

府 食 第 330 号
令和 3 年 6 月 8 日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋
(公 印 省 略)

食品健康影響評価の結果の通知について

令和 2 年 7 月 28 日付け厚生労働省発生食 0728 第 8 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたポリオキシン（ポリオキシン D 亜鉛塩及びポリオキシン複合体）に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添 1 及び 2 のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添 3 のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

ポリオキシン D 亜鉛塩の許容一日摂取量を 7.2 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

ポリオキシン複合体の許容一日摂取量を 2.5 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

農薬評価書

ポリオキシシンD 亜鉛塩

2021年6月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット.....	8
2. 植物体内運命試験.....	11
(1) レタス.....	11
(2) トマト.....	12
(3) ぶどう.....	13
3. 土壌中運命試験.....	14
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	14
(2) 土壌吸着試験.....	15
4. 水中運命試験.....	15
(1) 加水分解試験.....	15
(2) 水中光分解試験.....	16
5. 土壌残留試験.....	17
6. 作物残留試験.....	17
7. 一般薬理試験.....	17
8. 急性毒性試験.....	20
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	22
10. 亜急性毒性試験.....	22
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①.....	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②<参考資料>.....	22
(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)③<参考資料>.....	22

(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス) <参考資料>	23
(5) 6か月間亜急性毒性試験(ウサギ) <参考資料>	23
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	23
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	23
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	24
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	24
1 2. 生殖発生毒性試験	25
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	25
(2) 発生毒性試験(ラット)	25
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	26
1 3. 遺伝毒性試験	26
1 4. その他の試験	28
(1) 4週間免疫毒性試験(マウス)	28
(2) 各種細菌に対する影響試験	28
(3) 腸内細菌に対する影響試験	28
Ⅲ. 食品健康影響評価	30
・別紙1: 代謝物/分解物略称	35
・別紙2: 検査値等略称	36
・別紙3: 作物残留試験成績	37
・参照	39

<審議の経緯>

- 1970年 3月 10日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2020年 7月 28日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0728第8号）、関係書類の接受（参照2、3）
- 2020年 8月 4日 第786回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2020年 9月 28日 第4回農薬第五専門調査会
- 2020年 10月 23日 第5回農薬第五専門調査会
- 2020年 12月 16日 第6回農薬第五専門調査会
- 2021年 4月 13日 第812回食品安全委員会（報告）
- 2021年 4月 14日 から5月13日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2021年 5月 31日 農薬第五専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2021年 6月 8日 第819回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）
山本茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口逸子
吉田 充

<食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿>

（2020年4月1日から）

本間正充（座長）	加藤美紀	西川秋佳
代田眞理子（座長代理）	久米利明	根岸友恵
乾 秀之	高橋祐次	美谷島克宏
宇田川潤	玉井郁巳	

<第4回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>

川口博明（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科衛生学・健康増進医学分野准教授）
中島裕司（大阪市立大学大学院医学研究科教授）
與語靖洋（公益財団法人日本植物調節剤研究協会技術顧問）

<第5回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>

川口博明（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科衛生学・健康増進医学分野准教授）
中島裕司（大阪市立大学大学院医学研究科教授）
與語靖洋（公益財団法人日本植物調節剤研究協会技術顧問）

<第6回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>

川口博明（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科衛生学・健康増進医学分野准教授）
中島裕司（大阪市立大学大学院医学研究科教授）
與語靖洋（公益財団法人日本植物調節剤研究協会技術顧問）

要 約

ヌクレオシド系殺菌剤である「ポリオキシシン D 亜鉛塩」(CAS No.146659-78-1) について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(レタス、トマト及びぶどう)、作物残留、亜急性毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性、免疫毒性(マウス)等である。

各種毒性試験結果から、ポリオキシシン D 亜鉛塩投与による影響は、主に体重(増加抑制:ラット)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をポリオキシシン D 亜鉛塩(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験における729 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7.2 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、ポリオキシシン D 亜鉛塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ポリオキシシン（ポリオキシシン D 亜鉛塩）

英名：polyoxin

3. 化学名

IUPAC

和名：5-(2-アミノ-5-*O*-カルバモイル-2-デオキシ-L-キシロンアミド)-1-(5-カルボキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソピリミジニル)-1,5-ジデオキシ-β-D-アロフランウロン酸亜鉛塩

英名：zinc 5-(2-amino-5-*O*-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1-(5-carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidinyl)-1,5-dideoxy-β-D-allofuranuronate

CAS (No.146659-78-1)

和名：5-[[2-アミノ-5-*O*-(アミノカルボニル)-2-デオキシ-L-キシロノイル]アミノ]-1-(5-カルボキシ-3,4-ジヒドロ-2,4-ジオキソ-1(2*H*)-ピリミジニル)-1,5-ジデオキシ-β-D-アロフランウロン酸亜鉛塩

英名：zinc 5-[[2-amino-5-*O*-(aminocarbonyl)-2-deoxy-L-xylonoyl]amino]-1-(5-carboxy-3,4-dihydro-2,4-dioxo-1(2*H*)-pyrimidinyl)-1,5-dideoxy-β-D-allofuranuronate

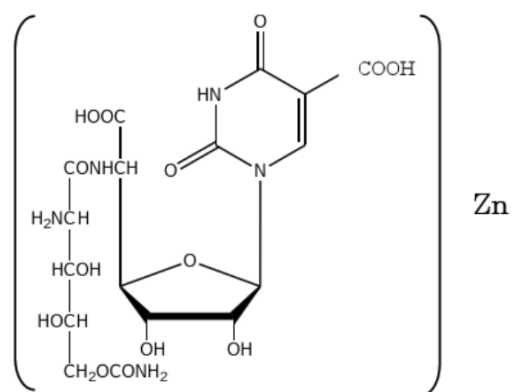
4. 分子式

C₁₇H₂₃N₅O₁₄Zn

5. 分子量

586.76

6. 構造式



7. 開発の経緯

ポリオキシシン D 亜鉛塩は、科研化学株式会社（現科研製薬株式会社）、東亜農薬株式会社（現クミアイ化学工業株式会社）及び日本農薬株式会社の3社により開発されたヌクレオシド系殺菌剤であり、病原糸状菌の細胞壁構成成分であるキチンの生合成系において、キチン合成酵素を拮抗阻害し、正常発芽を阻止することで殺菌作用を示すと考えられている。

国内では1970年に初回農薬登録されており、海外では米国、カナダ、ニュージーランド等において農薬登録されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1～4] は、ポリオキシシン D のピリミジン環 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下 [II. 1～4] において「 ^{14}C ポリオキシシン D」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からポリオキシシン D の濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

なお、ポリオキシシン D 亜鉛塩の遊離体については「ポリオキシシン D」と表記した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に、 ^{14}C ポリオキシシン D を 10 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）又は 1,000 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

^{14}C ポリオキシシン D 投与後の放射能は、投与量及び性別にかかわらず、投与後約 1 時間で C_{\max} に達し、 $T_{1/2}$ は約 2 時間であった。（参照 3、8）

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr)	1.33	0.667	0.833	0.833
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.0975	0.104	9.84	7.50
$T_{1/2}$ (hr)	2.57	2.56	2.04	1.59
AUC_{0-t} (hr · $\mu\text{g/mL}$)	0.406	0.327	27.0	21.7

AUC_{0-t} ：検出が得られた最終測定時間までの AUC

b. 吸収率

排泄試験 [1. (1)④] で得られた投与後 96 時間の尿及びケージ洗浄液、投与後 24 時間の呼気並びに投与 96 時間後のカーカス¹中放射能の合計から、吸収率は少なくとも 2.8%～3.0%と算出された。

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に、 $[^{14}\text{C}]$ ポリオキシシン D を低用量又は高用量（雄のみ）で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

投与 1 時間後での主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

投与 1 時間後 (T_{\max} 付近) の残留放射能濃度は主に消化管（胃、小腸及び大腸）で高く、次いで腎臓及び腸間膜リンパ節で高かった。臓器及び組織中の放射能分布に投与量及び性別による差は認められなかった。大部分の臓器及び組織における放射能濃度は血漿中より低値であり、組織移行性は低いと考えられた。

血球移行率は、低用量投与群で 3.9%~4.9%、高用量投与群で 1.3%であった。（参照 3、8）

表 2 投与 1 時間後での主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与量	性別	投与 1 時間後
10 mg/kg 体重	雄	大腸(60.2)、小腸(49.3)、胃(1.86)、腎臓(1.17)、膀胱(0.200)、肝臓(0.176)、腸間膜リンパ節(0.138)、大腿骨(0.122)、血漿(0.0757)、全血(0.0468)
	雌	小腸(116)、大腸(7.34)、胃(2.92)、腸間膜リンパ節(2.87)、腎臓(1.09)、子宮(0.502)、膵臓(0.407)、肝臓(0.156)、膀胱(0.142)、大腿骨(0.0955)、血漿(0.0930)、全血(0.0585)
1,000 mg/kg 体重	雄	小腸(4,590)、大腸(1,290)、胃(864)、腸間膜リンパ節(199)、腎臓(141)、膵臓(86.2)、膀胱(55.1)、肝臓(19.4)、大腿骨(9.65)、前立腺(6.73)、血漿(6.57)、肺(4.55)、皮膚(4.01)、全血(3.99)

注) 胃、小腸及び大腸はいずれも内容物を除く。

③ 代謝

排泄試験 [1.(1)④] において得られた尿及び糞並びに分布試験 [1.(1)②] において得られた血漿、肝臓及び腎臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 3、血漿、肝臓及び腎臓中代謝物は表 4 に示されている。

尿及び糞中の主要成分は代謝物 F であり、ほかに未変化のポリオキシシン D 及び代謝物 B が認められた。血漿、肝臓及び腎臓では未変化のポリオキシシン D は認められず、主要代謝物は、血漿及び腎臓では F、肝臓では B であった。

ラットにおけるポリオキシシン D の主要代謝経路は、側鎖の開裂による代謝物 F の生成及びピリミジニル結合の開裂による代謝物 B の生成と考えられた。（参照 3）

表 3 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	ポリオキシシン D	代謝物
10 mg/kg 体重	雄	尿	0.4	F(1.6)、B(0.7)
		糞	1.5	F(75.8)、B(1.5)、未同定(7.7) ^a
	雌	尿	0.4	F(1.8)、B(0.6)
		糞	4.2	F(74.9)、B(1.8)、未同定(1.9)
1,000 mg/kg 体重	雄	尿	0.6	F(0.8)、B(0.5)
		糞	33.0	F(44.3)、未同定(3.1)

^a : 2 種類の未同定代謝物の合計

表 4 血漿、肝臓及び腎臓中代謝物 (%TRR)

投与量	性別	試料	ポリオキシシン D	代謝物
10 mg/kg 体重	雄	血漿	ND	F(82.4)、B(17.6)
		肝臓	ND	B(81.1)、F(18.9)
		腎臓	ND	F(82.6)、B(17.4)
	雌	血漿	ND	F(91.6)、B(8.4)
		肝臓	ND	B(51.9)、F(48.1)
		腎臓	ND	F(80.9)、B(19.1)
1,000 mg/kg 体重	雄	血漿	ND	F(87.6)、B(12.4)
		肝臓	ND	B(60.3)、F(39.7)
		腎臓	ND	F(81.7)、B(18.3)

ND : 検出されず

④ 排泄

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に、^[14C]ポリオキシシン D を低用量又は高用量 (雄のみ) で単回経口投与して、尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 5 に示されている。

投与放射能は投与後 48 時間で 90%TAR 以上が糞中に排泄された。投与量及び性別による差は認められなかった。(参照 3、8)

表5 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

試料	採取時間 (hr)	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重
		雄	雌	雄
尿	0~24	2.6	2.7	1.9
	0~48	2.6	2.7	2.0
	0~96	2.6	2.7	2.0
糞	0~24	86.5	82.9	80.4
	0~48	93.9	93.0	90.9
	0~96	94.1	93.4	91.8
呼気	0~24	0.1	0.1	<0.1
ケージ洗浄液	0~96	<0.1	0.1	0.8
カーカス	96	0.1	0.1	ND
合計		97.0	96.4	94.7

ND：検出されず

2. 植物体内運命試験

(1) レタス

ファイトトロン内で栽培されたレタス（品種：キングクラウン）に、 $[^{14}\text{C}]$ ポリオキシシン D を 300 g ai/ha の用量で、7 日間隔で 3 回散布処理し、最終処理 7 及び 14 日後に外葉部及び結球部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

レタス試料における放射能分布は表 6、代謝物は表 7 に示されている。

残留放射能濃度は、外葉部の表面洗浄液中で最も高く、1.58~2.15 mg/kg (79.3%TRR~85.4%TRR) 認められた。

外葉部の主要成分は、未変化のポリオキシシン D であり、いずれも表面洗浄液中に認められた。ほかに代謝物 B が 10%TRR を超えて認められ、そのほとんどが表面洗浄液中に認められた。結球部では、未変化のポリオキシシン D は検出されず、主な代謝物として B が認められたが 10%TRR 未満であった。外葉部及び結球部ともに、ほかに多数の成分が認められたが、各成分はいずれも 10%TRR 未満であった。（参照 3、5）

表6 レタス試料における放射能分布 (mg/kg)

最終処理後日数	7 日		14 日	
	外葉部	結球部	外葉部	結球部
試料	外葉部	結球部	外葉部	結球部
表面洗浄液	2.15	/	1.58	/
抽出液	0.251	0.023	0.227	0.100
抽出残渣	0.093	0.002	0.081	0.007
総残留放射能	2.49	0.025	1.89	0.107
外葉部+結球部	2.52		2.00	

/：試料なし

表7 レタス試料における代謝物

最終処理後 日数	試料	ポリオキシシン D		代謝物 B		その他 ^a	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
7 日	外葉部	29.6 (29.6)	0.746 (0.746)	18.7 (15.5)	0.471 (0.391)	47.0 (40.2)	1.18 (1.01)
	結球部	<LOD	<LOD	0.1	0.002	0.8	0.021
14 日	外葉部	18.8 (18.8)	0.375 (0.375)	22.3 (19.2)	0.445 (0.383)	49.6 (41.3)	0.990 (0.825)
	結球部	<LOD	<LOD	1.4	0.027	3.6	0.073

()内は表面洗浄液中の数値、<LOD：検出限界未満

^a：複数の成分が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

(2) トマト

温室で栽培されたトマト（品種：Bush Early Girl Hybrid）に、^[14C]ポリオキシシン D を 100 g ai/ha の用量で、7 日間隔で 3 回散布処理し、最終処理 1 及び 7 日後に成熟果実を、最終処理 14 日後に成熟果実及び葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

