

危険物：消防法（昭和 23 年法律第 186 号）により危険物として規制されている品目の含

有量からみて、危険物の除外規定を満たすことから、同法に規定する危険物に該当しない。

2.2 分析法

2.2.1 原体

原体中のホルペットは逆相カラムを用いて高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により分離し、紫外（UV）検出器（検出波長 254 nm）により検出する。定量には内部標準法を用いる。

2.2.2 製剤

製剤中のホルペットは逆相カラムを用いて HPLC により分離し、UV 検出器（検出波長 225 nm）により検出する。定量には内部標準法を用いる。

リナセル顆粒水和剤（ホルペット 80.0 %水和剤）について、本分析法の性能は以下のとおりであり、製剤中のホルペットの分析法として妥当であると判断した。

表 2.2-1：リナセル顆粒水和剤の分析法の性能

選択性	妨害ピークは認められない
直線性 (r)	0.999
精確性 (平均回収率 (n=5))	98.3 %
繰り返し精度 (RSD (n=5))	0.2 %

2.2.3 作物

2.2.3.1 分析法

(1) ホルペットの分析法

分析法①

分析試料を 10 %リン酸中で均質化後、アセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、グラファイトカーボンミニカラム及びフロリジルミニカラムで精製後、ガスクロマトグラフィー（GC）- 電子捕獲型検出器（ECD）で定量する。

あずきは均質化後、アセトン抽出前に 10 %リン酸で膨潤する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-2 に示す。作物中のホルペットの分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-2：作物残留分析法①のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ホルペット	0.01	あずき (乾燥子実)	0.01	6	96	3.9
			0.5	3	86	4.0
	0.01	きゅうり (果実)	0.01	6	92	7.2
			2	6	95	4.6

分析法②

分析試料を 10 %リン酸中で均質化後、アセトニトリルで抽出し、ヘキサン転溶後、フロリジルミニカラムで精製し、GC-ECD で定量する。

あずきは均質化後、アセトニトリル抽出前に 10 %リン酸で膨潤する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-3 に示す。作物中のホルペットの分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-3：作物残留分析法②のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ホルペット	0.01	あずき (乾燥子実)	0.01	6	101	20
			0.1	6	101	5.6
	0.01	きゅうり (果実)	0.01	6	118	2.2
			1.5	6	105	15

分析法③

分析試料を 10 %リン酸中で均質後、アセトンで抽出し、ヘキサン転溶後、フロリジルミニカラム及び硝酸銀フロリジルカラムで精製し、GC-ECD で定量する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-4 に示す。作物中のホルペットの分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-4：作物残留分析法③のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ホルペット	0.01	たまねぎ (鱗茎)	0.1	4	95	4.6

分析法④

分析試料を 10 %リン酸中で均質化後、アセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、シリカゲルミニカラム及びグラファイトカーボンミニカラムで精製後、GC-ECD で定量する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-5 に示す。作物中のホルペットの分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-5：作物中のホルペットの残留分析法④のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ホルペット	0.01	トマト (果実)	0.01	6	99	6.0
			0.5	3	106	1.4
			4	3	119	1.3
	0.01	メロン (果肉)	0.01	6	108	4.7
			0.5	6	109	3.7

分析法⑤

分析試料を 10 %リン酸中で均質化後、酢酸エチルで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、シリカゲルミニカラム、オクタデシルシリル化シリカゲル (C₁₈) ミニカラム及びフロリジルミニカラムで精製後、GC-ECD で定量する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-6 に示す。作物中のホルペットの分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-6：作物残留分析法⑤のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ホルペット	0.01	トマト (果実)	0.01	6	95	11
			0.2	3	75	2.3
			2.5	3	104	3.8
	0.01	メロン (果肉)	0.01	6	89	4.3
			0.2	6	99	14

分析法⑥

分析試料を 10 %リン酸中で均質化後、アセトニトリルで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、グラファイトカーボンミニカラム及びフロリジルミニカラムにより精製後、GC-ECD で定量する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-7 に示す。作物中のホルペットの分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-7：作物残留分析法⑥のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ホルペット	0.01	トマト (果実)	0.01	6	105	6.5
			1	6	94	8.3

(2) ホルペット及び代謝物 B の分析法

分析法⑦

分析試料を 10 %リン酸中で均質化後、アセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、シリカゲルミニカラム及びグラファイトカーボンミニカラムで精製後、GC-窒素リン検出器 (NPD) で定量する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-8 に示す。作物中のホルペット及び代謝物 B の分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-8：作物残留分析法⑦のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ホルペット	0.01	たまねぎ (鱗茎)	0.5	4	90	6.9
代謝物 B	0.01	たまねぎ (鱗茎)	0.5	4	96	5.6

分析法⑧

分析試料を 10 %リン酸中で均質化後、アセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、シ

リカゲルミニカラム、グラファイトカーボンミニカラム及び C₁₈ ミニカラムで精製後、GC-ECD で定量する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-9 に示す。作物中のホルペット及び代謝物 B の分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-9：作物残留分析法⑧のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ホルペット	0.01	きゅうり (果実)	0.5	4	83	2.1
代謝物 B	0.01	きゅうり (果実)	0.5	4	82	3.8

(3) 代謝物 B の分析法 (分析法⑨)

分析試料を 10 %リン酸中で均質化後、酢酸エチルで抽出し、ヘキサン洗浄により水相を分取し、ジクロロメタンに転溶後、フロリジルミニカラムで精製し、GC-ECD で定量する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-10 に示す。作物中の代謝物 B の分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-10：作物残留分析法⑨のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
代謝物B	0.01	たまねぎ (鱗茎)	0.1	4	82	8.4

2.2.3.2 保存安定性

たまねぎ及びきゅうりを用いて実施した-20℃以下におけるホルペット及び代謝物 B の保存安定性試験の報告書を受領した。なお、あずき、トマト及びメロンについては試料受領後直ちに分析を行ったため、保存安定性試験の実施は不要と判断した。

試験には均質化試料を用いた。分析法は 2.2.3.1 に示した作物残留分析法を用いた。

結果概要を表 2.2-11 に示す。いずれの試料についても、ホルペット及び代謝物 B は安定 (≧ 70 %) であった。

たまねぎの作物残留試験における各試料の保存期間には保存安定性試験における保存期間を超えるものはなかった。きゅうりの作物残留試験における一部試料の保存期間 (30 日) は保存安定性試験における保存期間 (29 日) を超過しているが、超過日数はその保存期間に比べわずかであり保存安定性に影響はないと判断した。

表 2.2-11：作物中における保存安定性試験の結果概要

分析対象	試料名	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 (%)	作物残留試験における 最長保存期間 (日)
ホルペット	たまねぎ (鱗茎)	0.1	281	72	—	281
	きゅうり (果実)	0.5	29	87	—	30
代謝物 B	たまねぎ (鱗茎)	0.1	126	80	—	123
	きゅうり (果実)	0.5	29	76	—	30

2.2.4 土壌

2.2.4.1 分析法

ホルペット及び代謝物 B の分析法

分析試料をアセトニトリル/水/0.4 M 塩酸 (30/7/1 (v/v/v)) で抽出し、酢酸エチルに転溶後、フロリジルカラム及びシリカゲルカラムで精製し、GC-ECD で定量する。

本分析法のバリデーション結果を表 2.2-12 に示す。土壌中のホルペット及び代謝物 B の分析法として、本分析法は妥当であると判断した。

表 2.2-12：土壌分析法のバリデーション結果

分析対象	定量限界 (mg/kg)	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	分析回数	平均回収率 (%)	RSDr (%)
ホルペット	0.01	軽埴土	0.01	6	116	5.2
			0.28	6	95	5.4
			2.8	6	94	5.9
		埴壤土	0.01	6	123	4.4
			0.28	6	94	6.1
			2.8	6	96	4.5
代謝物 B	0.005	軽埴土	0.005	6	102	15
			0.28	6	81	4.4
			2.8	6	87	2.7
		埴壤土	0.005	6	102	3.2
			0.28	6	87	2.9
			2.8	6	91	4.8

2.2.4.2 保存安定性

軽埴土及び埴壤土を用いて実施した-20 °Cにおけるホルペット及び代謝物 B の保存安定性試験の報告書を受領した。

分析法は 2.2.4.1 に示した土壌分析法を用いた。

試験結果の概要を表 2.2-13 に示す。いずれの試料についても、ホルペット及び代謝物 B は安定 (≧70 %) であった。

土壌残留試験における各試料の保存期間には、保存安定性試験における保存期間を超えるものはなかった。

表 2.2-13：土壌試料中における保存安定性試験の結果概要

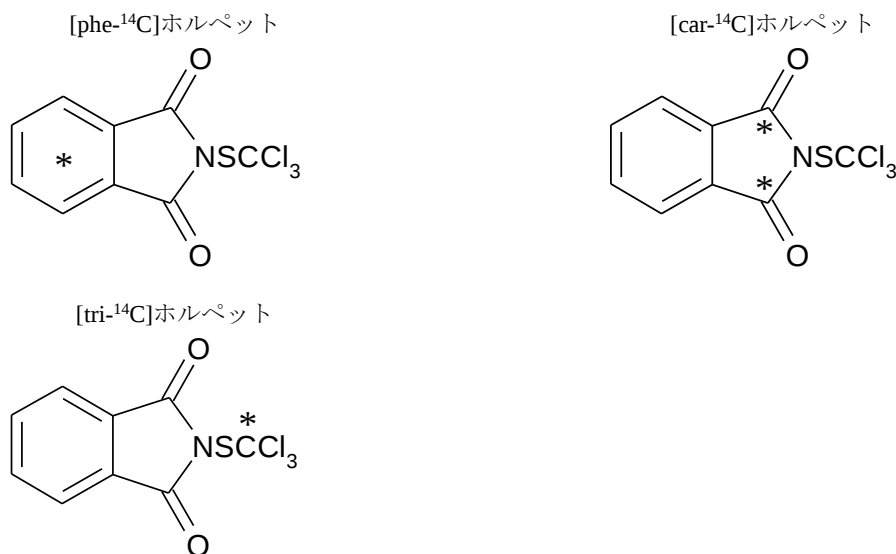
分析対象	分析試料	添加濃度 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 (%)	土壌残留試験における 最長保存期間 (日)
ホルペット	軽埴土	3.0	228	82	—	227
	埴壤土	3.0	271	73	—	258
代謝物 B	軽埴土	1.0	228	74	—	215
	埴壤土	1.0	271	72	—	258

2.3 ヒト及び動物の健康への影響

2.3.1 ヒト及び動物の健康への影響

2.3.1.1 動物代謝

ベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したホルペット（以下「[phe- ^{14}C]ホルペット」という。）、フタルイミド環の 1 及び 3 位のカルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したホルペット（以下「[car- ^{14}C]ホルペット」という。）及びトリクロロメチル基の炭素を ^{14}C で標識したホルペット（以下「[tri- ^{14}C]ホルペット」という。）を用いて実施した動物代謝試験の報告書を受領した。放射性物質濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合には、ホルペット換算で表示した。



* : ^{14}C 標識の位置

食品安全委員会による評価（URL：
<http://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/show/kya20060509003>）を以下（１）及び（２）に転記する。

（１）ラット

① 吸収

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[car- ^{14}C]ホルペットを 75 mg/kg 体重（以下 [2.3.1.1（１）] において「中用量」という。）で単回経口投与、又は中用量の非標識ホルペットを 7 日間反復経口投与後、8 日目に[car- ^{14}C]ホルペットを中用量で単回経口投与（以下 [2.3.1.1（１）] において「7 日間反復投与」という。）して、血中濃度推移について検討された。

各投与群における全血中放射性物質濃度推移は表 2.3-1 に示されている。

最終投与 24 時間後の全血中放射性物質濃度推移に単回投与及び反復投与で顕著な違いは認められなかった。

反復投与群の全血中放射性物質の薬物動態学的パラメータは表 2.3-2 に示されている。

表 2.3-1：各投与群における全血中放射性物質濃度推移（%TAR/mL）

投与群	単回		反復	
採取時間(投与後時間*)	雄	雌	雄	雌
0.5	0.042	0.036	0.056	0.088
3	0.011	0.012	0.026	0.048
6	0.016	0.031	0.018	0.018
24	0.006	0.005	0.011	0.003

*：反復投与群は最終投与後

表 2.3-2：全血中放射性物質の薬物動態学的パラメータ

性別	雄	雌
T _{max} (hr)	0.5	0.5
C _{max} (%TAR/mL)	0.056	0.088
T _{1/2} (hr)	4.5	7
AUC (hr %TAR/mL)	0.337	0.418

② 分布

a. 単回投与

SD ラット（一群雌 1 匹）に[car-¹⁴C]ホルペットを 15 mg/kg 体重で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。主要組織における残留放射性物質濃度は表 2.3-3 に示されている。

表 2.3-3：主要組織における残留放射性物質濃度（μg/g）

投与後採取時間		
2時間後	6時間後	24時間後
消化管(58.8)、肝臓(3.04)、血液(1.03)	消化管(74.3)、腎臓(1.03)、脳(0.88)、肝臓(0.47)、血液(0.20)	消化管(2.23)、肝臓(0.46)、腎臓(0.10)、心臓(0.03)、筋肉(0.03)、血液(0.03)

b. 単回及び反復投与

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-¹⁴C]ホルペットを 10 mg/kg 体重（以下 [2.3.1.1（1）] において「低用量」という。）若しくは 500 mg/kg 体重（以下 [2.3.1.1（1）] において「高用量」という。）で単回経口投与、又は低用量のホルペットを 14 日間反復経口投与後、15 日目に[phe-¹⁴C]ホルペットを低用量で単回経口投与（以下 [2.3.1.1（1）] において「14 日間反復投与」という。）して、体内分布試験が実施された。

投与 120 時間後の単回投与群では、高用量群雌の消化管が最も高く 2.16 μg/g（0.029 %TAR）であった。消化管及び胃以外の組織・臓器中においてはいずれも検出限界未満であった。

14 日間反復投与群では、投与 120 時間後に認められた残留放射性物質は、雌雄の平均で消化管が 0.024 μg/g（0.015 %TAR）、腎臓が 0.005 μg/g（0.001 %TAR）であった。

c. 反復投与-1

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に[car-¹⁴C]ホルペットを中用量で 7 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射性物質濃度は表 2.3-4 に示されている。

残留放射性物質は消化管、腎臓及び肝臓で高く、特に消化管には投与 72 時間後でも残留放射性物質が認められたが、投与 8 日後にはいずれの組織においても放射性物質は検出限界未満であった。

表 2.3-4：主要組織における残留放射性物質濃度（μg/g）

T _{max} 付近*	投与後採取時間	
	24時間後	72時間後
消化管(689)、腎臓(32.6)、肝臓(25.5)、血液(7.2)	消化管(124)、腎臓(3.93)、肝臓(3.1)、血液(0.93)	消化管(3.2)、血液(<0.2)

注) 数値は 4 匹（雌雄各 2 匹）の平均値

*：投与 30 分後

d. 反復投与-2

SD ラット（一群雄 1 匹）に[car-¹⁴C]ホルペットを中用量で 7 日間反復経口投与して、最終投与 72 時間後まで全身オートラジオグラフィーが実施された。

残留放射性物質は投与 24 時間後に消化管、肝臓、腎臓及び血液中に、投与 72 時間後では消化管のみに検出された。

③ 代謝**a. 尿、糞及び組織**

[car-¹⁴C]ホルペットを用いた分布試験 [2.3.1.1 (1) ②a] で採取された尿、糞及び組織を用いた代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 96 時間の尿中には未変化のホルペットは認められず、代謝物 B、C 及び D が認められた。主要成分は代謝物 C であり、約 80 %TRR であった。

投与後 24 時間の糞中には未変化のホルペットは認められず、代謝物 B が抽出相の約 45 %TRR、C が約 50 %TRR が認められたほか、微量の代謝物 D が認められた。

肝臓、心臓及び消化管中に未変化のホルペットは認められず、主要成分は代謝物 B が心臓及び消化管でそれぞれ 1.67 及び 43.7 μg/g であり、代謝物 C が肝臓及び心臓でそれぞれ 2.18 及び 6.33 μg/g であった。

血液、脳、腎、筋肉及びカーカス*中には未変化のホルペットは認められず、代謝物 B、C、D、F 及び G が検出されたが、いずれも僅かであった。

ラット体内における代謝反応は、①トリクロロメチルチオ基の脱離による代謝物 B の生成、②代謝物 B から C への加水分解、③代謝物 C から D への酸化、と考えられた。また、推定中間体として代謝物 L が生成されると考えられた。

*：組織及び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。）。

b. 尿及び糞

[phe-¹⁴C]ホルペットを用いた分布試験 [2.3.1.1 (1) ②b] で採取された尿及び糞を用いた代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 24 時間の尿中には未変化のホルペットは認められず、主要成分は代謝物 C の 95.4 %TRR～102 %TRR であった。

低用量群及び 14 日間反復投与群では投与後 48 時間の糞中には未変化のホルペット並びに代謝物 B、C 及び E が認められ、主要成分は代謝物 C (糞中放射性物質の 42 %TRR～70 %TRR) であった。高用量群では投与後 48 時間の糞中には未変化のホルペットが糞中放射性物質の 91 %TRR～92 %TRR 認められたほか、代謝物 B が認められた。

c. 尿

[car-¹⁴C]ホルペットを用いた分布試験 [2.3.1.1 (1) ②c] で採取された尿を用いた代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 24 時間の尿中には未変化のホルペットは認められず、代謝物 B、C 及び D が検出された。主要成分は代謝物 C であり、83.8 %TRR～95.2 %TRR であった。

④ 排泄**a. 単回投与**

[car-¹⁴C]ホルペットを用いた分布試験 [2.3.1.1 (1) ②a] で採取された尿及び糞から排泄率が算出された。

放射性物質の排泄は速やかで、投与後 24 時間で 84.4 %TAR～97.1 %TAR が尿及び糞中へ排泄された。

b. 単回及び反復投与

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-¹⁴C]ホルペット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、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 2.3-5 に示されている。

放射性物質の排泄は速やかで、投与後 48 時間で 92.3 %TAR～97.0 %TAR が尿及び糞中に排泄され、低用量の単回及び反復投与群では投与後 24 時間で 88.8 %TAR～94.4 %TAR、高用量の単回投与群では少なくとも 66 %TAR が排泄された。主に尿中に排泄された。

表 2.3-5：投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg体重又は mg/kg体重/日)	10				500				10			
投与群	単回								反復			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料 採取時間*	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0~24	89.8	4.5	90.9	3.5	47.2	23.2	46.2	20.4	88.3	4.4	84.0	4.8
24~48	0.9	1.8	1.2	1.1	8.4	16.8	12.1	15.3	0.7	3.0	1.2	2.3
合計(0~48)	90.7	6.3	92.1	4.6	55.6	40.0	58.3	35.7	89.0	7.4	85.2	7.1

*：反復投与群は最終投与後

c. 反復投与

[car-¹⁴C]ホルペットを用いた分布試験 [2.3.1.1 (1) ②c] で採取された試料を用いて尿及び糞中排泄率が算出された。

最終投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 2.3-6 に示されている。

いずれの投与群においても放射性物質の排泄は速やかであり、最終投与後 48 時間で 90 %TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、大部分が最終投与後 24 時間で排泄された。主に尿中に排泄された。投与後 24 時間で呼気中へ 2.0 %TAR が排出された。

表 2.3-6：最終投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料採取時間	尿	糞	呼気
0~24	62.6~63.8	8.2~16.6	2.0
24~48	4.0~6.6	7.0~12.6	—
合計(0~48)	66.6~70.4	20.8~23.6	2.0

注) 数値は 4 匹 (雌雄各 2 匹) の平均値

—：分析せず

(2) ラット及びマウス

① 吸収率

ラット及びマウスの排泄試験 [2.3.1.1 (2) ③a] の投与後 120 時間の尿、呼気、消化管組織、肝臓、腎臓及びカーカスの放射性物質から推定した雄ラットの吸収率は、少なくとも 89 %であった。

② 分布及び代謝 (消化管)

SD ラット (一群雄 3 匹) 又は ICR マウス (一群雄 3 匹) に非標識ホルペット (原体：50 及び 5,000 ppm) を 21 日間混餌投与した後、[tri-¹⁴C]ホルペットを単回強制経口投与*して、消化管における分布試験が実施された。

投与終了 2、4 及び 6 時間後の消化管壁並びに消化管内容物中の残留放射性物質は表 2.3-7 に示されている。

消化管壁に検出された放射性物質は僅かであった。

消化管内容物中の残留放射性物質のうち、胃内容物中に未変化のホルペットが認められた。その他の各消化管及び胃以外の消化管内容物の抽出性放射性物質中に同定された代謝物は存在しなかった。

*：ラットへは混餌投与の1日平均検体摂取量の約10%が投与された。マウスへの投与量は記載がなく不明。

表 2.3-7：投与終了2、4及び6時間後の消化管壁並びに消化管内容物中の残留放射性物質(%TAR)

動物	投与量 (ppm)	採取時間 (投与終了後時間)	組織					消化管内容物 (合計)
			胃	十二指腸	空腸	回腸	盲腸	
ラット	50	2	1.36	0.75	0.62	0.30	0.06	25.6
		4	1.15	0.37	0.31	0.19	0.24	17.8
		6	1.01	0.32	0.19	0.12	0.36	14.0
	5,000	2	0.18	0.24	0.38	0.49	0.02	61.2
		4	0.23	0.26	0.34	0.32	0.09	31.6
		6	0.23	0.21	0.21	0.19	0.11	22.8
マウス	50	2	0.60	0.45	0.38	0.39	0.13	15.6
		4	0.49	0.31	0.29	0.28	0.11	9.7
		6	0.25	0.19	0.22	0.18	0.07	4.0
	5,000	2	0.23	0.26	0.78	0.57	0.69	45.6
		4	0.20	0.16	0.36	0.45	0.51	26.2
		6	0.09	0.10	0.21	0.26	0.32	11.7

③ 代謝及び排泄

a. 尿、糞及び呼吸

非標識ホルペット（原体：50及び5,000 ppm）をSDラット（一群雄6匹）又はICRマウス（一群雄3匹）に21日間混餌投与した後、投与18、19及び20日後に[tri-¹⁴C]ホルペットを強制経口投与*して、排泄試験が実施された。

投与終了後120時間の尿、呼吸及び糞中排泄率は表2.3-8に示されている。

放射性物質は、主に尿及び呼吸中に排泄された。投与120時間後の組織中の残留放射性物質は僅かであった。

また、採取した尿中には未変化のホルペットが検出され、ほかにチアゾリン-2-チオン-4-カルボン酸に類似するバンドが観察されたが、同定されなかった。

*：ラットでは、50 ppm 投与群では混餌投与による1日平均検体摂取量の約20%、5,000 ppm 投与群ではその約10%が投与された。マウスでは、50 ppm 投与群では混餌投与による1日平均検体摂取量の約20%～25%、5,000 ppm 投与群ではその約10%が投与された。

表 2.3-8：投与終了後 120 時間の尿、呼気及び糞中排泄率（%TAR）

動物	ラット		マウス	
投与量(ppm)	50	5,000	50	5,000
尿	43.8	53.1	53.2	46.3
呼気	41.3	32.5	27.9	24.2
糞	11.2	13.6	13.4	17.4
消化管組織	0.1	0.1	0.1	<0.1
肝臓及び腎臓	0.3	0.2	0.2	0.1
カーカス	1.8	1.5	0.9	0.5
合計	98.5	101	95.7	88.5

b. 胆汁

非標識ホルペット（原体：50 及び 5,000 ppm）を SD ラット（一群雄 6 匹）又は ICR マウス（一群雄 3 匹）に 21 日間混餌投与し、胆管カニューレを挿入した後に[tri-¹⁴C]ホルペットを強制経口投与*し、投与後 48 時間の胆汁を試料として、胆汁中排泄試験が実施された。

投与終了後 48 時間の胆汁中排泄率は表 2.3-9 に示されている。

胆汁中への排泄は僅かであった。

*：[tri-¹⁴C]ホルペットの投与量は [2.3.1.1（2）③a] と同様であった。

表 2.3-9：投与終了後 48 時間の胆汁中排泄率（%TAR）

動物	ラット		マウス	
投与量(ppm)	50	5,000	50	5,000
胆汁	2.43	1.67	<0.1	<0.1

2.3.1.2 急性毒性

ホルペット原体を用いて実施した急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、急性腹腔内毒性試験、急性吸入毒性試験、眼刺激性試験、皮膚刺激性試験及び皮膚感作性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20060509003>）を以下（1）及び（2）に転記する。

（1）急性毒性試験

ホルペット（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 2.3-10 に示されている。

表 2.3-10：急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SDラット (雌雄各5匹)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮	SDラット (雌雄各5匹)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NZWウサギ (雌雄各5匹)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
腹腔内	Wistarラット (雌雄各10匹)	40.0	36.0	体重増加抑制、腹痛の諸症状、強直性間代性痙攣、よろめき、呼吸困難、協調運動障害、鎮静、昏睡、腸管の充血、肝の斑点及び硬化 雌雄：30 mg/kg体重以上投与群で死亡例
吸入	SDラット (雌雄各5匹)	LC ₅₀ (mg/L)		体重増加抑制、体重減少、不整呼吸、呼吸数減少、浅呼吸、呼吸困難、深呼吸、ラッセル音、閉眼、腹臥位、円背位、自発運動低下、立毛、被毛の汚染、奇声 雌雄：1.60 mg/L以上投与群で死亡例 死亡例で気管内粘液貯留、肺の虚脱及び暗色又は淡色化、肺絶対重量増加傾向
		1.89		
	ラット (系統及び匹数不明)	0.34	1.00	雌雄合算のLC ₅₀ ：0.48 mg/L
	ラット (系統及び匹数不明)	0.39	0.43	詳細不明

（2）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼粘膜に対して中等度の刺激性が認められた。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、皮膚感作性が認められた。

2.3.1.3 短期毒性

ホルペット原体を用いて実施した 90 日間反復経口投与毒性試験、21 日間反復経皮投与毒性試験及び 90 日間反復経口投与神経毒性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20060509003>）を以下（1）から（5）に転記する。

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた、混餌（原体：0、2,000、4,000 及び 8,000 ppm、平均検体摂取量は表 2.3-11 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 2.3-11：90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与量		2,000 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	116	233	456
	雌	126	252	482

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-12 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で前胃のび慢性角化亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm 未満（雄：116 mg/kg 体重/日未満、雌：126 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。

表 2.3-12：90 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
8,000 ppm		・体重増加抑制(投与1週以降)及び摂餌量減少(投与1週以降)
4,000 ppm以上	・体重増加抑制(投与1週以降)及び摂餌量減少(投与1週以降) ・BUN及びCre増加 ・食道のび慢性角化亢進 ・前胃の棘細胞乳頭間隆起の伸長 ・腎臓の限局性好塩基性尿細管萎縮	
2,000 ppm以上	・前胃のび慢性角化亢進 ・前胃のび慢性棘細胞増生	・食道のび慢性角化亢進 ・前胃のび慢性角化亢進 ・前胃のび慢性棘細胞増生

（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②<参考資料*>

SD ラット（一群雌雄各 10 匹、2 週間回復群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 2.3-13 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

*：病理組織学的検査が十分に実施されていなかったことから、参考資料とした。

表 2.3-13：90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与量		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	16.8	56.4	169	614
	雌	20.9	67.4	206	718

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-14 に示されている。

本試験において 10,000 ppm 投与群の雄及び 3,000 ppm 以上投与群の雌で前胃の棘細胞増生等が認められた。なお、2 週間回復群の雌雄ではこれらの所見は認められなかった。

表 2.3-14：90 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
10,000 ppm	・体重増加抑制(投与1~13週) ・TP、Alb及びGlob減少 ・前胃の棘細胞増生*、角化亢進*、粘膜下浮腫*、炎症性多形核細胞浸潤*、限局性びらん*及び限局性潰瘍(1/10例)*	・体重増加抑制(投与1~13週) ・TP、Alb及びGlob減少 ・前胃の角化亢進*及び限局性潰瘍(2/10例)*
3,000 ppm 以上	3,000 ppm以下 毒性所見なし	・前胃の棘細胞増生*、粘膜下浮腫*、炎症性多形核細胞浸潤*及び限局性びらん*
1,000 ppm 以下		毒性所見なし

*：有意差検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

(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、20、50 及び 500 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 2.3-15 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞空胞化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。

表 2.3-15：90 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
500 mg/kg 体重/日	・嘔吐¹⁾、歯肉からの赤色分泌物¹⁾ ・体重減少¹⁾ ・TG 増加³⁾ ・肝絶対重量増加	・嘔吐¹⁾、歯肉からの赤色分泌物¹⁾ ・体重減少¹⁾ ・TG 増加⁴⁾
50 mg/kg 体重/日		
20 mg/kg 体重/日以上	・小葉中心性肝細胞空胞化²⁾	・小葉中心性肝細胞空胞化²⁾

¹⁾：有意差検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

²⁾：20 mg/kg 体重/日投与群では有意差はないが投与の影響と判断した。

³⁾：投与 13 週後のみ

⁴⁾：投与 6 週後のみ

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた経皮（原体：0、1、10、30 及び 30/20 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 回/週）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

投与群のうち、30 mg/kg 体重/日投与群は雌雄各 2 群ずつ設けられたが、皮膚刺激性の発現頻度及び程度が雌より雄で顕著であったため、雄の 1 群は投与 13 日目に投与が中止され、投与 15 日目にと殺された。別の雄 1 群は投与 6 日目に投与量が 20 mg/kg 体重/日に減量され、投与 13 日目に投与が中止された。

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-16 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制が認められ、30 mg/kg 体重/日投与群の雌で BUN 増加等が認められたので、一般毒性に関する無毒性量は雄で 1 mg/kg 体重/日、雌で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。

1 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で皮膚刺激性が認められたことから、皮膚に対する無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。

表 2.3-16：21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 mg/kg体重/日 ¹⁾		・ Seg増加、Lym減少 ・ TG及びBUN増加、T.Chol減少 ・ 皮膚(投与部位)の潰瘍
30/20 mg/kg体重/日 ²⁾		
10 mg/kg体重/日以上	・ 体重増加抑制	・ 皮膚(投与部位)の角化亢進 ・ 皮膚(投与部位以外)の棘細胞増生及び角化亢進
1 mg/kg体重/日以上	・ 皮膚(投与部位)の棘細胞増生³⁾、痂皮性浸出物³⁾及び角化亢進⁴⁾	・ 皮膚(投与部位)の棘細胞増生及び痂皮性浸出物

／：試験せず

注) 病理組織学的検査結果は有意差検定されていないが、投与の影響と判断した。

¹⁾：雄のみ投与 13 日目に投与が中止され、投与 15 日目にと殺された。²⁾：雄のみ投与 6 日目に検体投与量が 20 mg/kg 体重/日に減量され、投与 13 日目に投与が中止された。³⁾：1 及び 10 mg/kg 体重/日投与群で投与の影響と判断した。⁴⁾：1、10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群で投与の影響と判断した。**(5) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）**

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた、混餌（原体：0、2,500、5,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 2.3-17 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 2.3-17：90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2,500 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	181	363	701
	雌	201	397	790

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-18 に示されている。

本試験において 5,000 ppm 以上投与群の雄及び 10,000 ppm の投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 2,500 ppm（181 mg/kg 体重/日）、雌で 5,000 ppm（397 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。

表 2.3-18：90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・ 散在性嚢胞状尿管拡張¹⁾	・ 体重増加抑制(投与1及び2週並びに5週以降)及び摂餌量減少(投与1週)²⁾
5,000 ppm以上	・ 体重増加抑制(投与1週以降)及び摂餌量減少(投与1週)²⁾ ・ 限局性好塩基性尿管萎縮¹⁾	5,000 ppm以下 毒性所見なし
2,500 ppm	毒性所見なし	

¹⁾：有意差はないが投与の影響と判断した。²⁾：有意差検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。**2.3.1.4 遺伝毒性**

ホルペット原体を用いて実施した復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、コメット試験、小核試験、マウススポット試験及び優性致死試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20060509003>）を以下（１）に転記する。

（１）遺伝毒性試験

ホルペットの細菌を用いた復帰突然変異試験、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、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）及びヒト末梢血リンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験、マウス十二指腸陰窩細胞を用いたコメット試験、マウスの骨髄細胞及び十二指腸細胞を用いた小核試験、ラット骨髄細胞を用いた*in vivo*染色体異常試験、マウススポット試験並びにラット優性致死試験が実施された。

結果は表2.3-19に示されている。

細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣由来（CHO）細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系非存在下及び存在下で陽性の結果が得られた。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験の結果は陰性であったが、処理濃度が十分ではなかったと考えられた。*In vivo*試験については、発がん標的臓器であるマウス十二指腸陰窩細胞を用いたコメット試験が行われ、十二指腸において腫瘍性病変として腺癌、腺腫及び腫瘍がみられた5,000 ppm（雄：502 mg/kg体重/日、雌：515 mg/kg体重/日）を4倍近く上回る2,000 mg/kg体重/日の限界用量まで投与されたが、陰性の結果が得られている。他の*in vivo*試験においても結果は全て陰性であった。

食品安全委員会は、これらを総合的に判断し、ホルペットは*in vitro*においては遺伝毒性を示すが、発がん標的臓器を含め、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断した。

表 2.3-19：遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	投与量・処理濃度	結果
in vitro	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA株)	本試験 1.81~300 µg/プレート(-S9) 8.40~500 µg/プレート(+S9) 追試験 0.653~300 µg/プレート(-S9) 8.40~500 µg/プレート(+S9)	陽性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA100株)	2.5~200 µg/プレート(+/-S9)	陽性
	復帰突然変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537株)	2.5~250 µg ¹⁾ /プレート(+/-S9) 2.5~250 µg ²⁾ /プレート(+/-S9)	陽性
	遺伝子突然変異試験 (<i>Hprt</i> 遺伝子座)	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79)	0.125~2 µg/mL(-S9) 3.13~50 µg/mL(+S9)	陰性
	染色体異常試験①	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	0.08~0.75 µg/mL (-S9、10時間処理) 0.08~0.75 µg/mL (-S9、20時間処理) 0.8~7.7 µg/mL (+S9、10時間処理) 2.5~25.0 µg/mL (+S9、20時間処理)	陽性
	染色体異常試験②	ヒト末梢血リンパ球	1.0~3.0 µg/mL (+/-S9で2時間処理後、 -S9で22時間処理) 3.0~5.0 µg/mL (+/-S9、2時間処理)	判定 不能

in vivo	コメット試験	ICRマウス (十二指腸陰窩細胞) (一群雌8匹)	1,000、2,000 mg/kg体重 (強制経口投与)	陰性
	小核試験	ICRマウス (骨髄細胞) (一群雌雄各5匹)	10、50、250 mg/kg体重 (単回強制経口投与) (250 mg/kg群：投与24、48及び72時間 後に採取、10及び50 mg/kg群：投与24 時間後に採取)	陰性
		ICRマウス (十二指腸細胞) (一群雌雄各5匹)	500、1,000、2,000 mg/kg体重 (1日1回、5日間連続強制経口投与)	陰性
	染色体異常試験	SDラット (骨髄細胞) (一群雌雄各4匹)	150、500、1,500、2,000 mg/kg体重 (単回強制経口投与)	陰性
	マウススポット試験	雄：T系統マウス 雌：C57Bl/6マウス (一群雌約140匹)	100、1,500、5,000 ppm (4日間混餌投与)	陰性
	優性致死試験	Osborne-Mendelラット (一群雄20匹)	50、100、200 mg/kg体重/日 (1日1回、5日間連続強制経口投与)	陰性

+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1)：ホルペット中の原体混在物 A は 50 ppm 未満

2)：ホルペット中の原体混在物 A は 2,200 ppm

2.3.1.5 長期毒性及び発がん性

ホルペット原体を用いて実施した 1 年間反復経口投与毒性試験、1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験及び発がん性試験の報告書を受領した

食品安全委員会による評価（URL：

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20060509003>）を以下（1）から（8）に転記する。

（1）2 年間慢性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,500 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 2.3-20 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 2.3-20：2 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	12.4	83.2	296
	雌	15.7	104	359

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-21 に示されている。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で前胃のび慢性角化亢進が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：12.4 mg/kg 体重/日、雌：15.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 2.3-21 : 2 年間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・ 体重増加抑制(投与1週以降)、摂餌量(投与1週以降)及び飲水量減少 ・ T.Chol及びALP減少 ・ 変異肝細胞巣(好塩基性) ・ 食道のび慢性角化亢進 ・ 前胃のび慢性(扁平)過形成*	・ 体重増加抑制(投与1週以降)、摂餌量(投与1週以降)及び飲水量減少 ・ WBC増加 ・ T.Chol及びALP減少 ・ 食道のび慢性角化亢進 ・ 前胃のび慢性(扁平)過形成*
1,500 ppm以上	・ 前胃のび慢性角化亢進	・ 前胃のび慢性角化亢進
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 病理組織学的所見は Peto 検定で対照群よりも多くの所見が認められた用量を影響とした。

* : 雌雄の合計で増加傾向が認められた。

(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、325、650 及び 1,300 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-22 に示されている。

本試験において、325 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で TP 減少等、650 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 325 mg/kg 体重/日未満、雌で 325 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 2.3-22 : 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,300 mg/kg 体重/日	・ 摂餌量減少(投与 4 週以降) ・ T.Chol³⁾及び Glob(α_2)³⁾減少 ・ 尿 pH 低下 ・ 精巣絶対重量減少 ・ 精巣上体の精子の消失を伴う精細管変性¹⁾、前立腺萎縮¹⁾	・ 摂餌量減少(投与 4 週以降) ・ Glob(α_2 及び β)減少⁵⁾
650 mg/kg 体重/日以上	・ 嘔吐(投与 1 週以降)¹⁾及び下痢(投与 1 週以降)¹⁾ ・ 体重増加抑制(投与 8 週以降)⁶⁾ ・ カルシウム⁴⁾及び Glob(γ)⁵⁾減少	・ 嘔吐(投与 1 週以降)¹⁾及び下痢(投与 1 週以降)¹⁾ ・ 体重増加抑制(投与 11 週以降)²⁾
325 mg/kg 体重/日以上	・ Glu ⁵⁾ 、TP ⁵⁾ 及び Glob ⁵⁾ (α_1 及び β)減少	325 mg/kg 体重/日 毒性所見なし

¹⁾ : 有意差検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。

²⁾ : 1,300 mg/kg 体重/日投与群では有意差は認められないが、投与の影響と判断した。

³⁾ : 投与 13 及び 51 週後 ⁴⁾ : 650 mg/kg 体重/日は投与 51 週後のみ ⁵⁾ : 投与 51 週後のみ

⁶⁾ : 1,300 mg/kg 体重/日投与群では投与 6 週以降

(3) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ②

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、10、60 及び 120 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 2.3-23 に示されている。

本試験において 60 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄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 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。

* : 10 mg/kg 体重投与群では投与 1 日目のみ 20 mg/kg 体重/日、120 mg/kg 体重/日投与群では投与 49 日目まで 140 mg/kg 体重/日が投与された。

表 2.3-23：1 年間慢性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
120 mg/kg 体重/日		・ T.Chol ²⁾ 、TP ³⁾ 及び Alb ²⁾ 減少
60 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制(投与 1~52 週) ¹⁾ 及び摂餌量減少 ・ TP、Alb 及び Glob 減少	・ 体重増加抑制(投与 1~52 週) ¹⁾
10 mg/kg 体重/日以上	毒性所見なし	毒性所見なし

¹⁾：有意差はないが投与の影響と判断した。 ²⁾：投与 2 か月後のみ ³⁾：投与 2 及び 3 か月後のみ

（４）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、200、800 及び 3,200 ppm、平均検体摂取量は表 2.3-24 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 2.3-24：2 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		200 ppm	800 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	9.93	40.0	161
	雌	12.5	50.5	207

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-25 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、3,200 ppm 投与群の雌雄で前胃の角化亢進及び棘細胞増生等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm（雄：40.0 mg/kg 体重/日、雌：50.5 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。

表 2.3-25：2 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
3,200 ppm	・ 前胃の角化亢進*及び棘細胞増生* ・ 前胃のびらん及び潰瘍*	・ 前胃の角化亢進*及び棘細胞増生* ・ 前胃のびらん及び潰瘍*
800 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

*：統計検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

（５）２年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,000 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 2.3-26 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 2.3-26：2 年間間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	27.6	54.8	108
	雌	33.5	66.5	133

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 2.3-27 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌で、乳腺における良性線維上皮性腫瘍及び甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度（良性線維上皮性腫瘍：20 %、甲状腺 C 細胞腺腫 13.3 %）に増加傾向が認められたが、この系統における自然発生頻度*（乳腺良性線維上皮腫：24.1 %、甲状腺 C 細胞腺腫：6 %～14 %）の範囲内であった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で前胃上皮の角化亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：27.6 mg/kg 体重/日、雌：33.5 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。

*：J. K. Haseman et al., J. Natl. Cancer Inst., 75:975-984, 1985

表 2.3-27：2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・食道のび慢性角化亢進 ・甲状腺ろ胞細胞過形成 ・精囊の嚢胞	・心絶対及び比重量*減少 ・食道のび慢性角化亢進 ・乳腺の小葉(腺房細胞)過形成
1,000 ppm以上	・限局性又は広汎性肝細胞変性(好塩基性) ・前胃上皮の角化亢進	・前胃上皮の角化亢進
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 病理組織学的所見は Peto 検定で対照群よりも多くの所見が認められた用量を影響とした。

*：体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

（6）2 年間発がん性試験（マウス）①

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,500 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量*は表 2.3-28 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。試験開始時には投与量を 0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm と設定したが、10,000 ppm 投与群の状態が悪化したため、試験 22 週目から 5,000 及び 10,000 ppm 投与群における投与量をそれぞれ 3,500 及び 7,000 ppm に変更した。

*：3,500 及び 7,000 ppm 投与群の検体摂取量は、投与 21 週目までの数値も加味した。

表 2.3-28：2 年間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	123	564	1,260
	雌	141	608	1,300

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 2.3-29 に、腫瘍の発生頻度は表 2.3-30 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で前胃粘膜のび慢性角化亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm 未満（雄：123 mg/kg 体重/日未満、雌：141 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。

腫瘍性病変として、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で十二指腸の癌並びに腺腫及び癌の合計、雌では前胃粘膜の乳頭腫並びに乳頭腫及び癌の合計の発生頻度の増加が認められた。また、7,000 ppm 投与群の雌雄各 1 例で空腸に癌が認められた。

表 2.3-29 : 2 年間発がん性試験 (マウス) ①で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
7,000 ppm	- 皮膚乾性剥離*、紅斑*、被毛の赤色変色*、皮膚のびらん* - 皮膚(腹部)の潰瘍性皮膚炎* - 十二指腸の限局性慢性活動性漿膜炎*	皮膚乾性剥離*、紅斑*、被毛の赤色変色*、皮膚のびらん*
3,500 ppm以上	- 体重増加抑制(投与1週以降)及び摂餌量減少(投与1週以降) - 腺胃粘膜散在性出血性潰瘍*	- 体重増加抑制(投与1週以降)及び摂餌量減少(投与1週以降) - 皮膚(頸部)の表皮毛包萎縮(散発性脱毛を伴う)* - 食道のび慢性角化亢進*
1,000 ppm以上	- 皮膚(背部、頭部、頸部及び腹部)のび慢性棘細胞増生*及び角化亢進* - 皮膚(頸部)の表皮毛包萎縮(散発性脱毛を伴う)* - 食道のび慢性角化亢進* - 前胃粘膜のび慢性角化亢進* - 十二指腸の粘膜異型過形成及び増生(限局性、広汎性、び慢性)*	- 皮膚(背部、頭部、頸部及び腹部)のび慢性棘細胞増生*及び角化亢進* - 前胃粘膜のび慢性角化亢進* - 十二指腸の限局性慢性活動性漿膜炎* - 十二指腸の粘膜異型過形成及び増生(限局性、広汎性、び慢性)*

* : 有意差検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

表 2.3-30 : 腫瘍の発生頻度

性別		雄					雌					雌雄合計
投与群(ppm)		0	1,000	3,500	7,000	傾向検定	0	1,000	3,500	7,000	傾向検定	傾向検定
検査動物数		52	52	52	52		51*	52	52	52		
前胃粘膜	乳頭腫	0	2	3	2		2	1	5	7	b	b
	扁平上皮癌	0	0	3	1		0	1	0	0		
	乳頭腫及び癌の合計	0	2	6	3		2	2	5	7	a	b
十二指腸	腺腫	0	1	0	2		1	1	5	1		
	癌	0	3	17	23	c	0	1	5	18	c	c
	腺腫及び癌の合計	0	4	17	25	c	1	2	10	19	c	c
空腸	癌	0	0	0	1		0	0	0	1		

* : 自己融解した 1 例を評価から除外した。

a : $p < 0.05$ 、b : $p < 0.01$ 、c : $p < 0.001$ Peto ら (1980 年) の方法による。

(7) 2 年間発がん性試験 (マウス) ②

ICR マウス (対照群 : 一群雌雄各 104 匹、投与群 : 一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1,000、5,000 及び 12,000 ppm、平均検体摂取量は表 2.3-31 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 2.3-31：2年間間発がん性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	5,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	93.0	502	1,280
	雌	95.5	515	1,280

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 2.3-32 に、腫瘍の発生頻度は表 2.3-33 に示されている。

腫瘍性病変として、5,000 ppm 以上の雌雄で十二指腸の腺癌、腺腫及び腫瘍の合計の発生頻度が用量依存的に増加、12,000 ppm 群においては、雄で空腸の腺癌、雌で空腸の腺腫及び腺癌の合計の発生頻度に増加が認められた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で十二指腸の粘膜過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm 未満（雄：93.0 mg/kg 体重/日未満、雌：95.5 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。

表 2.3-32：2年間発がん性試験（マウス）②で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
12,000 ppm	・眼周囲の脱毛(投与4週)* ・RBC、Hb、Ht及びMCHC減少、MCV及びMCH増加 ・空腸及び回腸の粘膜過形成 ・皮膚の棘細胞増生及び角化亢進	・眼周囲の脱毛(投与4週)*並びに脱毛*及び皮膚刺激性増加* ・RBC減少、MCV及びMCH増加 ・空腸粘膜過形成 ・脾臓の髄外造血増加 ・皮膚の角化亢進
5,000 ppm以上	・体重増加抑制(投与1週以降) ・脾臓の髄外造血増加	・体重増加抑制(投与1週以降)及び摂餌量減少(投与1週以降) ・骨髓線維症 ・骨過形成
1,000 ppm以上	・十二指腸の粘膜過形成	・十二指腸の粘膜過形成

*：有意差検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

表 2.3-33：消化管腫瘍の発生頻度

性別		雄				雌			
投与群(ppm)		0	1,000	5,000	12,000	0	1,000	5,000	12,000
十二指腸	検査動物数	87	61	67	75	88	63	67	74
	腺癌	0	1	7**	34**	0	0	5*	29**
	腺腫	1	1	2	10**	0	1	3	13**
	腫瘍合計 ¹⁾	1	2	8*	38**	0	1	7**	38**
空腸	検査動物数	94	62	62	64	97	61	66	68
	腺癌	0	1	0	7**	0	0	0	3
	腺腫	0	0	1	1	0	0	0	2
	腫瘍合計 ²⁾	0	1	1	8	0	1	0	5*

カイ二乗検定又は Fisher の直接検定 *：p<0.05 **：p<0.01

1)：腫瘍性病変（腺癌、腺腫、平滑筋肉腫、リンパ肉腫）が認められた動物数

2)：腫瘍性病変（腺癌、腺腫、リンパ肉腫）が認められた動物数

(8) 2年間発がん性試験 (マウス) ③

ICR マウス (対照群: 一群雌雄各 100 匹、投与群: 一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体: 0、150、450 及び 1,350 ppm、平均検体摂取量は表 2.3-34 参照) 投与による 2 年間発がん性試験*が実施された。

*: 投与期間は、雄が 98 週間、雌が 104 週間であった。

表 2.3-34: 2 年間発がん性試験 (マウス) ③の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	450 ppm	1,350 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	16.2	46.7	151
	雌	16.0	51.3	154

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 2.3-35 に、消化管腫瘍の発生頻度は表 2.3-36 に示されている。

腫瘍性病変として、1,350 ppm 投与群の雌で胃の扁平上皮乳頭腫の発生頻度が増加した。

1,350 ppm 投与群の雌雄で認められた十二指腸及び空回腸の過形成は検体投与による影響と考えられた。

本試験において、1,350 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で胃の角化棘細胞増生等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 450 ppm (雄: 46.7 mg/kg 体重/日、雌: 51.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

表 2.3-35: 2 年間発がん性試験 (マウス) ③で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,350 ppm	・体重増加抑制(投与1~70週)²⁾ ・肝絶対及び比重量減少 ・十二指腸の粘膜過形成¹⁾ ・空腸の絨毛融合¹⁾、粘膜過形成¹⁾、粘膜異型性¹⁾及びパネート細胞過形成¹⁾ ・回腸の絨毛融合¹⁾、粘膜過形成¹⁾、粘膜異型性¹⁾及びパネート細胞過形成¹⁾	・十二指腸の絨毛過形成及び融合¹⁾ ・胃の角化棘細胞増生
450 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

¹⁾: 有意差はないが投与の影響と判断した。

²⁾: 有意差検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。

表 2.3-36: 消化管腫瘍の発生頻度

性別		雄				雌			
投与群(ppm)		0	150	450	1,350	0	150	450	1,350
検査動物数		100	52	52	52	100	52	52	52
十二指腸	腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1
胃	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1	0	0	1	3*
	平滑筋肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0

Fisher 検定 *: $p < 0.05$

2.3.1.6 生殖毒性

ホルペット原体を用いて実施した繁殖毒性試験及び催奇形性試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20060509003>）を以下（１）から（８）に転記する。

（１）２世代繁殖試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、200、800 及び 3,600 ppm、平均検体摂取量は表 2.3-37 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代親動物は 1 回の出産後（児動物：F_{1a}）、2 週間休息後、再び交配、出産させた（児動物：F_{1b}）。F_{1b} を F₁ 世代の親動物とし、P 世代と同様 2 回交配、出産させた（児動物：F_{2a}、F_{2b}）。混餌による検体投与は P 世代、F₁ 世代とも親動物が 2 回目の出産による児動物を離乳するまで行われた。

表 2.3-37：2 世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群			200 ppm	800 ppm	3,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	P	雄	14.4	59.1	263
		雌	18.1	73.2	315
	F _{1b}	雄	22.0	90.6	421
		雌	23.4	94.8	434

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-38 に示されている。

本試験において、親動物では 3,600 ppm 投与群の雌雄で、児動物では 3,600 ppm で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物で 800 ppm（P 雄：59.1 mg/kg 体重/日、P 雌：73.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：90.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：94.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。

表 2.3-38：2 世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F _{1b} 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,600 ppm	・ 体重増加抑制(生育期間：投与 1 週以降)	3,600 ppm 以下 毒性所見なし	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制
	800 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物 (a)	3,600 ppm	・ 体重増加抑制		・ 体重増加抑制	
	800 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物 (b)	3,600 ppm	・ 体重増加抑制		・ 体重増加抑制	
	800 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 2世代繁殖試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,500 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 2.3-39 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 2.3-39：2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群			250 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	P世代	雄	18.9	112	370
		雌	22.5	133	436
	F ₁ 世代	雄	25.2	150	520
		雌	28.4	168	565

各投与群で認められた毒性所見は表 2.3-40 に示されている。

本試験において、親動物では 1,500 ppm 以上投与群の雌雄で前胃の角化亢進等が認められ、児動物では 1,500 ppm 以上で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物で 250 ppm (P 雄: 18.9 mg/kg 体重/日、P 雌: 22.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 25.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 28.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。

表 2.3-40：2 世代繁殖試験（ラット）②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	5,000 ppm	・ 体重増加抑制(投与 1 日) ・ 腎尿細管好塩基性細胞巢*	・ 体重増加抑制(投与 1 日)及び摂餌量減少	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少
	1,500 ppm 以上	・ 前胃の角化亢進*	・ 前胃の角化亢進*	・ 前胃の角化亢進*	・ 前胃の角化亢進* ・ 食道の角化亢進*
	250 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
児動物	5,000 ppm			・ 体重増加抑制	
	1,500 ppm 以上	・ 体重増加抑制		1,500 ppm 以下 毒性所見なし	
	250 ppm	毒性所見なし			

*：有意差検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

(3) 発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、10、60 及び 360 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5 %Tween80 添加 0.7 %CMC 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 2.3-41 に示されている。

母動物では 360 mg/kg 体重/日投与群で 3 匹が死亡し、60 mg/kg 体重/日以上投与群でラッセル音（異常呼吸音）及び体重増加抑制が認められた。

胎児では 360 mg/kg 体重/日投与群で索状尾及び側脳室の軽度拡張が各 1 例、60 mg/kg 体重/日以上投与群で無顎症、腎盂拡張、肝臓の分葉異常及び心血管の変位が各 1 例に認められたが、いずれも偶発的であり、検体投与による影響とは考えられなかった。また、骨格

検査では頭骨、肋骨、椎骨、恥骨又は坐骨に種々の変異が観察されたが発生頻度に用量相関性は認められず、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、60 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量 360 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。

表 2.3-41：発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
360 mg/kg体重/日	・死亡(妊娠12及び17日) ・流産過多、鼻孔からの着色液分泌、自発運動の低下、軟便又は液状便、呼吸困難	360 mg/kg体重/日以下 毒性所見なし
60 mg/kg体重/日以上	・体重増加抑制(妊娠6～20日)²⁾ ・ラッセル音¹⁾	
10 mg/kg体重/日	毒性所見なし	

¹⁾：60 mg/kg 体重/日投与群では有意差は認められなかったが、投与の影響と判断した。

²⁾：360 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6～15 日以降

（４）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、150、550 及び 2,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5 %CMC 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 2.3-42 に示されている。

母動物では 2,000 mg/kg 体重/日投与群で軟便、被毛の汚れ及び肛門周囲の汚れが観察され、同群の 1 匹が妊娠 16 日に死亡した。550 mg/kg 体重/日以上投与群において、体重増加抑制、摂餌量減少及び妊娠子宮重量減少が認められた。

胎児では 2,000 mg/kg 体重/日投与群で体重が低下した。550 mg/kg 体重/日以上投与群では、対照群に比べ小型胎児（3 g 未満又は同腹児平均より 0.5 g 下回る胎児）の出現頻度が有意に増加した。550 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で頭蓋骨、胸骨分節、恥骨、中手骨及び中足骨の骨化遅延が認められた。

本試験において、550 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重増加抑制等が、胎児に骨化遅延の増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 150 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

表 2.3-42：発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
2,000 mg/kg体重/日	・死亡¹⁾(1例、妊娠16日、胃粘膜の多発性出血性潰瘍形成) ・軟便(妊娠7日以降)、被毛の汚れ(妊娠6日以降)及び肛門周囲の汚れ(妊娠8日以降)	・低体重 ・無尾、鎖肛(1例)¹⁾ ・異所性精巣、尿管欠損(1例)¹⁾ ・肝臓の変色/淡色化 ・片側性小眼球症(1例)¹⁾ ・椎骨、肋骨又は第3、4、5胸骨分節又は剣状突起未骨化

550 mg/kg体重/日以上	・体重増加抑制(妊娠17日以降)³⁾及び摂餌量減少(妊娠7~9日)⁴⁾ ・妊娠子宮重量減少	・小型化²⁾ ・大泉門拡張、骨化遅延(上後頭骨、頭頂骨、頭頂間骨、側頭骨鱗部、恥骨) ・未骨化(第1~4胸骨分節、中手骨、両側性第5中足骨)
150 mg/kg体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

¹⁾ : 有意差はないが投与の影響と判断した。

²⁾ : 体重3 g未満又は同腹児の平均体重より0.5 g下回る個体をいう。

³⁾ : 2,000 mg/kg 体重/日投与群では妊娠8~11日に体重減少が認められた。

⁴⁾ : 2,000 mg/kg 体重/日投与群では妊娠7~9日以降

(5) 発生毒性試験(ラット) ③

SD ラット(一群雌22匹)の妊娠6~19日に強制経口(原体:0、20、100及び800 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5 %Tween80 添加0.7 %CMC 溶液)投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、800 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制(妊娠6~7日以降)及び摂餌量減少(妊娠6~8及び15~17日)が認められた。

胎児では、検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量800 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。

(6) 発生毒性試験(ウサギ) ①

NZW ウサギ(一群雌14匹)の妊娠7~19日に強制経口(原体:0、10、40及び160 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5 %CMC 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2.3-43に示されている。

母動物では160 mg/kg 体重/日投与群で軟便、排便量の減少又は無排便等が認められ、着床後胚吸収が増加した。40 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では40 mg/kg 体重/日以上投与群において尾椎などの骨化遅延等が認められ、第13肋骨(腰肋)等の発現が対照群に比べ有意に増加した。なお、160 mg/kg 体重/日投与群の2母体の胎児3例で胃壁肥厚が観察された。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも10 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

表 2.3-43 : 発生毒性試験(ウサギ) ①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
160 mg/kg体重/日	・軟便、排便量減少又は無排便 ・体重減少(妊娠8~11日)及び摂餌量低下(妊娠7~10日以降) ・着床後胚損失率増加	・小型化²⁾ ・長骨骨端不完全骨化
40 mg/kg体重/日以上	・体重増加抑制(妊娠7~19日)¹⁾	・仙椎前椎骨数27を伴う第13肋骨、骨化した尾椎、両側性第13肋骨、第1~4胸骨分節の不完全不整骨化
10 mg/kg体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

¹⁾ : 40 mg/kg 体重/日投与群では有意差は認められなかったが、投与の影響と判断した。

²⁾ : 体重30 g未満の低体重児の出現頻度

(7) 発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、10、20 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5 %Tween80 添加 0.7 %CMC 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 2.3-44 に示されている。

60 mg/kg 体重/日投与群で 1 例が死亡した。流産又は早産が 20 mg/kg 体重/日投与群を除く各群に散見されたが、用量に依存した変化ではなかった。

母動物では 20 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少/増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では 20 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重等が認められた。また、水頭症が 20 mg/kg 体重/日以上投与群で認められ、60 mg/kg 体重/日投与群で有意差が認められた。

本試験における無毒性量は母動物、胎児ともに 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

表 2.3-44：発生毒性試験（ウサギ）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
60 mg/kg体重/日	・ 死亡(1例) ¹⁾ (妊娠27日)	・ ドーム頭(2例) ¹⁾ ・ 胃不完全拡張 ・ 泉門拡大
20 mg/kg体重/日以上	・ 体重減少(妊娠6～9)/増加抑制(妊娠9～12日以降)及び摂餌量減少(妊娠6日以降)	・ 低体重 ¹⁾ ・ 泉門不正 ²⁾ ・ 水頭症(側脳室拡張) ²⁾
10 mg/kg体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

¹⁾：有意差はないが投与の影響と判断した。

²⁾：20 mg/kg 体重/日投与群では有意差は認められなかったが、投与の影響と判断した。

(8) 発生毒性試験（ウサギ）（パルス投与）

発生毒性試験（ウサギ）② [2.3.1.6 (7)] において水頭症が認められたことから、NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠期間中の器官形成期の各 3 日間（妊娠 7～9 日、10～12 日、13～15 日又は 16～18 日）に強制経口投与（原体：60 mg/kg 体重/日、溶媒：Tween80 添加 0.7 %CMC 溶液）し、パルス投与による水頭症の再現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 2.3-45 に示されている。

母動物ではそれぞれの投与期間中に摂餌量の減少が認められたが、投与終了後には対照群と差はなかった。体重推移についても 16～18 日投与群で投与期間中に増加抑制がみられた以外にはほとんど変化はなかった。

胎児の水頭症は妊娠 10～12 日投与群及び妊娠 16～18 日投与群で各 1 例認められた。妊娠 13～15 日投与群の胎児で泉門不正が増加した。側脳室拡張は、妊娠 13～15 日投与群で 1 例（右側脳室拡張）認められた。本試験では、胃の異常又は口蓋裂は認められなかった。

表 2.3-45：発生毒性試験（ウサギ）（パルス投与）で認められた毒性所見

投与期間	妊娠7～9日	妊娠10～12日	妊娠13～15日	妊娠16～18日
親動物	・死亡(1例)* ・流産(1例)* ・体重増加抑制及び摂餌量減少	・流産(1例)* ・体重増加抑制及び摂餌量減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少
胎児	毒性所見なし	毒性所見なし	・泉門不正	毒性所見なし

*：有意差はないが投与の影響と判断した。

先の発生毒性試験（ウサギ）② [2.3.1.6（7）]（妊娠6～28日の投与）で観察された水頭症を確認する目的で、妊娠7から18日までの期間を4期に分けて3日間投与する短期間の投与試験が計画された。この試験では妊娠6～28日投与の最高用量である60 mg/kg体重を投与しているが、水頭症の再現性を確認し、その臨界期を特定するためにはさらに高用量を設定することが望まれることから、食品安全委員会は、本試験からは胎児に対する影響（奇形発現の臨界期、再現性等）は確認されないと判断した。

2.3.1.7 生体機能への影響

ホルペット原体を用いて実施した生体機能への影響に関する試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20060509003>）を以下（1）に転記する。

（1）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 2.3-46 に示されている。

表 2.3-46：一般薬理試験概要

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	一般状態	ICR マウス	雄6	500、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
呼吸 循環器系	呼吸機能	SD ラット	雄6	500、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
	血圧・心拍数	SD ラット	雄6	500、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし

注）検体はホルペット原体を 1.0 %Tween80 添加 0.7 %CMC 水溶液に懸濁した。

—：設定できず

2.3.1.8 その他の試験

ホルペット原体を用いて実施した十二指腸への影響検討試験及び腫瘍発生メカニズム解明試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価（URL：

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20060509003>）を以下（1）から（4）に転記する。

(1) 十二指腸への影響検討試験 (マウス)

① マウス-1

ICR マウス (一群雄 30 匹) にホルペットを 21 日間混餌 (原体 : 0 及び 5,000 ppm、5,000 ppm 投与群の平均検体摂取量は 781 mg/kg 体重/日) 投与し、投与終了後に十二指腸を採取して、CDK 及び PCNA 分析並びに病理組織学的検査が実施された。

5,000 ppm 投与群では、体重増加抑制が認められた。5,000 ppm 投与群の CDK 及び PCNA 活性は、十二指腸全体では変化は認められなかったが、十二指腸粘膜上皮の CDK 及び PCNA 活性は対照群の約 2 倍の有意な増加が認められた。また、胆管開口部、胃、空腸、回腸及び筋の病理組織学的検査では、十二指腸の陰窩腺過形成及び絨毛上皮細胞肥大並びに空腸の絨毛上皮細胞肥大が認められた。