トマト試料における放射能分布は表 8、代謝物は表 9 に示されている。

残留放射能濃度は、果実では表面洗浄液中で最も高く、0.091～0.133 mg/kg（87.7%TRR～96.0%TRR）認められた。葉部では抽出液中で最も高く、2.89 mg/kg（93.8%TRR）認められた。

果実中の主要成分は、未変化のポリオキシシン D（70.9%TRR）であり、表面洗浄液中に認められた。ほかに代謝物 B が認められたが、10%TRR 未満であった。葉部における主要成分は未変化のポリオキシシン D であり、63.1%TRR 認められた。ほかに代謝物 B が認められたが、10%TRR 未満であった。果実及び葉部ともに、ほかに多数の成分が認められたが、各成分はいずれも 10%TRR 未満であった。（参照 3、5）

表8 トマト試料における放射能分布（mg/kg）

試料	果実			葉部
	1 日	7 日	14 日	14 日
最終処理後日数				
表面洗浄液	0.133	0.093	0.091	/
ジュース又は抽出液	0.003	0.004	0.007	2.89
搾りかす又は抽出残渣	0.002	0.002	0.006	0.190
総残留放射能	0.138	0.099	0.103	3.08

/：試料なし

表9 トマト試料における代謝物

試料	最終処理 後日数	ポリオキシシン D		代謝物 B		その他 ^a	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
果実	14 日	70.9 (70.9)	0.073 (0.073)	9.3 (4.8)	0.010 (0.005)	18.5 (12.0)	0.019 (0.013)
葉部	14 日	63.1	1.94	7.8	0.240	19.9	0.613

()内は表面洗浄液中の数値

a : 複数の成分が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

(3) ぶどう

ファイトトン内で栽培されたぶどう（品種：巨峰）に、^[14C]ポリオキシシン D を 250 g ai/ha の用量で、10 日間隔で 3 回散布処理し、最終処理 1 及び 14 日後に果実を、最終処理 30 日後に果実及び葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ぶどう試料における放射能分布は表 10、代謝物は表 11 に示されている。

残留放射能濃度は、果実では表面洗浄液中で最も高く、0.311~0.439 mg/kg (63.0%TRR~84.0%TRR) 認められた。葉部では表面洗浄液中で最も高く、14.9 mg/kg (71.2%TRR) 認められた。

果実では、主要成分は未変化のポリオキシシン D であり、いずれも表面洗浄液中に認められた。そのほかに代謝物 B が 10%TRR を超えて認められ、そのほとんどは表面洗浄液中に認められた。

葉部では、主要成分として未変化のポリオキシシン D のほか、代謝物 B が 10%TRR を超えて認められ、そのほとんどは表面洗浄液中に認められた。果実及び葉部では、ほかに複数の成分が認められたが、各成分はいずれも 10%TRR 未満であった。（参照 3、5）

表 10 ぶどう試料における放射能分布 (mg/kg)

試料	果実			葉部
	1 日	14 日	30 日	30 日
最終処理後日数				
表面洗浄液	0.439	0.411	0.311	14.9
組織	0.081	0.127	0.184	5.77
抽出液	0.062	0.082	0.120	3.82
抽出液水溶性画分	0.010	0.020	0.035	/
抽出液極性画分 ^a	0.050	0.057	0.084	/
抽出残渣	0.019	0.045	0.064	1.95
総残留放射能	0.520	0.538	0.495	20.7

/ : 試料なし

a : メタノール/ヘプタフルオロ酪酸で抽出

表 11 ぶどう試料における代謝物

試料	最終処理 後日数	ポリオキシシン D		代謝物 B		その他 ^a	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
果実	1 日	69.9 (69.9)	0.365 (0.365)	6.5 (5.3)	0.034 (0.028)	17.7 (8.8)	0.091 (0.047)
	14 日	39.4 (39.4)	0.208 (0.208)	11.6 (9.5)	0.062 (0.050)	35.9 (27.7)	0.198 (0.153)
	30 日	26.9 (26.9)	0.133 (0.133)	13.6 (8.2)	0.067 (0.040)	39.3 (27.9)	0.194 (0.138)
葉部	30 日	12.7 (11.9)	2.55 (2.39)	16.8 (13.8)	3.47 (2.88)	60.7 (45.5)	12.7 (9.66)

注) 表面洗浄液及び抽出液の合計値。()内は表面洗浄液の値。

果実について、抽出液水溶性画分は HPLC による代謝物同定には用いられなかった。

^a: 複数の成分が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

植物におけるポリオキシシン D の主要代謝経路は、ピリミジニル結合の開裂による代謝物 B の生成であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

壤土（埼玉）の土壌水分量を最大容水量の 50%に調整し、好氣的条件下、25 ±2°Cの暗所で 2 週間プレインキュベートした後、¹⁴C]ポリオキシシン D を 0.6 mg/kg 乾土 (600 g ai/ha 相当) となるように混合処理し、好氣的条件下、25 ±2°C の暗所で非滅菌土壌区は 90 日間、滅菌土壌区は 30 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布は表 12 に示されている。

非滅菌処理区における放射能は、抽出画分では処理後経時的に減少し、処理 90 日後には 27.8%TAR となった。抽出残渣では処理後経時的に増加し、処理 60 日後に最大 (21.6%TAR) となった。¹⁴CO₂ は処理後急速に増加し、処理 90 日後には 54.0%TAR に達した。揮発性有機物は検出されなかった。

抽出画分における放射能の主な成分として、未変化のポリオキシシン D、分解物 B 及び F が認められた。未変化のポリオキシシン D は、処理当日の 88.0%TAR から処理 90 日後には 1.8%TAR まで減少し、分解物 F は最大で 35.2%TAR (処理 14 日後) となった。分解物 B の生成は 5%TAR 未満であった。

滅菌処理区における放射能は、処理 30 日後には抽出画分で 77.1%TAR に減少し、抽出残渣で 19.5%TAR まで増加した。放射能の主な成分として、未変化のポリオキシシン D、分解物 B 及び F が認められた。未変化のポリオキシシン D は、処理当日の 92.5%TAR から処理 30 日後には 64.8%TAR まで減少し、分解物 B 及び F は処理 30 日後にそれぞれ 5.1%TAR 及び 3.9%TAR 認められた。

好氣的土壌におけるポリオキシシン D の主要分解経路は、側鎖の開裂による分解

物 F の生成及びピリミジニル結合の開裂による分解物 B の生成と考えられた。

ポリオキシシン D の推定半減期は、非滅菌土壌で 15.9 日、滅菌土壌で 59.2 日であった。非滅菌土壌における分解物 F の推定半減期は 67.9 日と算出された。(参照 3、5)

表 12 好氣的土壌における放射能分布 (%TAR)

試料	処理後経過日数	抽出画分	抽出残渣	¹⁴ CO ₂	揮発性有機物
非滅菌 処理区	0	90.7	6.3	NA	NA
	7	77.4	15.9	2.9	ND
	30	55.0	21.3	20.9	ND
	60	35.9	21.6	43.3	ND
	90	27.8	17.9	54.0	ND
滅菌 処理区	0	92.5	7.6	NA	NA
	7	86.5	13.4	NA	NA
	30	77.1	19.5	NA	NA

NA：分析されず、ND：検出されず

(2) 土壌吸着試験

ポリオキシシン D の土壌吸着係数は、ポリオキシシン D の分解が速く、測定不能であった。(参照 3)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4.0 (酢酸緩衝液)、pH 5.0 (いずれも酢酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液)及びpH 9.0(ホウ酸緩衝液)の各滅菌緩衝液に、[¹⁴C]ポリオキシシン D を 1 mg/L の濃度で添加し、25±0.1°Cの暗所で 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

ポリオキシシン D は、処理当日には 95.0%TAR~95.7%TAR 認められたが、処理 30 日後には pH 4.0 緩衝液で 89.1%TAR、pH 5.0 緩衝液で 85.2%TAR、pH 7.0 緩衝液で 51.0%TAR、pH 9.0 緩衝液で 9.1%TAR となった。

いずれの緩衝液においても、分解物 B が約 5%TAR 認められた。pH 7.0 及び 9.0 緩衝液では、ほかに分解物 C、D 及び E が認められ、それぞれの最大値は、pH 7.0 緩衝液では C が 3.7%TAR、D が 6.2%TAR、E が 10.8%TAR (いずれも処理 30 日後) であり、pH 9.0 緩衝液では C が 37.1%TAR (処理 30 日後)、D が 12.4%TAR (処理 10 日後)、E が 31.3%TAR (処理 14 日後) であった。

滅菌緩衝液におけるポリオキシシン D の推定半減期は 301 日 (pH 4.0)、231 日 (pH 5.0)、32.5 日 (pH 7.0) 及び 9.1 日 (pH 9.0) とそれぞれ算出された。(参照 3、5)

(2) 水中光分解試験

滅菌自然水〔池水（米国）、pH 6.7〕並びに酢酸緩衝液（pH 5.0）、リン酸緩衝液（pH 7.0）及びホウ酸緩衝液（pH 9.0）の各滅菌緩衝液に、 $[^{14}\text{C}]$ ポリオキシン D を 1 mg/L の濃度で添加し、キセノン光（光強度：37.4 W/m²、波長：290 nm 未満をフィルターでカット）を 11 日間照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗対照区が設定された。

水中光照射による推定半減期は表 13 に示されている。

光照射区におけるポリオキシン D は、いずれの試験水でも急速に減少し、照射 11 日後には pH 5.0 緩衝液中で 12.6% TAR 認められたが、自然水、pH 7.0 及び 9.0 緩衝液中では検出されなかった。

主要分解物として B 及び C が認められた。分解物 B は、自然水中で最大 31.7% TAR、pH 5.0 緩衝液中で最大 40.3% TAR、pH 7.0 緩衝液中で最大 34.3% TAR 及び pH 9.0 緩衝液中で最大 20.2% TAR 認められた。分解物 C は pH 9.0 緩衝液で最大 14.9% TAR 認められたが、自然水並びに pH 5.0 及び 7.0 緩衝液中ではいずれも 5% TAR 未満であった。ほかに多成分から成るピーク領域が 19.8% TAR～50.3% TAR 認められたが、各成分はいずれも 10% TAR 未満であった。

暗対照区では、処理 11 日後に認められたポリオキシン D は、自然水中で 68.8% TAR、pH 5.0 緩衝液中で 94.5% TAR、pH 7.0 緩衝液中で 78.3% TAR、pH 9.0 緩衝液中で 24.3% TAR であり、光照射区に比べていずれの試験水中でも分解が抑制された。

主要分解物として pH 5.0 緩衝液中で B、自然水中及び pH 7.0 緩衝液中で B 及び C、pH 9.0 緩衝液中で B、C、D 及び E が認められた。自然水並びに pH 5.0 及び 7.0 緩衝液では、分解物はいずれも 10% TAR 未満であったが、pH 9.0 緩衝液中では分解物 C が最大 25.1% TAR、分解物 D が最大 12.3% TAR 及び分解物 E が最大 28.3% TAR 認められた。（参照 3、5）

表 13 水中光照射による推定半減期（日）

試験水	本試験系における半減期			東京(春)換算の半減期	
	光照射区	暗対照区 (加水分解)	光分解 ^a	光照射区	光分解+ 加水分解 ^b
自然水(pH 6.7)	0.4	26.6	0.4	1.6	1.9
pH 5.0 緩衝液	4.0	330	4.0	18.3	19.2
pH 7.0 緩衝液	2.3	47.5	2.4	9.3	11.0
pH 9.0 緩衝液	1.3	6.0	1.6	3.4	6.3

^a：加水分解を除き光分解のみに補正した半減期

^b：^aで得られた光分解半減期に加水分解速度を加味して補正した、東京（北緯 35 度）の春における水中半減期

5. 土壌残留試験

洪積土・砂土（福岡）、火山灰土・壤土（採取地不明）、火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壤土（高知）に、ポリオキシシン D 亜鉛塩原体を 0.8 若しくは 8.0 mg/kg の用量で容器内に 1 回添加又はポリオキシシン D 亜鉛塩 2.25%水溶剤を 900 若しくは 9,000 g ai/ha の用量でほ場に 5 回処理して、ポリオキシシン D を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

各土壌における推定半減期は容器内で 2 日、ほ場で 1 日以下であった。（参照 3）

6. 作物残留試験

野菜及び果実を用いてポリオキシシン D を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

ポリオキシシン D の残留値は、登録又は申請された使用方法において、いずれも定量限界未満であった。（参照 3）

7. 一般薬理試験

ポリオキシシン D のラット、マウス、モルモット等を用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 14 に示されている。（参照 3）

表 14 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	睡眠時間延長作用(メチルヘキサビタール誘発)	dd マウス	雄 10	0、1、5、10、 50、100 (腹腔内)	100	—	影響なし
	抗痙攣作用(ピクロトキシン及びペンテトラゾール誘発)	dd マウス	雄 5	0、1、5、10、 50、100 (腹腔内)	100	—	影響なし
	鎮痛作用に及ぼす影響(熱板法)	ICR マウス	雄 10	0、1、5、10 50、100 (腹腔内)	100	—	影響なし
	脳波に対する作用	ウサギ (品種不明)	雌雄 (匹数不明)	1、5、10 50、100 (静脈内)	—	1	1 mg/kg 体重以上： 紡錘波及び徐波出現

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
	体温に対する作用	Wistar ラット	5 (性別不明)	0、50、100 (腹腔内)	100	—	影響なし
	自発運動に対する作用	dd マウス	雄 5	0、5、10、20、 40 (腹腔内)	10	20	20 mg/kg 体重以上： 自発運動量減少
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、 心電図及び 血流量に対する作用	雑種イヌ	雌雄 (匹数不明)	0、5、10、20、 50 (麻酔下、静脈内)	5	10	50 mg/kg 体重以上： 呼吸抑制及び血流量増加 10 mg/kg 体重以上： 一過性の血圧低下及び呼吸振幅減少 心電図には影響なし
摘出臓器	摘出気管収縮に対する作用	ウサギ (品種不明)	雄 (匹数不明)	10^{-6} 、 5×10^{-6} 、 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} 、 5×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-4} g/mL	—	影響なし ^a
	摘出血管収縮に対する作用	ウサギ (品種不明)	雄 (匹数不明)	10^{-6} 、 5×10^{-6} 、 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} 、 5×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-4} g/mL	—	影響なし ^b
	下肢血管灌流量に対する作用	カエル	雄 (匹数不明)	1、10、50、100 μ g/標本 (<i>in vitro</i>)	100	—	影響なし
	摘出心房収縮に対する作用	モルモット (品種不明)	雄 (匹数不明)	10^{-6} 、 5×10^{-6} 、 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} 、 5×10^{-4} 、 10^{-3} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-4}	5×10^{-4}	5×10^{-4} g/mL 以上： 軽度の収縮抑制
	摘出胃収縮に対する作用	ウサギ (品種不明)	雄 (匹数不明)	10^{-6} 、 5×10^{-6} 、 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} 、 5×10^{-4} 、 10^{-3} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-3}	—	ACh による輪状筋及び縦走筋収縮に対して影響なし