② マウス-2

ICR マウス (一群雄 51 匹*) に、ホルペット (原体 : 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 2.3-47 参照) 又は原体混在物 A (11 及び 111 ppm、平均検体摂取量は表 2.3-47 参照) を 28 日間混餌投与して、上部消化管の CDK 及び PCNA 分析並びに病理組織学的検査が実施された。

* : 各群 6 匹が病理組織学的検査、45 匹が PCNA 分析に供された。

表 2.3-47 : 十二指腸への影響検討試験②マウス-2 の平均検体摂取量

検体	ホルペット	原体混在物 A	
投与群	5,000 ppm	11 ppm	111 ppm
平均検体摂取量(mg/kg体重/日)	692	2	16

ホルペット投与群では、死亡 (1 例) 及び体重増加抑制が認められた。ホルペット投与群では、十二指腸全体 (上部 2.5 cm 及び下部 3.5 cm) で、対照群に比べ約 2 倍 (有意差あり) の CDK 活性増加が認められた。また、病理組織学的検査ではホルペット投与群で十二指腸全体 (上部及び下部) に絨毛上皮細胞肥大及び十二指腸上部に陰窩腺過形成が認められた。十二指腸における PCNA 陽性細胞は、対照群を含む全群に認められたが、ホルペット投与群のみに中等度の陽性細胞が認められ、CDK 活性増加と一致した結果が得られた。原体混在物 A 投与群では、検体投与による影響は認められなかった。

③ マウス-3

ICR マウス (一群雄 132 匹、陽性対照は 66 匹) に、ホルペット (原体 : 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 2.3-48 参照)、原体混在物 A 含有ホルペット (原体 5,000 ppm に原体混在物 A を 11 ppm 添加、平均検体摂取量は表 2.3-48 参照) 又は原体混在物 A (11 ppm、平均検体摂取量は表 2.3-48 参照) を混餌投与し、さらに 28 日間回復期間を設け、ホルペット及び原体混在物 A の十二指腸への影響が検討された。陽性対照群には、0.4 %過酸化水素が飲水投与された。

表 2.3-48：十二指腸への影響検討試験③マウス-3 の平均検体摂取量

検体	ホルペット	原体混在物A含有ホルペット	原体混在物A
検体摂取量 (mg/kg体重/日)	717	ホルペット：679 原体混在物A：1.5	1.6

陽性対照群で1例、原体混在物A含有ホルペット投与群で3例の死亡が観察された。陽性対照群で、体重増加抑制が認められた。十二指腸の病理組織学的検査では、陽性対照群、ホルペット投与群及び原体混在物A含有ホルペット投与群で、十二指腸上部2.5 cmの絨毛上皮細胞肥大が認められ、ホルペット投与群及び原体混在物A含有ホルペット投与群で、十二指腸下部の絨毛上皮細胞肥大が認められた。PCNAの免疫染色は、試験群の間に明確な差は認められなかった。回復期間終了後は、検体投与に関連する病理組織学的変化及びPCNA染色性の変化は認められなかった。

投与期間終了後のタンパク質及び非タンパク性チオール濃度は、ホルペット投与群及び原体混在物A含有ホルペット投与群の十二指腸全体で増加が認められた。回復期間後には対照群との差は認められなかった。原体混在物A投与群ではこの評価項目に影響は認められなかった。

投与期間終了後、ホルペット投与群、原体混在物A含有ホルペット投与群及び陽性対照群のいずれも十二指腸の上部2.5 cm部分のCDK濃度が増加した。28日間の回復期間の後、投与群及び対照群のCDK濃度に顕著な差は認められなかった。

投与期間終了後のPCNA濃度測定の結果、ホルペット投与群及び原体混在物A含有ホルペット投与群で十二指腸の上部2.5 cm部分でPCNA濃度の顕著な増加がみられ、CDKの反応が確認された。しかし、十二指腸下部3.5 cmでもPCNA濃度が増加し、細胞増殖を示した。この所見はCDKの反応と一致しなかった。また、28日の回復期間後にはPCNA濃度に対する検体投与の影響は認められなかった。原体混在物A投与群では十二指腸のPCNA濃度に関して明瞭な影響は認められなかった。

④ マウス-4

ICRマウス（一群雌雄各5匹）を用いて、ホルペットを28日間混餌（原体：0、150、450及び5,000 ppm、平均検体摂取量は表2.3-49参照）投与して、最終投与終了1日後にBrdUを単回腹腔内投与後と殺し、十二指腸増殖性変化が検討された。

表 2.3-49：十二指腸への影響検討試験④マウス-4 の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	450 ppm	5,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	22.5	69.3	686
	雌	29.0	82.1	826

各投与群で認められた毒性所見は表2.3-50に示されている。

BrdU免疫染色の結果、陰窩当たりの平均BrdU標識細胞数は5,000 ppm投与群の雌雄

で有意に増加し、陰窩当たりの平均総陰窩細胞数は 5,000 ppm 投与群の雄及び 450 ppm 以上投与群の雌で増加が認められた。

十二指腸陰窩細胞の BrdU 標識率は、対照群及びホルペット投与群の間で差が認められなかったが、これは、用いたマウスが若齢であったために S 期細胞が高率であったことに起因すると考えられた。

表 2.3-50：十二指腸への影響検討試験④マウス-4 で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・体重増加抑制 ・十二指腸陰窩細胞過形成、絨毛高減少、絨毛固有層の炎症細胞の増加 ・BrdU 標識細胞数/陰窩及び陰窩細胞数/陰窩の増加 ・十二指腸絨毛高/陰窩高比の減少	・体重増加抑制 ・十二指腸絨毛高減少、絨毛癒着 ・空腸陰窩細胞過形成 ・BrdU 標識細胞数/陰窩の増加 ・十二指腸絨毛高/陰窩高比の減少
450 ppm 以上	・十二指腸絨毛癒着	・十二指腸陰窩細胞過形成 ・陰窩細胞数/陰窩増加
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 腫瘍発生メカニズム解明試験（ラット及びマウスの比較試験）

ホルペットの発がん性試験 [2.3.1.5 (4) ～ (8)] において、マウスでは発がん性が認められた一方で、ラットでは発がん性が認められなかった。

マウス十二指腸における腫瘍発生メカニズムの解明を目的として、雄ラット及び雄マウスを用いたホルペットの生化学的影響に関する比較試験（①～⑧）が実施された。

- ①肝及び消化管各部位における脂質過酸化に対するホルペットの影響
- ②肝及び消化管各部位におけるグルタチオン（GSH）ペルオキシダーゼ活性に対するホルペットの影響
- ③血液、肝及び消化管各部位における GSH 濃度に対するホルペットの影響
- ④肝及び消化管各部位における基質 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンへの GST 活性に対するホルペットの影響
- ⑤肝及び消化管各部位におけるモノオキシゲナーゼ酵素系に対するホルペットの影響
- ⑥消化管内の pH 測定
- ⑦消化管各部位の粘膜 DNA への³Hチミジンの取り込み
- ⑧肝及び消化管各部位の GSH 濃度に対するホルペットの影響：単回胃内投与試験

①～⑦ではラット及びマウスとも 21 日間混餌（原体：0、50 及び 5,000 ppm）投与により実施された。平均検体摂取量は、50 及び 5,000 ppm 投与群のラットで約 3 及び 300 mg/kg 体重/日、マウスで約 7 及び 700 mg/kg 体重/日であった。

① 肝及び消化管各部位における脂質過酸化に対する影響

SD ラット（一群雄 8 匹）及び ICR マウス（一群雄 8 匹）を用いた 21 日間混餌（原体：

0、50 及び 5,000 ppm) 投与後の肝並びに消化管各部位を用いて、組織中のミクロソームタンパク量、粘膜細胞の脂質過酸化状態の指標であるマロンジアルデヒド濃度、平均体重及び各臓器の平均重量が測定された。

結果は表 2.3-51～53 に示されている。

ミクロソームタンパク量は対照群と投与群でラット及びマウスとも差が認められなかったが、ホルペット投与群の動物ではマロンジアルデヒド濃度は対照群に対し十二指腸で減少した。臓器重量に関しては、5,000 ppm 投与群のラットで肝絶対重量減少、十二指腸絶対重量増加が認められ、5,000 ppm 投与群のマウスで胃及び十二指腸絶対重量増加が認められた。

表 2.3-51：ミクロソームタンパク量

投与群	ラット					マウス				
	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸
50 ppm	96	88	109	114	95	94	91	152	131	105
5,000 ppm	102	111	131*	105	104	97	87	145**	113**	103

注) 対照群の値を 100 とした比率 (%) で示した。

Williams t 検定 * : p<0.05 ** : p<0.01

表 2.3-52：マロンジアルデヒド濃度

投与群	ラット					マウス				
	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸
50 ppm	94	78	60	65	108	78	90	83	78	101
5,000 ppm	98	67	30*	74	80	110	81**	44**	72	92

注) 対照群の値を 100 とした比率 (%) で示した。

Williams t 検定 * : p<0.05 ** : p<0.01

表 2.3-53：体重及び臓器絶対重量

投与群	ラット						マウス					
	体重	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	体重	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸
50 ppm	102	104	107	104	107	98	98	100	113	100	82	92
5,000 ppm	91	87*	107	139*	128	91	95	93	125*	120	131*	100

注) 対照群の値を 100 とした比率 (%) で示した。

Williams t 検定 * : p<0.05

② 肝及び消化管各部位における GSH ペルオキシダーゼ活性に対する影響

SD ラット（一群雄 8 匹）及び ICR マウス（一群雄 8 匹）を用いた 21 日間混餌（原体：0、50 及び 5,000 ppm）投与後の肝臓及び消化管各部位を用いて、組織中のタンパク量及び粘膜細胞中の GSH ペルオキシダーゼの活性が測定された。

結果は表 2.3-54 に示されている。

ラットでは、総 GSH ペルオキシダーゼ活性（主としてセレン（Se）依存性）に対する影響は認められなかった。5,000 ppm 投与群の Se 依存性 GSH ペルオキシダーゼ活性が胃

で低下し、同群で Se 非依存性 GSH ペルオキシダーゼ活性が十二指腸及び空腸で上昇した。マウスでは、5,000 ppm 投与群の Se 非依存性 GSH ペルオキシダーゼ活性が空腸及び回腸で上昇したため、回腸では総 GSH ペルオキシダーゼ活性の上昇が認められた。

表 2.3-54 : GSH ペルオキシダーゼ活性

		ラット					マウス				
		肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸
50 ppm	Se依存性	94	81	106	97	99	99	101	97	99	88
	Se非依存性	70	364	78	167	7	111	83	100	500	0
	合計	89	87	106	100	95	104	93	94	100	88
5,000 ppm	Se依存性	98	78*	86	89	101	92	162	103	94	112
	Se非依存性	65	307	411*	1,120*	264	121	74	308	1,770*	1,070*
	合計	93	85	118	114	109	104	127	110	107	130*

注) 対照群の値を 100 とした比率 (%) で示した。

Williams t 検定 * : p<0.05

④ 肝及び消化管各部位における GST 活性に対する影響

SD ラット（一群雄 8 匹）及び ICR マウス（一群雄 8 匹）を用いた 21 日間混餌（原体：0、50 及び 5,000 ppm）投与後の肝臓及び消化管各部位において、組織中タンパク質量、組織重量が測定された。また、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンにより生成した S-(2,4)-ジニトロフェニルを指標として、GST の活性が測定された。

結果は表 2.3-55 に示されている。

ラットでは、5,000 ppm 投与群の肝臓、胃、十二指腸、空腸及び回腸で増加し、マウスでは、胃、十二指腸、空腸及び回腸で増加が認められた。

表 2.3-55 : GST 活性

投与群	ラット					マウス				
	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸
50 ppm	111	113	95	108	97	110	99	131	115	108
5,000 ppm	121**	128**	563**	448**	155**	119	147**	317**	466**	224**
	(122**)	-	(590**)	(440**)	(147**)	-	(143**)	(304**)	(502**)	(213**)

注) 対照群を 100 とした比率(%)で示した。()は各組織中の総活性で、対照群を 100 とした比率(%)

Williams t 検定 ** : p<0.01

⑤ 肝及び消化管各部位におけるモノオキシゲナーゼ酵素系に対する影響

SD ラット（一群雄 16 匹）及び ICR マウス（一群雄 80 匹）を用いた 21 日間混餌（原体：0、50 及び 5,000 ppm）投与後の肝臓、胃、十二指腸、空腸及び回腸を用いて、組織中タンパク質量、P450、AH 及び ECOD 活性が測定された。

P450 については、ラット及びマウスとも肝臓以外の組織では測定方法の感度が低く定量できなかった。肝臓では対照群との間に差は認めらなかった。

ラットの AH 活性については肝臓のみ、ECOD 活性については肝臓及び空腸で測定されたが、検体投与による影響は認められなかった。それ以外の組織では検出限界未満であった。マウスの AH 及び ECOD 活性は、胃及び空腸以外の組織で測定可能で、5,000 ppm 投与群における十二指腸及び空腸で AH 及び ECOD 活性の増加が認められた一方、肝ミクロソームの AH 活性は有意に低かった。

ラットでは検体投与によるモノオキシゲナーゼ酵素系への影響は認められなかったのに対し、マウスでは検体投与による十二指腸及び空腸由来の粘膜細胞におけるミクロソーム酸化酵素活性の上昇が示唆された。

⑥ 消化管内の pH 測定

SD ラット（一群雄 12 匹）及び ICR マウス（一群雄 12 匹）を用いた 21 日間混餌（原体：0、50 及び 5,000 ppm）投与後、投与 21 日後に消化管各部位を用いて、内部 pH が測定された。

消化管内の pH は表 2.3-56 に示されている。

ラットの 5,000 ppm 投与群における空腸、マウスの 5,000 ppm 投与群における十二指腸及び空腸の pH は、有意に低下した。

表 2.3-56：消化管内の pH

投与群	ラット				マウス			
	胃	十二指腸	空腸	回腸	胃	十二指腸	空腸	回腸
0 ppm	4.17	6.05	6.62	7.24	4.07	6.39	7.17	8.03
50 ppm	4.01	6.15	6.60	7.27	4.32	6.38	7.28	8.21
5,000 ppm	3.77	6.17	6.47**	7.22	3.69	6.08*	6.84**	8.00

Williams t 検定 * : p<0.05 ** : p<0.01**

⑦ 消化管各部位の粘膜 DNA への³H]チミジンの取り込み

SD ラット（一群雄 6 匹）及び ICR マウス（一群雄 6 匹）に 21 日間混餌（原体：0、50 及び 5,000 ppm）投与した後、投与 21 日後に³H]チミジンを腹腔内投与し、投与 1、3 及び 6 時間後の肝、胃、十二指腸、空腸及び回腸を採取して（各群 2 匹）、消化管各部位の³H]チミジンの取り込みが測定された。

投与 6 時間後の消化管各部位の粘膜における³H]チミジンの取り込みは表 2.3-57 及び 58 に示されている。

対照群では、投与 1 及び 3 時間後の³H]チミジンの取り込みが、肝臓及び胃で少なく、下部消化管で高かったことから、正常な生理条件下において下部消化管の細胞回転率が高いことが考えられた。検体投与による消化管各部位への³H]チミジンの取り込みに影響は認められなかった。

表 2.3-57：投与 6 時間後の消化管各部位の粘膜 DNA における^[3H]チミジンの取り込み
(dpm/μgDNA)

投与群	ラット					マウス				
	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓
0 ppm	230	468	489	616	34.7	561	1,300	866	1,860	31
50 ppm	131	522	596	494	25.6	487	1,240	643	1,360	23
5,000 ppm	147	222	447	431	22.8	431	1,340	637	1,190	21

表 2.3-58：投与 6 時間後の消化管各部位の粘膜 DNA における^[3H]チミジンの取り込み比

投与群	ラット					マウス				
	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓
0 ppm	6.6	13.4	14.0	17.7	1	18.0	42.1	27.9	60.0	1
50 ppm	3.8	15.0	17.2	14.2	0.7	15.7	39.9	20.7	43.9	0.7
5,000 ppm	4.2	6.4	12.9	12.4	0.7	13.9	43.3	20.5	38.3	0.7

注) ラット及びマウスそれぞれで、対照群 (0 ppm) の肝の数値を 1 として示したもの。

⑧ 肝及び消化管各部位の GSH 濃度に対する影響：単回胃内投与試験

SD ラット（一群雄 15 匹）及び ICR マウス（一群雄 30 匹）に非標識ホルペットを単回経口投与（マウス、ラットとも 0、7.6、72 及び 668 mg/kg 体重*）した後、投与 0.5、1、2、6 及び 24 時間後における肝臓及び消化管各部位の GSH 濃度が測定された。また、陽性対照として、組織の GSH を欠乏させる薬剤であるジエチルマレイン酸（DEMA）600 mg/kg 体重投与群が設けられた。

肝臓及び消化管各部位における投与 24 時間後の GSH 濃度は表 2.3-59 に示されている。

ラットでは 668 mg/kg 体重投与群の肝臓で投与 24 時間後に GSH 濃度の減少が認められた。十二指腸では 72 及び 668 mg/kg 体重投与群で投与直後に GSH 濃度が減少し、投与 6 及び 24 時間後には増加が認められた。空腸では全投与群で投与 1 時間後まで GSH 濃度は減少し、投与 6 及び 12 時間後に 72 並びに 668 mg/kg 体重投与群で有意な増加が認められた。回腸では GSH 濃度の減少は認められなかったが、投与 6 及び 24 時間後には GSH 濃度の増加が認められた。

マウスでは 668 mg/kg 体重/日投与群の肝臓でホルペット投与 24 時間後に GSH 濃度が減少した。十二指腸及び空腸では 72 及び 668 mg/kg 体重投与群で、回腸では 668 mg/kg 体重投与群で、投与直後には GSH 濃度が減少し、6 及び 24 時間後には上昇が認められた。

*：それぞれ、ラットにホルペットを 0、50、500 及び 5,000 ppm で混餌投与した場合の、ホルペット一日検体摂取量に相当する量。

表 2.3-59：投与 24 時間後における GSH 濃度

投与群 (mg/kg体重)	ラット					マウス				
	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓
7.6	89	100	96	98	105	101	102	103	92	105
72	95	129**	113*	106	108	101	103*	122*	110	86
668	103	164**	154**	177**	64**	92	178**	205**	157**	58**
陽性対照 (DEMA)	102	113	129*	101	50*	121	148**	116	120	84*

注) それぞれ対照群の GSH 濃度を 100 とした数値で示した。

Student t 及び Williams t 検定 * : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

(3) マウスにおける十二指腸腺腫及び腺癌発現頻度増加の発生機序についての考察

その他の試験 [2.3.1.8 (2)] から、GSH がホルペットの分解及び無毒化に関与している可能性が示された。ラット及びマウスの種差については明確にはならなかったが、腫瘍の発生機序については、ホルペットを高用量で投与した場合は、十二指腸に到達したホルペット又は代謝物が、グルタチオン及び他のチオール基を枯渇させることにより小腸絨毛上皮細胞に損傷を与え、先端部分からの脱落及び絨毛の短縮を促進し、陰窩細胞の増殖及び幹細胞の過形成を増加させ、継続的な過形成が DNA 修復能を上回った結果、形質転換細胞の発現頻度が増大し、その中の自然発生性の DNA 損傷を有する細胞が、十二指腸の腺腫及び癌の発生頻度の増加を引き起こすと考えられている。食品安全委員会はこの考察を支持する。

(4) ホルペットの腸内微生物叢に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

ホルペットのウサギの腸内微生物叢における代表的な嫌気的細菌 (*Bacteroides* sp. 及び *Enterococcus faecalis*) 及び酵母 (*Candida albicans*) における MIC が測定された。

Bacteroides sp.、*Enterococcus faecalis* 及び *Candida albicans* の MIC は、それぞれ 20~50、50~500 及び 5 µg/mL であった。

2.3.1.9 原体混在物の毒性

ホルペットの原体混在物 A を用いて実施した復帰突然変異試験の報告書を受領した。

食品安全委員会による評価 (URL :

<http://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/show/kya20060509003>) を以下 (1) に転記する。

(1) 遺伝毒性試験

ホルペットの原体混在物 A を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 2.3-60 に示されているとおり、陽性であった。

表 2.3-60：遺伝毒性試験概要 (原体混在物 A)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537株)	10~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陽性

2.3.1.10 製剤の毒性

リナセル顆粒水和剤（ホルペット 80.0 %水和剤）を用いて実施した急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、皮膚刺激性試験、眼刺激性試験及び皮膚感作性試験の報告書を受領した。結果の概要を表 2.3-61 に示す。

表 2.3-61：リナセル顆粒水和剤の急性毒性試験の結果概要

試験	動物種	結果概要
急性経口毒性	ラット	LD ₅₀ 雌雄：>2,000 mg/kg 体重 剖検で肺の出血、肝及び腎の暗色化等 死亡例：雄の 2,000 mg/kg 体重投与群で死亡例あり
		LD ₅₀ 雌雄：>5,000 mg/kg 体重 体温低下、軟便及び液状便等
急性経皮毒性	ラット	LD ₅₀ 雌雄共：>2,000 mg/kg 体重 毒性徴候なし
皮膚刺激性	ウサギ	弱い刺激性あり 紅斑及び浮腫が認められたが、浮腫は投与 72 時間後、紅斑は投与 7 日後に消失。
眼刺激性	ウサギ	刺激性あり 角膜混濁、結膜の発赤及び浮腫が認められたが、角膜混濁は投与 14 日後、結膜の発赤及び浮腫は投与 15 日後に消失。
皮膚感作性 (Maximization 法)	モルモット	感作性あり 19/20 例で陽性

2.3.2 ADI 及び ARfD

食品安全委員会による評価結果（URL：
<http://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/show/kya20060509003>）を以下に転記する。（本項
末まで）

各試験における無毒性量等は表 2.3-62 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる
毒性影響等は表 2.3-63 に示されている。

表 2.3-62：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)*				
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会	参考(農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、2,000、4,000、 8,000 ppm 雄：0、116、233、 456 雌：0、126、252、 482	雌雄：－ 雌雄：角化亢進 等	雌雄：160 雌雄：体重増加 抑制		雌雄：－ 雌雄：前胃のびまん 性角化亢進等	雌雄：－ 雌雄：前胃の過角 化症等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、2,500、5,000、 10,000 ppm 雄：0、181、363、 701 雌：0、201、397、 790				雄：181 雌：397 雌雄：体重増加抑 制等 (亜急性神経毒性 は認められない)	雄：181 雌：397 雌雄：体重増加抑 制等 (亜急性神経毒性 は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)*				
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会	参考(農薬抄録)
ラット	2年間慢性毒性試験	0、250、1,500、5,000 ppm	雌雄：10	雄：12 雌：15		雄：12.4 雌：15.7	雄：12.4 雌：15.7
		雄：0、12.4、83.2、296 雌：0、15.7、104、359	雌雄：食道及び胃角化亢進等(発がん性は認められない)	雌雄：食道及び胃角化亢進等		雌雄：前胃のびまん性角化亢進	雌雄：食道の過角化症等
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、200、800、3,200 ppm	雌雄：40	雌雄：9		雄：40.0 雌：50.5	雄：40.0 雌：50.5
		雄：0、9.93、40.0、161 雌：0、12.5、50.5、207	雌雄：角化亢進等(発がん性は認められない)	雌雄：胃角化亢進等(発がん性は認められない)		雌雄：前胃の角化亢進、棘細胞増生等(発がん性は認められない)	雌雄：胃粘膜の病変等(発がん性は認められない)
	2年間発がん性試験	0、500、1,000、2,000 ppm	雌雄：25	雌雄：25		雄：27.6 雌：30.5	雄：27.6 雌：33.5
		雄：0、27.6、54.8、108 雌：0、33.5、66.5、133	雌雄：胃角化亢進等	雌雄：胃角化亢進等		雌雄：前胃上皮の角化亢進等(発がん性は認められない)	雌雄：前胃上皮の過角化症等(発がん性は認められない)
	2世代繁殖試験①	0、200、800、3,600 ppm P 雄：0、14.4、59.1、263 P 雌：0、18.1、73.2、315 F _{1b} 雄：0、22.0、90.6、421 F _{1b} 雌：0、23.4、94.8、434	親動物：40 親動物：体重増加抑制(繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物：35 繁殖性：35 親動物及び児動物：体重増加抑制 繁殖性：雄で繁殖能低下	親動物及び児動物：18 繁殖能：180以上	親動物及び児動物 P 雄：59.1 P 雌：73.2 F ₁ 雄：90.6 F ₁ 雌：94.8 親動物及び児動物：体重増加抑制(繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P 雄：59.1 P 雌：73.2 F ₁ 雄：90.6 F ₁ 雌：94.8 親動物及び児動物：体重増加抑制(繁殖能に対する影響は認められない)
	2世代繁殖試験②	0、250、1,500、5,000 ppm P 雄：0、18.9、112、370 P 雌：0、22.5、133、436 F ₁ 雄：0、25.2、150、520 F ₁ 雌：0、28.4、168、565	(無毒性量に言及していない) 親：胃の病変(繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 雄：19.1 雌：22.5 児動物 雄：112 雌：134 親動物 雌雄：胃角化亢進等 児動物 雌雄：低体重(繁殖能に対する影響は認められない)		親動物及び児動物 P 雄：18.9 P 雌：22.5 F ₁ 雄：25.2 F ₁ 雌：28.4 親動物 雌雄：前胃の角化亢進等 児動物：体重増加抑制(繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P 雄：18.9 P 雌：22.5 F ₁ 雄：25.2 F ₁ 雌：28.4 親動物 雌雄：前胃の過角化症等 児動物：体重増加抑制(繁殖能に対する影響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)*				
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会	参考(農薬抄録)
ラット	発生毒性試験①	0、10、60、360	母動物：10 母動物：体重増加抑制	母動物：10 胎児：60 母動物：体重増加抑制 胎児：恥骨、座骨の未骨化		母動物：10 胎児：360 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)	母動物：10 胎児：360 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、150、550、2,000	母動物及び胎児：－ 胎児：骨格異常(催奇形性が認められた)	母動物：150 胎児：－ 母動物：体重増加抑制等 胎児：小型化等		母動物：150 胎児：150 母動物：妊娠子宮重量減少等 胎児：骨化遅延等(催奇形性は認められない)	母動物：150 胎児：－ 母動物：妊娠子宮重量減少等 胎児：頭頂間骨骨化遅延等(催奇形性は認められない)
	発生毒性試験③	0、20、100、800				母動物：100 胎児：800 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)	母動物：100 胎児：800 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年間発がん性試験①	0、1,000、3,500、7,000 ppm 雄：0、123、564、1,260 雌：0、141、608、1,300	雌雄：－ (十二指腸腺腫及び腺癌増加)	雌雄：－ 雌雄：前胃の角化亢進等(雌で悪性リンパ腫発生)	雌雄：20 (十二指腸で腫瘍が増加)	雌雄：－ 雌雄：前胃粘膜のび慢性角化亢進等 (雌雄で十二指腸の癌並びに腺腫及び癌の合計、雌で前胃粘膜乳頭腫並びに乳頭腫及び癌の合計が増加) ¹⁾	雌雄：－ 雌雄：前胃粘膜のび慢性過角化症等 (雌雄で十二指腸の癌及び雌で前胃粘膜乳頭腫が増加)
	2年間発がん性試験②	0、1,000、5,000、12,000 ppm 雄：0、93.0、502、1,280 雌：0、95.5、515、1,280	雌雄：－ 十二指腸腺腫及び腺癌、空腸腺癌発生等	雄：93.0 雌：95.5 十二指腸腺癌発生、貧血等		雌雄：－ 雌雄：十二指腸粘膜過形成 (雌雄で十二指腸の腺癌、腺腫及び癌の合計、雄で空腸の腺腫及び癌の合計が増加) ¹⁾	雌雄：－ 雌雄：十二指腸粘膜過形成 (雌雄で十二指腸の腺癌及び腺腫、雄で空腸の腺癌が増加)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)*				
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会	参考(農薬抄録)
マウス	2年間 発がん性 試験③	0、150、450、 1,350 ppm	雌雄：16			雄：46.7 雌：51.3	雄：46.7 雌：51.3
		雄：0、16.2、46.7、 151 雌：0、16.0、51.3、 154	十二指腸腺過形成			雄：体重増加抑制等 雌：胃の角化棘細胞増生等 (雌で胃の扁平上皮乳頭腫増加)	雄：体重増加抑制等 雌：胃の角化棘細胞増生等 (上部消化管に腫瘍増加)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、10、40、160	母動物、胎児及び催奇形性：10	母動物：40 胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：13肋骨	母動物及び胎児：10	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制 胎児：第13肋骨等 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：10 母動物：軽度の体重低下 胎児：軽度の骨格変異 (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0、10、20、60	母動物及び胎児：10 催奇形性：29	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：水頭症等		母動物及び胎児：10 母動物：体重減少/増加抑制等 胎児：水頭症等 (母動物に毒性の認められる用量で催奇形性が認められた) ²⁾	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：体重減少傾向 (催奇形性は認められない)
イス	90日間 亜急性 毒性試験	0、20、50、500				雌雄：－ 雌雄：小葉中心性肝細胞空胞化	雌雄：50 雌雄：体重減少等
	1年間 慢性毒性 試験①	0、325、650、 1,300				雄：－ 雌：325 雄：TP減少等 雌：体重増加抑制等	雌雄：325 雌雄：体重増加抑制等
	1年間慢性 毒毒性 試験②	0、10、60、120				雌雄：10 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：10 雌雄：体重増加抑制等
ADI(cRfD)			NOAEL：10 SF：100 ADI：0.1	NOAEL：9 UF：100 cRfD：0.09	NOAEL：10 SF：100 ADI：0.1	NOAEL：10 SF：100 ADI：0.1	NOAEL：10 SF：100 ADI：0.1

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)*				
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会	参考(農薬抄録)
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験 イヌ1年間慢性毒性試験② ラット発生毒性試験① ウサギ発生毒性試験①及び②	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験② ラット発生毒性試験① ウサギ発生毒性試験①及び②	イヌ1年間慢性毒性試験② ラット発生毒性試験① ウサギ発生毒性試験①及び②

―：無毒性量設定できず 斜線：試験記載なし SF：安全係数 cRfD：慢性参照用量

*：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

1)：十二指腸腺腫及び腺癌の発生頻度の増加が認められたが、遺伝毒性試験の結果を総合的に勘案した結果、ホルペットは *in vitro* では遺伝毒性を示すが、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられ、腫瘍発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

2)：母動物に毒性の認められる用量で水頭症（側脳室拡張）及び胃の異常が認められたが、母動物に毒性が発現しない用量では胎児に影響は認められなかった。ラットにおいては催奇形性は認められなかった。

表 2.3-63：単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

（妊婦又は妊娠している可能性のある女性）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント* (mg/kg 体重/日)
ウサギ	発生毒性試験①	0、10、40、160	母動物：40 母動物：着床後胚損失率増加
	発生毒性試験②	0、10、20、60	胎児：10 胎児：水頭症
ARfD			NOAEL：10 SF：100 ARfD：0.1
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験②

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

*：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

食品安全委員会は、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②、ラットを用いた発生毒性試験①並びにウサギを用いた発生毒性試験①及び②の 10 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 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

ホルペットの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験②の 10 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は胎児の奇形（水頭症）であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ホルペットの単回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、ARfD は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験 (イヌ) ② 発生毒性試験 (ラット) ① 発生毒性試験 (ウサギ) ①及び②
(期間)	1 年間 (イヌ) ② 妊娠 6～19 日 (ラット) ① 妊娠 7～19 日 (ウサギ) ① 妊娠 6～28 日 (ウサギ) ②
(投与方法)	カプセル経口投与 (イヌ) 強制経口投与 (ラット及びウサギ)
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