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
摘出回腸自動運動に対する作用	ウサギ (品種不明)	雄 (匹数不明)	10^{-6} 、 5×10^{-6} 、 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} 、 5×10^{-4} 、 10^{-3} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-3}	—	影響なし	
	ラット (系統不明)	雌 (匹数不明)	10^{-6} 、 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	非妊娠子宮： 10^{-4} 妊娠子宮： 5×10^{-5}	非妊娠子宮： — 妊娠子宮： 10^{-4}	非妊娠子宮：影響なし 妊娠子宮： 10^{-4} g/mL で軽度の収縮幅及び 筋緊張低下	
	ウサギ (品種不明)	雄 (匹数不明)	10^{-6} 、 5×10^{-6} 、 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} 、 2×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	2×10^{-4}	—	影響なし	
	ウサギ (系統不明)	雄 (匹数不明)	10^{-6} 、 5×10^{-6} 、 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} 、 5×10^{-4} 、 10^{-3} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-3}	—	影響なし ^c	
運動神経系・骨格筋	前脛骨収縮に対する作用	ネコ (品種不明)	雌雄 (匹数不明)	0、1、2、5、10、 20、50 (麻酔下、静脈内)	50	—	影響なし
	摘出腹直筋収縮に対する作用	カエル	性別及び匹数不明	10^{-6} 、 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-4}	—	影響なし
胆汁分泌	胆汁分泌に対する作用	Wistar ラット	雄 5	0、10、50、100 (麻酔下、経口)	100	—	影響なし

注) 溶媒は、全ての試験において不明。

—：最大無作用量又は最小作用量は設定されなかった。

a： 5×10^{-6} 、 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} 、 5×10^{-4} g/mL の用量で ACh 投与への影響が検討されたが、ポリオキシン D による影響は認められなかった。

b： 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL の用量で Adr 投与への影響が検討されたが、ポリオキシン D による影響は認められなかった。

c： 5×10^{-4} g/mL の用量で、ACh、アトロピン、His、Adr 又は 5-HT 投与への影響が検討されたが、ポリオキシン D による影響は認められなかった。

8. 急性毒性試験

ポリオキシシン D 亜鉛塩 (原体) のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 15 に示されている。(参照 3、4、7、8)

表 15 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット ^a 雌雄各 5 匹	>15,000	10,000 ~ 15,000	投与量：5,000、10,000、15,000 mg/kg 体重 15,000 mg/kg 体重： 雄：流涎、運動低下、外陰部の汚れ、軟便及び口周囲の乾燥した黄褐色付着物 雌：流涎、半閉眼、流涎、ラッセル音、運動低下、軟便、排糞量減少、外陰部の汚れ、口周囲の乾燥した黄褐色/褐色付着物及び冷感 10,000 mg/kg 体重： 雄：流涎、運動低下、外陰部の汚れ、軟便及び口周囲の乾燥した黄褐色付着物 雌：流涎、ラッセル音、運動低下、軟便、外陰部の汚れ及び口周囲の乾燥した黄褐色/褐色付着物 5,000 mg/kg 体重： 雄：運動低下及び鼻、口及び前肢周囲の褐色付着物 雌：軟便 雄：死亡例なし 雌：15,000 mg/kg 体重で 5 例死亡 [剖検所見：緑褐色内容物で膨張した盲腸又は腸管、肺全葉後縁の暗赤色]
	Wistar ラット ^b 雌雄各 10~12 匹 <参考資料 ^s >	>9,600	>9,600	投与量：0、4,800、9,600 mg/kg 体重 流涎、閉眼、活動性低下、下痢及び立毛(発現用量不明) 剖検所見：腺胃及び盲腸漿膜下の充血 雌雄：死亡例なし
	Wistar ラット ^c 雌雄各 12 匹 <参考資料 ^s >	>15,000	>15,000	投与量：0、5,000、10,000、15,000 mg/kg 体重 活動性低下及びうずくまり姿勢(発現用量不明) 雌雄：死亡例なし

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	ICR マウス ^b 雌雄各 11~13 匹 <参考資料 ^s >	>9,600	>9,600	投与量：0、4,800、9,600 mg/kg 体重 流涙、閉眼、活動性低下、下痢及び立毛(発現用量不明) 剖検所見：腺胃及び盲腸漿膜下の充血 雄：9,600 mg/kg 体重で 1 例死亡 雌：9,600 mg/kg 体重で 5 例、4,800 mg/kg 体重で 1 例死亡
	dd マウス ^c 雌雄各 12 匹 <参考資料 ^s >	>15,000	>15,000	投与量：0、5,000、10,000、15,000 mg/kg 体重 活動性低下及びうずくまり姿勢(発現用量不明) 雌雄：死亡例なし
経皮	Wistar ラット ^d 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌雄：症状及び死亡例なし
	Wistar ラット ^c 雌雄各 10 匹	>750	>750	雌雄：症状及び死亡例なし
腹腔内	Wistar ラット ^e 雌雄各 10 匹	483	455	Stretching 様症状、後肢麻痺、呼吸深大及び血便様下痢 雌雄：200 mg/kg 体重以上で死亡例 [剖検所見：腸の出血性変化及び脾臓萎縮]
	ICR マウス ^e 雌雄各 10 匹	183	171	Stretching 様症状、後肢麻痺、呼吸深大及び血便様下痢 雌雄：133 mg/kg 体重以上で死亡例 [剖検所見：腸の出血性変化及び脾臓萎縮]
皮下	Wistar ラット ^e 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	雌雄：症状及び死亡例なし
	ICR マウス ^e 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	雌雄：症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット ^f 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：閉眼又は半閉眼、過大呼吸、雑音呼吸、流涎、不穏行動、肺灰又は灰白色及び気腫状・斑状 雄：2.44 mg/L 以上で死亡例 雌：1.65 mg/L 以上で死亡例 [死亡例：肺の充血及び気管内泡沫液]
		>2.44	>2.17	

^s：試験結果の詳細が不明であることから、参考資料とした。

a：溶媒として、イオン交換水が用いられた。

b：溶媒について不明。

c：溶媒として、0.5%CMC 水溶液が用いられた。

d：溶媒として、蒸留水が用いられた。

e：溶媒として、0.5%Tween 20 が用いられた。

f：4 時間ばく露（ダスト）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ポリオキシシン D 亜鉛塩（原体）の NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。試験の結果、眼に対しては結膜の発赤、浮腫及び眼脂がみられ、処理 7 日後には消失した。皮膚に対しては紅斑及び浮腫がみられ、処理 72 時間後には消失した。

ポリオキシシン D 亜鉛塩（原体）を用いた皮膚感作性試験が実施された。試験の結果、Hartley モルモットを用いた Maximization 法では陽性であったが、CBA/Ca マウスを用いた局所リンパ節増殖法では陰性であった。（参照 3、4、7、8）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.6	119	1,170
	雌	13.7	135	1,330

20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制（投与 7 週以降）及び摂餌量減少（投与 9～11 週）が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雄で 2,000 ppm（119 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 20,000 ppm（1,330 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4、7、8）

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②<参考資料²>

Wistar ラット（一群雌雄 10 匹）を用いた強制経口投与（原体：0、1、10、100、1,000 及び 10,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかった。（参照 3）

(3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③<参考資料³>

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（原体：0、10、100、1,000、

² 病理組織学的検査の詳細が不明であることから、参考資料とした。

³ 動物数がテストガイドラインを充足しておらず、病理組織学的検査の詳細が不明であることから、参考資料とした。

10,000 及び 100,000 ppm) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

100,000 ppm 投与群⁴の雌雄において体重増加抑制が認められた。病理組織学的検査については詳細が不明であり、判断できなかった。(参照 3)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料⁵>

ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、10、100、1,000、10,000 及び 100,000 ppm) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

100,000 ppm 投与群⁶の雌雄において体重増加抑制が認められた。病理組織学的検査については詳細が不明であり、判断できなかった。(参照 3)

(5) 6 か月間亜急性毒性試験 (ウサギ) <参考資料⁷>

日本白色種ウサギ (一群雌雄各 8 匹) を用いた強制経口投与 (原体 : 0、10、100、1,000 及び 10,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、10,000 mg/kg 体重/日投与群で肝細胞の混濁腫張が認められたが、病理組織学的検査については詳細が不明であった。(参照 3)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、1,000、6,000 及び 36,000 ppm : 平均検体摂取量は表 17 参照) による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 17 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	6,000 ppm	36,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	32.1	186	1,060
	雌	32.7	191	1,110

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 36,000 ppm (雄 : 1,060 mg/kg 体重/日、雌 : 1,110 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、7)

⁴ 平均検体摂取量は、雄で 7,060 mg/kg 体重/日、雌で 7,420 mg/kg 体重/日と算出された (10,000 ppm 投与群の平均検体摂取量からの計算値)。

⁵ 動物数がテストガイドラインを充足しておらず、病理組織学的検査の詳細が不明であることから、参考資料とした。

⁶ 平均検体摂取量は、雄で 9,210 mg/kg 体重/日、雌で 17,600 mg/kg 体重/日と算出された。

⁷ 病理組織学的検査の詳細が不明であることから、参考資料とした。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 36 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、1,000、10,000 及び 50,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。各群において、投与 6 か月に雌雄各 7 匹、12 か月に雄 5 匹及び雌 7 匹、18 か月に雌雄各 5 匹が中間と殺され、投与 12 か月と殺例のうち、一群雌雄各 2 匹において BSP による肝機能検査が実施された。

発がん性評価（投与 24 か月と殺例及び途中死亡/切迫と殺例）には、対照群で雄 15 匹及び雌 13 匹、100 ppm 投与群で雄 15 匹及び雌 9 匹、1,000 ppm 投与群で雄 13 匹及び雌 11 匹、10,000 ppm 投与群で雄 11 匹及び雌 10 匹、50,000 ppm 投与群で雄 11 匹及び雌 10 匹が、それぞれ用いられた。

表 18 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		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.71	38.6	383	2,060
	雌	4.57	45.1	455	2,470

検体投与により発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。また、BSP による肝機能検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 50,000 ppm（雄：2,060 mg/kg 体重/日、雌：2,470 mg/kg 体重/日）であると考えられた。本試験条件下において、発がん性は認められなかった。（参照 3、4、7、8）

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌投与（原体：0、400、4,000 及び 40,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。各群において、投与 6 か月に雌雄各 7 匹、12 か月に雌雄各 7 匹、18 か月に雌雄各 5～6 匹が中間と殺された。

発がん性評価 [投与 18 か月中間と殺例、投与 24 か月と殺例及び途中死亡/切迫と殺例（18 か月以降）] には、対照群で雄 8 匹及び雌 9 匹、400 ppm 投与群で雄 5 匹及び雌 9 匹、4,000 ppm 投与群で雄 8 匹及び雌 7 匹、40,000 ppm 投与群で雄 7 匹及び雌 9 匹が、それぞれ用いられた。

表 19 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	4,000 ppm	40,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	34.8	336	3,590
	雌	30.9	332	4,180

検体投与により発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 40,000 ppm（雄：3,590 mg/kg 体重/日、雌：4,180 mg/kg 体重/日）であると考えられた。本試験条件下において、発がん性は認められなかった。（参照 3、7、8）

<ラット及びマウスの発がん性について>

2年間慢性毒性/発がん性併合試験[11.(2)及び(3)]については、GLP 施行前の試験であり、現行のガイドラインと比べて、十分な動物数が確保されていない。しかしながら、高用量まで投与した短期及び長期投与において、体重への影響以外に毒性兆候が認められていないこと、遺伝毒性試験 [13.] の結果から、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたことから、本剤は発がん性を有する可能性は低いと判断した。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット [一群雌雄各 30 匹 (P 世代は一群雌雄各 30~35 匹)] を用いた混餌投与（原体：0、100 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）による 2 世代繁殖試験が実施され、F₂ 世代は 20 週齢まで観察が行われた。

表 20 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	7.06
		雌	7.55
	F ₁ 世代	雄	7.85
		雌	8.04

各世代の親動物に毒性影響は認められず、生殖能力にも投与の影響は認められなかった。各世代ともに対照群を含む各群のリッターサイズが通常より小さかったが、出生児の生存及び発育に投与の影響は認められなかった。各世代の第二産時において、妊娠 19 日に帝王切開を行い、胎児の外表及び骨格検査が実施されたが（P 世代：5 匹/群、F₁ 世代：10 匹/群）、投与の影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は親動物及び児動物とも 10,000 ppm（P 雄：729 mg/kg 体重/日、P 雌：749 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：824 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：837 mg/kg 体重/日）であると考えられた。本試験条件下において、繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 3、4、7、8）

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6~19 日に強制経口投与（原体：0、100、

300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液) して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で肉眼的病理検査により胃の境界縁肥厚が認められ、胎児ではいずれの投与群でも毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3、5、7、8)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口投与 (原体：0、50、200 及び 800 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液) して、発生毒性試験が実施された。

800 mg/kg 体重/日投与群の母動物で妊娠 7 日に死亡が 1 例認められたが、剖検の結果から、排尿障害又は膀胱炎によるものであり、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、母動物及び胎児ともにいずれの投与群でも毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 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。(参照 3、7、8)

1 3. 遺伝毒性試験

ポリオキシシン D 亜鉛塩 (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1) を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU 及び CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験並びにマウスを用いた宿主経路試験及び小核試験が実施された。

結果は表 21 に示されている。

復帰突然変異試験②で陽性反応が認められたが、復帰突然変異試験①及び③の結果と総合的に判断して、弱い復帰突然変異誘発性と考えられた。また、CHO-K1 を用いた遺伝子突然変異試験においては陰性であったことから、この突然変異誘発性は細菌特異的であり、哺乳類への外挿性はないものと考えられた。また、CHL/IU 及び CHL を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下及び非存在下で染色体構造異常の誘発が認められたが、マウスを用いた *in vivo* 小核試験においては陰性であり、ポリオキシシン D 亜鉛塩には生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3、5~8)

表 21 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験 ^a	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	200～2,000 µg/ディスク(-S9)	陰性
	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	61.7～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性 ^b
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陽性
	復帰突然変異試験③ ^a	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1536、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> ⁺ 、WP2 <i>hcr</i> ⁻ 株)	100～10,000 µg/プレート(-S9) 100、1,000 µg/プレート(+S9)	陰性
	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-K1) (<i>Hprt</i> 遺伝子)	125～2,000 µg/mL(+/-S9) (5 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(CHL/IU)	①67.7～260 µg/mL(-S9) ②19.8～1,600 µg/mL(+S9) ^c ③34.5～133 µg/mL(-S9) (①及び②：6 時間処理、③：24 時間処理)	陽性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(CHL)	5～50 µg/mL(+/-S9) (-S9：24 及び 48 時間処理、+S9：6 時間処理)	陽性 ^d
宿主 経由	復帰突然変異試験	ICR マウス (一群雄 4～6 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	1,000、2,500 mg/kg 体重/日 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与)	陰性
			1,000、5,000、10,000 µg/プレート(-S9)	
in vivo	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) [投与 24 時間後及び 48 時間後 (2,000 mg/kg 体重投与群のみ)に 骨髄採取]	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

a：原体が水に不溶のため、ポリオキシシン D：硫酸亜鉛=1：1（モル比）の混合物が用いられた。

b：TA1535、TA98 及び TA1537 株の +/-S9 で増加傾向（2 倍未満）。

c：533 µg/mL 以上で検体析出

d：+S9 の 6 時間処理及び -S9 の 24 時間処理条件下で構造異常の軽度増加。

14. その他の試験

(1) 4週間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、400、4,000 及び 40,000 ppm：平均検体摂取量は 86.0、832 及び 8,030 mg/kg 体重/日）による 4 週間免疫毒性試験が実施された。投与 24 日に、全ての動物に SRBC が静脈内又は腹腔内投与された。

脾臓における SRBC 特異的 IgM 抗体産生細胞数には、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。

本試験条件下において免疫毒性は認められなかった。（参照 3、4、7、8）

(2) 各種細菌に対する影響試験

ポリオキシン D を 0.025～400 µg/mL の濃度で寒天平板に添加して、各種細菌に対する MIC が測定された。

結果は表 22 に示されている。

ポリオキシン D の MIC は全ての菌種で 400 µg/mL 以上であり、各種細菌の発育に影響を及ぼさないと考えられた。（参照 3）

表 22 各種細菌に対するポリオキシン D の MIC (µg/mL)

	対象菌種	MIC
好気性菌	<i>Bacillus subtilis</i>	>400
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>400
通性 嫌気性菌	<i>Enterobacter aerogenes</i>	>400
	<i>Enterococcus faecalis</i>	>400
	<i>Escherichia coli</i>	>400
	<i>Salmonella enteritidis</i>	>400
	<i>Serratia marcescens</i>	>400
	<i>Staphylococcus aureus</i>	>400
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	>400
	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	>400
偏性 嫌気性菌	<i>Clostridium perfringens</i>	>400
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	>400
	<i>Bacteroides fragilis</i>	>400
抗酸菌	<i>Mycobacterium avium</i>	>400

(3) 腸内細菌に対する影響試験

ポリオキシン D 亜鉛塩（原体）を 0.063～128 µg/mL の濃度で寒天平板に添加して、各種腸内細菌に対する MIC が測定された。

結果は表 23 に示されているとおり、ポリオキシン D 亜鉛塩の MIC は全ての菌種で 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であり、各種腸内細菌の発育に影響を及ぼさないと考えられた。(参照 3)

表 23 腸内細菌に対するポリオキシン D 亜鉛塩の MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

対象菌種		MIC
通性	<i>Escherichia coli</i>	>128
嫌気性菌	<i>Enterococcus faecalis</i>	>128
偏性 嫌気性菌	<i>Bacteroides fragilis</i>	>128
	<i>Bifidobacterium animalis</i>	>128
	<i>Clostridium sporogenes</i>	>128
	<i>Collinsella aerofaciens</i>	>128
	<i>Eggerthella lenta</i>	>128
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	>128
	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	>128
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	>128

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ポリオキシシン D 亜鉛塩」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したポリオキシシン D のラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後 96 時間の吸収率は少なくとも 2.8%～3.0%と算出された。臓器及び組織における残留放射能濃度は主に消化管（胃、小腸及び大腸）で高く、次いで腎臓及び腸間膜リンパ節で高かった。大部分の臓器及び組織では残留放射能濃度は血漿中濃度より低値であり、組織移行性は低いと考えられた。投与放射能は、投与後 48 時間で 90%TAR 以上が糞中に排泄された。尿及び糞中の主要成分は代謝物 F であり、ほかに未変化のポリオキシシン D 及び代謝物 B が認められた。血漿、肝臓及び腎臓中には未変化のポリオキシシン D は認められず、主要成分として代謝物 B 及び F が認められた。

¹⁴C で標識したポリオキシシン D の植物体内運命試験の結果、主な成分として未変化のポリオキシシン D のほか、10%TRR を超える代謝物として B が認められた。

ポリオキシシン D を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、登録又は申請された使用方法において、ポリオキシシン D はいずれも定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、ポリオキシシン D 亜鉛塩投与による影響は、主に体重（増加抑制：ラット）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

ポリオキシシン D を用いた植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B が認められた。代謝物 B はラットにおいても認められたことから、農産物中のばく露評価対象物質をポリオキシシン D 亜鉛塩（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 24 に示されている。

ラットを用いた発生毒性試験において母動物の肉眼的病理検査で認められた胃の境界縁肥厚は、毒性所見と判断された。一方で、ラットを用いたほかの混餌投与試験において、胃への影響は確認されていないことから、本所見は刺激性を有するポリオキシシン D 亜鉛塩を高濃度に含有する検体を強制経口投与したことによる影響である可能性が考えられ、食品安全委員会は、本所見を許容一日摂取量（ADI）の設定根拠に用いるのは適切ではないと判断した。

ラットにおける無毒性量のうち最小値は、90 日間亜急性毒性試験の雄における 119 mg/kg 体重/日であり、最小毒性量は 1,170 mg/kg 体重/日であった。最小毒性量で認められた毒性影響は体重増加抑制及び摂餌量減少のみであり、その程度は軽度であること、2 世代繁殖試験における雄の無毒性量は 729 mg/kg 体重/日であることから、食品安全委員会は、ラットにおける無毒性量は 729 mg/kg 体重/日が妥当であると判断した。

以上から、各試験における無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験における 729 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 7.2 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、ポリオキシシ D 亜鉛塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	7.2 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	繁殖試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	729 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

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

<参考>

<EPA（2008、2012年）>

cRfD	設定の必要なし
aRfD	設定の必要なし

注) 経口投与による毒性のエンドポイントがなく、急性/亜急性/慢性毒性、生殖毒性、免疫毒性及び変異原性は認められていないこと、抗菌特有の作用機作（キチン合成酵素阻害）であり、哺乳類の消化器系を通過すると考えられることから、ヒトに対するリスクは無視できると判断された。

<NZ EPA（2015年）>

ADI	設定の必要なし
ARfD	設定の必要なし

注) 全ての試験で非常に低い毒性を示し、ほとんどの試験で最高用量で影響なしとされたこと、動物体内運命試験において、検体は吸収されず、90%以上が変化せずにそのまま排泄されたこと、作用機作が菌の細胞壁合成に対する特異的な作用であることから、ヒトへのリスクは極めて低いと考えられると判断された。

<HC（2017年）>

ADI	設定の必要なし
ARfD	設定の必要なし

注) 入手可能な全ての情報及びハザードデータに基づいて、ポリオキシシ D 亜鉛塩は毒性が低いと判断された。

(参照 4～8)

表 24 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) ¹⁾				
			EPA	NZ EPA	HC	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、200、2,000、 20,000 ppm	雄：119 雌：1,330	雄：119 雌：135	雄：119 雌：135	雄：119 雌：1,330	雄：119 雌：135
		雄：0、11.6、119、 1,170 雌：0、13.7、135、 1,330	雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少 雌：毒性所見なし	雌雄：肝及び脾重量 減少	雌雄：肝及び脾重量 減少	雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少 雌：毒性所見なし	雌雄：肝及び脾絶対 重量減少等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、1,000、 10,000、50,000 ppm 雄：0、3.71、38.6、 383、2,060 雌：0、4.57、45.1、 455、2,470	雄：2,060 雌：2,470 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認めら れない)	雄：2,060 雌：2,470 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認めら れない)	雄：2,060 雌：2,470 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認めら れない)	雄：2,060 雌：2,470 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認めら れない)	雄：2,060 雌：2,470 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認めら れない)
	2世代 繁殖試験	0、100、10,000 ppm P 雄：0、7.06、729 P 雌：0、7.55、749 F ₁ 雄：0、7.85、 824 F ₁ 雌：0、8.04、 837	親動物及び児動物： 10,000 ppm 親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物及び児動物： 10,000 ppm 親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物及び児動物： 10,000 ppm 親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物及び児動物 P 雄：729 P 雌：749 F ₁ 雄：824 F ₁ 雌：837 親動物及び児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物及び児動物 P 雄：729 P 雌：749 F ₁ 雄：824 F ₁ 雌：837 F ₂ 雄：812 F ₂ 雌：880 親動物及び児動物 雌雄：毒性所見なし (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) ¹⁾				
			EPA	NZ EPA	HC	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：300 胎児：1,000 母動物：胃の境界縁 肥厚 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：300 胎児：1,000 母動物：胃の境界縁 肥厚 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：300 胎児：1,000 母動物：胃の境界縁 肥厚 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：300 胎児：1,000 母動物：胃の境界縁 肥厚 ^a 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：300 胎児：1,000 母動物：胃の境界縁 肥厚 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)
マウス	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、400、4,000、 40,000 ppm 雄：0、34.8、336、 3,590 雌：0、30.9、332、 4,180	/	雄：3,590 雌：4,180 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認めら れない)	雄：3,590 雌：4,180 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認めら れない)	雄：3,590 雌：4,180 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認めら れない)	雄：3,590 雌：4,180 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認めら れない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、50、200、800	/	母動物：200 胎児：800 母動物：体重増加抑 制(軽度) 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：200 胎児：800 母動物：体重増加抑 制(軽度) 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物及び胎児： 800 母動物及び胎児：毒 性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：200 胎児：800 母動物：体重増加抑 制(軽度) 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら 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) ¹⁾				
			EPA	NZ EPA	HC	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、1,000、6,000、 36,000 ppm	/	雄：1,060 雌：1,110	/	雄：1,060 雌：1,110	雄：1,060 雌：1,110
雄：0、32.1、186、 1,060 雌：0、32.7、191、 1,110		雌雄：毒性所見なし		雌雄：毒性所見なし			
ADI(cRfD)			設定の必要なし	設定の必要なし	設定の必要なし	NOAEL：729 SF：100 ADI：7.2	NOAEL：749
ADI(cRfD)設定根拠資料			/	/	/	ラット2世代繁殖 試験	ラット2世代繁殖 試験

ADI：許容一日摂取量 cRfD：慢性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

¹⁾：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

a：ADIの設定に用いることは適切ではないと判断された。

/：記載なし

—：最小毒性量は設定できなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	2,4-dihydropyrimidine-5-carboxylic acid
C	5-[5-(1,2-dihydroxyethyl)-1,3-oxazolidine-2-one-4-carboxyamido]-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-carboxy-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid
D	5-[2-amino-2-(5-hydroxy-1,3-dioxane-2-one-4-yl)acetoamido]-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-carboxy-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid
E	5-[2-amino-2-deoxy-L-xylonamide]-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-carboxy-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid
F	5-amino-1-[5-carboxy-3,4-dihydro-2,4-dioxypyrimidin-1(2H)-yl]-1,5-dideoxy-β-D-allofuranuronic acid

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
Adr	アドレナリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
AUC	薬物濃度曲線下面積
BSP	ブロモサルファレイン
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
EPA	米国環境保護庁
GLP	優良試験所規範 (Good Laboratory Practice)
HC	カナダ保健省
His	ヒスタミン
5-HT	セロトニン
MIC	最小発育阻止濃度
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
NZ EPA	ニュージーランド環境保護局
PHI	最終使用から収穫までの日数
SRBC	ヒツジ赤血球
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 〔栽培形態〕 〔分析部位〕 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha) 使用方法	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ポリオキシシン D			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ 〔露地〕 〔葉球(外側変質葉、 しんを除く)〕 2009年度	1	150 ^{WP} 散布	4 ^a	7 14 21	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
	1	108 ^{WP} 散布	4 ^a	7 14 21	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
レタス 〔施設〕 〔茎葉(外側変質葉、 しんを除く)〕 2009年度	1	100~138 ^{WP} 散布	3	7 ^a 14 21	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	0.3 <0.1 <0.1	0.3 <0.1 <0.1
	1	150 ^{WP} 散布	3	7 ^a 14 21	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
かきちしゃ 〔露地〕 〔茎葉(変質葉を除く)〕 2011、2013年度	1	78 ^{WP} 散布	3	7 ^a 14 21	/	/	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
	1	100 ^{WP} 散布	3	7 ^a 14 21	/	/	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
たちちしゃ 〔露地〕 〔茎葉(変質葉を除く)〕 2011、2013年度	1	78 ^{WP} 散布	3	7 ^a 14 21	/	/	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
	1	100 ^{WP} 散布	3	7 ^a 14 21	/	/	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
美味タス 〔露地〕 〔茎葉(変質葉を除く)〕 2013、2014年度	1	83 ^{WP} 散布	3	7 ^a 14 21	/	/	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
	1	100 ^{WP} 散布	3	7 ^a 14 21	/	/	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
ねぎ 〔露地〕 〔鱗茎(外皮、ひげ根を 除く)〕 2010年度	1	90 ^{WP} 散布	3	7 ^a 14 21	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
	1	100 ^{WP} 散布	3	7 ^a 14 21	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
きゅうり 〔施設〕 〔果実(果梗を除く)〕 2002年	1	113 ^{WP} 散布	3 ^a	1 3	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1
	1	170 ^{WP} 散布	3 ^a	1 3	0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.3 <0.1	0.3 <0.1

作物名 〔栽培形態〕 〔分析部位〕 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha) 使用方法	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ポリオキシシ D			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご 〔露地・無袋〕 〔果実(しん、果梗を 除く)〕 1991 年度	1	0.9 g ai/樹 エアゾル 塗布	5	1 7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1				<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
りんご 〔露地・無袋〕 〔果実(しん、果梗を 除く)〕 1976 年度	1	0.12 g/ 100 cm ² 塗布剤 ^a 塗布	5	1 21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1				<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