※一般の集団

ARfD	設定の必要なし
------	---------

※妊婦又は妊娠している可能性のある女性

ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験②
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～28 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

2.3.3 水質汚濁に係る登録保留基準

2.3.3.1 農薬登録保留基準値

中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会による評価結果 (URL : http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/odaku_kijun/horupetto%20.pdf) を以下に転記する。(本項末まで)

表 2.3-64 : 水質汚濁に係る農薬登録保留基準値

公共用水域の水中における予測濃度に対する基準値	0.26 mg/L
以下の算出式により農薬登録保留基準値を算出した。 ¹⁾	
$\frac{0.1 \text{ (mg/kg 体重/日)} \times 53.3 \text{ (kg)} \times 0.1}{2 \text{ (L/人/日)}} = 0.266... \text{ (mg/L)}$	
ADI	平均体重 10 %配分 飲料水摂取量

¹⁾農薬登録保留基準値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を切り捨てて算出した。

2.3.3.2 水質汚濁予測濃度と農薬登録保留基準値の比較

水田以外使用について申請されている使用方法に基づき算定した水質汚濁予測濃度（水濁 PEC_{tier1} ）は、 2.8×10^{-4} mg/L（2.5.3.4 参照）であり、農薬登録保留基準値 0.26 mg/L を下回っている。

2.3.4 使用時安全性

リナセル顆粒水和剤（ホルペット 80.0 %水和剤）

リナセル顆粒水和剤を用いた急性経口毒性試験（ラット）における半数致死量（ LD_{50} ）は $>2,000$ mg/kg 体重であることから、急性経口毒性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

リナセル顆粒水和剤を用いた急性経皮毒性試験（ラット）における LD_{50} は $>2,000$ mg/kg 体重であり、供試動物に毒性徴候が認められなかったことから、急性経皮毒性に係る注意事項の記載は必要ないと判断した。

ホルペット原体を用いた急性吸入毒性試験（ラット）における半数致死濃度（ LC_{50} ）は >1.89 mg/L であり、供試動物に毒性徴候が認められた。推定無毒性量は、農薬散布時の推定吸入量よりも大きい、その差が小さく、農薬散布時の吸入による毒性影響が懸念されるため、農薬用マスクの着用に関する注意事項の記載が必要であると判断した。

リナセル顆粒水和剤を用いた皮膚刺激性試験（ウサギ）の結果は弱い刺激性ありであったことから、皮膚に付着しないよう注意すること、皮膚に付着した場合の処理（石けんでよく洗う）についての注意事項の記載が必要であると判断した。

リナセル顆粒水和剤を用いた眼刺激性試験（ウサギ）の結果は、刺激性があり、回復に 14 日を要したことから、散布液調製時及び散布時の保護眼鏡の着用、眼に入らないよう注意すること、眼に入った場合の処置（水洗、眼科医の手当）、使用後の洗眼についての注意事項の記載が必要であると判断した。

ホルペット原体を用いた皮膚感作性試験（モルモット）の結果は陽性（陽性率 100 %）であった。リナセル顆粒水和剤を用いた皮膚感作性試験（モルモット）の結果は陽性（陽性率 95 %）であったことから、散布の際の農薬用マスク、手袋、不浸透性防除衣の着用、保護クリームの使用、作業後の処置（身体を洗う、うがい、衣服の交換・洗濯）、かぶれやすい体質の人への注意喚起、夏期高温時の使用回避についての注意事項の記載が必要であると判断した。

以上の結果から、使用時安全に係る注意事項（農薬登録申請書第 9 項 人畜に有毒な農薬については、その旨及び解毒方法）は、次のとおりと判断した。

- 1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 2) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

- 3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用するとともに保護クリームを使用すること。
作業後は直ちに身体を洗い流し、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- 4) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- 5) かぶれやすい体質の人は作業に従事しないようにし、施用した作物等との接触をさけること。
- 6) 夏期高温時の使用をさけること。

なお、これらの内容は、平成 19 年 11 月 20 日に開催された農薬使用時安全性検討会において了承された。(URL: http://www.acis.famic.go.jp/shinsei/gijigaiyou/shiyouji19_2.pdf)

2.4 残留

2.4.1 残留農薬基準値の対象となる化合物

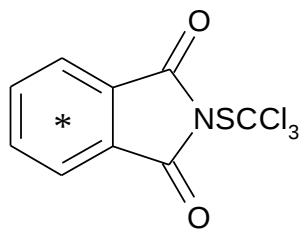
2.4.1.1 植物代謝

本項には、残留の観点から実施した植物代謝の審査を記載した。

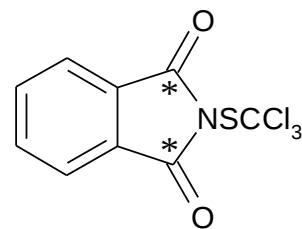
ベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したホルペット（以下「[phe- ^{14}C]ホルペット」という。）及びフタルイミド環の 1 及び 3 位のカルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したホルペット（以下「[car- ^{14}C]ホルペット」という。）を用いて実施したトマト、ばれいしょ、ぶどう、アボカド、小麦及びキャベツにおける植物代謝試験の報告書を受領した。

放射性物質濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はホルペット換算で表示した。

[phe- ^{14}C]ホルペット



[car- ^{14}C]ホルペット



* : ^{14}C 標識の位置

(1) トマト

トマト（品種：Bonny Best）における植物代謝試験は水耕栽培により温室内（栽培ランプ光条件下）で実施した。[car- ^{14}C]ホルペットを Hoagland 栄養液中 4 mg/L に調製し、7 週齢のトマトの根部を浸した栄養液中に 25 mL/株で処理した。処理 1、4、7 及び 11 日後に茎葉及び根を採取した。

茎葉及び根はメタノール/水 (1/1 (v/v)) で抽出し、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能を測定後、薄層クロマトグラフィー (TLC) で放射性物質を定量及び同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

トマトの茎葉及び根中並びに栄養液中の放射性物質の分布を表 2.4-1 に示す。

栄養液中の放射性物質はトマトの根より速やかに吸収され、茎葉へ移行した。

表 2.4-1：トマトの茎葉及び根中並びに栄養液中の放射性物質の分布

処理後日数	茎葉(%)	根(%)	栄養液(%)
1	52.9	32.6	14.5
4	68.9	15.2	15.8
7	77.3	11.2	11.5
11	84.0	9.0	7.0

茎葉、根及び栄養液中に存在する総放射性物質量に対する割合 (%)

トマトにおけるホルペット及び代謝物の定量結果を表 2.4-2 に示す。

茎葉中のホルペットは抽出画分中の総放射性物質濃度の 0.1 %未満であった。主要な残留

成分は代謝物 C/代謝物 D であり、63～76 %であった。その他に代謝物 B が検出されたが、6 %未満であった。

根中のホルペットは 0.2 %以下であった。主要な残留成分は代謝物 C/代謝物 D であり、91～93 %であった。その他に代謝物 B が検出されたが、3 %未満であった。

表 2.4-2：トマトにおけるホルペット及び代謝物の定量結果

	茎葉				根			
	1日後	4日後	7日後	11日後	1日後	4日後	7日後	11日後
ホルペット	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	0.1	<0.1	<0.1
代謝物B	5.9	5.4	2.9	3.4	1.7	2.1	1.9	1.4
代謝物C/代謝物D*1	75.5	66.5	68.0	63.4	92.7	93.0	92.8	91.0
未同定代謝物の合計*2	15.2	24.5	26.2	30.4	2.3	2.8	3.0	5.1

抽出画分中の総放射性物質濃度に対する割合 (%)

*1：代謝物 C 及び代謝物 D の分離定量は完全にはできなかったが、代謝物 C が約 90%を占めると推定される

*2：いずれも 3 種類の高極性成分（個々の成分は茎葉では 14.1 %、根では 3.8 %以下）合計

（2）ばれいしょ

ばれいしょ（品種：Maris Piper）における植物代謝試験はポット（直径 40 cm）を用いて屋外で実施した。[phe-¹⁴C]ホルペットを 80 %顆粒水和剤（WDG）に調製し、20 日間隔（4 回目処理と最終処理は 10 日間隔）、2 kg ai/ha の用量で合計 5 回散布した。1 回目処理直後に茎葉を、3 回目処理直後並びに最終処理直後、4 日後及び 7 日後（収穫期）に茎葉及び塊茎を採取した。

茎葉はアセトニトリル/ギ酸（100/1（v/v））で洗浄し、LSC で放射能を測定した。塊茎及び表面洗浄後の茎葉はアセトニトリル/水/リン酸（75/25/1（v/v/v））で抽出し、アセトニトリルを減圧留去後、ジクロロメタンで液々分配し、LSC で放射能を測定した。表面洗浄画分、ジクロロメタン画分及び水面分は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で放射性物質を定量し、HPLC 及び液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）で同定した。さらに水面分はインキュベート（40℃、4 日間）し、HPLC で放射性物質を定量及び同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

塊茎の抽出残渣はアセトニトリル/水/リン酸（75/25/1（v/v/v））によるソックスレー抽出（24 時間）、1M 塩酸（HCl）処理（22 時間）、1M 水酸化ナトリウム（NaOH）処理（27 時間）、0.1M エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩（EDTA）処理（24 時間）、酵素処理（セルラーゼ、ヘスペリジナーゼ、ペクチナーゼ及びβ-グルコシダーゼ（37℃、18 時間）（第 1 段階）並びにα-アミラーゼ及びβ-アミラーゼ（37℃、24 時間）（第 2 段階））及びジメチルスルホキシド（DMSO）/水（9/1（v/v））処理を行い、LSC で放射能を測定した。最終残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

ばれいしょにおける放射性物質濃度の分布を表 2.4-3 に示す。

塊茎中の総残留放射性物質濃度（TRR）は 0.56～1.1 mg/kg であり、アセトニトリル/水/リン酸抽出により 86～93 %TRR が回収された。

茎葉中の TRR は 57～110 mg/kg であり、表面洗浄により 85～98 %TRR、アセトニトリル/水/リン酸抽出により 1.2～15 %TRR、合わせて 98～100 %TRR が回収された。

表 2.4-3：ばれいしょにおける放射性物質濃度の分布

	塊茎									
	1回目処理直後		3回目処理直後		最終処理直後		最終処理4日後		最終処理7日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
抽出画分	/	/	0.485	87.1	0.800	92.7	0.609	85.9	1.02	92.6
ジクロロメタン画分	/	/	ND	—	0.013	1.5	0.010	1.4	0.023	2.1
水画分	/	/	0.471	84.5	0.763	88.5	0.562	79.3	0.948	86.4
抽出残渣	/	/	0.096	17.2	0.143	16.6	0.157	22.2	0.161	14.7
TRR	/	/	0.557	—	0.863	—	0.709	—	1.10	—
	茎葉									
	1回目処理直後		3回目処理直後		最終処理直後		最終処理4日後		最終処理7日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
表面洗浄画分	105	98.3	58.8	91.4	91.3	89.0	48.6	85.2	99.0	89.8
抽出画分	1.30	1.2	4.58	7.1	11.3	11.0	8.30	14.6	11.2	10.2
ジクロロメタン画分	0.668	0.6	2.21	3.4	5.70	5.6	3.74	6.6	4.52	4.1
水画分	0.613	0.6	2.38	3.7	5.48	5.3	4.47	7.8	6.80	6.2
抽出残渣	0.206	0.2	0.545	0.8	1.06	1.0	0.671	1.2	1.00	0.9
TRR	106	—	64.4	—	102.6	—	57.0	—	110	—

ND：検出限界未満 —：算出せず /：試料採取せず

ばれいしょにおけるホルペット及び代謝物の定量結果を表 2.4-4 に示す。

塊茎中のホルペットは 0.1 %TRR 以下であった。主要な残留成分は代謝物 D 及び代謝物 C であり、それぞれ 43～55 %TRR 及び 25～32 %TRR であった。その他に代謝物 B 及び代謝物 D 抱合体が検出されたが、いずれも 7 %TRR 未満であった。

茎葉中の主要な残留成分はホルペットであり、88～98 %TRR であった。その他に代謝物 B、代謝物 C、代謝物 D 及び代謝物 D 抱合体が検出されたが、いずれも 5 %TRR 未満であった。

表 2.4-4：ばれいしょにおけるホルペット及び代謝物の定量結果

	塊茎									
	1回目処理直後		3回目処理直後		最終処理直後		最終処理4日後		最終処理7日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ホルペット	/	/	ND	—	0.001	0.1	0.001	0.1	0.001	0.1
代謝物B	/	/	ND	—	0.005	0.6	0.003	0.4	0.005	0.5
代謝物C	/	/	0.143	25.6	0.279	32.4	0.203	28.7	0.269	24.6
代謝物D	/	/	0.281	50.5	0.374	43.3	0.331	46.7	0.604	55.1
代謝物D抱合体*	/	/	ND	—	0.059	6.8	ND	—	0.038	3.5
未同定代謝物の合計	/	/	ND	—	0.003	0.3	0.002	0.2	0.003	0.3

	茎葉									
	1回目処理直後		3回目処理直後		最終処理直後		最終処理4日後		最終処理7日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ホルペット	104	98.0	57.7	89.5	92.8	90.5	49.9	87.5	100	90.6
代謝物B	0.565	0.5	3.02	4.7	3.14	3.1	2.27	4.0	2.74	2.5
代謝物C	ND	—	0.079	0.1	0.312	0.3	0.114	0.2	0.275	0.2
代謝物D	0.134	0.1	0.551	0.9	1.36	1.3	1.11	2.0	1.18	1.1
代謝物D抱合体*	ND	—	0.714	1.1	1.82	1.8	1.56	2.7	2.61	2.4
未同定代謝物の合計	0.435	0.4	1.01	1.6	1.85	1.8	1.61	2.8	2.64	2.4

ND：検出限界未満 —：算出せず ／：試料採取せず

*：インキュベーションにより代謝物Dに変換されることから抱合体（塊茎3成分、茎葉2成分）と推定

ばれいしょ塊茎の抽出残渣の特徴付けの結果を表 2.4-5 に示す。

放射性物質は 1M NaOH 抽出画分中に最も高い分布を示し、3.8～6.8 %TRR であった。

表 2.4-5：ばれいしょ塊茎の抽出残渣の特徴付けの結果

	3回目処理直後		最終処理直後		最終処理4日後		最終処理7日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ソックスレー抽出画分	0.019	3.4	0.020	2.3	0.027	3.9	0.033	3.0
1 M HCl抽出画分	ND	—	ND	—	ND	—	ND	—
1 M NaOH抽出画分	0.038	6.8	0.033	3.8	0.038	5.4	0.059	5.4
EDTA抽出画分	ND	—	0.025	2.9	ND	—	0.023	2.1
酵素処理画分 (第1段階)	0.015	2.6	0.023	2.6	0.021	2.9	0.014	1.3
酵素処理画分 (第2段階)	ND	—	ND	—	ND	—	ND	—
DMSO抽出画分	ND	—	ND	—	ND	—	ND	—
最終残渣	0.001	0.1	0.002	0.2	0.001	0.1	0.001	0.1

ND：検出限界未満 —：算出せず

(3) ぶどう

ぶどう（品種：Thompson Seedless）における植物代謝試験は屋外ほ場で実施した。[phe-¹⁴C]ホルペットを 50 %水和剤（WP）に調製し、結実期、果実肥大期（1 回目処理 32 日後）及び果実成熟期（2 回目処理 28 日後）に 1.5 kg ai/ha の用量で合計 3 回散布した。最終処理 25 日後（収穫期）に茎葉及び果実を採取した。

茎葉及び果実は水で洗浄後、アセトニトリル/水/酢酸（70/30/0.2（v/v/v））で抽出し、アセトニトリルを減圧留去後、ジクロロメタンで液々分配し、LSC で放射能を測定した。果実の水画分は固相抽出（SPE）（メタノール溶出）し、LSC で放射能を測定した。表面洗浄画分、ジクロロメタン画分、果実の SPE 画分及び茎葉の水画分は、HPLC で放射性物質を定量し、HPLC、LC-MS 及びガスクロマトグラフィー質量分析（GC-MS）で同定した。さらに果実の SPE 画分は 5 M HCl 処理し、HPLC で放射性物質を定量及び同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

ぶどうにおける放射性物質濃度の分布を表 2.4-6 に示す。

果実中の TRR は 7.6 mg/kg であり、表面洗浄により 26 %TRR、アセトニトリル/水/酢酸抽出により 73 %TRR、合わせて 98 %TRR が回収された。

茎葉中の TRR は 290 mg/kg であり、表面洗浄により 88 %TRR、アセトニトリル/水/酢酸抽出により 11 %TRR、合わせて 99 %TRR が回収された。

表 2.4-6：ぶどうにおける放射性物質濃度の分布

	果実		茎葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
表面洗浄画分	1.95	25.7	258	87.8
抽出画分	5.53	72.8	32.5	11.1
ジクロロメタン画分	1.43	18.8	19.0	6.5
水画分	4.10	54.0	13.5	4.6
SPE画分	3.14	41.4	NA	—
抽出残渣	0.11	1.5	3.21	1.1
TRR	7.59	—	294	—

NA：実施せず —：算出せず

ぶどうにおけるホルペット及び代謝物の定量結果を表 2.4-7 に示す。

果実中の主要な残留成分はホルペット、代謝物 D 抱合体及び代謝物 B であり、それぞれ 27 %TRR、41 %TRR 及び 11 %TRR であった。その他に代謝物 D が検出されたが、5.8 %TRR であった。

茎葉中の主要な残留成分はホルペットであり、91 %TRR であった。その他に代謝物 B 及び代謝物 D が検出されたが、いずれも 3 %TRR 未満であった。

表 2.4-7：ぶどうにおけるホルペット及び代謝物の定量結果

	果実		茎葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ホルペット	2.02	26.6	266	90.6
代謝物B	0.81	10.6	8.78	3.0
代謝物D	0.44	5.8	6.99	2.4
代謝物D抱合体*	3.14	41.4	NA	—
未同定代謝物の合計	0.11	1.4	8.66	3.0

NA：実施せず —：算定せず

*：加水分解により代謝物 D に変換されることから抱合体と推定

(4) アボカド

アボカド（品種：Zutano）における植物代謝試験は屋外ほ場で実施した。[phe-¹⁴C]ホルペットを 50 %WP に調製し、開花後期から結実期に 21 日間隔、3.4 kg ai/ha の用量で合計 3 回散布した。最終処理 21 日後に未成熟果実及び茎葉を、97 日後（成熟期）に成熟果実及び茎葉を採取した。

茎葉、未成熟果実及び成熟果実は水で表面洗浄し、LSC で放射能を測定した。成熟果実は種子を除去し、果皮及び果肉に分離した。茎葉、未成熟果実及び成熟果実の果皮は酢酸エチル/リン酸 (50/1 (v/v)) で、成熟果実の果肉は酢酸エチル/リン酸 (25/1 (v/v)) で抽出し、硫酸ナトリウムで脱水後、アセトニトリル及びヘキサンで液々分配し、LSC で放射能を測定した。表面洗浄画分及びアセトニトリル画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

最終処理 21 日後の茎葉の抽出残渣はアセトニトリル (リン酸 0.1 %含有) 及びアセトニトリル/水/酢酸 (70/30/0.2 (v/v/v)) で抽出し、LSC で放射能を測定後、アセトニトリル抽出画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。最終残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

未成熟果実の抽出残渣はアセトニトリル/水/酢酸 (70/30/0.2 (v/v/v)) 及びメタノール (HCl 1.0 %含有) で抽出後、3 M HCl で還流抽出し、LSC で放射能を測定後、アセトニトリル/水/酢酸及びメタノール抽出画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。最終残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

最終処理 97 日後の茎葉並びに成熟果実の果皮及び果肉の抽出残渣はアセトニトリル/水/酢酸 (70/30/0.2 (v/v/v)) で抽出後、3 M HCl で還流抽出し、LSC で放射能を測定後、各抽出画分は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。最終残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

アボカドにおける放射性物質濃度の分布を表 2.4-8 に示す。

表面洗浄後の成熟果実の果皮及び果肉の TRR はそれぞれ 17 mg/kg 及び 8.2 mg/kg であり、酢酸エチル/リン酸抽出によりそれぞれ 81 %TRR 及び 92 %TRR が回収された。種子を含む果実全体としては、TRR は 7.1 mg/kg であり、表面洗浄により 0.2 % TRR、酢酸エチル/リン酸抽出により 90 %TRR が回収された。

未成熟果実の TRR は 11 mg/kg であり、表面洗浄により 6.5 %TRR、酢酸エチル/リン酸抽出により 81 %TRR、合わせて 88 %TRR が回収された。

茎葉中の TRR は 74~140 mg/kg であり、表面洗浄により 28~35 %TRR、酢酸エチル/リン酸抽出により 50~51 %TRR、合わせて 79~85 %TRR が回収された。

表 2.4-8：アボカドにおける放射性物質濃度の分布

	未成熟果実 (最終処理21日後)		成熟果実 (最終処理97日後)					
			果皮		果肉		果実全体*	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
表面洗浄画分	0.70	6.5	/	/	/	/	0.01	0.20
酢酸エチル/リン酸抽出画分	8.79	81.4	13.7	81.1	7.54	92.0	6.39	89.8
アセトニトリル画分	7.66	70.9	11.9	70.4	6.25	76.2	5.34	75.0
ヘキサン画分	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0
抽出残渣	1.36	12.6	3.21	19.0	0.66	8.0	0.71	10.0
アセトニトリル/水/酢酸抽出画分	1.40	13.0	2.81	16.6	0.59	7.2	0.63	8.9
メタノール (HCl含有) 抽出画分	0.10	0.9	NA	—	NA	—	—	—
3 M HCl還流抽出画分	0.06	0.6	0.07	0.4	0.04	0.4	0.03	0.4
最終残渣	0.01	0.1	0.00	0.0	0.00	0.1	0.00	0.1
TRR	10.8	—	16.9	—	8.20	—	7.12	—
	茎葉							
	最終処理21日後				最終処理97日後			
	mg/kg		%TRR		mg/kg		%TRR	
表面洗浄画分	47.5		34.9		20.9		28.4	
酢酸エチル/リン酸抽出画分	67.9		49.9		37.3		50.7	
アセトニトリル画分	63.9		47.0		30.2		41.0	
ヘキサン画分	0.10		0.1		0.16		0.2	
抽出残渣	20.2		14.9		15.4		20.9	
アセトニトリル (リン酸含有) 画分	11.7		8.6		NA		—	
アセトニトリル/水/酢酸抽出画分	5.88		4.3		13.2		17.9	
3 M HCl還流抽出画分	NA		—		0.63		0.9	
最終残渣	1.15		0.8		0.03		0.0	
TRR	136		—		73.6		—	

NA：実施せず —：算出せず /：該当せず

*：果皮及び果肉の各画分中の放射性物質濃度並びに果皮、果肉及び種子の重量を用いて算出

アボカドにおけるホルペット及び代謝物の定量結果を表 2.4-9 に示す。

果実中のホルペットは成熟果実で 0.4 %TRR、未成熟果実で 4.9 %TRR であった。果実中の主要な残留成分は代謝物 D であり、63～67 %TRR であった。その他に代謝物 B が検出されたが、3.1～6.9 %TRR であった。

茎葉中の主要な残留成分はホルペット及び代謝物 D であり、それぞれ 53～57 %TRR 及び 4.6～11%TRR であった。その他に代謝物 B が検出されたが、7.0～8.5 %TRR であった。

表 2.4-9：アボカドの果実におけるホルペット及び代謝物の定量結果

	未成熟果実 (最終処理21日後)		成熟果実*1 (最終処理97日後)	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ホルペット	0.54	4.9	0.03	0.4
代謝物B	0.75	6.9	0.22	3.1
代謝物D	7.30	67.3	4.49	63.0
未同定代謝物の合計	1.12	10.4*2	0.81	11.4*3
茎葉				
	最終処理21日後		最終処理97日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ホルペット	77.2	57.0	39.3	53.4
代謝物B	11.5	8.5	5.15	7.0
代謝物D	15.5	11.4	3.41	4.6
未同定代謝物の合計	10.4	7.6	8.66	11.8*4

*1：果実全体として算出 *2：6種類の成分の合計（個々の成分は4.9 %TRR以下）

*3：7種類の成分の合計（個々の成分は5.6 %TRR以下） *4：2種類の成分の合計（個々の成分は10 %TRR以下）

（5）小麦

小麦（品種：Mercia）における植物代謝試験はポット（38×38 cm）を用いて屋外で実施した。[phe-¹⁴C]ホルペットを 80 %WDG に調製し、24 日間隔で穂ばらみ期（DC 49）及び開花後期（DC 69）に 1.6 kg ai/ha の用量で合計 2 回散布した。1 回目処理 1 日後、最終処理 1 日後、28 日後（成熟期（DC 83））及び 39 日後（枯熟期（DC 92））に穀粒及び茎葉を採取した。

穀粒及び茎葉は酢酸エチル/水/リン酸（75/25/1（v/v/v））及び酢酸エチルで抽出し、混合後、LSC で放射能を測定した。最終処理 39 日後の穀粒及び茎葉の抽出残渣はアセトニトリル/水/酢酸（70/30/0.2（v/v/v））で抽出し、アセトニトリルを減圧留去後、ジクロロメタンで液々分配し、LSC で放射能を測定した。水画分は酢酸エチルで液々分配し、水画分はインキュベート（40℃、6 日間）後、酢酸エチルで液々分配し、LSC で放射能を測定した。酢酸エチル/水/リン酸画分、ジクロロメタン画分及び酢酸エチル画分は混合し、HPLC 及び TLC で放射性物質を定量及び同定した。

最終処理 39 日後の茎葉のアセトニトリル/水/酢酸抽出残渣は 1 M HCl 処理（約 18 時間）し、ジクロロメタンで液々分配後、LSC で放射能を測定した。水画分は酢酸エチルで液々分配し、水画分はインキュベート（①40℃、1 晩）後、酢酸エチルで液々分配し、水分画はさらにインキュベート（②40℃、6 日間）後、酢酸エチルで液々分配し、LSC で放射能を測定した。ジクロロメタン画分及び酢酸エチル画分は混合し、HPLC 及び TLC で放射性物質を定量及び同定した。

抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

小麦における放射性物質濃度の分布を表 2.4-10 に示す。

穀粒中の TRR は最終処理 1 日後に 7.5 mg/kg、39 日後に 24 mg/kg であり、経時的に増加した。穀粒中の放射性物質は酢酸エチル/水/リン酸抽出により 58～84 %TRR が回収され、最終処理 39 日後の穀粒ではアセトニトリル/水/酢酸抽出により 26 %TRR が更に回収された。

茎葉中の TRR は最終処理 1 日後に 9.4 mg/kg、39 日後に 15 mg/kg であり、経時的に増加した。茎葉中の放射性物質は酢酸エチル/水/リン酸抽出により 49～88 %TRR が回収され、最終処理 39 日後の茎葉ではアセトニトリル/水/酢酸抽出により 29 %TRR が更に回収された。

表 2.4-10：小麦における放射性物質濃度の分布

	穀粒						茎葉					
	1回目処理 1日後		最終処理 1日後		最終処理 28日後		1回目処理 1日後		最終処理 1日後		最終処理 28日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
酢酸エチル/水/リン酸抽出画分及び 酢酸エチル抽出画分	2.69	84.4	6.01	80.1	7.35	71.6	3.98	88.3	6.04	64.1	9.26	69.6
抽出残渣	0.55	17.3	1.30	17.3	4.06	39.5	0.56	12.5	2.52	26.8	6.21	46.7
TRR	3.18	100	7.50	100	10.3	100	4.50	100	9.42	100	13.3	100
	穀粒						茎葉					
	最終処理39日後						最終処理39日後					
	mg/kg		%TRR				mg/kg		%TRR			
酢酸エチル/水/リン酸抽出画分	14.0		58.3				7.34		48.8			
アセトニトリル/水/酢酸抽出画分	6.16		25.8				4.42		29.4			
ジクロロメタン画分	1.30		5.6				1.00		6.6			
酢酸エチル画分	0.50		2.1				0.20		1.5			
酢酸エチル画分(インキュベート①)	3.10		12.9				2.10		14.1			
水画分	1.00		4.0				0.90		6.0			
1 M HCl抽出画分	NA		—				1.50		9.8			
ジクロロメタン画分	NA		—				0.00		0.2			
酢酸エチル抽出	NA		—				0.40		2.4			
酢酸エチル抽出(インキュベート①)	NA		—				0.40		2.9			
酢酸エチル抽出(インキュベート②)	NA		—				0.20		1.6			
水画分	NA		—				0.40		2.4			
抽出残渣	1.90		7.9				1.40		9.6			
TRR	23.9		100				15.1		100			

NA：実施せず —：算出せず

小麦におけるホルペット及び代謝物の定量結果を表 2.4-11 に示す。

穀粒中の主要な残留成分はホルペット、代謝物 B 及び代謝物 D であり、それぞれ 33～63 %TRR、9.3～25 %TRR 及び 5.6～36 %TRR であった。

茎葉中の主要な残留成分はホルペット、代謝物 D 及び代謝物 B であり、それぞれ 23～

77 %TRR、4.5～29 %TRR 及び 5.7～10 %TRR であった。その他に代謝物 D 抱合体が検出されたが、7.0 %TRR であった。

表 2.4-11：小麦におけるホルペット及び代謝物の定量結果

	穀粒							
	1回目処理1日後		最終処理1日後		最終処理28日後		最終処理39日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ホルペット	1.82	57.1	4.76	63.4	4.74	46.2	9.32	38.9
代謝物 B	0.80	25.0	1.17	15.6	0.98	9.5	3.11	13.0
代謝物 D	ND	—	ND	—	0.57	5.6	6.39	26.7
未同定代謝物の合計	ND	—	ND	—	0.78	7.7	ND	—
	茎葉							
	1回目処理1日後		最終処理1日後		最終処理28日後		最終処理39日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ホルペット	3.46	76.9	4.73	50.2	6.91	51.9	4.69	31.2
代謝物 B	0.41	9.2	0.98	10.4	0.76	5.7	1.47	9.8
代謝物 D	ND	—	ND	—	0.60	4.5	4.34	28.8
代謝物 D 抱合体*	NA	—	NA	—	NA	—	1.06	7.0
未同定代謝物の合計	ND	—	ND	—	0.43	3.2	ND	—

ND：検出限界未満 NA：実施せず —：算出せず

*：1 M HCl 抽出画分から定量された代謝物 D であることから抱合体と推定

(6) キャベツ

キャベツ（品種：Stonehead F1）における植物代謝試験はコンテナ（70×50×30 cm）を用いて屋外で実施した。[phe-¹⁴C]ホルペットを 80 %WDG に調製し、定植 59 日後（BBCH 45）及び 71 日後（BBCH 47）に 2,667 g ai/ha の用量で合計 2 回散布した。最終処理直後及び 14 日後（収穫期）に茎葉及び根を採取した。

茎葉はアセトニトリル/ギ酸（100/1（v/v））で洗浄し、LSC で放射能を測定した。根及び洗浄後の茎葉はアセトニトリル/水/リン酸（75/25/1（v/v/v））で抽出し、LSC で放射能を測定した。洗浄画分及び抽出画分は HPLC 及び TLC で放射性物質を定量及び同定した。最終処理 14 日後の茎葉及び根のアセトニトリル/水/リン酸抽出画分の一部はアセトニトリルを減圧留去後、ジクロロメタンで液々分配し、LSC で放射能を測定した。茎葉の水面分はインキュベート（40℃、4 日間）し、HPLC で放射性物質を定量及び同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