／：実施されず、WP：水和剤

- ・データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付した。
- ・農薬の剤型、使用回数及び使用時期（PHI）が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、剤型、回数又は PHI に^aを付した。

<参照>

- 1 食品、添加物の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)の一部を改正する件(平成17年11月29日付け平成17年厚生労働省告示第499号)
- 2 食品健康影響評価について(令和2年7月28日付け厚生労働省発生食0728第8号)
- 3 農薬抄録 ポリオキシン(D亜鉛塩)殺菌剤(平成29年9月11日改訂): 科研製薬株式会社、一部公表
- 4 US EPA①: Polyoxin D Zinc Salt; Exemption from the Requirement of a Tolerance. Federal Register Vol.73 No.224, 69559-69564, 2008年
- 5 US EPA②: Memorandum Polyoxin D zinc salt (EPA Reg.#: 68173-1), Containing 23.8% of polyoxin D zinc salt (Active Ingredient). Science Review of Product Chemistry, Residue Chemistry, Non-Target Organism and Toxicity Data in Support of label Amendment, DP Number: 397074、2012年
- 6 US EPA③: Polyoxin D Zinc Salt; Amendment to an Exemption from the Requirement of a Tolerance. Federal Register Vol.77 No.177, 56128-56133, 2012年
- 7 New Zealand EPA: EPA STAFF REPORT: Application for approval to import ESTEEM for release. 2015年
- 8 HC: Polyoxin D zinc salt; Proposed Registration Decision 2017-03、2017年

農薬評価書

ポリオキシシン複合体

2021年6月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	10
5. 分子量.....	11
6. 構造式.....	11
7. 開発の経緯.....	13
II. 安全性に係る試験の概要.....	14
1. 動物体内運命試験.....	14
(1) ラット.....	14
2. 植物体内運命試験.....	22
(1) レタス.....	22
(2) トマト.....	23
(3) ぶどう.....	24
3. 土壌中運命試験.....	26
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	26
(2) 土壌吸脱着試験.....	27
4. 水中運命試験.....	27
(1) 加水分解試験.....	27
(2) 水中光分解試験.....	27
5. 土壌残留試験.....	28
6. 作物残留試験.....	29
7. 一般薬理試験.....	29
8. 急性毒性試験.....	31
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	33
10. 亜急性毒性試験.....	34
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）.....	34
(2) 6か月間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞.....	34
(3) 6か月間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞.....	34

(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	35
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	35
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	35
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	35
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	36
1 2. 生殖発生毒性試験	37
(1) 2世代繁殖試験(マウス)	37
(2) 発生毒性試験(ラット)	37
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	38
1 3. 遺伝毒性試験	38
1 4. その他の試験	39
(1) 各種細菌に対する影響試験	39
(2) 腸内細菌に対する影響試験	40
III. 食品健康影響評価	41
・別紙1: 代謝物/分解物略称	45
・別紙2: 検査値等略称	46
・別紙3: 作物残留試験成績	47
・参照	58

<審議の経緯>

- 1968年 6月 25日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2019年 12月 9日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：食用ぎく、パセリ等）
- 2020年 7月 28日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0728第8号）、関係書類の接受（参照2～7）
- 2020年 8月 4日 第786回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2020年 9月 28日 第4回農薬第五専門調査会
- 2020年 10月 23日 第5回農薬第五専門調査会
- 2020年 12月 2日 追加資料受理（参照8）
- 2020年 12月 16日 第6回農薬第五専門調査会
- 2021年 4月 13日 第812回食品安全委員会（報告）
- 2021年 4月 14日 から5月13日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2021年 5月 31日 農薬第五専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2021年 6月 8日 第819回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）
山本茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口逸子
吉田 充

<食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿>

（2020年4月1日から）

本間正充（座長）	加藤美紀	西川秋佳
代田真理子（座長代理）	久米利明	根岸友恵
乾 秀之	高橋祐次	美谷島克宏
宇田川潤	玉井郁巳	

<第4回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>

川口博明（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科衛生学・健康増進医学分野准教授）
中島裕司（大阪市立大学大学院医学研究科教授）
與語靖洋（公益財団法人日本植物調節剤研究協会技術顧問）

<第5回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>

川口博明（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科衛生学・健康増進医学分野准教授）
中島裕司（大阪市立大学大学院医学研究科教授）
與語靖洋（公益財団法人日本植物調節剤研究協会技術顧問）

<第6回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>

川口博明（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科衛生学・健康増進医学分野准教授）
中島裕司（大阪市立大学大学院医学研究科教授）
與語靖洋（公益財団法人日本植物調節剤研究協会技術顧問）

要 約

ヌクレオシド系殺菌剤「ポリオキシシン複合体」(CAS No. : ポリオキシシン A : 19396-03-3、ポリオキシシン B : 19396-06-6、ポリオキシシン G : 22976-88-1、ポリオキシシン H : 24695-54-3、ポリオキシシン J : 22976-89-2、ポリオキシシン K : 22886-46-0、ポリオキシシン L : 22976-90-5、ポリオキシシン M : 34718-88-2) について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(レタス、トマト及びぶどう)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2世代繁殖(マウス)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、ポリオキシシン複合体投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び腎臓(重量増加等)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をポリオキシシン複合体(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 250 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 2.5 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、ポリオキシシン複合体の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ポリオキシシン（ポリオキシシン複合体）

英名：polyoxin

3. 化学名

IUPAC

和名：

<ポリオキシシン A>

1-[5-(2-アミノ-5-*O*-カルバモイル-2-デオキシ-L-キシロンアミド)-1,5-ジデオキシ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ヒドロキシメチル-2,4-ジオキソピリミジニル)-β-D-アロフランウロノイル]-3-エチリデン-2-アゼチジンカルボン酸

<ポリオキシシン B>

5-(2-アミノ-5-*O*-カルバモイル-2-デオキシ-L-キシロンアミド)-1,5-ジデオキシ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ヒドロキシメチル-2,4-ジオキソピリミジニル)-β-D-アロフランウロン酸

<ポリオキシシン G>

5-(2-アミノ-5-*O*-カルバモイル-2,3-ジデオキシ-L-キシロンアミド)-1,5-ジデオキシ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ヒドロキシメチル-2,4-ジオキソピリミジニル)-β-D-アロフランウロン酸

<ポリオキシシン H>

1-[5-(2-アミノ-5-*O*-カルバモイル-2-デオキシ-L-キシロンアミド)-1,5-ジデオキシ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メチル-2,4-ジオキソピリミジニル)-β-D-アロフランウラノイル]-3-エチリデン-2-アゼチジンカルボン酸

<ポリオキシシン J>

5-(2-アミノ-5-*O*-カルバモイル-2-デオキシ-L-キシロンアミド)-1,5-ジデオキシ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メチル-2,4-ジオキソピリミジニル)-β-D-アロフランウロン酸

<ポリオキシシン K>

1-[5-(2-アミノ-5-*O*-カルバモイル-2-デオキシ-L-キシロンアミド)-1,5-ジデオキシ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソピリミジニル)-β-D-アロフランウロノイル]-3-エチリデン-2-アゼチジンカルボン酸

<ポリオキシシン L>

5-(2-アミノ-5-*O*-カルバモイル-2-デオキシ-L-キシロンアミド)-1,5-ジデオキシ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソピリミジニル)-β-D-アロフランウロン酸

<ポリオキシシン M>

5-(2-アミノ-5-*O*-カルバモイル-2,3-ジデオキシ-L-キシロンアミド)-1,5-ジデオキシ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソピリミジニル)-β-D-アロフランウロン酸

英名 :

<ポリオキシシン A>

1-[5-(2-amino-5-*O*-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxymethyl-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronoyl]-3-ethylidene-2-azetidinecarboxylic acid

<ポリオキシシン B>

5-(2-amino-5-*O*-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxymethyl-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid

<ポリオキシシン G>

5-(2-amino-5-*O*-carbamoyl-2,3-dideoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxymethyl-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid

<ポリオキシシン H>

1-[5-(2-amino-5-*O*-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-methyl-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronoyl]-3-ethylidene-2-azetidinecarboxylic acid

<ポリオキシシン J>

5-(2-amino-5-*O*-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-methyl-2,4-dioxypyrimidinyl)- β -D-allofuranuronic acid

<ポリオキシシン K>

1-[5-(2-amino-5-*O*-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidinyl)]- β -D-allofuranuronoyl]-3-ethylidene-2-azetidinecarboxylic acid

<ポリオキシシン L>

5-(2-amino-5-*O*-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidinyl)- β -D-allofuranuronic acid

<ポリオキシシン M>

5-(2-amino-5-*O*-carbamoyl-2,3-dideoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidinyl)- β -D-allofuranuronic acid

CAS

和名：

<ポリオキシシン A : CAS No. 19396-03-3>

1-[5-[[2-アミノ-5-*O*-(アミノカルボニル)-2-デオキシ-L-キシロニル]アミノ]-1,5-ジデオキシ-1-(3,4-ジヒドロ-5-(ヒドロキシメチル)-2,4-ジオキソ-1(2*H*)-ピリミジニル)- β -D-アルフランウロノイル]-3-エチリデン-2-アゼチジンカルボン酸

<ポリオキシシン B : CAS No. 19396-06-6>

5-[[2-アミノ-5-*O*-(アミノカルボニル)-2-デオキシ-L-キシロノイル]アミノ]-1,5-ジデオキシ-1-[3,4-ジヒドロ-5-(ヒドロキシメチル)-2,4-ジオキソ-1(2*H*)-ピリミジニル]- β -D-アロフランウロン酸

<ポリオキシシン G : CAS No. 22976-88-1>

5-[[2-アミノ-5-*O*-(アミノカルボニル)-2,3-ジデオキシ-L-キシロニル]アミノ]-1,5-ジデオキシ-1-[3,4-ジヒドロ-5-(ヒドロキシメチル)-2,4-ジオキソ-1(2*H*)-ピリミジニル]- β -D-アルフランウロン酸

<ポリオキシシン H : CAS No. 24695-54-3>

1-[5-[[2-アミノ-5-*O*-(アミノカルボニル)-2-デオキシ-L-キシロニル]アミノ]-1,5-ジデオキシ-1-(3,4-ジヒドロ-5-(メチル)-2,4-ジオキソ-1(2*H*)-ピリミジニル)-β-D-アルフランウロノイル]-3-エチリデン-2-アゼチジンカルボン酸

<ポリオキシシン J : CAS No. 22976-89-2>

5-[[2-アミノ-5-*O*-(アミノカルボニル)-2-デオキシ-L-キシロニル]アミノ]-1,5-ジデオキシ-1-[3,4-ジヒドロ-5-(メチル)-2,4-ジオキソ-1(2*H*)-ピリミジニル]-β-D-アルフランウロン酸

<ポリオキシシン K : CAS No. 22886-46-0>

1-[5-[[2-アミノ-5-*O*-(アミノカルボニル)-2-デオキシ-L-キシロニル]アミノ]-1,5-ジデオキシ-1-(3,4-ジヒドロ-2,4-ジオキソ-1(2*H*)-ピリミジニル)-β-D-アルフランウロノイル]-3-エチリデン-2-アゼチジンカルボン酸

<ポリオキシシン L : CAS No. 22976-90-5>

5-[[2-アミノ-5-*O*-(アミノカルボニル)-2-デオキシ-L-キシロニル]アミノ]-1,5-ジデオキシ-1-[3,4-ジヒドロ-2,4-ジオキソ-1(2*H*)-ピリミジニル]-β-D-アルフランウロン酸

<ポリオキシシン M : CAS No. 34718-88-2>

5-[[2-アミノ-5-*O*-(アミノカルボニル)-2,3-ジデオキシ-L-キシロニル]アミノ]-1,5-ジデオキシ-1-[3,4-ジヒドロ-2,4-ジオキソ-1(2*H*)-ピリミジニル]-β-D-アルフランウロン酸

英名 :

<ポリオキシシン A>

1-[5-[[2-amino-5-*O*-(aminocarbonyl)-2-deoxy-L-xylonoyl]amino]-1,5-dideoxy-1-(3,4-dihydro-5-(hydroxymethyl)-2,4-dioxo-1(2*H*)-pyrimidinyl)-β-D-allofuranuronoyl]-3-ethylidene-2-azetidinecarboxylic acid

<ポリオキシシン B>

5-[[2-amino-5-*O*-(aminocarbonyl)-2-deoxy-L-xylonoyl]amino]-1,5-dideoxy-1-[3,4-dihydro-5-(hydroxymethyl)-2,4-dioxo-1(2*H*)-pyrimidinyl]-β-D-allofuranuronic acid

<ポリオキシシン G>

5-[[2-amino-5-*O*-(aminocarbonyl)-2,3-dideoxy-L-xylonoyl] amino]-1,5-dideoxy-1-[3,4-dihydro-5-(hydroxymethyl)-2,4-dioxo-1(2*H*)-pyrimidinyl]-β-D-allofuranuronic acid

<ポリオキシシン H>

1-[5-[[2-amino-5-*O*-(aminocarbonyl)-2-deoxy-L-xylonoyl] amino]-1,5-dideoxy-1-(3,4-dihydro-5-(methyl)-2,4-dioxo-1(2*H*)-pyrimidinyl)-β-D-allofuranuronoyl]-3-ethylidene-2-azetidincarboxylic acid

<ポリオキシシン J>

5-[[2-amino-5-*O*-(aminocarbonyl)-2-deoxy-L-xylonoyl] amino]-1,5-dideoxy-1-[3,4-dihydro-5-(methyl)-2,4-dioxo-1(2*H*)-pyrimidinyl]-β-D-allofuranuronic acid

<ポリオキシシン K>

1-[5-[[2-amino-5-*O*-(aminocarbonyl)-2-deoxy-L-xylonoyl] amino]-1,5-dideoxy-1-(3,4-dihydro-2,4-dioxo-1(2*H*)-pyrimidinyl)-β-D-allofuranuronoyl]-3-ethylidene-2-azetidincarboxylic acid

<ポリオキシシン L>

5-[[2-amino-5-*O*-(aminocarbonyl)-2-deoxy-L-xylonoyl] amino]-1,5-dideoxy-1-[3,4-dihydro-2,4-dioxo-1(2*H*)-pyrimidinyl]-β-D-allofuranuronic acid

<ポリオキシシン M>

5-[[2-amino-5-*O*-(aminocarbonyl)-2,3-dideoxy-L-xylonoyl] amino]-1,5-dideoxy-1-[3,4-dihydro-2,4-dioxo-1(2*H*)-pyrimidinyl]-β-D-allofuranuronic acid