最終処理 14 日後の根の抽出残渣はアセトニトリル/水/リン酸（75/25/1（v/v/v））によるソックスレー抽出（24 時間）、1 M HCl 処理（約 22 時間）、1 M NaOH 処理（約 26 時間）、0.1 M EDTA 処理（約 21 時間）、酵素処理（セルラーゼ、ヘスペリジナーゼ、ペクチナーゼ及びβ-ガラクトシターゼ（37℃、約 20 時間）（第 1 段階）及びα-アミラーゼ及びβ-アミラーゼ（37℃、20 時間）（第 2 段階））、DMSO/水（9/1（v/v））処理、6 M HCl 還流処理及び 2 M NaOH 還流処理を行い、LSC で放射能を測定した。最終残渣は燃焼後、LSC で放射能を測

定した。

キャベツにおける放射性物質濃度の分布を表 2.4-12 に示す。

茎葉中の TRR は処理直後に 7.4 mg/kg、14 日後に 43 mg/kg であり、表面洗浄によりそれぞれ 70 %TRR 及び 17 %TRR、アセトニトリル/水/リン酸抽出によりそれぞれ 29 %TRR 及び 80 %TRR、合わせて 97～99 %TRR が回収された。

根中の TRR は処理直後に 1.2 mg/kg、14 日後に 2.4 mg/kg であり、アセトニトリル/水/リン酸抽出によりそれぞれ 68 %TRR 及び 52 %TRR が回収された。

表 2.4-12：キャベツにおける放射性物質濃度の分布

	茎葉				根			
	最終処理直後		最終処理14日後		最終処理直後		最終処理14日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
表面洗浄画分	30.0	70.2	1.22	16.5	NA	—	NA	—
アセトニトリル/水/リン酸抽出画分	12.4	29.0	5.93	80.2	0.81	67.6	1.23	51.7
ジクロロメタン画分	NA	—	3.52	47.6	NA	—	0.24	10.3
水画分	NA	—	2.41	32.6	NA	—	0.98	41.4
抽出残渣	0.36	0.8	0.25	3.3	0.39	32.4	1.15	48.3
TRR	42.8	100	7.40	100	1.20	100	2.38	100

NA：実施せず —：算出せず

キャベツにおけるホルペット及び代謝物の定量結果を表 2.4-13 に示す。

茎葉中の主要な残留成分はホルペット、代謝物 C 及び代謝物 D であり、それぞれ 54～90 %TRR、3.3～16 %TRR 及び 2.5～11 %TRR であった。その他に代謝物 B が検出されたが、3.1～4.5 %TRR であった。

根中の主要な残留成分はホルペット及び代謝物 C であり、それぞれ 12～33 %TRR 及び 11～38 %TRR であった。その他に代謝物 B 及び代謝物 D が検出されたが、いずれも 2 %TRR 未満であった。

表 2.4-13：キャベツにおけるホルペット及び代謝物の定量結果

	茎葉				根			
	最終処理直後		最終処理14日後		最終処理直後		最終処理14日後	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ホルペット	38.6	90.2	3.98	53.7	0.39	32.6	0.28	11.7
代謝物B	1.33	3.1	0.34	4.5	0.02	1.7	0.01	0.5
代謝物C	1.34	3.3	1.15	15.7	0.38	31.4	0.90	37.8
代謝物D	1.07	2.5	0.78	10.6	0.02	1.8	0.00	0.2
未同定代謝物の合計	0.05	0.1	0.93	12.3*	ND	—	0.04	1.5

ND：検出限界未満 —：算出せず

*：10 種類の成分の合計（個々の成分は 3.4 %TRR 以下）。インキュベーション(40℃、4 日間)により、一部ピークが消失し、代謝物 D に変換されたことから、代謝物 C 又は代謝物 D の抱合体の存在が示唆された。

キャベツの根の抽出残渣の特徴付け結果を表 2.4-14 に示す。

特徴付けの結果、放射性物質は 1 M NaOH 抽出画分に最も多く分布し、22 %TRR であった。その他の抽出画分は 8.3 %TRR 以下であった。

表 2.4-14：キャベツの根の抽出残渣の特徴付けの結果

	最終処理14日後	
	mg/kg	%TRR
アセトニトリル/水/リン酸ソックスレー抽出画分	0.12	4.9
1M HCl抽出画分	0.10	4.4
1M NaOH抽出画分	0.53	22.4
EDTA抽出画分	0.20	8.3
酵素処理第1段階画分	0.04	1.9
酵素処理第2段階画分	ND	—
DMSO抽出画分	0.02	0.7
6M HCl還流抽出画分	0.08	3.1
2M NaOH還流抽出画分	0.05	1.9
最終残渣	0.01	0.6

ND：検出限界未満 —：算出せず

(7) 植物代謝のまとめ

トマト、ばれいしょ、ぶどう、アボカド、小麦及びキャベツを用いた植物代謝試験の結果、可食部における主要な残留成分はホルペット及び代謝物 D（フタル酸）であった。その他に代謝物 B がぶどう及び小麦、代謝物 C がばれいしょ及びキャベツ、代謝物 D 抱合体がぶどうにおいて主要な残留成分であった。

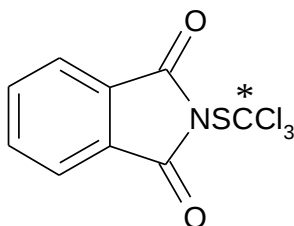
植物におけるホルペットの代謝経路はトリクロロメチルチオ基の脱離による代謝物 B の生成、ピロール環の開裂による代謝物 C の生成及びアミド基の酸化による代謝物 D の生成及び代謝物 D の抱合化と考えられた。

2.4.1.2 家畜代謝

トリクロロメチル基の炭素を ^{14}C で標識したホルペット（以下「[tri- ^{14}C]ホルペット」という。）及び[phe- ^{14}C]ホルペットを用いて実施した泌乳山羊における家畜代謝試験の報告書を受領した。

放射性物質濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はホルペット換算で表示した。

[tri- ^{14}C]ホルペット



泌乳山羊

(1) 分布

泌乳山羊（2～3 歳齢、体重 22 kg - 22 kg（投与開始時 - と殺時））に、飼料中濃度として 20 mg/kg に相当する[tri-¹⁴C]ホルペットを、ゼラチンカプセルを用いて 3 日間連続強制経口投与した。乳は 1 日 2 回、尿（ケージ洗浄液を含む）及び糞は 1 日 1 回採取した。呼気は 10 %水酸化カリウムで捕集して採取した。最終投与 23 時間後にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉（前肢筋及び腰筋）、脂肪（皮下脂肪及び腹膜脂肪）、胆汁及び消化管内容物を採取した。

糞はアセトニトリルで、消化管内容物は水で抽出した。

液体試料及び抽出画分は直接、固体試料及び抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

臓器、組織及び排泄物中の放射性物質濃度の分布を表 2.4-15 に示す。

と殺時点において総投与量（TAR）の 42 %が糞中に、10 %が尿中に、31 %が呼気中に排泄され、乳中への排泄は 1.0 %であった。放射性物質は肝臓中に 0.34 mg/kg、腎臓中に 0.26 mg/kg、筋肉中に 0.03～0.04 mg/kg、脂肪中に 0.01 mg/kg が残留していた。

表 2.4-15：臓器、組織及び排泄物中の放射性物質濃度の分布

試料		mg/kg	%TAR
肝臓		0.34	0.5
腎臓		0.26	0.1
筋肉	前肢筋	0.03	0.1
	腰筋	0.04	0.1
脂肪	皮下脂肪	0.01	<0.1
	腹膜脂肪	0.01	<0.1
乳	0-24 時間	0.23	0.2
	24-48 時間	0.38	0.4
	48-71 時間	0.34	0.4
胆汁		—	<0.1
糞		—	41.9
尿		—	10.2
ケージ洗浄		—	0.2
呼気		—	31.4
消化管内容物		—	16.9
回収率		—	102

—：算出せず

(2) 代謝

各群 1 頭の泌乳山羊（3～5 歳齢、体重 60 kg - 60 kg 及び 49 kg - 50 kg（投与開始時 - と殺時））に、飼料中濃度として 24 mg/kg に相当する[tri-¹⁴C]ホルペット又は飼料中濃度として 14 mg/kg に相当する[phe-¹⁴C]ホルペットを、ゼラチンカプセルを用いて 6 日間連続強制

経口投与した。乳は1日2回、尿（ケージ洗浄液を含む）及び糞は1日1回採取した。最終投与23時間後にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉（前肢筋及び腰筋）、脂肪（皮下脂肪及び腹膜脂肪）及び胆汁を採取した。

糞はアセトニトリルで抽出した。

液体試料及び抽出画分は直接、固体試料及び抽出残渣は燃焼後、LSCで放射能を測定した。

[tri-¹⁴C]ホルペット投与群の分析手順を以下に示す。

肝臓はジクロロメタン、アセトニトリル、アセトニトリル/水（1/9（v/v））、水、アセトン及び2%ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）で抽出し、LSCで放射能を測定した。ジクロロメタン及びアセトニトリル抽出画分は濃縮後、アセトニトリル/水抽出画分はアセトンを加えて遠心分離後、TLCで放射性物質を定量及び同定した。

腎臓はヘキサン、ジクロロメタン、アセトニトリル、アセトニトリル/水（1/9（v/v））、水及びアセトンで抽出し、LSCで放射能を測定後、ジクロロメタン、アセトニトリル及びアセトニトリル/水画分は濃縮後、TLCで放射性物質を定量及び同定した。

アセトン抽出残渣は2%SDSで抽出し、抽出残渣は1M NaOH処理（37℃、1晩）後、pH7及びpH2条件において酢酸エチルで分配し、水画分はTLCで放射性物質を定量及び同定した。

筋肉（前肢筋及び腰筋の混合試料）はヘキサン、ジクロロメタン、アセトニトリル、アセトニトリル/水（1/9（v/v））、水及びアセトンで抽出し、LSCで放射能を測定後、アセトン抽出画分を除く抽出画分はTLCで放射性物質を定量及び同定した。

乳（投与2～6日の混合試料）は脂肪画分及び水溶性画分に分離し、それぞれジクロロメタンで抽出後、脂肪画分はヘキサンで、水溶性画分はメタノールで洗浄した。ジクロロメタン抽出画分は混合し、TLCで放射性物質を定量及び同定した。メタノール洗浄後の水溶性画分はアセトンを加えて遠心分離後、上清はTLCで放射性物質を定量及び同定した。水溶性画分の沈殿物及び脂肪画分のヘキサン洗浄後の抽出残渣はプロテアーゼ処理（pH7、37℃、1晩）し、TLCで放射性物質を定量及び同定した。

脂肪はTRRが0.01 mg/kg未満であったため、（1）分布で採取した脂肪（皮下脂肪及び腹膜脂肪の混合試料）を用いて、ヘキサン/アセトニトリル（1/1（v/v））、アセトニトリル/水（1/1（v/v））、アセトン及びジクロロメタンで抽出した。抽出画分中の放射性物質濃度が低いため、放射性物質の定量及び同定は行わなかった。

[phe-¹⁴C]ホルペット投与群の分析手順を以下に示す。

肝臓はジクロロメタン、アセトニトリル、アセトニトリル/水（1/9（v/v））、水及びアセトンで抽出し、アセトン抽出画分を除く抽出画分はTLCで放射性物質を定量及び同定した。

アセトン抽出残渣は 1 M NaOH 処理 (37°C、1 晩) 後、pH 7 及び pH 2 条件において酢酸エチルで分配し、pH 2 条件の酢酸エチル画分は TLC で放射性物質を同定及び定量した。

腎臓はヘキサン、ジクロロメタン、アセトニトリル、アセトニトリル/水 (9/1 (v/v))、アセトニトリル/水 (1/9 (v/v)) 及び水で抽出し、アセトニトリル、アセトニトリル/水及び水画分は TLC で放射性物質を定量及び同定した。

乳 (投与 2～6 日の混合試料) は乳脂肪画分及び水溶性画分に分離し、ジクロロメタンで抽出後、抽出画分を混合し、TLC で放射性物質を定量及び同定した。

筋肉及び脂肪は TRR が 0.01 mg/kg 未満であったため、放射性物質の抽出は行わなかった。

臓器、組織及び排泄物中の放射性物質濃度の分布を表 2.4-16 に示す。

と殺時点において、[tri-¹⁴C]ホルペット投与群では、糞中に 35 %TAR、尿中に 4.8 %TAR が排泄され、乳中への排泄は 0.5 %TAR であった。放射性物質は肝臓中に 0.25 mg/kg、腎臓中に 0.16 mg/kg、筋肉中に 0.02～0.03 mg/kg が残留しており、脂肪中への残留は 0.01 mg/kg 未満であった。

[phe-¹⁴C]ホルペット投与群では、糞中に 35 %TAR、尿中に 58 %TAR が排泄され、乳中への排泄は 0.1 %TAR 未満であった。放射性物質は肝臓中に 0.022 mg/kg、腎臓中に 0.052 mg/kg、筋肉中に 0.003 mg/kg、脂肪中に<0.001～0.004 mg/kg が残留していた。

表 2.4-16：組織、臓器及び排泄物中の放射性物質濃度の分布

試料		[tri- ¹⁴ C]ホルペット		[phe- ¹⁴ C]ホルペット	
		mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR
肝臓		0.25	0.2	0.022	<0.1
腎臓		0.16	<0.1	0.052	<0.1
筋肉	前肢筋	0.02	<0.1	0.003	<0.1
	腰筋	0.03	<0.1	0.003	<0.1
脂肪	皮下脂肪	<0.01	<0.1	0.004	<0.1
	腹膜脂肪	<0.01	<0.1	<0.001	<0.1
乳		—	0.5	—	<0.1
胆汁		—	<0.1	—	<0.1
糞		—	34.9	—	34.9
尿		—	4.8	—	58.3
ケージ洗浄		—	0.2	—	2.1
回収率		—	40.6	—	95.3

—：算出せず

乳中の放射性物質濃度の推移を表 2.4-17 に示す。

乳中の放射性物質濃度は投与 2 日後に定常状態に達し、[tri-¹⁴C]ホルペット投与群で 0.16

～0.20 mg/kg、[phe-¹⁴C]ホルペット投与群で 0.005～0.006 mg/kg であった。

表 2.4-17：乳中の放射性物質濃度の推移

初回投与後 日数	[tri- ¹⁴ C]ホルペット		[phe- ¹⁴ C]ホルペット	
	mg/L	%TAR	mg/L	%TAR
1	0.098	<0.1	0.004	<0.1
2	0.163	0.1	0.006	<0.1
3	0.174	0.1	0.005	<0.1
4	0.177	0.1	0.005	<0.1
5	0.203	0.1	0.005	<0.1
6	0.192	0.1	0.006	<0.1
合計	—	0.5	—	<0.1

—：算出せず

臓器、組織及び乳の抽出分画中の放射性物質濃度の分布を表 2.4-18 に示す。

[tri-¹⁴C]ホルペット投与では、肝臓及び腎臓中の放射性物質はジクロロメタン、アセトニトリル及びアセトニトリル/水により、それぞれ 64 %TRR 及び 54 %TRR が抽出された。筋肉及び脂肪中の放射性物質はヘキサン、ジクロロメタン、アセトニトリル、アセトニトリル/水及び水により、それぞれ 66 %TRR 及び 82 %TRR が抽出された。乳中の放射性物質はジクロロメタンにより 3.9 %TRR が抽出され、水溶性画分中に 58 %TRR が存在した。

[phe-¹⁴C]ホルペット投与では、肝臓中の放射性物質はジクロロメタン、アセトニトリル、アセトニトリル/水及び水により、66 %TRR が抽出された。腎臓中の放射性物質はアセトニトリル、アセトニトリル/水及び水により、92 %TRR が抽出された。乳中の放射性物質はジクロロメタンにより 20 %TRR が抽出され、水溶性画分中に 74 %TRR が存在した。

表 2.4-18：臓器、組織及び乳の抽出画分中の放射性物質濃度の分布

	[tri- ¹⁴ C]ホルペット									
	肝臓		腎臓		筋肉		脂肪*1		乳	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/L	%TRR
ヘキサン抽出画分*2	NA	—	0.001	0.9	0.001	5.1	0.002	22.5	<0.001	0.1
ジクロロメタン抽出画分	0.019	7.6	0.005	3.3	0.004	13.4	<0.001	1.6	0.007	3.9
アセトニトリル抽出画分*3	0.025	10.0	0.030	18.7	0.004	13.8	0.004	43.8	NA	—
アセトニトリル/水抽出画分	0.117	46.2	0.051	31.6	0.003	9.6	0.002	14.6	NA	—
水抽出画分*4	0.009	3.5	0.010	6.4	0.006	23.9	NA	—	0.106	58.4
アセトン抽出画分	0.012	4.8	0.007	4.4	0.001	2.3	<0.001	1.9	NA	—
SDS 抽出画分	0.045	17.9	0.015	9.1	NA	—	NA	—	NA	—
メタノール洗浄画分*5	NA	—	NA	—	NA	—	NA	—	0.003	1.8
抽出残渣	0.025	10.0	0.042	25.7*6	0.009	31.8	0.002	15.8	0.065	35.9*7
TRR	0.254	—	0.162	—	0.027	—	0.010	—	0.181	—

	[phe- ¹⁴ C] ホルペット									
	肝臓		腎臓		筋肉		脂肪		乳	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/L	%TRR
ヘキサン抽出画分*2	NA	—	<0.001	0.4	/	/	/	/	<0.001	0.3
ジクロロメタン抽出画分	0.001	3.0	0.002	3.2	/	/	/	/	0.001	19.6
アセトニトリル抽出画分	0.002	7.3	0.002	3.0	/	/	/	/	NA	—
アセトニトリル/水抽出画分	0.011	49.7	0.044	85.3	/	/	/	/	NA	—
水抽出画分*4	0.001	5.8	0.002	3.9	/	/	/	/	0.004	74.1
アセトン抽出画分	0.001	2.5	NA	—	/	/	/	/	NA	—
メタノール洗浄画分*5	NA	—	NA	—	/	/	/	/	<0.001	1.9
抽出残渣	0.007	31.5*8	0.002	4.4	/	/	/	/	<0.001	4.2
TRR	0.022	—	0.052	—	/	/	/	/	0.006	—

NA：実施せず —：算出せず /：抽出せず

*1：（1）の泌乳山羊（3日間、飼料中濃度 20 mg/kg 投与群）の脂肪を用いた

*2：脂肪はヘキサン/アセトニトリル抽出のヘキサン画分、乳は水溶性画分のジクロロメタン抽出後のヘキサン洗浄画分

*3：脂肪はヘキサン/アセトニトリル抽出のアセトニトリル画分

*4：乳はジクロロメタン抽出、ヘキサン洗浄後の水溶性画分

*5：乳の脂肪画分のジクロロメタン抽出後のメタノール洗浄画分

*6：1M NaOH 処理により抽出される放射性物質は水分 20.8 %TRR、酢酸エチル画分 2.7 %TRR

*7：プロテアーゼ処理により抽出される放射性物質は水分 22.0 %TRR

*8：1M NaOH 処理により抽出される放射性物質は水分 23.4 %TRR、酢酸エチル画分(pH2)1.1 %TRR、酢酸エチル画分(pH7)0.3 %TRR

臓器、組織及び乳中のホルペット及び代謝物の定量結果を表 2.4-19 及び表 2.4-20 に示す。

[tri-¹⁴C]ホルペット投与群では、臓器、組織及び乳中にホルペットは検出されなかった。主要な残留成分はアミノ酸、グルコース及びラクトースであり、それぞれ 12~36 %TRR、13 %TRR 及び 33 %TRR であった。

[phe-¹⁴C]ホルペット投与群では、臓器及び乳中にホルペットは検出されなかった。

肝臓中の主要な残留成分は代謝物 C であり、28 %TRR であった。腎臓中の主要な残留成分は代謝物 C 及び代謝物 C/代謝物 D/代謝物 E であり、それぞれ 25 %TRR 及び 44 %TRR であった。その他に代謝物 B が検出されたが、いずれも 5.8 %TRR 未満であった。

乳中から代謝物 B 及び代謝物 C/代謝物 D/代謝物 E が検出されたが、いずれも 10 %TRR 未満であった。

表 2.4-19 : [tri-¹⁴C]ホルペット投与群の臓器、組織及び乳中のホルペット及び代謝物の定量結果

	肝臓		腎臓		筋肉		乳	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/L	%TRR
ホルペット	ND	—	ND	—	ND	—	ND	—
アミノ酸*1	0.030	11.9	0.027	16.5	0.010	35.8	0.036	20.1
コレステロール	0.002	0.8	0.004	2.7	ND	—	ND	—
ホスファチジルコリン	0.002	0.6	ND	—	ND	—	ND	—
塩化コリン/グルコース	0.001	0.4	ND	—	ND	—	ND	—
グルコース	0.034	13.2	ND	—	ND	—	ND	—
ラクトース	ND	—	ND	—	ND	—	0.059	32.6
未同定代謝物の合計	0.027	10.8*2	0.033	20.5*3	0.004	10.9*4	0.007	3.6
極性成分	0.024	9.6	0.017	10.3	0.001	2.3	0.012	6.8

ND：検出限界未満 —：算出せず

*1：肝臓及び乳はアスパラギン酸、クレアチン、グルタミン酸、乳酸、トレオニン及びセリン、腎臓はアスパラギン酸、グルタミン酸及びセリン、筋肉はアスパラギン酸、クレアチン、グルタミン酸及びトレオニンが TLC により同定された。

*2：8 種類の代謝物の合計（個々の成分は 3.5 %TRR 以下）

*3：9 種類の代謝物の合計（個々の成分は 8.7 %TRR 以下）

*4：5 種類の代謝物の合計（個々の成分は 6.0 %TRR 以下）

表 2.4-20 : [phe-¹⁴C] ホルペット投与の臓器及び乳中の代謝物の定量結果

	[phe- ¹⁴ C] ホルペット					
	肝臓		腎臓		乳	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
ホルペット	ND	—	ND	—	ND	—
代謝物 B	0.001	2.6	<0.001	0.7	<0.001	5.8
代謝物 C	0.006	27.8	0.013	24.8	ND	—
代謝物 C/代謝物 D/代謝物 E	ND	—	0.023	44.3	<0.001	7.2
未同定代謝物の合計	0.002	7.2	0.002	3.6	ND	—
極性成分	0.005	23.1	0.005	10.1	ND	—

ND：検出限界未満

泌乳山羊に投与されたホルペットの主要な代謝経路はトリクロロメチル基の脱離による代謝物 B、ピロール環の開裂による代謝物 C の生成と考えられた。脱離したトリクロロメチル基由来の放射性物質は天然成分中に取り込まれるものと考えられた。

2.4.1.3 規制対象化合物

リスク評価の対象化合物

食品安全委員会による評価（URL：

<http://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/show/kya20060509003>）においては、農産物中の暴露評価対象物質をホルペットと設定している。

作物残留の規制対象化合物

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において了承された規制対象化合物を下記に転記する。（本項末まで）

（参考：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（URL：<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzendu/0000177017.pdf>））

残留の規制対象

ホルペットとする。

一部の作物残留試験において、代謝物 B の分析が行われているが、残留濃度はホルペットと比較して明らかに低いことから、残留の規制対象には含めないこととする。

2.4.2 消費者の安全に関わる残留

2.4.2.1 作物

登録された使用方法（GAP）の一覧を表 2.4-21 に示す。

表 2.4-21：ホルペットの GAP 一覧

作物名	剤型	使用方法	希釈倍数 (倍)	使用濃度* (kg ai/hL)	使用液量** (L/10a)	使用回数 (回)	使用時期 (PHI) (日)
あずき	80 %顆粒水和剤	散布	600	0.13	100-300	3	7
たまねぎ	80 %顆粒水和剤	散布	600	0.13	100-300	5	3
トマト	80 %顆粒水和剤	散布	600-1,000	0.080-0.13	150-300	3	1
きゅうり	80 %顆粒水和剤	散布	600-800	0.10-0.13	150-300	3	1
メロン	80 %顆粒水和剤	散布	600	0.13	150-300	3	3

*：有効成分濃度

**：散布においては作物から滴る程度、満遍なく散布することと指導しており、農薬のラベルに記載されている使用液量は農薬の使用時の目安として示しているものである。

あずき、トマト、きゅうり及びメロンについて、ホルペットを分析対象として実施した作物残留試験、たまねぎ及びきゅうりについて、ホルペット及び代謝物 B を分析対象として実施した作物残留試験の報告書を受領した。

これらの結果を表 2.4-22 から 2.4-26 に示す。

残留濃度は同一試料を 2 回分析した値の平均値を示した。同一ほ場から 2 点の試料を採取し、2 か所の分析機関で分析したものについては、各分析機関の分析値をそれぞれ示した。作物残留濃度が最大となる GAP に従った使用によるホルペットのそれぞれの試験における最大残留濃度には、下線を付した。

(1) あずき

あずきの乾燥子実を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-22 に示す。分析法は 2.2.3.1 に示した分析法を用いた。なお、未処理区試料は定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。

作物残留濃度が最大となる GAP (80 % 顆粒水和剤、600 倍、3 回、収穫 7 日前) に適合する試験は 2 試験であった。

表 2.4-22：あずきの作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度 (mg/kg)
		剤型	使用 方法	希釈倍数 (倍)	散布濃度* (kg ai/hL)	使用液量 (L/10 a)	使用 回数 (回)			ホルペット
作物残留濃度が 最大となる GAP		80 % 顆粒水和剤	散布	600	0.13		3	乾燥 子実	7	
あずき (しゅまり (露地))	北海道 H16 年	80 % 顆粒水和剤	散布	600	0.13	120 120 120	3	乾燥 子実	7	0.01
									14	0.01
									21	0.01
									21	<0.01
									21	<0.01
あずき (ベニダマ付ゴシ (露地))	山形 H16 年	80 % 顆粒水和剤	散布	600	0.13	120 120 120	3	乾燥 子実	7	0.08
									14	0.04
									21	0.09
									21	0.06
									21	0.01
									0.01	

*：有効成分濃度

あずきの乾燥子実におけるホルペットの残留濃度は 0.01、0.09 mg/kg であった。

あずきの乾燥子実におけるホルペットの最大残留濃度は 0.3 mg/kg と推定した。また、ホルペットの STMR*1 は 0.05 mg/kg であった。

*1：作物残留試験で得られた残留濃度の中央値

(2) たまねぎ

たまねぎの鱗茎を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-27 に示す。分析法は 2.2.3.1 に示した分析法を用いた。なお、未処理区試料は定量限界 (ホルペット等量として、ホルペット：0.01 mg/kg、代謝物 B：0.02 mg/kg) 未満であった。

作物残留濃度が最大となる GAP (80 % 顆粒水和剤、600 倍、5 回、収穫 3 日前) に適合する試験は 2 試験であった。

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度** (mg/kg)	
		剤型	使用 方法	希釈倍数 (倍)	散布濃度* (kg ai/hL)	使用液量 (L/10 a)	使用 回数 (回)			ホルベット	代謝物 E
作物残留濃度が 最大となる GAP		80 % 顆粒水和剤	散布	600	0.13		5	鱗茎	3		
たまねぎ (O・L 黄) (露地)	茨城 H12 年	80 % 顆粒水和剤	散布	600	0.13	200	5	鱗茎	1	0.06	<0.02
						200			3	0.04	<0.02
						200				<u>0.06</u>	<0.02
						200			7	0.02	<0.02
						200				0.01	<0.02
						200				0.02	<0.02
たまねぎ (アース) (露地)	和歌山 H12 年	80 % 顆粒水和剤	散布	600	0.13	200	5	鱗茎	1	0.03	<0.02
						200				<0.01	<0.02
						200			3	<u>0.04</u>	<0.02
						200				<0.01	<0.02
						200			7	<0.01	<0.02
						200				<0.01	<0.02
							14	<0.01	<0.02		
									<0.01	<0.02	

*：有効成分濃度 **：ホルペット等量換算

たまねぎの鱗茎におけるホルペットの最大残留濃度は 0.3 mg/kg と推定した。

トマトの果実を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-28 に示す。分析法は 2.2.3.1 に示した分析法を用いた。なお、未処理区試料は定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。

作物残留濃度が最大となる GAP（80 % 顆粒水和剤、600 倍、3 回、収穫前日）に適合する試験は 4 試験であった。

[illegible]

トマト (ハウス桃太郎) (施設)	宮崎 H14 年	80 % 顆粒水和剤	散布	600	0.13	223 223 223	3	果実	1 3 7 14	2.48 2.22 <u>2.96</u> 1.18 1.42 0.86 0.52 0.47
トマト (米寿) (施設)	石川 H15 年	80 % 顆粒水和剤	散布	600	0.13	300 300 300	3	果実	1 3 7 14	<u>1.07</u> 0.26 0.24 0.18
トマト (麗容) (施設)	群馬 H15 年	80 % 顆粒水和剤	散布	600	0.13	200 200 200	3	果実	1 3 7 14	<u>0.64</u> 0.22 0.07 0.28

*: 有効成分濃度

トマトの果実におけるホルペットの残留濃度は 0.16、0.64、1.1、3.0 mg/kg であった。

トマトの果実におけるホルペットの最大残留濃度は 5 mg/kg と推定した。また、HR*2 は 3.0 mg/kg であった。

*2: 作物残留試験で得られた残留濃度の最大値

(4) きゅうり

きゅうりの果実を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-29 に示す。分析法は 2.2.3.1 に示した分析法を用いた。なお、未処理区試料は定量限界（ホルペット等量として、ホルペット：0.01 mg/kg、代謝物 B：0.02 mg/kg）未満であった。

作物残留濃度が最大となる GAP（80 %顆粒水和剤、600 倍、3 回、収穫前日）に適合する試験は 4 試験であった。

表 2.4-29：きゅうりの作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度** (mg/kg)	
		剤型	使用 方法	希釈倍数 (倍)	散布濃度* (kg ai/hL)	使用液量 (L/10 a)	使用 回数 (回)			ホルベ [®] ット	代謝物 B
作物残留濃度が 最大となる GAP		80 % 顆粒水和剤	散布	600	0.13		3	果実	1		
きゅうり (彗星節成り) (施設)	埼玉 H12 年	80 % 顆粒水和剤	散布	600	0.13	200	3	果実	1	<u>0.80</u>	0.04
						200			3	0.64	0.04
						200			7	0.28	0.02
						200			14	0.06	<0.02
				800	0.10	200	3	果実	1	0.46	0.04
						200			3	0.22	0.02
						200			7	0.14	<0.02
						200			14	0.03	<0.02

*：有効成分濃度 **：ホルペット等量換算

きゅうりの果実におけるホルペットの最大残留濃度は 5 mg/kg と推定した。また、HR は 2.3 mg/kg であった。

メロンの果肉を分析試料とした作物残留試験の結果を表 2.4-30 に示す。分析法は 2.2.3.1 に示した分析法を用いた。なお、未処理区試料は定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。

表 2.4-30：メロンの作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度 (mg/kg)
		剤型	使用 方法	希釈倍数 (倍)	散布濃度* (kg ai/hL)	使用液量 (L/10 a)	使用 回数 (回)			ホレハット
作物残留濃度が 最大となる GAP		80 % 顆粒水和剤	散布	600	0.13		3	果肉	3	
メロン (G97-01) (施設)	愛知 H14 年	80 % 顆粒水和剤	散布	600	0.13	300	3	果肉	3	<0.01
						300			7	<0.01
						300				<u>0.01</u>
										<0.01
									14	<0.01