4. 分子式

ポリオキシシン A : C₂₃H₃₂N₆O₁₄

ポリオキシシン B : C₁₇H₂₅N₅O₁₃

ポリオキシシン G : C₁₇H₂₅N₅O₁₂

ポリオキシシン H : C₂₃H₃₂N₆O₁₃

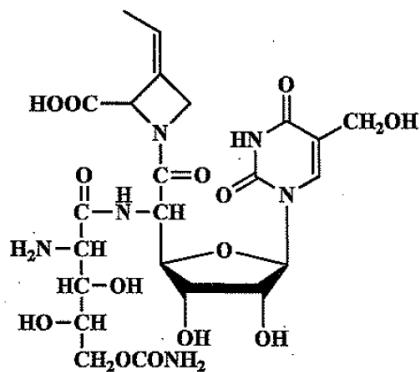
ポリオキシシン J : $C_{17}H_{25}N_5O_{12}$
 ポリオキシシン K : $C_{22}H_{30}N_6O_{13}$
 ポリオキシシン L : $C_{16}H_{23}N_5O_{12}$
 ポリオキシシン M : $C_{16}H_{23}N_5O_{11}$

5. 分子量

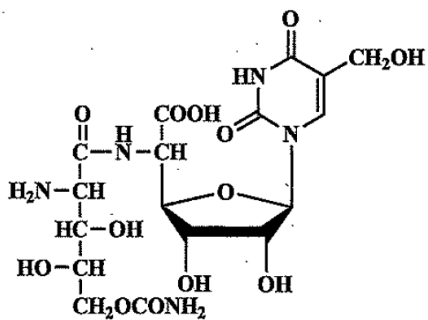
ポリオキシシン A : 616.5
 ポリオキシシン B : 507.4
 ポリオキシシン G : 491.4
 ポリオキシシン H : 600.5
 ポリオキシシン J : 491.4
 ポリオキシシン K : 586.5
 ポリオキシシン L : 477.4
 ポリオキシシン M : 461.4

6. 構造式

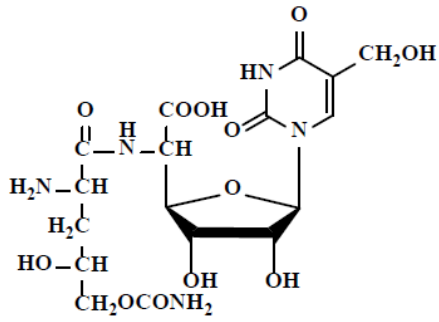
<ポリオキシシン A>



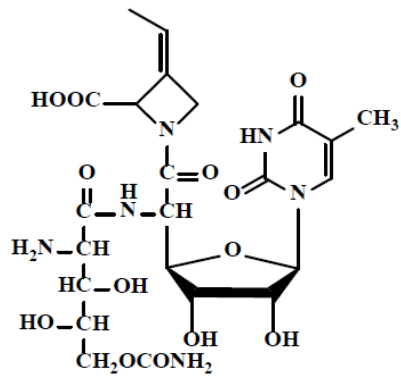
<ポリオキシシン B>



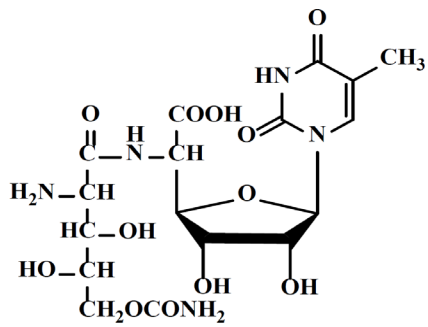
<ポリオキシン G>



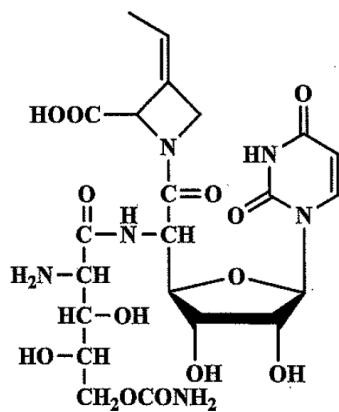
<ポリオキシン H>



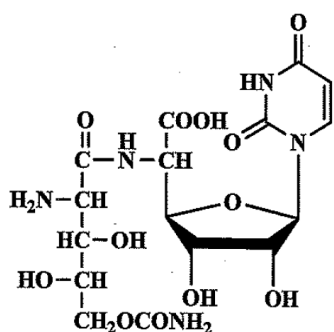
<ポリオキシン J>



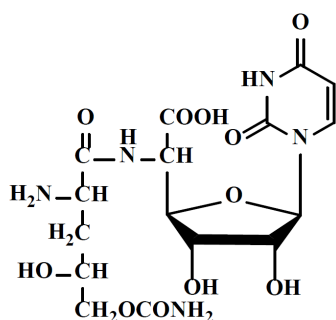
<ポリオキシン K>



<ポリオキシシン L>



<ポリオキシシン M>



ポリオキシシン複合体原体中には、有効成分として8種類のポリオキシシン類（ポリオキシシン A、B、G、H、J、K、L、M）が含まれている。また、ポリオキシシン A、B、K 及び L の主要4成分が重量で約20%を占め、4成分合計の力価（*Alternaria mali* Roberts ACI-1157 に対する力価を用いてポリオキシシン B に換算した値）への寄与率は約80%である。

7. 開発の経緯

ポリオキシシン複合体は、科研化学株式会社（現科研製薬株式会社）、東亜農薬株式会社（現クミアイ化学工業株式会社）及び日本農薬株式会社の3社により開発されたヌクレオシド系殺菌剤であり、病原糸状菌の細胞壁構成成分であるキチンの生合成系において、キチン合成酵素を拮抗阻害し、正常発芽を阻止することで殺菌作用を示すと考えられている。

国内では1968年に初回農薬登録されており、海外ではイスラエル、ベトナム、トルコ等において農薬登録されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：食用ぎく、パセリ等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1～4]は、ポリオキシシン A、B、K 及び L のピリミジン環 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下[II. 1～4]において、それぞれ「 ^{14}C 」ポリオキシシン A」、「 ^{14}C 」ポリオキシシン B」、「 ^{14}C 」ポリオキシシン K」及び「 ^{14}C 」ポリオキシシン L」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）から各ポリオキシシンの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 3 又は 4 匹）に、 ^{14}C 」ポリオキシシン A、 ^{14}C 」ポリオキシシン B、 ^{14}C 」ポリオキシシン K 又は ^{14}C 」ポリオキシシン L を 10 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）又は 1,000 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

いずれの投与群においても投与後 1～3 時間で C_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は 1～5 時間であった。しかし、 C_{max} 及び AUC_{0-t} は、 ^{14}C 」ポリオキシシン A 投与群で ^{14}C 」ポリオキシシン B、K 及び L 投与群よりも低値であり、特に ^{14}C 」ポリオキシシン L 投与群と比べて顕著に低かった。（参照 3）

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

被験物質	投与量	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	性別	雄	雌	雄	雌
[¹⁴ C]ポリオキシシン A	T _{max} (hr)	3.00	3.00	2.33	1.17
	C _{max} (μg/mL)	0.219	0.252	8.43	6.79
	T _{1/2} (hr)	3.15	5.16	3.98	4.03
	AUC _{0-t} (hr · μg/mL)	1.88	2.48	51.8	29.1
[¹⁴ C]ポリオキシシン B	T _{max} (hr)	1.00	1.00	2.00	1.00
	C _{max} (μg/mL)	2.98	3.95	77.5	106
	T _{1/2} (hr)	1.43	1.65	1.35 ^a	1.88
	AUC _{0-t} (hr · μg/mL)	6.38	11.3	316	443
[¹⁴ C]ポリオキシシン K	T _{max} (hr)	2.33	2.33	2.67	/
	C _{max} (μg/mL)	3.01	3.44	36.2	
	T _{1/2} (hr)	1.89	1.83	3.69	
	AUC _{0-t} (hr · μg/mL)	15.9	32.6	248	
[¹⁴ C]ポリオキシシン L	T _{max} (hr)	1.00	0.667	1.00	1.00
	C _{max} (μg/mL)	5.91	6.74	302	317
	T _{1/2} (hr)	1.45	1.53	1.98	1.76
	AUC _{0-t} (hr · μg/mL)	14.1	24.8	1,400	1,140

/ : 実施されず

AUC_{0-t} : 検出が得られた最終測定時間までの AUC

a : 4 匹中 2 匹については、T_{max} から投与 6 時間後までの血漿中放射能濃度より算出

b. 吸収率

尿、糞及び呼気中排泄試験 [1. (1)④a.] で得られた投与後 96 時間の尿及びケージ洗浄液、投与 96 時間後のカーカス¹並びに投与後 24 時間の呼気中放射能の合計から吸収率が算出された。

吸収率は、表 2 に示されている。

吸収率は、[¹⁴C]ポリオキシシン投与群間で差があり、低用量投与群における吸収率は、[¹⁴C]ポリオキシシン A 及び B 投与群に比べて[¹⁴C]ポリオキシシン K 及び L 投与群で高かった。高用量投与群に比べて低用量投与群で高値を示した。

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表2 吸収率 (%)

被験物質	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
[¹⁴ C]ポリオキシシン A	8.8	7.7	3.8	/
[¹⁴ C]ポリオキシシン B	31.9	43.2	18.2	20.4
[¹⁴ C]ポリオキシシン K	72.1	74.0	14.8	/
[¹⁴ C]ポリオキシシン L	76.7	79.0	49.6	/

/ : 実施されず

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3 又は 4 匹）に、[¹⁴C]ポリオキシシン A、[¹⁴C]ポリオキシシン B、[¹⁴C]ポリオキシシン K 又は[¹⁴C]ポリオキシシン L を低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3、血球移行率は表 4 に示されている。

T_{max} 付近の残留放射能濃度は主に消化管（胃、小腸及び大腸）で高く、次いで腎臓、肝臓、膀胱で高かった。臓器及び組織中の放射能分布に投与量及び性別による差は認められなかった。大部分の臓器及び組織における残留放射能濃度は血漿中より低値であり、組織移行性は低いと考えられた。

血球移行率は、低用量投与では[¹⁴C]ポリオキシシン B で最も高く、34.9%～56.5% であった。高用量投与では[¹⁴C]ポリオキシシン A、B、K 及び L のいずれの投与群においても 20%未満であった。（参照 3）

表3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

被験物質	投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 24 時間後
[¹⁴ C]ポリオキシシン A	10 mg/kg 体重	雄	小腸(35.4)、大腸(11.7)、腎臓(4.65)、胃(1.50)、肝臓(1.07)、膀胱(0.839)、前立腺(0.542)、腸間膜リンパ節(0.466)、精囊(0.281)、血漿(0.289)、全血(0.168)	大腸(0.718)、腎臓(0.267)、小腸(0.189)、肝臓(0.0860)、ハーダー腺(0.0145)、血漿(ND)、全血(ND)
		雌	大腸(52.7)、小腸(12.0)、腎臓(3.88)、胃(0.539)、肝臓(0.487)、膀胱(0.188)、血漿(0.184)、腸間膜リンパ節(0.156)、脾臓(0.124)、全血(0.113)	大腸(0.435)、腎臓(0.283)、小腸(0.255)、肝臓(0.0373)、血漿(ND)、血液(ND)
	1,000 mg/kg 体重	雄	大腸(4,910)、小腸(934)、胃(96.9)、腎臓(87.9)、腸間膜リンパ節(36.3)、肝臓(22.1)、膀胱(20.7)、脾臓(16.7)、血漿(6.57)、全血(4.53)	/

被験物質	投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 24 時間後
[¹⁴ C]ポリオキシシン B	10 mg/kg 体重	雄	小腸(77.5)、腎臓(38.3)、肝臓(5.74)、膀胱(5.07)、血漿(3.12)、大腸(2.45)、腸間膜リンパ節(2.26)、全血(1.83)	大腸(0.541)、小腸(0.173)、腎臓(0.119)、肺(0.109)、肝臓(0.0986)、腸間膜リンパ節(0.046)、前立腺(0.0365)、膀胱(0.0298)、精巣上体(0.0235)、脾臓(0.0203)、大腿骨(0.0111)、血漿(ND)、全血(ND)
		雌	小腸(62.5)、腎臓(31.8)、膀胱(7.27)、肝臓(4.87)、血漿(3.74)、胃(2.86)、大腸(2.36)、全血(2.17)	大腸(0.377)、腎臓(0.345)、脾臓(0.0909)、小腸(0.0735)、肝臓(0.0715)、胃(0.0399)、(腸間膜リンパ節(0.0304)、大腿骨(0.0175)、肺(0.0103)、子宮(0.0103)、胸腺(0.0099)、皮膚(0.0096)、血漿(ND)、全血(ND)
	1,000 mg/kg 体重	雄	小腸(7,030)、腎臓(861)、大腸(156)、肝臓(148)、膀胱(131)、血漿(124)、胃(103)、全血(74.5)	大腸(61.5)、腎臓(6.59)、肝臓(5.13)、小腸(3.88)、腸間膜リンパ節(2.27)、皮膚(1.68)、血漿(ND)、全血(ND)
		雌	小腸(4,930)、腎臓(611)、胃(519)、大腸(280)、膀胱(207)、肝臓(122)、血漿(117)、腸間膜リンパ節(69.5)、全血(68.2)	大腸(52.0)、腎臓(10.4)、肝臓(6.15)、小腸(3.34)、腸間膜リンパ節(2.60)、血漿(ND)、全血(ND)
[¹⁴ C]ポリオキシシン K	10 mg/kg 体重	雄	腎臓(45.6)、小腸(23.5)、肝臓(10.9)、膀胱(7.45)、血漿(3.72)、大腸(2.72)、全血(2.24)	/
		雌	腎臓(50.4)、小腸(16.3)、肝臓(8.47)、血漿(2.83)、大腸(2.31)、膀胱(1.95)、全血(1.78)	
	1,000 mg/kg 体重	雄	大腸(2,900)、小腸(1,170)、腎臓(678)、膀胱(176)、肝臓(135)、胃(56.3)、血漿(35.9)、腸間膜リンパ節(34.8)、全血(22.4)	
10 mg/kg 体重	雄	腎臓(180)、小腸(58.3)、膀胱(13.5)、肝臓(11.1)、胃(7.32)、血漿(6.74)、大腸(5.51)、全血(3.82)	/	
	雌	腎臓(136)、小腸(38.0)、膀胱(8.48)、肝臓(7.72)、血漿(5.59)、大腸(5.42)、胃(4.04)、全血(3.40)		
1,000 mg/kg 体重	雄	腎臓(4,340)、小腸(1,850)、膀胱(1,730)、肺(591)、胃(467)、大腸(340)、前立腺(329)、血漿(296)、肝臓(290)、腸間膜リンパ節(276)、血液(167)		

注) 胃、小腸及び大腸はいずれも内容物を除く。/ : 実施されず、ND : 検出されず
a : [¹⁴C]ポリオキシシン A 及び K : 投与 3 時間後、ポリオキシシン B 及び L : 投与 1 時間後

表4 血球移行率 (%)

被験物質	投与後時間 (hr)	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
		雄	雌	雄	雌
[¹⁴ C]ポリオキシシン A	3	1.7	5.9	15.6	/
[¹⁴ C]ポリオキシシン B	6	34.9	56.5	7.0	7.1
[¹⁴ C]ポリオキシシン K	3	5.0	6.8	6.2	/
[¹⁴ C]ポリオキシシン L	1	0.0	2.7	0.5	/

/ : 実施されず

③ 代謝

排泄試験 [1.(1)④] において得られた尿、糞及び胆汁並びに分布試験 [1.(1)②] において得られた血漿、肝臓及び腎臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 5、血漿、肝臓及び腎臓中代謝物は表 6 に示されている。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は、[¹⁴C]ポリオキシシン A 投与群で I、[¹⁴C]ポリオキシシン B 投与群で J、[¹⁴C]ポリオキシシン K 投与群で N、[¹⁴C]ポリオキシシン L 投与群で O であった。未変化体は、[¹⁴C]ポリオキシシン A 投与群及び[¹⁴C]ポリオキシシン K 高用量投与群の糞中において主な成分として認められた。血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は、尿、糞及び胆汁中と同様、I、J、N 及び O であった。

ラットにおけるポリオキシシン A、B、K 及び L の主要代謝経路は、ポリオキシシン A については、①側鎖の開裂による代謝物 I の生成と、それに続くポリオキシミン酸部位の開裂による代謝物 J の生成、②ピリミジニル結合の開裂による代謝物 K の生成、ポリオキシシン B については、①側鎖の開裂による代謝物 J の生成、②ピリミジニル結合の開裂による代謝物 K の生成、ポリオキシシン K については、①ポリオキシミン酸部位の開裂による代謝物 D の生成と、それに続く側鎖の開裂による代謝物 O の生成、②側鎖の開裂による代謝物 N の生成と、それに続くポリオキシミン酸部位の開裂による代謝物 O の生成、ポリオキシシン L については、側鎖の開裂による代謝物 O の生成と考えられた。(参照 3)

表5 尿、糞及び胆汁中代謝物 (%TAR)

被験物質	投与量	性別	試料	未変化体	代謝物
[¹⁴ C]ポリオキシシン A	10 mg/kg 体重	雄	尿	1.0	I(4.5)、N(0.5)、J(0.4)、K(0.4)、未同定 ^a (0.8)
			糞	42.4	I(26.0)、N(2.8)、J(1.1)、未同定 ^a (8.6)
		雌	尿	0.6	I(4.1)、N(0.6)、K(0.3)、J(0.2)、未同定 ^a (0.6)
			糞	36.0	I(37.1)、N(2.9)、J(1.1)、未同定 ^a (7.7)
	1,000 mg/kg 体重	雄	尿	0.5	I(1.1)、K(0.3)、J(0.2)、N(0.2)、未同定 ^a (0.3)
			糞	67.1	I(16.0)、J(0.7)、未同定 ^a (3.4)
[¹⁴ C]ポリオキシシン B	10 mg/kg 体重	雄	尿	1.4	J(29.0)、K(0.2)
			糞	2.4	J(55.7)
			胆汁	<0.1	J(0.2)、未同定(<0.1)
		雌	尿	1.8	J(39.6)、K(0.2)
			糞	3.3	J(41.9)
			胆汁	<0.1	J(0.2)
	1,000 mg/kg 体重	雄	尿	2.3	J(13.2)
			糞	14.1	J(54.9)
		雌	尿	2.5	J(15.6)
			糞	5.8	J(58.1)
[¹⁴ C]ポリオキシシン K	10 mg/kg 体重	雄	尿	ND	N(65.8)、O(3.9)
			糞	3.8	N(7.9)、O(2.7)、Q(0.8)、D(0.7)、未同定 ^a (8.2)
		雌	尿	1.9	N(65.1)、O(3.4)
			糞	2.5	N(6.6)、O(2.7)、Q(1.4)、D(0.7)、未同定 ^a (6.5)
	1,000 mg/kg 体重	雄	尿	0.5	N(8.5)、O(0.7)
			糞	53.7	N(16.8)、O(0.9)、D(0.6)、Q(0.5)、未同定(1.3)
[¹⁴ C]ポリオキシシン L	10 mg/kg 体重	雄	尿	12.8	O(60.1)
			糞	1.6	O(20.1)
		雌	尿	7.5	O(68.3)
			糞	1.5	O(19.8)
	1,000 mg/kg 体重	雄	尿	3.1	O(39.2)、未同定(4.6)
			糞	7.8	O(36.3)

ND：検出されず

尿及び糞は投与後 24 時間、胆汁は投与後 10 時間の試料。

a：複数の未同定代謝物の合計

表6 血漿、肝臓及び腎臓中代謝物 (%TRR)

被験物質	投与量	性別	試料	投与後 時間 (hr)	未変化体	代謝物
[¹⁴ C]ポリ オキシシン A	10 mg/kg 体重	雄	血漿	3	8.9	I(73.1)、N(7.9)、J(4.9)、K(3.4)、 未同定(1.8)
			肝臓	3	ND	I(84.5)、N(7.9)、J(5.6)、K(2.0)
			腎臓	3	7.4	I(70.7)、J(11.9)、N(7.0)、K(2.9)
		雌	血漿	3	5.7	I(80.3)、N(6.3)、J(5.0)、K(1.4)、 未同定(1.3)
			肝臓	3	ND	I(79.9)、N(9.3)、J(8.3)、K(2.5)
			腎臓	3	8.7	I(71.3)、N(9.2)、J(8.2)、K(2.7)
	1,000 mg/kg 体重	雄	血漿	3	7.8	I(63.0)、J(11.1)、N(7.8)、K(6.4)、 未同定(4.0)
			肝臓	3	ND	I(76.6)、N(14.9)、J(8.5)
			腎臓	3	13.5	I(52.5)、N(14.9)、J(13.5)、K(5.6)
[¹⁴ C]ポリ オキシシン B	10 mg/kg 体重	雄	血漿	1	2.4	J(97.6)
			肝臓	1	ND	J(100)
			腎臓	1	3.5	J(96.5)
		雌	血漿	1	2.7	J(97.3)
			肝臓	1	ND	J(100)
			腎臓	1	4.4	J(94.4)、K(1.2)
	1,000 mg/kg 体重	雄	血漿	1	15.1	J(84.9)
			肝臓	1	ND	J(100)
			腎臓	1	6.7	J(93.3)
雌		血漿	1	13.1	J(86.9)	
		肝臓	1	11.3	J(88.7)	
		腎臓	1	4.5	J(95.5)	
[¹⁴ C]ポリ オキシシン K	10 mg/kg 体重	雄	血漿	3	3.7	N(92.1)、O(4.2)
			肝臓	3	0.8	N(93.9)、O(5.2)
			腎臓	3	7.8	N(78.9)、O(12.0)、D(1.3)
		雌	血漿	3	1.6	N(95.5)、O(2.9)
			肝臓	3	1.6	N(92.8)、O(5.6)
			腎臓	3	9.0	N(80.4)、O(10.6)
	1,000 mg/kg 体重	雄	血漿	3	4.3	N(95.7)
			肝臓	3	ND	N(100)
			腎臓	3	9.7	N(80.1)、O(10.2)

被験物質	投与量	性別	試料	投与後 時間 (hr)	未変化体	代謝物
[¹⁴ C]ポリ オキシ ン L	10 mg/kg 体重	雄	血漿	1	7.8	O(92.2)
			肝臓	1	6.8	O(93.2)
			腎臓	1	ND	O(93.1)、未同定(6.9)
		雌	血漿	1	7.2	O(92.8)
			肝臓	1	3.7	O(96.3)
			腎臓	1	ND	O(89.9)、未同定(10.1)
	1,000 mg/kg 体重	雄	血漿	1	5.3	O(94.7)
			肝臓	1	4.8	O(95.2)
			腎臓	1	ND	O(95.0)、未同定(5.0)

ND：検出されず

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

SD ラット（一群雌雄各 3 又は 4 匹）に、[¹⁴C]ポリオキシシン A、[¹⁴C]ポリオキシシン B、[¹⁴C]ポリオキシシン K 又は[¹⁴C]ポリオキシシン L を低用量又は高用量で単回経口投与して、尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 7 に示されている。

いずれの投与群においても、投与放射能は投与後 96 時間で尿及び糞中に 90%TAR 以上が排泄された。[¹⁴C]ポリオキシシン A 投与群及び B 投与群では、投与放射能は主に糞中に排泄された。[¹⁴C]ポリオキシシン K 投与群では、低用量投与で主に尿中、高用量投与で主に糞中に排泄され、[¹⁴C]ポリオキシシン L 投与群では、低用量投与で主に尿中、高用量投与で尿及び糞中に同程度排泄された。呼気中排泄率及びカーカス中残存率は、いずれの投与群でも 3%TAR 未満であった。

(参照 3)

表7 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

被験物質	投与量	性別	尿			糞			呼気	ケージ洗浄液	カーカス	合計 ^a
			採取時間(hr)	0~24	0~48	0~96	0~24	0~48	0~96	0~24	0~96	
[¹⁴ C]ポリオキシシン A	10 mg/kg 体重	雄	7.5	7.7	7.7	81.0	87.7	88.6	0.5	0.6	<0.1	97.4
		雌	6.4	6.6	6.6	85.0	89.1	89.4	0.7	0.4	<0.1	97.1
	1,000 mg/kg 体重	雄	2.5	2.7	2.7	87.2	91.8	92.3	0.5	0.6	<0.1	96.1
		雌										
[¹⁴ C]ポリオキシシン B	10 mg/kg 体重	雄	30.6	30.7	30.8	58.1	63.5	63.8	0.4	0.7	ND	95.7
		雌	41.5	41.7	41.8	45.2	52.3	52.8	0.5	0.9	ND	96.0
	1,000 mg/kg 体重	雄	15.5	16.0	16.2	69.0	77.1	78.0	0.2	1.8	ND	96.2
		雌	18.1	18.3	18.4	63.9	74.8	75.5	0.3	1.7	ND	95.9
[¹⁴ C]ポリオキシシン K	10 mg/kg 体重	雄	69.7	70.0	70.0	24.2	26.1	26.3	0.8	1.2	0.1	98.4
		雌	70.4	70.8	70.9	20.4	23.2	23.8	0.9	2.0	0.2	97.8
	1,000 mg/kg 体重	雄	9.8	10.4	10.7	73.8	79.3	81.0	0.7	2.9	0.5	95.8
		雌										
[¹⁴ C]ポリオキシシン L	10 mg/kg 体重	雄	72.9	73.2	73.2	21.7	23.4	23.7	1.3	2.0	0.2	100
		雌	75.8	76.1	76.2	21.3	22.1	22.2	1.4	1.2	0.2	101
	1,000 mg/kg 体重	雄	47.0	47.2	47.2	44.1	47.2	47.6	1.1	1.1	0.2	97.2
		雌										

ND : 検出されず

a : 投与後 96 時間の尿、糞及びケージ洗浄液、投与後 24 時間の呼気、投与 96 時間後のカーカスの合計

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄 4 匹）に、[¹⁴C]ポリオキシシン B を低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

投与放射能の胆汁中排泄率は 0.4%TAR 以下であった。（参照 3）

表8 投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

被験物質	投与量	性別	採取時間 (hr)	胆汁	尿	糞	合計
[¹⁴ C]ポリオキシシン B	10 mg/kg 体重	雄	0~24	0.4	39.5	11.8	51.7
			0~48	0.4	43.1	39.3	82.8
	1,000 mg/kg 体重		0~24	0.3	35.0	10.7	46.0
			0~48	0.3	38.7	30.5	69.5

2. 植物体内運命試験

(1) レタス

温室で栽培されたレタス（品種：キングクラウン）に、フロアブル剤に調製し

た¹⁴C]ポリオキシシン B を 400 g ai/ha の用量で、7 日間隔で 3 回散布処理し、最終処理 7 及び 14 日後に外葉部及び結球部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

レタス試料における放射能分布は表 9、代謝物は表 10 に示されている。

残留放射能濃度は、外葉部の表面洗浄液で最も高く、5.32～10.7 mg/kg (79.4%TRR～86.2%TRR) 認められた。

外葉部及び結球部における主要成分は、いずれも未変化のポリオキシシン B であり、その多くは表面洗浄液又は浸漬水中に認められた。主要代謝物として K が認められたが、いずれの試料においても 10%TRR 未満であった。そのほかに複数の成分が認められたが、各成分はいずれも 10%TRR 未満であった。(参照 3)

表 9 レタス試料における放射能分布 (mg/kg)

最終処理後日数	7 日		14 日	
	外葉部	結球部	外葉部	結球部
試料				
表面洗浄液	10.7	/	5.32	/
抽出液 ^a	0.877	0.719	0.742	0.402
抽出残渣	0.091	0.025	0.199	0.037
総残留放射能	11.6	0.744	6.26	0.439
外葉部+結球部	12.4		6.70	

/: 試料なし、a: 結球部は浸漬水を含む。

表 10 レタス試料における代謝物

最終処理後日数	試料	ポリオキシシン B		代謝物 K		その他 ^a	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
7 日	外葉部	82.1 (77.2)	10.2 (9.55)	3.21 (2.67)	0.397 (0.330)	7.94 (6.29)	0.983 (0.779)
	結球部	4.69 (3.74)	0.581 (0.463)	0.35 (0.267)	0.043 (0.033)	0.78 (0.644)	0.096 (0.080)
14 日	外葉部	75.5 (67.7)	5.06 (4.54)	6.03 (5.16)	0.404 (0.346)	8.98 (6.54)	0.601 (0.438)
	結球部	4.08 (2.82)	0.273 (0.189)	0.30 (<LOD)	0.020 (<LOD)	1.62 (1.14)	0.109 (0.076)