メロン (アールスメロン 夏系 2 号) (施設)	高知 H14 年	80 % 顆粒水和剤	散布	600	0.13	250 250 250	3	果肉	3	0.06
									7	<u>0.07</u>
										0.02
										0.02
									14	0.03
										0.04

*：有効成分濃度

メロンの果肉におけるホルペットの残留濃度は 0.01、0.07 mg/kg であった。

メロンの果肉におけるホルペットの最大残留濃度は 0.3 mg/kg と推定した。

2.4.2.2 家畜

ホルペットは国内において家畜の飼料の用に供される農作物に使用されないことから、試験実施は不要であると判断した。

2.4.2.3 魚介類

ホルペットの魚介類中の残留濃度について、水産動植物被害予測濃度第 1 段階(水産 PEC_{tier1})及び生物濃縮係数 (BCF) を用いて推定した。

ホルペットを含有する製剤について、水田以外のみの使用が申請されているため、水田以外における水産 PEC_{tier2}を算定した結果、0.016 µg/L であった (2.5.3.3 参照)。

ホルペットのオクタノール／水分配係数 (Log₁₀P_{ow}) は 2.9 であり、魚類濃縮性試験は省略できる。そこで、推定 BCF をオクタノール／水分配係数から相関式 (Log₁₀BCF = 0.80 × Log₁₀P_{ow} - 0.52) を用いて算定した結果、63 であった。

下記の計算式を用いてホルペットの魚介類中の推定残留濃度を算定した結果、5.0 × 10⁻³ mg/kg であった (一律基準を超えない。)

$$\begin{aligned}
 \text{推定残留濃度} &= \text{水産 PEC}_{\text{tier1}} \times (\text{BCF} \times \text{補正值}) \\
 &= 0.016 \mu\text{g/L} \times (63 \times 5) \\
 &= 5.0 \mu\text{g/kg} \\
 &= 5.0 \times 10^{-3} \text{ mg/kg}
 \end{aligned}$$

2.4.2.4 後作物

ほ場土壌残留試験 (2.5.2.2 参照) における総ホルペット*の 50 %消失期 (DT₅₀) は、軽埴土で 6.6 日、埴土で 9.2 日であり、100 日を超えないため、試験実施は不要であると判断した。

*：土壌中の評価対象化合物であるホルペット及び代謝物 B の含量値 (ホルペット等量換算)

2.4.2.5 暴露評価

理論最大 1 日摂取量 (TMDI)

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会における暴露評価を表 2.4-31 に示す。

各食品について基準値の上限までホルペットが残留していると仮定した場合、平成 17～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査結果に基づき試算されるホルペットの国民平均、幼児 (1

～6歳)、妊婦及び高齢者(65歳以上)におけるTMDIのADIに対する比(TMDI/ADI)はそれぞれ10.3%、28.3%、10.7%及び11.7%であり、今回申請された使用方法に従えば、消費者の健康に影響がないことを確認した。

表 2.4-31：ホルペットの推定摂取量(TMDI)(単位：μg/人/day)

(URL：<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzendu/0000177017.pdf>)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小豆類 ¹⁾	0.3	0.7	0.2	0.2	1.2
ばれいしょ ²⁾	0.1	3.8	3.4	4.2	3.5
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。) ²⁾³⁾	2	19.2	8.8	22.8	18.4
たまねぎ ¹⁾²⁾	1	31.2	22.6	35.3	27.8
トマト ¹⁾	5	160.5	95.0	160.0	183.0
きゅうり(ガーキンを含む。) ¹⁾	5	103.5	48.0	71.0	128.0
メロン類果実 ¹⁾	0.3	1.1	0.8	1.3	1.3
りんご ²⁾³⁾	5	121.0	154.5	94.0	162.0
いちご ²⁾	5	27.0	39.0	26.0	29.5
ぶどう ²⁾	10	87.0	82.0	202.0	90.0
ホップ ⁴⁾	120	12.0	12.0	12.0	12.0
計		567.0	466.4	628.9	656.6
ADI比(%)		10.3	28.3	10.7	11.7

TMDI試算による推定摂取量は、各食品の基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

- 1)：登録申請(平成17年2月23日付け)に伴い残留農薬基準設定を要請した食品
- 2)：Codex 残留農薬基準が設定されていることから基準値設定がなされた食品
- 3)：Codex 残留農薬基準の設定根拠となった作物残留試験の最高残留濃度(HR)を用いた推定摂取量がARfDを超えることから、Codex 残留農薬基準を採用せず、現行の基準が維持された食品
- 4)：米国において基準が設定されており、その根拠となった作物残留試験が提出されたことから基準値設定がなされた食品

短期推定摂取量(ESTI)

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会における暴露評価を表 2.4-32 に示す。

各食品について作物残留試験等から推定される最大量ホルペットが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果に基づき試算されるホルペットの妊婦又は妊娠している可能性のある女性(14～50歳)におけるESTIの急性参照用量(ARfD)に対する比(ESTI/ARfD)はすべて100%未満であり、今回申請された使用方法に従えば、消費者の健康に影響がないことを確認した。

表 2.4-32：ホルペットの推定摂取量（短期）

(URL : <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzanbu/0000177017.pdf>)

食品名 (ESTI推定対象)	妊婦又は妊娠している可能性のある女性(14～50歳)	
	評価に用いた数値 (ppm)	ESTI/ARfD (%)
いんげん ¹⁾	0.05 ⁵⁾	0
ばれいしょ ²⁾	0.1 ⁶⁾	1
レタス類 ²⁾³⁾	2 ⁶⁾	10
非結球レタス類 ³⁾	2 ⁶⁾	8
レタス ³⁾	2 ⁶⁾	10
たまねぎ ¹⁾²⁾	1 ⁶⁾	8
トマト ¹⁾	2.96 ⁷⁾	30
きゅうり ¹⁾	2.32 ⁷⁾	10
メロン ¹⁾	0.3 ⁶⁾	5
りんご ²⁾³⁾	5 ⁶⁾	70
りんご果汁	5 ⁶⁾	50
いちご ²⁾	5 ⁶⁾	20
ぶどう ²⁾	5.9 ⁷⁾	80
ホップ ⁴⁾	36.6 ⁸⁾	1

1)：登録申請（平成 17 年 2 月 23 日付け）に伴い残留農薬基準設定を要請した食品

2)：Codex 残留農薬基準が設定されていることから基準値設定がなされた食品

3)：Codex 残留農薬基準の設定根拠となった作物残留試験の最高残留濃度（HR）を用いた推定摂取量が ARfD を超えることから、Codex 残留農薬基準を採用せず、現行の基準が維持された食品

4)：米国において基準が設定されており、その根拠となった作物残留試験が提出されたことから基準値設定がなされた食品

5)：いんげんは小豆類の残留農薬基準値が適用される食品であり、あずきの STMR を用いて短期摂取量を推計

6)：残留農薬基準値を用いて短期摂取量を推計した。

7)：HR を用いて短期摂取量を推計した。

8)：STMR を用いて短期摂取量を推計した。

2.4.3 残留農薬基準値

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において了承された基準値案を表 2.4-33 に示す。

表 2.4-33：ホルペットの残留農薬基準値案

(URL : <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzanbu/0000177017.pdf>)

食品名	残留基準値案 ppm	残留基準値現行 ¹⁾ ppm	登録有無 ²⁾
小豆類	0.3	—	申
ばれいしょ	0.1	0.02	
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	2	2	
たまねぎ	1	2	申
ねぎ（リーキを含む。）	—	30	
にんにく	—	20	

ホルペット ― II. 審査報告 ― 2. 審査結果

セロリ	—	30	
トマト	5	3	申
きゅうり（ガーキンを含む。）	5	2	申
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	—	20	
メロン類果実	0.3	2	申
まくわうり	—	3	
未成熟いんげん	—	0.05	
みかん	—	10	
なつみかんの果実全体	—	10	
レモン	—	10	
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	—	10	
グレープフルーツ	—	10	
ライム	—	10	
その他のかんきつ類果実	—	10	
りんご	5	5	
おうとう（チェリーを含む。）	—	30	
いちご	5	20	
ラズベリー	—	20	
ブラックベリー	—	20	
ブルーベリー	—	20	
クランベリー	—	20	
ハックルベリー	—	20	
その他のベリー類果実	—	20	
ぶどう	10	2	
アボカド	—	30	
その他の果実	—	30	
ホップ	120	120	
その他のスパイス	—	30	
干しぶどう	40	—	

1)：平成17年厚生労働省告示第499号において設定された基準値

2)：申：登録申請（平成17年2月23日付け）に伴い残留農薬基準設定を要請した食品

2.5 環境動態

2.5.1 環境中動態の評価対象となる化合物

2.5.1.1 土壤中

ホルペットの好氣的土壤中動態試験における主要分解物は代謝物 B であった。

ホルペットの嫌氣的土壤中動態試験における主要分解物は代謝物 C 及び代謝物 D であった。

以上のことから、畑地表層土壌における評価対象化合物は、ホルペット及び代謝物 B とすることが妥当であると判断した。

2.5.1.2 水中

ホルペットの加水分解動態試験における主要分解物は代謝物 B 及び代謝物 D であった。

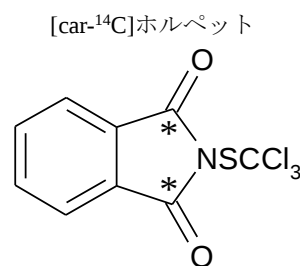
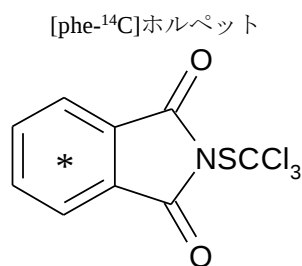
ホルペットの水中光分解動態試験における主要分解物は代謝物 B であった。

ホルペットの水産動植物予測濃度及び水質汚濁予測濃度は、ホルペットの分解を考慮しない第 1 段階で算定して審査を実施したため、上記主要分解物について評価対象とするかどうかの検討は行わなかった。

2.5.2 土壌中における動態

2.5.2.1 土壌中動態

ベンゼン環の炭素を均一に ^{14}C で標識したホルペット ([phe- ^{14}C]ホルペット) 及びフタルイミド環の 1 及び 3 位のカルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したホルペット ([car- ^{14}C]ホルペット) を用いて実施した好氣的土壤中動態試験及び嫌氣的土壤中動態試験の報告書を受領した。



* : ^{14}C 標識の位置

2.5.2.1.1 好氣的土壌

(1) [phe- ^{14}C]ホルペット

砂壤土（米国、pH 5.4、有機物含有量（OM）2.0%）に[phe- ^{14}C]ホルペットを乾土あたり 10 mg/kg（施用量として 10,000 g ai/ha）となるよう添加し、好気条件、湿潤条件（1/3 bar における含水量の 75～80%）、 $25\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、暗所で 365 日間インキュベートした。揮発性物質はエチレングリコール、0.5 M 硫酸及び 1 M 水酸化カリウムで捕集した。処理 0、1、2、3、4、5、7、14、31、61、92、122、184、273 及び 365 日後に試料を採取した。

土壌はクロロホルム/酢酸（7/3（v/v））及びエタノール/酢酸（3/1（v/v））で抽出後、酢酸で還流抽出した。抽出画分は液体シンチレーションカウンター（LSC）で放射能を測定後、

薄層クロマトグラフィー（TLC）で放射性物質を定量し、TLC 及び液体クロマトグラフ（HPLC）で同定した。抽出残渣はサンプルオキシダイザーで燃焼後、LSC で放射能を測定した。また、抽出残渣はフミン、フルボ酸及びフミン酸に分画し、その化学的特性を調べた。

揮発性物質の捕集液は LSC で放射能を測定した。

土壌中の放射性物質濃度の分布を表 2.5-1 に示す。

土壌中の放射性物質は経時的に減少し、365 日後に 16 %TAR であった。 $^{14}\text{CO}_2$ は経時的に増加し、365 日後に 70 %TAR であった。揮発性有機物質の生成は 0.1 %TAR 以下であった。抽出画分中の放射性物質は経時的に減少し、365 日後に 9.3 %TAR であった。抽出残渣中の放射性物質は経時的に増加し、14 日後に 24 %TAR となり、その後減少し、365 日後に 12 %TAR であった。

表 2.5-1：土壌中の放射性物質濃度の分布（%TAR）

経過 日数	土壌						¹⁴ CO ₂	揮発性 有機物質	合計
		抽出画分				抽出残渣			
		クロロホルム/酢酸	エタノール/酢酸	還流抽出					
0	99.9	99.3	95.6	1.2	2.5	0.7	—	—	100
1	103.1	101.7	94.5	1.7	5.5	1.5	<0.1	<0.1	103
2	106.8	104.7	95.3	1.9	7.5	2.4	<0.1	<0.1	107
3	94.3	91.5	80.3	NA	11.2	3.3	0.2	<0.1	95.1
4	90.8	87.3	73.8	NA	13.5	3.8	0.5	<0.1	91.7
5	100.1	95.7	79.8	2.3	13.6	5.5	2.3	<0.1	104
7	88.3	82.5	68.2	1.7	12.6	8.4	5.7	0.1	96.6
14	45.0	29.7	15.7	NA	14.0	24.4	35.4	0.1	89.7
31	35.3	23.3	10.8	1.4	11.1	19.9	48.5	0.1	91.6
61	30.9	19.5	7.2	NA	12.3	16.4	56.3	0.1	92.3
92	25.2	15.3	5.9	NA	9.4	15.9	60.2	0.1	91.4
122	21.3	13.4	5.2	NA	8.2	15.5	62.5	0.1	91.5
184	19.2	11.1	4.2	NA	6.9	14.7	65.3	0.1	91.1
273	18.8	10.3	3.6	NA	6.7	13.7	68.0	0.1	92.0
365	16.1	9.3	3.3	NA	6.0	11.9	69.8	0.1	91.1

—：試料採取せず NA：実施せず

抽出画分中のホルペット及び分解物の定量結果を表 2.5-2 に示す。

ホルペットは経時的に減少し、365 日後に 2.0 %TAR であった。主要分解物は代謝物 B であり、5 日後に 65 %TAR となり、その後減少し、365 日後に 1.3 %TAR であった。その他に代謝物 D の生成が認められたが、最大で 5.7 %TAR であった。

表 2.5-2：抽出画分中のホルペット及び分解物の定量結果（%TAR）

経過日数	ホルペット	代謝物 B	代謝物 D	未同定分解物
0	86.9	7.7	3.6	1.0
1	79.6	17.6	2.6	2.0
2	67.5	31.1	3.1	2.9
3	35.5	49.4	3.0	3.8
4	22.2	57.2	3.7	3.7
5	20.8	64.9	5.7	4.8
7	16.2	58.3	2.4	5.4
14	10.0	10.1	1.4	8.2
31	6.8	6.2	2.4	7.7
61	4.9	4.1	2.6	7.6
92	4.1	3.6	2.2	5.4
122	3.3	2.4	2.0	5.3
184	2.8	2.1	1.8	4.2
273	2.1	1.6	1.4	4.8
365	2.0	1.3	1.4	4.8

14 日後の抽出残渣中の放射性物質の化学的特性を表 2.5-3 に示す。

フルボ酸、フミン及びフミン酸画分中の放射性物質はそれぞれ 15 %TAR、9.2 %TAR 及び 0.6 %TAR であり、フルボ酸画分中に多く分布していた。

表 2.5-3：14 日後の抽出残渣中の放射性物質の化学的特性（%TAR）

フルボ酸画分	フミン画分	フミン酸画分
14.6	9.2	0.6

好氣的土壤中におけるホルペット及び代謝物 B*の 50 %消失期（DT₅₀）は SFO モデル（Simple First Order Kinetics Model）を用いて算出すると、それぞれ 2.6 日及び 4.3 日であった。

*：代謝物 B の DT₅₀ は処理 5 日以降のデータを用いて算出

（2）[car-¹⁴C]ホルペット

砂壤土（米国、pH 6.8、OM 1.8 %）に[car-¹⁴C]ホルペットを乾土あたり 6 mg/kg（施用量として 6,000 g ai/ha）となるよう添加し、好気条件、湿潤条件（含水率 10 %）、室温、暗所で 365 日間インキュベートした。揮発性物質はメトキシエタノール及びエタノールアミンで捕集した。処理 0、7、14、34、59、118、240 及び 365 日後に試料を採取した。

土壌は 1 M 硫酸水素ナトリウム及び水を加えて pH 2 に調整後、酢酸エチル及び水で抽出し、LSC で放射能を測定した。酢酸エチル抽出画分は TLC で放射性物質を定量及び同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。抽出残渣はフミン、フルボ酸及びフミン酸に分画し、その化学的特性を調べた。

揮発性物質の捕集液は LSC で放射能を測定した。

土壌中の放射性物質濃度の分布を表 2.5-4 に示す。

土壌中の放射性物質は経時的に減少し、365 日後に 1.7 %TAR であった。 $^{14}\text{CO}_2$ は経時的に増加し、365 日後に 98 %TAR であった。揮発性有機物質の生成は認められなかった。酢酸エチル抽出画分中の放射性物質は経時的に減少し、365 日後に 0.4 %TAR であった。水抽出画分中の放射性物質は 1 %TAR 未満であった。抽出残渣中の放射性物質は最大で 5.4 %TAR であった。

表 2.5-4：土壌中の放射性物質濃度の分布（%TAR）

経過日数	土壌					¹⁴ CO ₂	合計
	抽出画分			抽出残渣			
	酢酸エチル	水					
0	99.1	97.8	97.5	0.3	1.4	—	99.1
7	19.8	14.4	13.6	0.8	5.3	59.3	79.0
14	9.3	3.8	3.1	0.7	5.4	79.9	89.2
34	7.1	2.6	1.8	0.7	4.6	91.5	98.5
59	4.4	1.1	0.8	0.3	3.3	93.4	97.8
118	4.1	0.9	0.7	0.2	3.3	95.8	100
181	3.4	0.6	0.4	0.2	2.8	96.8	100
240	4.3	1.0	0.4	0.5	3.4	97.3	102
365	1.7	0.5	0.4	0.1	1.2	97.8	99.6

—：試料採取せず

抽出画分中のホルペット及び分解物の定量結果を表 2.5-5 に示す。

ホルペットは経時的に減少し、365 日後に 0.3 %TAR であった。代謝物 B、代謝物 C 及び代謝物 D の生成が認められたが、それぞれ最大で 2.0 %TAR、1.1 %TAR 及び 1.8 %TAR であった。

表 2.5-5：抽出画分中のホルペット及び分解物の定量結果（%TAR）

経過日数	ホルペット	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 D	未同定分解物
0	96.8	1.4	ND	ND	0.1
7	9.9	2.0	1.1	1.8	2.3
14	1.6	0.3	0.1	<0.1	0.2
34	1.4	0.5	0.2	0.1	0.2
59	0.4	0.2	<0.1	ND	0.1
118	0.4	0.2	ND	ND	<0.1
181	0.3	0.1	ND	ND	<0.1
240	0.3	0.1	ND	ND	<0.1
365	0.3	<0.1	ND	ND	<0.1

ND：検出限界未満

14 日後の抽出残渣中の放射性物質の化学的特性を表 2.5-6 に示す。

フルボ酸、フミン及びフミン酸画分中の放射性物質はそれぞれ 4.4 %TAR、0.6 %TAR 及び 0.4 %TAR であり、フルボ酸画分中に多く分布していた。

表 2.5-6 : 14 日後の抽出残渣中の放射性物質の化学的特性 (%TAR)

フルボ酸画分	フミン画分	フミン酸画分
4.4	0.6	0.4

好氣的土壤中におけるホルペットの DT_{50} は SFO モデルを用いて算出すると、2.1 日であった。

(3) 好氣的土壤中動態のまとめ

好氣的土壤におけるホルペットの主要な分解経路はトリクロロメチルチオ基の脱離による代謝物 B の生成であると考えられ、ピロール環の開裂による代謝物 C 及びアミド基の酸化による代謝物 D の生成も認められた。これら分解物は土壌成分との結合性残留物となり、最終的に二酸化炭素まで無機化されたと考えられた。

2.5.2.1.2 嫌氣的土壤

(1) [phe- ^{14}C]ホルペット

砂壤土（米国、pH 5.4、OM 2.0 %）に[phe- ^{14}C]ホルペットを乾土あたり 10 mg/kg となるように添加し、好氣的条件、 25 ± 1 °C、暗所で 4 日間インキュベートした後、湛水条件として 60 日間インキュベートした。揮発性物質はエチレングリコール、0.5 M 硫酸及び 1 M 水酸化カリウムで捕集した。処理 0、1、2、3、4（湛水前及び湛水後）、7、19、34、49 及び 64 日後に試料を採取した。

水は LSC で放射能を測定し、TLC で放射性物質を定量及び同定した。

土壌はクロロホルム/酢酸（7/3 (v/v)）及びエタノール/酢酸（3/1 (v/v)）で抽出後、酢酸で還流抽出した。34 日後の抽出残渣はアセトンで還流抽出した。抽出画分は LSC で放射能を測定し、TLC で放射性物質を定量及び同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定後、フミン、フルボ酸及びフミン酸に分画し、その化学的特性を調べた。

揮発性物質の捕集液は LSC で放射能を測定した

水及び土壌中の放射性物質濃度の分布を表 2.5-7 に示す。

水中の放射性物質は経時的に増加し、64 日後に 34 %TAR であった。土壌中の放射性物質は経時的に減少し、64 日後に 70 %TAR であった。 $^{14}CO_2$ は経時的に増加し、64 日後に 26 %TAR であった。揮発性有機物質の生成は 0.1 %TAR 以下であった。抽出画分中の放射性物質は経時的に減少し、64 日後に 64 %TAR であった。抽出残渣中の放射性物質は湛水後、2.5～8.6 %TAR で推移した。

表 2.5-7：水及び土壌中の放射性物質濃度の分布（%TAR）

経過 日数	水		土壌						¹⁴ CO ₂	揮発性 有機物質	合計
			抽出画分					抽出 残渣			
			クロロホルム /酢酸	エタノール /酢酸	酢酸 還流抽出	アセトン 還流抽出					
0	—	101	99.9	94.7	1.1	2.8	—	1.4	<0.1	<0.1	100
1	—	104	102	91.2	1.7	7.0	—	1.9	<0.1	<0.1	102
2	—	104	102	89.9	1.7	7.9	—	2.5	0.1	<0.1	102
3	—	104	101	84.9	1.6	11.1	—	3.4	1.8	<0.1	104
4 (湛水前)	—	96.6	90.7	71.7	1.8	13.0	—	5.9	6.0	0.1	99.3
4 (湛水後)	6.7	85.3	82.8	67.4	1.2	5.9	—	2.5	6.1	0.1	97.1
7	6.7	87.1	80.5	61.1	1.9	9.3	—	6.6	6.4	0.1	96.4
19	22.2	64.9	56.3	38.7	1.3	11.0	—	8.6	14.3	0.1	96.2
34	31.2	45.0	39.3	28.0	—	4.6	5.4	5.7	21.6	0.1	94.4
49	33.0	43.4	36.3	21.0	—	7.3	—	7.1	25.0	0.1	97.2
64	34.5	35.3	29.0	17.4	—	5.7	—	6.3	26.3	0.1	92.7

—：試料採取せず

抽出画分中のホルペット及び分解物の定量結果を表 2.5-8 に示す。

ホルペットは経時的に減少し、64 日後に 7.0 %TAR であった。代謝物 B は湛水後わずかに増加し、その後減少し、64 日後に 36 %TAR であった。代謝物 D は湛水後増加し、64 日後に 12 %TAR であった。

表 2.5-8：抽出画分中のホルペット及び分解物の定量結果（%TAR）

経過日数		ホルペット	代謝物 B	代謝物 D	未同定分解物
0		88.0	8.7	<0.1	2.2
1		77.2	19.1	<0.1	3.5
2		63.8	27.7	3.8	3.6
3		41.6	41.7	5.4	9.3
4	(湛水前)	28.1	46.4	4.9	6.7
	(湛水後)	27.6	50.6	5.0	5.7
7		20.4	47.5	6.4	8.8
19		11.0	50.2	3.8	7.0
34		7.6	46.4	9.2	6.2
49		5.1	46.0	5.6	8.0
64		3.6	36.3	12.5	8.2

19 日後の抽出残渣中の放射性物質の化学的特性を表 2.5-9 に示す。

フルボ酸、フミン及びフミン酸画分中の放射性物質はそれぞれ 3.7 %TAR、3.3 %TAR 及び 1.6 %TAR であった。

表 2.5-9 : 19 日後の抽出残渣中の放射性物質の化学的特性 (%TAR)

フルボ酸画分	フミン画分	フミン酸画分
3.7	3.3	1.6

嫌氣的土壤中におけるホルペットの DT_{50} *は SFO モデルを用いて算出すると、29 日であった。

* : 嫌気条件となった処理 34 日後以降のデータを用いて算出

(2) [car- 14 C]ホルペット

壤質砂土（米国、pH 7.3、OM 1.4 %）に[car- 14 C]ホルペットを乾土あたり 5 mg/kg となるよう添加し、嫌気条件、25 °C、暗所で 365 日間インキュベートした。揮発性物質はメトキシエタノール及びエタノールアミンで捕集した。処理 0、7、14、31、49、77、112、187、256 及び 365 日後に試料を採取した。

水は硫酸で pH 2 に調製後、硫酸アンモニウムを加えて飽和させ、酢酸エチルで液々分配し、LSC で放射能を測定した。処理 7、112、187 及び 365 日後の酢酸エチル画分は TLC で放射性物質を定量及び同定した。

土壌は 1 M 硫酸水素ナトリウムで酸性化後、酢酸エチル及び水で抽出し、LSC で放射能を測定した。処理 7、112、187 及び 365 日後の酢酸エチル画分は TLC で放射性物質を定量及び同定した。抽出残渣は燃焼後、LSC で放射能を測定した。

揮発性物質の捕集液は LSC で放射能を測定した。

水及び土壌中の放射性物質濃度の分布を表 2.5-10 に示す。

水中の放射性物質は経時的に減少し、365 日後に 16 %TAR であった。土壌中の放射性物質は 12 %TAR 以下であった。 $^{14}\text{CO}_2$ は経時的に増加し、365 日後に 79 %TAR であった。揮発性有機物質の生成は認められなかった。抽出画分中の放射性物質は 9.2 %TAR 以下であった。抽出残渣中の放射性物質は 10 %TAR 以下であった。

表 2.5-10：水及び土壌中の放射性物質濃度の分布（%TAR）

経過 日数	水		土壌					¹⁴ CO ₂	合計	
	酢酸エチル	水		抽出画分		抽出残渣				
				酢酸エチル	水					
0	90.4	89.3	1.1	2.9	0.9	<0.1	0.9	2.0	—	93.3
7	68.9	67.4	1.5	10.8	9.0	7.9	1.1	1.8	0.1	79.8
14	81.0	74.4	6.6	10.6	9.2	8.6	0.6	1.4	0.5	92.1
31	49.2	48.5	0.7	11.3	1.3	0.9	0.4	10.0	4.1	64.6
49	55.6	54.7	0.9	10.4	2.8	2.5	0.3	7.6	6.2	72.2
77	57.2	53.1	4.0	11.6	7.8	7.4	0.4	3.8	15.1	83.9
112	57.9	54.1	3.8	10.3	7.8	6.9	0.9	2.5	34.1	102
187	29.7	26.4	3.4	10.3	5.4	5.2	0.3	4.8	76.0	116
256	8.6	7.5	1.2	7.2	2.8	2.6	0.2	4.4	77.5	93.4
365	15.6	15.0	0.6	7.2	2.8	2.6	0.2	4.4	78.8	102

—：試料採取せず

水及び土壌抽出画分中のホルペット及び分解物の定量結果を表 2.5-11 に示す。

ホルペットは<0.1 %TAR であった。主要分解物は代謝物 C/代謝物 D であり、112 日後に 45 %TAR、365 日後に 19 %TAR であり、187 日後には代謝物 C 及び代謝物 D はそれぞれ 0.5 %TAR 及び 42 %TAR であった。その他に代謝物 B 及び代謝物 H の生成が認められたが、それぞれ最大で 1.2 %TAR 及び 7.5 %TAR であった。

表 2.5-11：水及び土壌抽出画分中のホルペット及び分解物の定量結果（%TAR）

経過日数	ホルペット	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 D	代謝物 H	未同体分解物*
7	<0.1	1.2	35.8		7.5	29.3
112	<0.1	0.7	44.6		0.5	9.6
187	<0.1	0.2	0.5	42.3	5.7	7.1
365	<0.1	ND	18.6		0.1	1.6

*：13 種類の成分の合計（個々の成分は 9.3 %TAR 以下）

（3）嫌氣的土壌中動態のまとめ

嫌氣的土壌におけるホルペットの主要な分解経路はトリクロロメチルチオ基の脱離による代謝物 B の生成、ピロール環の開裂による代謝物 C 及びアミド基の酸化による代謝物 D の生成と考えられ、アミド基の脱水による代謝物 H の生成も認められた。これら分解物は最終的に二酸化炭素まで無機化されると考えられた。

2.5.2.2 土壌残留

ホルペット及び代謝物 B を分析対象として実施した畑地ほ場土壌残留試験及び容器内土壌残留試験の報告書を受領した。

(1) ほ場試験

軽埴土（茨城、pH 6.7 (H₂O)、有機炭素含有量 (OC) 2.7 %) 及び埴壤土（高知、pH 5.5 (H₂O)、OC 0.98 %) の畑地ほ場（きゅうり栽培）に、ホルペット 80.0 %水和剤 8,000 g ai/ha（600 倍、200 L/10 a、3 回（7 日間隔））を茎葉散布した。軽埴土では最終処理 0、1、3、7、14、28、45 及び 60 日後、埴壤土では最終処理 0、1、3、7、14、28、45 及び 59 日後に土壌を採取した。分析法は 2.2.4.1 に示した土壌分析法を用いた。

畑地ほ場土壌残留試験の結果を表 2.5-12 に示す。

ホルペットは 0 日後に軽埴土で 3.6 mg/kg、埴壤土で 2.2 mg/kg であり、経時的に減少し、試験終了時に軽埴土で 0.06 mg/kg、埴壤土で 0.08 mg/kg であった。代謝物 B は軽埴土では 0 日後に 1.0 mg/kg、埴壤土では処理 1 日後に 0.36 mg/kg であり、経時的に減少し、試験終了時に軽埴土で 0.02 mg/kg、埴壤土で 0.01 mg/kg であった。

畑地ほ場土壌残留試験における総ホルペット*の 50 %消失期 (DT₅₀) は SFO モデルを用いて算出すると、軽埴土で 6.6 日、埴壤土で 9.2 日であった。

*：土壌中の評価対象化合物であるホルペット及び代謝物 B の含量値（ホルペット等量換算）

表 2.5-12：ほ場土壌残留試験結果

軽埴土			埴壤土		
経過日数	残留濃度(mg/kg)*		経過日数	残留濃度(mg/kg)*	
	ホルペット	代謝物 B		ホルペット	代謝物 B
0	3.63	1.04	0	2.22	0.18
1	3.37	0.68	1	2.59	0.36
3	3.20	0.34	3	3.20	0.15
7	1.70	0.22	7	1.08	0.04
14	0.86	0.16	14	1.10	0.04
28	0.66	0.06	28	0.25	0.02
45	0.20	0.02	45	0.09	0.01
60	0.06	0.02	59	0.08	0.01

*：ホルペット等量換算

(2) 容器内試験

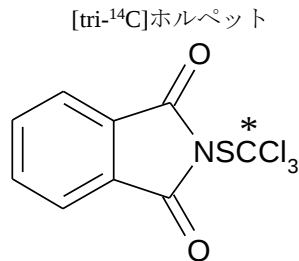
軽埴土（茨城、pH 6.7 (H₂O)、OC 2.7 %) 及び埴壤土（高知、pH 5.5 (H₂O)、OC 0.98 %) に非標識のホルペットを乾土あたり 2.8 mg/kg となるように添加し、28 °C、暗所で、90 日間インキュベーションし、経時的に土壌を採取した。分析法は 2.2.4.1 に示した土壌分析法を用いた。

畑地容器内土壌残留試験における総ホルペット*の DT₅₀ は SFO モデルを用いて算出すると、軽埴土で 0.7 日、埴壤土で 0.8 日であった。

*：土壌中の評価対象化合物であるホルペット及び代謝物 B の含量値（ホルペット等量換算）

2.5.3 水中における動態

[car-¹⁴C]ホルペット及びトリクロロメチル基の炭素を ¹⁴C で標識したホルペット ([tri-¹⁴C]ホルペット) を用いて実施した加水分解動態試験並びに[car-¹⁴C]ホルペット及び非標識のホルペットを用いて実施した水中光分解動態試験の報告書を受領した。



* : ¹⁴C 標識の位置

2.5.3.1 加水分解

(1) [car-¹⁴C]ホルペット

pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液を用い、[car-¹⁴C]ホルペットの試験溶液 (1 mg/L) をそれぞれ調製し、25±1 °C、暗所で、それぞれ 24 時間、8 時間及び 10 分間インキュベートした。

緩衝液は塩酸で pH 1.5～2 に調製し、LSC で放射能を測定後、HPLC で放射性物質を定量し、HPLC、TLC 及び GC-MS で同定した。

緩衝液中のホルペット及び分解物の定量結果を表 2.5-13 に示す。

pH 7 緩衝液では、ホルペットは経時的に減少し、24 時間後に 3.0 %TAR であった。主要分解物は代謝物 B 及び代謝物 D であり、経時的に増加し、24 時間後にそれぞれ 44 %TAR 及び 46 %TAR であった。その他に代謝物 C の生成が認められたが、最大で 2.5 %TAR であった。

pH 5 緩衝液では、pH 7 緩衝液と比較して、ホルペットの減少は緩やかであり、代謝物 B の生成量が多く、代謝物 D の生成量が少なかった

pH 9 緩衝液では、pH 7 緩衝液と比較して、ホルペットの減少は速やかであり、代謝物 B の生成量が少なく、代謝物 D の生成量が多かった

表 2.5-13 : 緩衝液中のホルペット及び分解物の定量結果 (%TAR)

pH 5						
試料採取(時間)	ホルペット	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 D	未同定分解物	合計
0	89.6	6.2	ND	ND	0.3	96.2
1	76.6	16.0	0.2	3.0	2.0	98.0
3	49.3	37.7	0.7	6.8	1.6	96.0
5	28.4	59.6	0.8	5.8	1.6	96.4
9.5	9.6	80.7	0.5	8.0	3.9	103
24	0.5	91.4	0.6	8.4	3.4	104

pH 7						
試料採取(時間)	ホルペット	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 D	未同定分解物	合計
0	90.6	1.7	ND	0.4	1.8	94.5
0.5	60.1	11.0	0.7	11.2	1.3	84.3
1	50.4	21.5	1.8	21.0	3.1	97.8
2	26.8	33.4	2.2	32.8	3.6	98.8
3	24.6	34.0	1.8	32.0	6.2	98.6
4	17.3	37.8	0.6	40.6	2.9	99.1
8	3.0	44.4	2.5	46.2	3.8	99.8
pH 9						
試料採取(分)	ホルペット	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 D	未同定分解物	合計
0.4	59.5	11.3	2.0	18.0	3.2	94.0
1.2	47.2	8.5	1.2	36.2	1.8	94.9
2.3	27.2	11.4	1.4	51.8	3.9	95.7
3.2	16.0	13.0	0.4	63.1	3.8	96.4
6.1	4.4	15.7	1.6	71.8	3.1	96.6
10.2	0.2	14.5	0.7	78.4	3.0	96.8

ND：検出限界未満

緩衝液中におけるホルペットの DT_{50} を表 2.5-14 に示す。

ホルペットの DT_{50} は SFO モデルを用いて算定すると、pH 5、pH 7 及び pH 9 でそれぞれ 3.1 時間、1.4 時間及び 1.6 分であった。

表 2.5-14：緩衝液中におけるホルペットの DT_{50}

pH 5	pH 7	pH 9
3.1 時間	1.4 時間	1.6 分

(2) [tri- ^{14}C]ホルペット

pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液を用い、[tri- ^{14}C]ホルペットの試験溶液（1 mg/L）をそれぞれ調製し、19～23 °C、暗所で、24 時間インキュベートした。揮発性物質は 10 %水酸化ナトリウム（NaOH）で捕集した。処理 1 及び 24 時間後にシリンジで試験容器のヘッドスペースの揮発性物質を捕集した後、緩衝液及び NaOH の捕集液を採取した。

緩衝液は LSC で放射能を測定した。pH 7 及び pH 9 の緩衝液は塩化バリウムを添加して $^{14}\text{CO}_2$ を沈殿させ、上清は LSC で放射能を測定した。pH 5 緩衝液並びに pH 7 及び pH 9 の上清は HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。NaOH 捕集液は LSC で放射能を測定した。シリンジに捕集した揮発性物質はシンチレーションカクテルに注入し、LSC で放射能を測定した。

緩衝液中のホルペット及び分解物の定量結果を表 2.5-15 に示す。

緩衝液中のホルペットは1時間後に pH 5 及び pH 7 でそれぞれ 47 %TAR 及び 52 %TAR であり、24 時間後にそれぞれ 15 %TAR 及び 1.1 %TAR であった。pH9 ではいずれも検出限界未満であった。主要分解物は分解物 1、分解物 2 及び $^{14}\text{CO}_2$ であり、分解物 1 及び分解物 2 はそれぞれ代謝物 J 及び代謝物 K と推定されたが、同定には至らなかった。物質収支から $^{14}\text{CO}_2$ 以外の揮発性有機物質も生成していると考えられた。

表 2.5-15：緩衝液中のホルペット及び分解物の定量結果 (%TAR)

pH 5							
経過時間	ホルペット	分解物 1	分解物 2	その他の 未同定 分解物	$^{14}\text{CO}_2$	揮発性 有機物質	合計
1	47.0	3.9	25.5	5.8	0.7	0.4	83.2
24	14.9	0.3	ND	0.3	1.6	0.1	17.2
pH 7							
経過時間	ホルペット	分解物 1	分解物 2	その他の 未同定 分解物	$^{14}\text{CO}_2$	揮発性 有機物質	合計
1	52.0	17.3	ND	1.0	16.0	1.5	87.8
24	1.1	14.5	ND	1.8	26.6	0.9	44.9
pH 9							
経過時間	ホルペット	分解物 1	分解物 2	その他の 未同定 分解物*	$^{14}\text{CO}_2$	揮発性 有機物質	合計
1	ND	8.8	51.8	16.0	13.7	0.7	91.0
24	ND	36.0	3.7	4.5	21.7	0.9	66.6

ND：検出限界未満

*：7 種類の成分の合計（個々の成分は 4.5 %TAR 以下）

（3）加水分解動態のまとめ

緩衝液中におけるホルペットの主要な分解経路はトリクロロメチルチオ基の脱離による代謝物 B の生成、ピロール環の開裂及びアミド基の酸化による代謝物 D の生成と考えられた。脱離したトリクロロメチルチオ基由来の分解物は最終的に二酸化炭素まで無機化されることが考えられた。

2.5.3.2 水中光分解

（1）分解物の同定

滅菌緩衝液（酢酸緩衝液、pH 3）を用い、[car- ^{14}C]ホルペットの試験溶液（0.95 mg/L）を調製し、 $25.6 \pm 1.7^\circ\text{C}$ で太陽光（光強度：131 W/m²、波長範囲：200～700 nm）を 8 時間照射した。照射開始 8 時間後に試料を採取した。

緩衝液、LSC で放射能を測定後、HPLC で放射性物質を定量し、HPLC 及び TLC で同定した。

緩衝液中のホルペット及び分解物の定量結果を表 2.5-16 に示す。

ホルペットは 8 時間後に 35 %TAR であった。主要分解物は代謝物 B であり、8 時間後に 57 %TAR あった。その他に代謝物 C 及び代謝物 D の生成が認められたが、2.6 %TAR であった。

暗所区においては、8 時間後のホルペット及び代謝物の定量結果に照射区との明確な違いは認められなかった。

表 2.5-16： 8 時間後の緩衝液中のホルペット及び分解物の定量結果 (%TAR)

照射区				
ホルペット	代謝物 B	代謝物 C+代謝物 D	未同定分解物*1	合計
34.8	57.3	2.6	7.0	102
暗所区				
ホルペット	代謝物 B	代謝物 C+代謝物 D	未同定分解物*2	合計
39.0	54.8	1.7	6.0	102

*1：1 成分

*2：2 成分の合計（個々の生成量は 5.6 %TAR 以下）

（2）分解速度の測定

滅菌緩衝液（クエン酸緩衝液、pH 4）及び滅菌フミン酸緩衝液（0.028 g/L フミン酸添加クエン酸緩衝液、pH 4）を用い、非標識のホルペットの試験溶液（0.4 mg/L）をそれぞれ調製し、25±1 °C で UV フィルター(<290 nm カット)付きキセノンランプ(光強度:48.4 W/m²、波長範囲：300～400 nm)を 16 時間連続照射した。照射開始 0、1、2、4、6、8 及び 16 時間後に試料を採取した。

緩衝液及びフミン酸緩衝液は 6 M 塩酸で pH 2 に調製後、ジクロロメタンで抽出し、ホルペット及び代謝物 B を HPLC で定量した。

緩衝液及びフミン酸緩衝液中のホルペット及び代謝物 B の定量結果を表 2.5-17 に示す。

緩衝液中のホルペットは経時的に減少し、16 時間後に処理量の 0.1 %未満であった。代謝物 B は経時的に増加し、6 時間後に処理量の 51 %となり、その後減少し、16 時間後に処理量の 26 %であった。

フミン酸緩衝液中のホルペットは経時的に減少し、16 時間後に処理量の 0.1 %未満であった。代謝物 B は経時的に増加し、6 時間後に処理量 52 %となり、その後減少し、16 時間後に処理量の 42 %であった。

暗所区においては、緩衝液及びフミン酸緩衝液中のホルペットの減少は、照射区と比較して緩やかであり、代謝物 B の減少は認められなかった。

表 2.5-17：緩衝液及びフミン酸緩衝液中のホルペット及び代謝物 B の定量結果
(処理量に対する%)

照射時間	緩衝液				フミン酸緩衝液			
	照射区		暗所区		照射区		暗所区	
	ホルペット	代謝物 B	ホルペット	代謝物 B	ホルペット	代謝物 B	ホルペット	代謝物 B
0	104.4	<0.1	—	—	106.4	<0.1	—	—
1	74.4	17.6	93.4	6.9	94.3	5.8	92.3	8.3
2	49.7	33.5	79.4	13.6	61.2	27.6	84.8	13.8
4	50.3	28.9	66.0	24.3	57.8	21.7	60.2	24.0
6	5.1	50.7	53.8	33.0	14.2	52.3	51.9	34.1
8	7.2	48.6	44.0	43.7	1.5	51.2	36.0	38.7
16	<0.1	26.5	11.7	60.1	<0.1	41.6	12.9	54.7

—：試料採取せず

緩衝液及びフミン酸緩衝液中のホルペットの光照射による DT₅₀ を表 2.5-18 に示す。

ホルペットの DT₅₀ は SFO モデルを用いて算定すると、緩衝液の照射区で 2.3 時間、暗所区で 6.0 時間、フミン酸緩衝液の照射区で 2.7 時間、暗所区で 5.3 時間であった。

また、照射区及び暗所区の分解速度常数から算定した光照射によるホルペットの DT₅₀ は緩衝液で 3.8 時間（東京春換算で 24 時間）、フミン酸緩衝液で 5.5 時間（東京春換算で 34 時間）であった。

表 2.5-18：緩衝液及びフミン酸緩衝液中のホルペットの光照射による DT₅₀（時間）

緩衝液	照射区	実測値	2.3
		補正值	3.8 (23.6)
	暗所区		6.0
フミン酸緩衝液	照射区	実測値	2.7
		補正值	5.5 (33.5)
	暗所区		5.3

()：東京春換算での DT₅₀

(3) 水中光分解のまとめ

光照射条件下の水中におけるホルペットの主要な分解経路は加水分解によるトリクロロメチルチオ基の脱離による代謝物 B の生成であると考えられた。

2.5.3.3 水産動植物被害予測濃度

環境大臣の定める水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準値と比較(2.6.2.2.2 参照)するため、リナセル顆粒水和剤（ホルペット 80.0 %水和剤）について、ホルペットの水産動植物被害予測濃度第 1 段階（水産 PEC_{tier1}）を算定¹⁾した。

水田以外使用について申請されている使用方法に基づき、表 2.5-19 に示すパラメータを用いて水産 PEC_{tier1} を算定した結果、0.016 µg/L であった。

- 1) 水産動植物被害予測濃度の算定に用いる計算シートは、環境省がホームページにおいて提供している。
(URL : <http://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun.html>)

表 2.5-19 : リナセル顆粒水和剤の水産 PEC_{tier1} 算出に関する使用方法及びパラメータ

剤型	80.0 %水和剤
適用作物	野菜
単回の農薬散布量	希釈倍数 600 倍、300 L/10 a
地上防除／航空防除	地上防除
施用方法	散布
単回の有効成分投下量	4,000 g/ha
地上流出率	0.02 %
ドリフト	あり (ドリフト率 0.1 %)
施用方法による農薬流出補正係数	1

2.5.3.4 水質汚濁予測濃度

水質汚濁に係る農薬登録保留基準値と比較 (2.3.3.2 参照) するため、ホルペットの水質汚濁予測濃度第 1 段階 (水濁 PEC_{tier1}) を算定¹⁾した。

水田以外使用について申請されている使用方法に基づき、表 2.5-20 に示すパラメータを用いてホルペットの水濁 PEC_{tier1} を算定した結果、 2.8×10^{-4} mg/L となった。

- 1) 水質汚濁予測濃度の算定に用いる計算シートは、環境省がホームページにおいて提供している。
(URL : http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/odaku_kijun/kijun.html)

表 2.5-20 : ホルペットの水濁 PEC_{tier1} 算出に関する使用方法及びパラメーター

剤型	80.0 %水和剤
適用作物	野菜
単回の農薬散布量	希釈倍数 600 倍、300L/10 a
地上防除／航空防除	地上防除
施用方法	散布
総使用回数	5 回
単回の有効成分投下量	4,000 g/ha
地表流出率	0.02 %
ドリフト	あり (ドリフト率 0.2 %)
施用方法による農薬流出補正係数	1

2.6 標的外生物への影響

2.6.1 鳥類への影響

ホルペット原体を用いて実施した鳥類への影響試験の報告書を受領した。

結果概要を表 2.6-1 に示す。鳥類への毒性は低く、申請されている使用方法においては、ホルペットの鳥類への影響はないと判断した。

表 2.6-1：ホルペットの鳥類への影響試験の結果概要

生物種	1 群当りの 供試数	投与 方法	投与量	結果	観察された症状
コリン ウズラ	10 羽	強制 経口	0、398、631、1,000、 1,590、2,510 mg/kg	LD ₅₀ ：>2,510 mg/kg	1,000～2,510 mg/kg 投与群 投与後 3 日間に軽度の体重減少
		混餌	0、5,000 ppm	LC ₅₀ ：>5,000 ppm	外鼻孔のついでみによる死亡 (1 例)
	12 ケージ (雄：雌=1：1)	混餌	0、100、300、 1,000 ppm	繁殖能への 影響なし	1000 ppm 投与群 雄 1 例で頭部創傷、元気消失、外部 刺激に対する反応低下 孵化雛の体重低下 300 ppm 投与群 雌 1 例で傾斜及び調和性損失 孵化雛の体重低下 100 ppm 投与群 孵化雛の体重低下
	3 ケージ (雄：雌=1：1)	混餌	0、215、464、1,000、 2,150、4,640 ppm	産卵への 影響なし	1,000～4,640 ppm 投与群 極軽度の体重増加抑制
マガモ	10 羽	混餌	0、5,000 ppm	LC ₅₀ ：>5,000 ppm	影響は認められなかった
	12 ケージ (雄：雌=1：1)	混餌	0、100、300、 1,000 ppm	繁殖能への 影響なし	腹臥位、下肢筋硬直が認められた

2.6.2 水生生物への影響

2.6.2.1 原体の水産動植物への影響

ホルペット原体を用いて実施した魚類急性毒性試験、ミジンコ類急性遊泳阻害試験、ミジンコ類繁殖試験及び藻類生長阻害試験の報告書を受領した。

中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会による評価（URL：
http://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun/rv/354folpet_1.pdf）を以下に転記する。

魚類

魚類急性毒性試験 [i]（コイ）

コイを用いた魚類急性毒性試験が実施され、96 hLC₅₀ = 43.3 µg/L であった。

表 2.6-2 : コイ急性毒性試験結果

被験物質	原体					
供試生物	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>) 10 尾/群					
暴露方法	流水式					
暴露期間	96 h					
設定濃度(μg/L)	0	26.0	36.4	51.0	71.4	100
実測濃度(μg/L) (算術平均値)	0	13.4	19.7	28.1	38.0	55.2
死亡数/供試生物数 (96 hr 後 ; 尾)	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10	8/10
助剤	DMSO 0.1 mL/L					
LC ₅₀ (μg/L)	43.3(95 %信頼区間37.4-52.1) (実測濃度(有効成分換算値)に基づく)					

甲殻類等

ミジンコ類急性遊泳阻害試験 [i] (オオミジンコ)

オオミジンコを用いたミジンコ類急性遊泳阻害試験が実施され、48 hEC₅₀ = 14 μg/L であった。

表 2.6-3 : オオミジンコ急性遊泳阻害試験結果

被験物質	原体					
供試生物	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>) 40 頭/群					
暴露方法	流水式					
暴露期間	48 h					
設定濃度 (μg/L)	0	180	360	750	1,500	3,000
実測濃度 (μg/L) (算術平均値)	0	8.5	19	48	96	290
遊泳阻害数/供試生物数 (48 hr 後 ; 頭)	0/40	0/40	34/40	39/40	40/40	40/40
助剤	DMF 0.1 mL/L					
EC ₅₀ (μg/L)	14 (95%信頼限界 12-15)(実測濃度(有効成分換算値)に基づく)					

藻類

(1) 藻類生長阻害試験 [i] (ムレミカツキモ)

Pseudokirchneriella subcapitata を用いた藻類生長阻害試験が実施され、72 hErC₅₀ > 560 μg/L であった。

表 2.6-4：藻類生長阻害試験結果

被験物質	原体					
供試生物	<i>P. subcapitata</i> 初期生物量：0.63×10 ⁴ cells/mL					
暴露方法	振とう培養					
暴露期間	72 h					
設定濃度 (μg/L)	0	210	430	850	1,700	3,400
実測濃度 (μg/L) (時間加重平均値 有効成分換算値)	0	64	113	188	324	560
72 hr 後生物量 (×10 ⁴ cells/ml)	177	174	170	134	121	19.7
0-72 hr 生長阻害率(%)		2.6	3.1	7.2	9.0	41
助剤	アセトン 0.1 mL/L					
ErC ₅₀ (μg/L)	>560 (実測濃度(有効成分換算値)に基づく)					

(2) 藻類生長阻害試験 [ii] (イカダモ)

Desmodesmus subspicatus を用いた藻類生長阻害試験が実施され、72 hErC₅₀ > 1,400 μg/L であった。

表 2.6-5：藻類生長阻害試験結果

被験物質	原体					
供試生物	<i>D. subspicatus</i> 初期生物量：1.0×10 ⁴ cells/mL					
暴露方法	静置培養					
暴露期間	72 h					
設定濃度 (μg/L) (有効成分換算値)	0	96	480	960	4,800	9,600
実測濃度 (μg/L) (時間加重平均)	0	46	120	190	750	1,400
72 h 後生物量 (×10 ⁴ cells/ml)	85	68	76	94	35	52
0-72 h 生長阻害率(%)		7.5	6.6	-0.6	22	13
助剤	アセトン 0.1 mL/L					
ErC ₅₀ (μg/L)	>1,400 (実測濃度(有効成分換算値)に基づく)					

2.6.2.2 水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準

2.6.2.2.1 登録保留基準値

中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会による評価結果 (URL : http://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun/rv/354folpet_1.pdf) を以下に転記する。(本項末まで)

水産動植物の被害防止に係る登録保留基準値

各生物種の LC₅₀、EC₅₀ は以下のとおりであった。

魚類 [i] (コイ急性毒性)	96 hLC ₅₀	=	43.3	μg/L
甲殻類等 [i] (オオミジンコ急性遊泳阻害)	48 hEC ₅₀	=	14	μg/L
藻類 [i] (ムレミカヅキモ生長阻害)	72 hErC ₅₀	>	560	μg/L
藻類 [ii] (イカダモ生長阻害)	72 hErC ₅₀	>	1,400	μg/L

魚類急性影響濃度 (AECf) については、魚類 [i] の LC₅₀ (43.3 μg/L) を採用し、不確実係数 10 で除した 4.33 μg/L とした。

甲殻類等急性影響濃度 (AECd) については、甲殻類等 [i] の EC₅₀ (14 μg/L) を採用し、不確実係数 10 で除した 1.4 μg/L とした。

藻類急性影響濃度 (AECa) については、藻類 [i] の ErC₅₀ (>560 μg/L) を採用し、>560 μg/L とした。

これらのうち最小の AECd より、登録保留基準値は 1.4 μg/L とする。

2.6.2.2.2 水産動植物被害予測濃度と登録保留基準値の比較

水田の使用について申請されている使用方法に基づき算定した水産動植物被害予測濃度 (水産 PEC_{tier1}) の最大値は、0.016 μg/L (2.5.3.3 参照) であり、登録保留基準値 1.4 μg/L を下回っている。

2.6.2.3 製剤の水産動植物への影響

リナセル顆粒水和剤 (ホルペット 80.0 %水和剤) を用いて実施した魚類急性毒性試験、ミジンコ類急性遊泳阻害試験及び藻類生長阻害試験の報告書を受領した。

結果概要を表 2.6-6 に示す。

表 2.6-6：リナセル顆粒水和剤の水産動植物への影響試験の結果概要

試験名	生物種	暴露方法	水温 (°C)	暴露期間 (h)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ (mg/L)
魚類急性毒性	ニジマス (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	流水	12.5～14.0	96	0.103 (LC ₅₀)
ミジンコ類 急性遊泳阻害	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	半止水	19.9～20.2	48	0.14 (EC ₅₀)
藻類生長阻害	緑藻 (<i>Desmodesmus subspicatus</i>)	静置 培養法	21.0～23.0	72	157.8 (ErC ₅₀)

リナセル顆粒水和剤

農薬使用ほ場の近隣にある河川等に流入した場合の水産動植物への影響を防止する観点から、ほ場からの流出水中の製剤濃度 10 mg/L (使用量 500 g/10 a、水量 50,000 L (面積 10 a、水深 5 cm 相当)) と製剤の水産動植物の LC₅₀ 又は EC₅₀ との比 (LC₅₀ 又は EC₅₀/製剤濃度) を算定した。その結果、魚類において 0.1 を下回り、甲殻類及び藻類において 0.01 を超えたことから、魚類に対する注意事項が必要であると判断した。

LC₅₀ 又は EC₅₀ が 1.0 mg/L を下回っていたことから、容器等の洗浄及び処理に関する注意事

項が必要であると判断した。

2.6.3 節足動物への影響

2.6.3.1 ミツバチ

ホルペット原体及びリナセル顆粒水和剤（ホルペット 80.0 %水和剤）を用いて実施した急性毒性（経口及び接触）試験の報告書を受領した。

結果概要を表 2.6-7 に示す。

試験の結果、ホルペットのミツバチへの影響は認められなかった。

表 2.6-7：ホルペットのセイヨウミツバチへの影響試験の結果概要

試験名	供試生物	供試虫数	供試薬剤	投与方法	試験結果 LD ₅₀ 又は死虫率
急性毒性 (経口、接触)	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) 成虫	1 区 経口(混餌)10 頭 接触 20 頭	原体	経口(5〜236μg/bee) 接触(5〜200μg/bee)	LD ₅₀ (μg/頭) 経口 48h: >236 接触 47h: >200
急性毒性 (経口、接触等)		各試験について 10 頭 3 反復	80 %顆粒 水和剤	吸入(0.2 %) 接触(0.2 %) 浸潤(0.2 %) 食毒(0.5 %)	死虫率(72h) 吸入:0 % 接触:0 % 浸潤:0 % 食毒:6.7 %
				吸入(0.2 %) 接触(0.2 %) 浸潤(0.2 %) 食毒(0.5 %)	死虫率(72h) 吸入:3.4 % 接触:1.7 % 浸潤:5.0 % 食毒:5.0 %

2.6.3.2 蚕

ホルペット原体を用いて実施した急性毒性（経口）試験の報告書を受領した。

結果概要を表 2.6-8 に示す。

試験の結果、蚕に対する強い影響が認められたことから、ホルペットの蚕への影響を回避するための注意事項が必要であると判断した。

表 2.6-8：ホルペットの蚕への影響試験の結果概要

試験名	供試生物	供試虫数	供試薬剤	投与量	試験結果
急性 毒性 (経口)	蚕 (<i>Bombyx mori</i>) 春嶺×鐘月 4 齢起蚕	1 区 20 頭 3 反復	原体	人工飼料に混入(688 ppm)し、 供試虫に給餌	4 日後死亡率：61.7 %

2.6.3.3 天敵昆虫等

ホルペット原体を用いて実施したイサエアヒメコバチ、コレマンアブラバチ及びタイリクヒメハナカメムシの急性毒性（接触）試験の報告書を受領した。

結果概要を表 2.6-9 に示す。

試験の結果、ホルペットの天敵昆虫等への影響は認められなかった。

表 2.6-9：ホルペットの天敵昆虫等への影響試験の結果概要

試験名	供試生物	供試虫数	供試 薬剤	試験方法	試験結果
急性 毒性 (接触)	イエアヒメコバチ (<i>Diglyphus isaea</i>) 成虫	10 頭 3 反復	原体	懸濁液(1300 ppm)をろ紙に 浸漬、風乾後に放飼	死亡率(48 h) : 0 % (無処理区 2.1 %)
	コレマンアブラバチ (<i>Aphidius colemani</i>) 成虫				死亡率(24 h) : 0 % (無処理区 2.1 %)
	タイリクヒメカメシ (<i>Orius strigicollis</i>) 成虫				死亡率(48 h) : 3 % (無処理区 3 %)

2.7 薬効及び薬害

2.7.1 薬効

あずき、きゅうり、トマト、メロン及びたまねぎについてリナセル顆粒水和剤（ホルペット 80.0%水和剤）を用いて申請者が実施した薬効・薬害試験の報告書を受領した。

試験設計概要を表 2.7-1 に示す。

各試験区において、試験対象とした各病害に対して無処理区と比べて効果が認められた。

表 2.7-1 リナセル顆粒水和剤の薬効・薬害試験設計概要

作物名	対象病害	試験条件			試験数
		希釈倍数 (倍)	使用濃度* (kg ai/hL)	使用方法	
あずき	茎疫病	600	0.13	散布	2
きゅうり	べと病	600	0.13		8
		800	0.10		3
	褐斑病	600	0.13		7
		800	0.10		3
	炭疽病	600	0.13		7
		800	0.10		5
トマト	疫病	600	0.13		7
		1,000	0.08		4
メロン	べと病	600	0.13		9
たまねぎ	べと病	600	0.13		11

*：有効成分濃度

2.7.2 対象作物への薬害

リナセル顆粒水和剤について、表 2.7-1 に示した薬効・薬害試験において、薬害は認められなかった。

あずき、きゅうり、トマト、メロン及びたまねぎについて、リナセル顆粒水和剤を用いて実施した限界薬量薬害試験の報告書を受領した。結果概要を表 2.7-2 に示す。

試験の結果、いずれの作物においても薬害は認められなかったが、トマト及びメロンについて果実の汚れが認められた。

以上のことから、トマト及びメロンについては、果実の汚れに関する注意事項が必要と判断した。その他の作物については、薬害について問題がないと判断した。

表 2.7-2 リナセル顆粒水和剤の限界薬量薬害試験結果概要

作物名	試験場所 実施年度	試験条件				結果
		希釈 倍数 (倍)	使用 濃度* (kg ai/hL)	使用時期	使用 方法	
あずき	北海道 H16	300 600	0.27 0.13	2 葉期 1 回目処理 8 日後 1 回目処理 14 日後	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
	神奈川 H16	300 600	0.27 0.13	6 葉期 1 回目処理 7 日後 1 回目処理 18 日後		いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
きゅうり	大阪 H12	300 600	0.27 0.13	収穫始期 1 回目処理 8 日後 1 回目処理 18 日後	散布	いずれの試験区も茎葉及び果実に薬害は認められなかった。
	高知 H12	300 600	0.27 0.13	6～7 葉期 1 回目処理 7 日後 1 回目処理 14 日後 1 回目処理 21 日後 1 回目処理 29 日後		いずれの試験区も茎葉及び果実に薬害は認められなかった。
トマト	茨城 H14	300 600	0.27 0.13	第 3 果房着果期 1 回目処理 7 日後	散布	いずれの試験区も茎葉及び果実に薬害は認められなかったが、果実に汚れが認められた。
	茨城 H14	300 600	0.27 0.13	第 3 果房着果期 1 回目処理 7 日後 1 回目処理 15 日後		いずれの試験区も茎葉及び果実に薬害は認められなかった。
メロン	茨城 H14	300 600	0.27 0.13	展開葉 10 葉 展開葉 15～16 葉 果実肥大初期 果実肥大期	散布	いずれの試験区も茎葉及び果実に薬害は認められなかったが、果実の汚れが認められた。
	静岡 H14	300 600	0.27 0.13	果実肥大初期 1 回目処理 10 日後		いずれの試験区も茎葉及び果実に薬害は認められなかった。
たまねぎ	大阪 H12	300 600	0.27 0.13	定植後 148 日 定植後 155 日 定植後 162 日 定植後 169 日	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
	兵庫 H12	300 600	0.27 0.13	生育中期～後期		いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。

*: 有効成分濃度

2.7.3 周辺農作物への薬害

(1) 漂流飛散による薬害試験

キャベツ、だいこん、ほうれんそう、レタス、しゅんぎく、きく、すいか、かぼちゃ、とうもろこし、かんしょ、だいず、さやいんげん、ねぎ、オクラ及びたばこについて、リナセル顆粒水和剤を用いて実施した漂流飛散による薬害試験を受領した。

結果概要を表 2.7-3 に示す。試験の結果、薬害は認められなかった。

以上のことから、漂流飛散による薬害について問題ないと判断した。

表 2.7-3 リナセル顆粒水和剤の漂流飛散による薬害試験結果概要

作物名	試験場所 実施年度	試験条件				結果
		希釈倍数 (倍)	処理濃度* (kg ai/hL)	処理時期	処理方法	
キャベツ	神奈川 H12	300 600	0.27 0.13	結球始期 結球期	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
だいこん	神奈川 H12	300 600	0.27 0.13	充実期	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
ほうれんそう	神奈川 H13	300 600	0.27 0.13	生育期 2 回処理	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
レタス	神奈川 H12	300 600	0.27 0.13	結球期	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
しゅんぎく	神奈川 H13	300 600	0.27 0.13	生育期 2 回処理	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
きく	神奈川 H13	300 600	0.27 0.13	膜割れ期 2 回処理	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
すいか	神奈川 H12	300 600	0.27 0.13	開花期 果実肥大期	散布	いずれの試験区も茎葉及び果実に薬害は認められなかった。
かぼちゃ	神奈川 H12	300 600	0.27 0.13	開花～結果期 果実肥大始期	散布	いずれの試験区も茎葉及び果実に薬害は認められなかった。
とうもろこし	神奈川 H13	300 600	0.27 0.13	雄穂抽出期 雌穂抽出期	散布	いずれの試験区も茎葉及び子実に薬害は認められなかった。
かんしょ	神奈川 H12	300 600	0.27 0.13	茎葉繁茂期 2 回処理	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
だいず	神奈川 H12	300 600	0.27 0.13	開花期 落花～若さや期	散布	いずれの試験区も薬害は認められなかった。
さやいんげん	神奈川 H13	300 600	0.27 0.13	開花期 若さや～収穫期	散布	いずれの試験区も茎葉及びさやに薬害は認められなかった。
ねぎ	神奈川 H13	300 600	0.27 0.13	生育期 2 回処理	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。
オクラ	神奈川 H12	300 600	0.27 0.13	開花期 開花～収穫期	散布	いずれの試験区も茎葉及び果実に薬害は認められなかった。
たばこ	神奈川 H13	300 600	0.27 0.13	生育期 2 回処理	散布	いずれの試験区も茎葉に薬害は認められなかった。

*: 有効成分濃度

(2) 水田水の流出による薬害試験

ホルペットは水田において使用しないことから、試験実施は不要と判断した。

(3) 揮散による薬害試験成績

ホルペットの用途は殺菌剤であるため、試験実施は不要と判断した。

2.7.4 後作物への薬害

ほ場土壌残留試験 (2.5.2.2 参照) におけるホルペット*の 50 %消失期 (DT₅₀) は軽埴土で 6.6 日、埴壤土で 9.2 日であり、100 日を超えないため、試験実施は不要と判断した。

*: 土壌中の評価対象化合物であるホルペット及び代謝物 B の含量値 (ホルペット等量換算)

別添1 用語及び略語

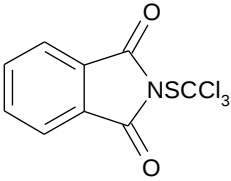
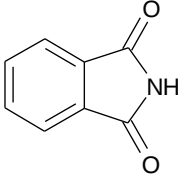
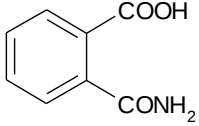
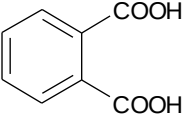
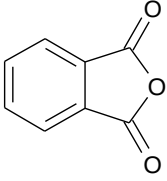
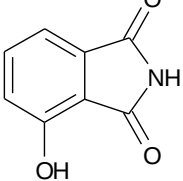
ADI	acceptable daily intake	一日摂取許容量
AEC	acute effect concentration	急性影響濃度
AH	aniline hydroxylase	アニリンヒドロキシラーゼ
ai	active ingredient	有効成分量
Alb	albumin	アルブミン
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ARfD	acute reference dose	急性参照用量
AUC	area under the curve	薬物濃度曲線下面積
BCF	bioconcentration factor	生物濃縮係数
BrdU	bromodeoxyuridine	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CAS	Chemical Abstracts Service	ケミカルアブストラクトサービス
CDK	cyclin-dependent kinase	サイクリン依存性キナーゼ
CIPAC	Collaborative International Pesticides Analytical Council	国際農薬分析法協議会
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
CMC	carboxymethylcellulose	カルボキシメチルセルロース
Cre	creatinine	クレアチニン
cRfD	chronic reference dose	慢性参照用量
DEMA	diethyl maleate	ジエチルマレイン酸
DMF	dimethylformamide	ジメチルホルムアミド
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
dpm	disintegration per minute	壊変毎分
DT ₅₀	time required for 50 % dissipation	50 %消失期
DTA	differential thermal analysis	示差熱分析
EPA	Environmental Protection Agency	米国環境保護庁
EC ₅₀	median effect concentration	半数影響濃度
ECOD	7-ethoxycoumarin O-7-deethylase	エトキシクマリンO-デエチラーゼ
ECD	electron capture detector	電子捕獲型検出器

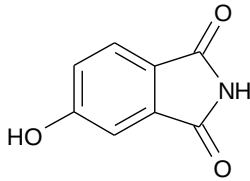
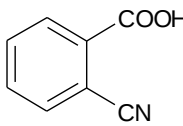
ErC ₅₀	medean effect concentration deriving from growth rate	速度法による半数生長阻害濃度
ESTI	estimated short-term intake	短期推定摂取量
F ₁	first filial generation	交雑第1代
F ₂	second filial generation	交雑第2代
FRAC	Fungicide Resistance Action Committee	殺菌剤耐性菌対策委員会
GAP	good agricultural practice	使用方法
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GC-MS	gas chromatography with mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー質量分析
GLP	Good Laboratory Plactice	優良試験所規範
Glob	globulin	グロブリン
Glu	glucose	グルコース（血糖）
GSH	reduced glutathione	還元型グルタチオン
GST	glutathione-S-transferase	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン（血色素量）
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HR	highest residue	作物残留試験における最大残留濃度
Ht	hematocrit	ヘマトクリット値
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry	国際純正応用化学連合
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO合同残留農薬専門家会議
LC ₅₀	median lethal concentration	半数致死濃度
LC-MS	liquid chromatography with mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LD ₅₀	median lethal dose	半数致死量
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター

Lym	lymphocyte count	リンパ球数
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球血色素量
MCHC	mean cell hemoglobin concentration	平均赤血球血色素濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MT	miscellaneous techniques	一般検査法
NA	not analysis	分析せず
ND	not detected	検出限界未満
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NPD	nitrogen phosphoras detector	窒素りん検出器
OC	organic carbon content	有機炭素含有量
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
OM	organic matter content	有機物含有量
P	parental generation	親世代
P450	cytochrome P450	チトクロームP450
Pa	pascal	パスカル
PCNA	proliferating cell nuclear antigen	増殖細胞核抗原
PEC	predicted environmental concentration	環境中予測濃度
pH	pH-value	pH値
PHI	pre-harvest interval	収穫前使用禁止期間
pK _a	dissociation constant	解離定数
P _{ow}	partition coefficient between n-octanol and water	n-オクタノール／水分配係数
ppm	parts per million	百万分の1 (10 ⁻⁶)
r	correlation coefficient	相関係数
RBC	red blood cell	赤血球数
RSD	relative standard deviation	相対標準偏差
RSDr	repeatability relative standard deviation	併行相対標準偏差
Seg	segmented neutrophil	分葉核好中球数
SF	safety factor	安全係数

SPE	solid phase extraction	固相抽出
STMR	supervised trial median residue	作物残留試験の残留濃度の中央値
$T_{1/2}$	half-life	消失半減期
TAR	total applied radioactivity	総投与（処理）放射性物質
T.Chol	total cholesterol	総コレステロール
TG	triglyceride	トリグリセリド
TGA	thermogravimetric analysis	熱重量分析
TLC	thin layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
T_{max}	time at maximum concentration	最高濃度到達時間
TMDI	theoretical maximum daily intake	理論最大一日摂取量
TP	total protein	総蛋白質
TRR	total radioactive residue	総残留放射性物質濃度
UF	uncertainty factor	不確実係数
UV	ultraviolet	紫外線
WBC	white blood cell	白血球数

別添 2 代謝物等一覧

	名称 略称	化学名	構造式
	ホルペット	<i>N</i> -(トリクロロメチル)フタルイミド [※]	
B	フタルイミド	フタルイミド [※]	
C	フタルアミド酸	2-カルバモイル安息香酸	
D	フタル酸	フタル酸	
E	無水フタル酸	無水フタル酸	
F	3-OH フタルイミド	3-ヒドロキシフタルイミド [※]	

	名称 略称	化学名	構造式
G	4-OH フタルイミド	4-ヒドロキシフタルイミド	
H	シアン化安息香酸	2-シアノ安息香酸	
J	トリクロロメチルスルフェン酸	トリクロロメタンスルフェン酸	HOSCCl_3
K	トリクロロメチルメルカプタン	トリクロロメタンチオール	HSCCl_3
L	チオホスゲン	チオホスゲン	SCCl_2

別添 3 審査資料一覧

1. 基本情報

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.1.3.6	2005	農薬登録申請見本検査書（リナセル顆粒水和剤） アリスタ ライフサイエンス株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.1.3.6	2005	農薬（製剤）及び原体の成分組成、製造方法等に関する報告書（リナセル 顆粒水和剤） アリスタ ライフサイエンス株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)

2. 物理的・化学的性状

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.1.2.1	2003	ホルペットの色調、形状、臭気の測定 株式会社三菱化学安全科学研究所、D030129 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.1.2.1	1995	Determination of the Density of Folpan Makhteshim Chemical Works, Ltd、IF-94/09656-02 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.1.2.1	1995	Determination of the Melting Point of Folpan Makhteshim Chemical Works, Ltd、IF-94/09656-01 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.1.2.1	2003	ホルペットの沸点の測定 株式会社三菱化学安全科学研究所、D030130 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.1.2.1	1991	FOLPET - DETERMINATION OF VAPOR PRESSURE Ricerca, Inc、4174-91-0098-AS-001 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.1.2.1	2003	ホルペットの熱安定性の測定 株式会社三菱化学安全科学研究所、D030136 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.1.2.1	2003	ホルペットの水溶解度の測定 株式会社三菱化学安全科学研究所、D030131 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.1.2.1	2003	ホルペットの有機溶媒溶解度の測定 株式会社三菱化学安全科学研究所、D030132 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.1.2.1	2003	ホルペットの解離定数の測定 株式会社三菱化学安全科学研究所、D030135 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.1.2.1	2004	ホルペットのオクタノール／水分配係数の測定 株式会社三菱化学安全科学研究所、D030134 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.1.2.1	1988	Hydrolysis of [¹⁴ C]-Folpet Pharmacology and Toxicology Research Laboratory、124 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.1.2.1	2004	Photodegradation of Folpet in Sterilized pH 4 Buffer and Synthetic Fumic Water Buffered at pH 4 by Artificial Light PTRL West, Inc、1224W GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.1.2.2	2005	農薬の物理的・化学的性状に関する検査結果報告書（リナセル顆粒水和剤） アリスタ ライフサイエンス株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.1.2.3	2005	農薬の経時安定性に関する検査結果報告書（リナセル顆粒水和剤） アリスタ ライフサイエンス株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)

3. 分析法

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.2.1	1996	Folpet (Folpan) Technical Analysis and Certification of Product Ingredients Analyst Ltd、47/95 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.2.2	2005	農薬登録申請見本検査書（リナセル顆粒水和剤） アリスタ ライフサイエンス株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.2.2	2005	農薬の見本の検査結果報告書（リナセル顆粒水和剤） アリスタ ライフサイエンス株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.2.3	2005	作物残留分析結果報告（あずき） 財団法人残留農薬研究所 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.2.3	2005	作物残留分析結果報告（あずき） 日本エコテック株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.2.3	2000	農薬残留分析結果報告（たまねぎ） 財団法人残留農薬研究所 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.2.3	2001	農薬残留分析結果報告（たまねぎ） 日本エコテック株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.2.3	2002	農薬残留分析結果報告（トマト） 財団法人残留農薬研究所 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.2.3	2002	作物残留分析結果報告（トマト） 日本エコテック株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.2.3	2004	作物残留分析結果報告（トマト） 日本エコテック株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.2.3	2001	農薬残留分析結果報告（きゅうり） 財団法人残留農薬研究所 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.2.3	2004	作物残留分析結果報告（きゅうり） 財団法人残留農薬研究所 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.2.3	2005	作物残留分析結果報告（きゅうり） 日本エコテック株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.2.3	2002	農薬残留分析結果報告（メロン） 財団法人残留農薬研究所 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.2.3	2003	作物残留分析結果報告（メロン） 日本エコテック株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.2.4	2001	土壌残留分析結果報告（畑地状態の圃場試験） 株式会社化学分析コンサルタント、土 13P-2-5 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.2.4	2001	土壌残留分析結果報告（畑地状態の容器内試験） 株式会社化学分析コンサルタント、土 13P-2-6 未公表	アリスタライフサイエンス (株)

4. 毒性

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.3.1.1	1974	THE METABOLIC FATE OF [¹⁴ C]-FOLPET (PHALTAN) IN THE RAT 未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.1	1980	[CARBONYL- ¹⁴ C] FOLPET METABOLISM IN RATS 未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.1	1991	Metabolic Fate of ¹⁴ C Folpet in Sprague-Dawley Rats GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.2	1992	FOLPET TECHNICAL:ACUTE ORAL TOXICITY (LIMIT TEST) IN THE RAT GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.2	1982	THE ACUTE DERMAL TOXICITY OF CHEVRON FOLPET TECHNIAL (SX-1346) IN ADULT MALE AND FEMALE RABBITS 未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.2	1992	FOLPET TECHNICAL:ACUTE DERMAL TOXICITY (LIMIT TEST) IN THE RAT GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.2	1983	ACUTE TOXICOLOGICAL STUDY OF FOLPET AFTER INTRAPERITONEAL APPLICATION TO THE RAT 未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.2	1993	Folpet Technical (micronized):Acute inhalation toxicity study in the rat GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.2	1992	FOLPET TECHNICAL ACUTE EYE IRRITATION TEST IN THE RABBIT GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.2	1993	FOLPET TECHNICAL (MICRONIZED):Acute dermal irritation test in the rabbit GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.2	1993	FOLPET TECHNICAL (MICRONIZED):Delayed contact hypersensitivity study in the guinea-pig GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.3	1982	FOLPAN TOXICITY DIETARY ADMINISTRATION TO RATS FOR 13 WEEKS 未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.3	1981	SUBCHRONIC TOXICITY STUDY IN RATS PHALTAN GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.3	2004	FOLPET TOXICITY STUDY BY ORAL CAPSULE ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS FOR 13 WEEKS GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.3	1988	Four-Week Repeated-Dose Dermal Toxicity Study in Rats with Folpet Technical (SX-1388) GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.3	1982	FOLPAN:NEUROTOXIC EFFECTS DURING 13-WEEK DIETARY ADMINISTRATION TO RATS 未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.4	1998	REVERSE MUTATION ASSAY OF FOLPET GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.4	1993	Folpet technical:Bacterial mutagenicity studies using strain TA100 of <i>Salmonella typhimurium</i> (The Ames Test) GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.4	1993	FOLPAN TECHNICAL (PCMM <50ppm),FOLPAN TECHNICAL (PCMM 2200 ppm) and Perchloromethyl mercaptan (PCMM):assessment of mutagenic potential in histidine auxotrophs of <i>Salmonella typhimurium</i> (The Ames Test) GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)

ホルペットー 別添3 審査資料一覧

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.3.1.4	1986	FOLPAN TECH.:INVESTIGATION OF MUTAGENIC ACTIVITY AT THE HGPRT LOCUS IN A CHINESE HAMSTER V79 CELL MUTATION SYSTEM 未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.4	1989	<u>In vitro</u> Chromosomal Aberration Assay on Folpet Technical GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.4	1987	<u>IN VITRO</u> ASSESSMENT OF THE CLASTOGENIC ACTIVITY OF FOLPAN TECH IN CULTURED HUMAN LYMPHOCYTES GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.4	2004	FOLPET:IN VIVO MOUSE DUODENUM COMET ASSAY GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.4	1985	FOLPAN MOUSE MICRONUCLEUS TEST 未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.4	1983	<u>IN VIVO</u> CYTOGENETICS STUDY IN RATS COMPOUND SX-1388,FOLPET TECHNICAL GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.4	1985	EVALUATION OF CHEVRON FOLPET TECHNICAL IN THE MOUSE SOMATIC CELL MUTATION ASSAY 未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.4	1980	The Dominant Lethal Study of PHALTAN Technical 未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.5	1989	FOLPAN TOXICITY BY DIETARY ADMINISTRATION TO RATS FOR TWO YEARS 未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.5	1988	FOLPAN ORAL STUDY IN BEAGLE DOGS FOR 52 WEEKS 未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.5	1986	A ONE-YEAR SUBCHRONIC ORAL TOXICITY STUDY IN DOGS WITH FOLPET TECHNICAL GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.5	1985	COMBINED CHRONIC ORAL TOXICITY/ONCOGENICITY STUDY IN RATS CHEVRON FOLPET TECHNICAL (SX-1388) GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.5	1985	FOLPAN CARCINOGENICITY STUDY IN THE RAT 未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.5	1985	FOLPAN ONCOGENICITY STUDY IN THE MOUSE 未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.5	1982	LIFETIME ONCOGENIC FEEDING STUDY OF PHALTAN TECHNICAL (SX-946) IN CD-1 (ICR DERIVED) MICE 未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.5	1994	Folpet:Oncogenicity study by dietary administration to CD-1 mice for 104 weeks GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.6	1985	TWO GENERATION (TWO LITTER) REPRODUCTION STUDY IN RATS WITH CHEVRON FOLPET TECHNICAL GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.6	1986	FOLPAN TWO-GENERATION REPRODUCTION STUDY IN THE RAT 未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.6	1983	Teratology Study in Rats with Folpet Technical GLP、未公表	アリストライフサイエンス (株)
II.2.3.1.6	1985	FOLPAN TERATOLOGY STUDY IN THE RAT 未公表	アリストライフサイエンス (株)

ホルペット ― 別添3 審査資料一覧

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.3.1.6	2003	FOLPET STUDY OF EFFECTS ON EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT IN CD RATS TREATED BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.3.1.6	1985	FOLPAN TERATOLOGY STUDY IN THE RABBIT 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.3.1.6	1984	PHALTAN TERATOLOGY STUDY IN RABBITS WITH FOLPET TECHNICAL GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.3.1.6	1985	TERATOLOGY STUDY IN RABBITS WITH FOLPET TECHNICAL USING A “PULSE-DOSING” REGIMEN GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.3.1.7	2002	TMF-9831 原体の生体機能への影響に関する試験－マウスの一般症状及び 行動に対する作用－ GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.3.1.7	2002	TMF-9831 原体の生体機能への影響に関する試験－ラットの呼吸機能に対 する影響－ GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.3.1.7	2002	TMF-9831 原体の生体機能への影響に関する試験－ラットを用いた血圧及 び心拍数に対する影響－ GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.3.1.8	1994	FOLPET FEASIBILITY STUDY BY DIETARY ADMINISTRATION TO MALE MICE FOR 21 DAYS GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.3.1.8	1994	FOLPET EXTENDED FEASIBILITY/PRELIMINARY STUDY BY DIETARY ADMINISTRATION TO MALE MICE FOR 28DAYS GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.3.1.8	1995	FOLPET INVESTIGATION OF THE EFFECT ON THE DUODENUM OF MALE MICE AFTER DIETARY ADMINISTRATION FOR 28 DAYS WITH RECOVERY GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.3.1.8	1997	FOLPET:STUDY OF HYPERPLASIA IN THE MOUSE DUODENUM GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.3.1.8	1991	COMPARATIVE METABOLIC FATE AND BIOCHEMICAL EFFECTS OF FOLPET IN MALE RATS AND MICE GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.3.1.9	1992	FOLPAN 80 WDG:ACUTE ORAL TOXICITY (LIMIT TEST) IN THE RAT GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.3.1.9	1998	Acute Oral Toxicity Study of Folpet 80 WDG in Rats GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.3.1.9	1998	Acute Dermal Toxicity Study of Folpet 80 WDG in Rats GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.3.1.9	1992	FOLPAN 80 WDG:ACUTE DERMAL IRRITATION TEST IN THE RABBIT GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.3.1.9	1996	Acute Eye Irritation / Corrosion Test of “Folpan 80 WDG” in Rabbits GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.3.1.9	1998	Dermal Sensitization Study of Folpet 80 WDG Guinea Pigs Maximization Test GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)

5. 残留

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.4.1.1	1980	[Carbonyl- ¹⁴ C]Folpet Metabolism in Tomato plants Chevron Chemical Co、File No :721.14/Phaltan 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.4.1.1	1999	Folpet Metabolism in Potatoes Huntingdon Life Sciences Ltd、MAK 506/992098 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.4.1.1	1994	Folpet: Nature of Residue on Grapes Pharmaco LSR Ltd、93/WLS019/0962 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.4.1.1	1994	Nature of the Residue (¹⁴ C)-Folpet (LX1145-05) in Avocados Applied under Field Conditions PTRL WEST, INC、PTRL Project No. 417W GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.4.1.1	1995	Folpet: Distribution and Metabolism in Winter Wheat Pharmaco LSR Ltd、95/MAK204/0049 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.4.1.1	2004	Folpet Metabolism in Cabbages Huntingdon Life Sciences Ltd、MAK 789/024525 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.4.1.2	1997	¹⁴ C-Folpet Metabolism in the Lactating Goat (PART A) GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.4.1.2	1997	¹⁴ C-Folpet Metabolism in the Lactating Goat (PART B) GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.4.2.1	2005	作物残留分析結果報告（あずき） 財団法人残留農薬研究所 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.4.2.1	2005	作物残留分析結果報告（あずき） 日本エコテック株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.4.2.1	2000	農薬残留分析結果報告（たまねぎ） 財団法人残留農薬研究所 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.4.2.1	2001	農薬残留分析結果報告（たまねぎ） 日本エコテック株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.4.2.1	2002	農薬残留分析結果報告（トマト） 財団法人残留農薬研究所 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.4.2.1	2002	作物残留分析結果報告（トマト） 日本エコテック株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.4.2.1	2004	作物残留分析結果報告（トマト） 日本エコテック株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.4.2.1	2001	農薬残留分析結果報告（きゅうり） 財団法人残留農薬研究所 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.4.2.1	2004	作物残留分析結果報告（きゅうり） 財団法人残留農薬研究所 未公表	アリスタライフサイエンス (株)

ホルペット ― 別添 3 審査資料一覧

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.4.2.1	2005	作物残留分析結果報告（きゅうり） 日本エコテック株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.4.2.1	2002	農薬残留分析結果報告（メロン） 財団法人残留農薬研究所 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.4.2.1	2003	作物残留分析結果報告（メロン） 日本エコテック株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)

6. 環境動態

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.5.2.1	1991	Aerobic Soil Metabolism of ¹⁴ C-Folpet ABC Laboratories, Inc、37115 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.5.2.1	1976	THE SOIL METABOLISM OF [CARBONYL- ¹⁴ C] FOLPET CHEVRON CHEMICAL COMPANY、772.21 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.5.2.1	1991	Anaerobic Soil Metabolism of ¹⁴ C-Folpet Analytical Bio-Chemistry Laboratories, Inc、37156 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.5.2.1	1980	THE Anaerobic SOIL METABOLISM OF [CARBONYL- ¹⁴ C] FOLPET CHEVRON CHEMICAL COMPANY、721.14 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.5.2.2	2001	土壌残留分析結果報告（畑地状態の圃場試験） 株式会社化学分析コンサルタント、土 13P-2-5 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.5.2.2	2001	土壌残留分析結果報告（畑地状態の容器内試験） 株式会社化学分析コンサルタント、土 13P-2-6 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.5.3.1	1988	Hydrolysis of [¹⁴ C]-Folpet Pharmacology and Toxicology Research Laboratory、124 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.5.3.1	1992	Hydrolysis of [¹⁴ C-trichloromethyl]Folpet at pH 5、7 and 9 PTRL West, Inc、374W GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.5.3.2	1989	Aqueous Photolysis of ¹⁴ C Folpet in Natural Sunlight and Ultraviolet Light at pH 3 Pharmacology and Toxicology Research Laboratory、173W GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.5.3.2	2004	Photodegradation of Folpet in Sterilized pH 4 Buffer and Synthetic Fumic Water Buffered at pH 4 by Artificial Light PTRL West, Inc、1224W GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.5.3.3	2016	農薬の水産動植物被害予測濃度算定報告書：リナセル顆粒水和剤 アリスタ ライフサイエンス株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.5.3.4	2016	農薬の水質汚濁予測濃度算定結果報告書 アリスタ ライフサイエンス株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)

7. 環境毒性

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.6.1	1982	Acute Oral LD ₅₀ Bobwhite Quail Phaltam Technical(SX-1111) 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.6.1	1982	Eight-Day Dietary LC ₅₀ Bobwhite Quail Phaltam Technical(SX-1111) 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.6.1	1982	One-Generation Reproduction Study-Bobwhite Quail Phaltam Technical(SX-1111) 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.6.1	1981	Subacute Feeding-Reproduction Screening Bioassay Bobwhite Quail Phaltam Technical(SX-1111) 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.6.1	1982	Eight-Day Dietary LC ₅₀ Mallard Duck Phaltam Technical(SX-1111) 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.6.1	1982	One-Generation Reproduction Study Mallard Duck Phaltam Technical(SX-1111) 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.6.2.1	2002	TMF-9831 のコイによる 96 時間急性毒性試験, GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.6.2.1	1988	Acute Flow-Through Toxicity of Folpet Technical to <i>Daphnia magna</i> Analytical Bio-Chemistry Laboratories, Inc、 36786 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.6.2.1	2016	Folpet Technical Alga, Growth Inhibition Test with <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> , 72 hours Noack Laboratorien GmbH、 150526AF/SPO16860 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.6.2.1	1997	Test of Toxic Effects of Folpet Technical on the Single Cell Green Alga <i>Scenedesmus subspicatus</i> Arbeitsgemeinschaft GAB&IFU、 R-9381 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.6.2.3	1998	Folpan 80 WDG Flow-through Acute Toxicity Test with Rainbow Trout(<i>Oncorhynchus mykiss</i>) GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.6.2.3	1996	Assesment of Toxicity Effects of Folpan 80 WDG on <i>Daphnia magna</i> Using the 48h Acute Immobilisation Test Arbeitsgemeinschaft GAB&IFU、 95195/01-AADm GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.6.2.3	1996	Testing of Toxic Effects of Folpan 80 WDG on the Single Cell Green Alga <i>Scenedesmus subspicatus</i> Arbeitsgemeinschaft GAB&IFU、 95195/01-AASs GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.6.3.1	1993	Laboratory Testing for Oral and Contact Toxicity of Folpan Technical to Honey Bees, <i>Apis Mellifera L.</i> Research & Consulting Company Ltd. & Biological Research Laboratories Ltd、 RCC 331558 GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.6.3.1	1996	Assessment of Side Effects of Folpan 80 WDG to the Honey Bee, <i>Apis Mellifera L</i> in the Laboratory Following the BBA Guideline Part VI, 23-1 Arbeitsgemeinschaft GAB&IFU、 95195/01-BLCe GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)

ホルペットー 別添3 審査資料一覧

II.2.6.3.1	1996	Assessment of Side Effects of Folpan 80 WDG to the Honey Bee, <i>Apis Mellifera</i> L in the Laboratory Following the BBA Guideline Part VI,23-1 Arbeitsgemeinschaft GAB&IFU、95195/01-BLIB GLP、未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.6.3.2	2002	TMF-9831 原体のカイコに対する影響試験 社団法人日本植物防疫協会 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.6.3.3	2014	TMF-9831 原体の天敵昆虫影響試験 アリスタ ライフサイエンス株式会社、ALBS-002 未公表	アリスタライフサイエンス (株)

8. 薬効・薬害

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.7.1 II.2.7.2	2003	リナセル顆粒水和剤の薬効薬害試験成績（あずき） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.1 II.2.7.2	1998	リナセル顆粒水和剤の薬効薬害試験成績（きゅうり） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.1 II.2.7.2	1999	リナセル顆粒水和剤の薬効薬害試験成績（きゅうり） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.1 II.2.7.2	2000	リナセル顆粒水和剤の薬効薬害試験成績（きゅうり） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.1 II.2.7.2	2001	リナセル顆粒水和剤の薬効薬害試験成績（きゅうり） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.1 II.2.7.2	2002	リナセル顆粒水和剤の薬効薬害試験成績（きゅうり） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.1 II.2.7.2	2002	リナセル顆粒水和剤の薬効薬害試験成績（トマト） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.1 II.2.7.2	2003	リナセル顆粒水和剤の薬効薬害試験成績（トマト） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.1 II.2.7.2	2001	リナセル顆粒水和剤の薬効薬害試験成績（メロン） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.1 II.2.7.2	2002	リナセル顆粒水和剤の薬効薬害試験成績（メロン） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.1 II.2.7.2	2003	リナセル顆粒水和剤の薬効薬害試験成績（メロン） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.1 II.2.7.2	1999	リナセル顆粒水和剤の薬効薬害試験成績（たまねぎ） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.1 II.2.7.2	2000	リナセル顆粒水和剤の薬効薬害試験成績（たまねぎ） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.2	2004	リナセル顆粒水和剤の限界薬量薬害試験成績（あずき） 北興化学工業株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.2	2000	リナセル顆粒水和剤の限界薬量薬害試験成績（きゅうり） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.2	2002	リナセル顆粒水和剤の限界薬量薬害試験成績（トマト） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.2	2002	リナセル顆粒水和剤の限界薬量薬害試験成績（メロン） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	アリスタライフサイエンス (株)

ホルペットー 別添3 審査資料一覧

審査報告書 項目番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
II.2.7.2	2000	リナセル顆粒水和剤の限界薬量薬害試験成績（たまねぎ） 社団法人日本植物防疫協会 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.3	2000	リナセル顆粒水和剤の漂流飛散による薬害試験成績（キャベツ） 北興化学工業株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.3	2000	リナセル顆粒水和剤の漂流飛散による薬害試験成績（だいこん） 北興化学工業株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.3	2001	リナセル顆粒水和剤の漂流飛散による薬害試験成績（ほうれんそう） 北興化学工業株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.3	2000	リナセル顆粒水和剤の漂流飛散による薬害試験成績（レタス） 北興化学工業株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.3	2001	リナセル顆粒水和剤の漂流飛散による薬害試験成績（しゅんぎく） 北興化学工業株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.3	2001	リナセル顆粒水和剤の漂流飛散による薬害試験成績（きく） 北興化学工業株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.3	2000	リナセル顆粒水和剤の漂流飛散による薬害試験成績（すいか） 北興化学工業株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.3	2000	リナセル顆粒水和剤の漂流飛散による薬害試験成績（かぼちゃ） 北興化学工業株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.3	2000	リナセル顆粒水和剤の漂流飛散による薬害試験成績（とうもろこし） 北興化学工業株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.3	2000	リナセル顆粒水和剤の漂流飛散による薬害試験成績（かんしょ） 北興化学工業株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.3	2000	リナセル顆粒水和剤の漂流飛散による薬害試験成績（だいず） 北興化学工業株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.3	2001	リナセル顆粒水和剤の漂流飛散による薬害試験成績（さやいんげん） 北興化学工業株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.3	2000	リナセル顆粒水和剤の漂流飛散による薬害試験成績（ねぎ） 北興化学工業株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.3	2000	リナセル顆粒水和剤の漂流飛散による薬害試験成績（オクラ） 北興化学工業株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)
II.2.7.3	2001	リナセル顆粒水和剤の漂流飛散による薬害試験成績（たばこ） 北興化学工業株式会社 未公表	アリスタライフサイエンス (株)