()内は表面洗浄液又は浸漬水中の数値、<LOD: 検出限界未満

a: 複数の成分が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

(2) トマト

温室で栽培されたトマト (品種: Celebrity Hybrid) に、フロアブル剤に調製した¹⁴C]ポリオキシシン B を 200 g ai/ha の用量で、7 日間隔で 3 回散布処理 (最終収穫期 14、21 及び 28 日前) し、最終処理 1 及び 7 日後に成熟果実を、最終処理 14 日後に果実及び葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

トマト試料における放射能分布は表 11、代謝物は表 12 に示されている。

残留放射能濃度は、果実では表面洗浄液中で最も高く、0.059～0.073 mg/kg (63.1%TRR～81.7%TRR) 認められた。葉部では浸漬水中で最も高く、0.702 mg/kg (51.8%TRR) 認められた。

果実及び葉部の主要成分は、いずれも未変化のポリオキシシン B であり、その多くは果実では表面洗浄液、葉部では浸漬水中に存在した。10%TRR を超える代謝物として K が、最終散布 14 日後の果実で認められたが、表面洗浄液を除いた場合には 3.56%TRR であった。そのほかに複数の成分が認められたが、各成分はいずれも 10%TRR 未満であった。(参照 3)

表 11 トマト試料における放射能分布 (mg/kg)

試料	果実			試料	葉部
	最終処理後日数	1 日	7 日		
表面洗浄液	0.059	0.061	0.073	浸漬水	0.702
ジュース	0.010	0.009	0.032	抽出液	0.498
搾りかす	0.004	0.004	0.010	抽出残渣	0.155
総残留放射能	0.073	0.075	0.115	総残留放射能	1.36

表 12 トマト試料における代謝物

試料	最終処理後日数	ポリオキシシン B		代謝物 K		その他 ^a	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
果実	1 日	72.2 (68.5)	0.053 (0.050)	7.26 (4.54)	0.005 (0.003)	18.5 (7.30)	0.013 (0.005)
	7 日	73.9 (68.7)	0.055 (0.051)	1.16 (<LOD)	0.001 (<LOD)	22.1 (13.0)	0.017 (0.010)
	14 日	61.3 (50.3)	0.071 (0.058)	10.8 (7.25)	0.012 (0.008)	23.1 (5.61)	0.027 (0.006)
葉部	14 日	33.7 (23.0)	0.456 (0.312)	5.28 (2.53)	0.071 (0.034)	49.6 (8.41)	0.673 (0.113)

()内は表面洗浄液又は浸漬水中の数値、<LOD：検出限界未満

^a：複数の成分が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

(3) ぶどう

ファイトロン内で栽培されたぶどう (品種:巨峰) に、水和剤に調製した^[14C]ポリオキシシン B を 500 g ai/ha の用量で、10 日間隔で 3 回散布処理し、最終処理 1 及び 14 日後に果実を、最終処理 30 日後に果実及び葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ぶどう試料における放射能分布は表 13、代謝物は表 14 に示されている。

残留放射能濃度は、果実では表面洗浄液中で最も高く、0.292～0.341 mg/kg (59.8%TRR～71.1%TRR) 認められた。葉部では表面洗浄液中で最も高く、20.7

mg/kg (69.0%TRR) 認められた。

果実及び葉部における主要成分は、いずれも未変化のポリオキシシン B であり、そのほとんどは表面洗浄液中に認められた。ほかに同定された代謝物として K が認められたが、いずれの試料においても 10%TRR 未満であった。そのほかに複数の成分が認められたが、各成分はいずれも 10%TRR 未満であった。(参照 3)

表 13 ぶどう試料における放射能分布 (mg/kg)

試料	果実			葉部
	1 日	14 日	30 日	30 日
最終処理後日数				
表面洗浄液	0.299	0.341	0.292	20.7
組織	0.109	0.188	0.196	9.43
抽出液	0.075	0.113	0.138	4.10
抽出液水溶性画分	0.011	0.025	0.027	
抽出液極性画分 ^a	0.055	0.078	0.096	
抽出残渣	0.034	0.075	0.059	5.33
総残留放射能	0.408	0.529	0.489	30.1

／：試料なし

^a：メタノール/ヘプタフルオロ酪酸で抽出

表 14 ぶどう試料における代謝物

試料	最終処理 後日数	ポリオキシシン B		代謝物 K		その他 ^a	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
果実	1 日	65.7 (64.6)	0.285 (0.281)	<LOD	<LOD	19.6 (6.5)	0.069 (0.018)
	14 日	41.8 (40.3)	0.217 (0.209)	4.5 (4.1)	0.022 (0.020)	32.8 (19.2)	0.180 (0.112)
	30 日	22.3 (20.9)	0.109 (0.103)	4.0 (4.0)	0.020 (0.020)	53.2 (34.9)	0.259 (0.170)
葉部	30 日	9.5 (8.5)	2.73 (2.61)	7.3 (5.8)	1.77 (1.56)	66.2 (54.7)	20.3 (16.5)

注) 表面洗浄液及び抽出液の合計値、()内は表面洗浄液の値、<LOD：検出限界未満

果実について、抽出液水溶性画分は HPLC による代謝物同定は実施されなかった。

^a：複数の成分が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

植物におけるポリオキシシン B の主要代謝経路は、ピリミジニル結合の開裂による代謝物 K の生成であると考えられた。

ポリオキシシン A、K 及び L の植物体内運命試験は実施されていないが、各ポリオキシシンの植物における代謝経路は、ポリオキシシン B と同様に、ポリオキシミン酸部位、ポリオサミン酸部位及び糖部分の開裂であり、最終的に核酸部分が生成されると考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

壤土（埼玉）の土壤水分量を最大容水量の 50%に調整し、好氣的条件下、25 ±2°Cの暗所で 2 週間プレインキュベートした後、¹⁴C]ポリオキシシン B を 1.2 mg/kg 乾土（1,200 g ai/ha 相当）となるように混合処理し、好氣的条件下、25 ±2°Cの暗所で非滅菌土壤区は 92 日間、滅菌土壤区は 30 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における放射能分布は表 15 に示されている。

非滅菌土壤区における放射能は、抽出画分では処理当日から急速に減少し、処理 92 日後には 6.3%TAR となった。抽出残渣では処理 10 日後に最大(42.4%TAR) となり、その後減少した。¹⁴CO₂ は処理後急速に増加し、処理 92 日後には 65.3%TAR に達した。揮発性有機物は検出されなかった。

抽出画分における主な成分として未変化のポリオキシシン B、分解物 J 及び K が認められた。未変化のポリオキシシン B は処理当日の 92.1%TAR から処理 10 日後には 0.7%TAR まで、分解物 J は処理 1 日後の 40.6%TAR から処理 10 日後には 4.3%TAR までそれぞれ減少し、その後いずれも検出されなかった。分解物 K は処理 10 日後に最大（18.6%TRR）となった。

滅菌土壤区における放射能は、処理 30 日後には抽出画分で 62.3%TAR に減少し、抽出残渣で 38.6%TAR まで増加した。主な成分として、未変化のポリオキシシン B、分解物 J 及び K が認められた。未変化のポリオキシシン B は、処理当日の 87.7%TAR から処理 30 日後には 55.1%TAR まで減少した。試験期間中、分解物 J は 2%TAR 未満、分解物 K は最大 5.2%TAR であった。

ポリオキシシン B の推定半減期は、非滅菌土壤で 0.57 日、滅菌土壤で 49.9 日と算出された。（参照 3）

表 15 好氣的土壤における放射能分布（%TAR）

試験区	処理後 日数	抽出 画分					¹⁴ CO ₂	揮発性 有機物	抽出 残渣
			ポリオキ シン B	分解物 J	分解物 K	その他			
非滅菌 土壤区	0	95.7	92.1	ND	ND	3.5	NA	NA	9.5
	1	71.1	24.0	40.6	ND	6.4	0.3	ND	24.2
	10	24.7	0.7	4.3	18.6	1.0	29.6	ND	42.4
	30	15.3	ND	ND	15.3	ND	46.8	ND	34.0
	92	6.3	ND	ND	6.3	ND	65.3	ND	21.1
滅菌 土壤区	0	95.2	87.7	0.6	2.1	4.7	NA	NA	10.1
	7	76.4	67.6	ND	5.1	3.7	NA	NA	23.5
	30	62.3	55.1	1.9	5.2	ND	NA	NA	38.6

NA：分析されず、ND：検出されず

(2) 土壤吸脱着試験

1 種類の国内土壤 [壤土 (埼玉)] 及び 4 種類の海外土壤 [砂質埴壤土 2 種、砂壤土及び壤質砂土 (いずれも英国)] を用いて、ポリオキシシン B の土壤吸脱着試験が実施された。

各土壤における吸脱着係数は表 16 に示されている。(参照 3)

表 16 各土壤における吸脱着係数

土壤	壤土	砂質埴壤土①	砂質埴壤土②	砂壤土	壤質砂土
K_{ads}	16.9	830	138	5.9	3.3
$K_{ads_{oc}}$	570	11,900	5,090	738	23
K_{des}	39.2		914		13.3
$K_{des_{oc}}$	1,320		33,600		90

K_{ads} 及び K_{des} : Freundlich の吸着係数及び脱着係数

$K_{ads_{oc}}$ 及び $K_{des_{oc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

／: 砂質埴壤土①及び砂壤土からポリオキシシン B の脱着は認められなかったため算出されず。

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4.0 (酢酸緩衝液)、pH 5.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、 $[^{14}C]$ ポリオキシシン B を 3 mg/L の濃度で添加し、 $25 \pm 0.5^\circ C$ の暗所で 32 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

ポリオキシシン B は、処理当日には 95.2% TAR ~ 99.9% TAR 認められたが、処理 32 日後には pH 4.0 で 89.7% TAR、pH 5.0 で 86.9% TAR、pH 7.0 で 31.1% TAR、pH 9.0 で 6.60% TAR となった。

分解物として pH 4.0 及び 5.0 緩衝液で F 及び J が認められたが、いずれも 5% TAR 未満であった。pH 7.0 緩衝液では分解物 E、F、H 及び J が認められ、それぞれの最大値は E が 9.79% TAR、F が 4.16% TAR、H が 36.3% TAR、J が 15.3% TAR (いずれも処理 32 日後) であった。pH 9.0 緩衝液では分解物 E、F、G、H 及び J が認められ、それぞれの最大値は E が 27.1% TAR (処理 32 日後)、F が 8.56% TAR (処理 14 日後)、G が 9.75% TAR (処理 21 日後)、H が 33.3% TAR (処理 32 日後)、J が 14.7% TAR (処理 32 日後) であった。

滅菌緩衝液中におけるポリオキシシン B の推定半減期は 347 日 (pH 4.0)、178 日 (pH 5.0)、19.3 日 (pH 7.0) 及び 8.32 日 (pH 9.0) とそれぞれ算出された。(参照 3)

(2) 水中光分解試験

滅菌自然水 [河川水 (米国)、pH 6.1] 及び滅菌緩衝液 (pH 5.0、7.0 及び 9.0) に、 $[^{14}C]$ ポリオキシシン B を 3 mg/L の濃度で添加し、キセノン光 (光強度: 29.8

W/m²、波長：290 nm 未満をフィルターでカット) を最長 15 日間照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗対照区が設定された。

水中光照射による推定半減期は表 17 に示されている。

光照射区におけるポリオキシシン B は、照射 10 日後に自然水中で 1.00% TAR、照射 15 日後に pH 5.0 緩衝液中で 56.1% TAR、pH 7.0 緩衝液中で 3.89% TAR、pH 9.0 緩衝液中で 16.7% TAR まで減少した。

主要分解物として E、F+K、H 及び J が認められた。最も多く認められた分解物は F+K であり、自然水中で最大 19.8% TAR、pH 5.0 緩衝液中で最大 14.8% TAR、pH 7.0 緩衝液中で最大 15.7% TAR、pH 9.0 緩衝液中で最大 18.3% TAR 認められた。ほかに分解物 E が pH 9.0 緩衝液中で最大 18.7% TAR 認められ、分解物 J が pH 7.0 緩衝液中で最大 11.5% TAR、pH 9.0 緩衝液中で最大 11.8% TAR 認められた。また、5～15 成分の極性物質が 18.5% TAR～75.6% TAR 認められたが、個々にはいずれも 10% TAR 未満であった。

暗対照区では、処理 10～15 日後に認められたポリオキシシン B は、自然水中で 88.4% TAR、pH 5.0 緩衝液中で 90.9% TAR、pH 7.0 緩衝液中で 59.9% TAR、pH 9.0 緩衝液中で 43.4% TAR であり、光照射区に比べて分解が抑制された。

主要分解物として E、F+K、H 及び J が認められた。自然水及び pH 5.0 緩衝液においては、分解物はいずれも 5% TAR 未満であったが、pH 7.0 緩衝液中では分解物 H が最大 19.8% TAR、pH 9.0 緩衝液では分解物 E が最大 31.8% TAR、H が最大 11.5% TAR 認められた。(参照 3)

表 17 水中光照射による推定半減期 (日)

試験水	本試験系における半減期			東京(春)換算の半減期	
	光照射区	暗対照区 (加水分解)	光分解 ^a	光照射区	光分解+ 加水分解 ^b
自然水(pH 6.1)	1.55	124	1.57	5.94	5.67
pH 5.0 緩衝液	18.9	365	19.9	72.4	60.4
pH 7.0 緩衝液	3.10	24.0	3.56	11.9	7.94
pH 9.0 緩衝液	6.22	13.2	11.7	23.8	8.5

a : 加水分解を除き光分解のみに補正した半減期

b : a で得られた光分解半減期に加水分解速度を加味して補正した、東京 (北緯 35 度) の春における水中半減期

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土 (茨城) 及び沖積土・埴壤土 (高知) にポリオキシシン B を 1.5 mg/kg の用量で容器内に 1 回添加又はポリオキシシン複合体 50% 水溶剤を 1,500 g ai/ha の用量で 5 回処理して、ポリオキシシン B 又はポリオキシシン複合体を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及びほ場) が実施された。

各土壌における推定半減期は容器内で約 2 日又は 1 日、ほ場で約 7 日又は 1 日で

あった。(参照 3)

6. 作物残留試験

野菜及び果物を用いてポリオキシシン複合体を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

ポリオキシシン複合体の最大残留値²は、最終散布 3 日後に収穫したきく（葉）の 3.3 mg/kg であった。(参照 3~7)

7. 一般薬理試験

ポリオキシシン B のラット、マウス、モルモット等を用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 18 に示されている。(参照 3)

表 18 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/ 群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢 神経 系	睡眠時間 延長作用 (メチルヘキ サビタール 誘発)	dd マウス	雄 10	0、1、5、10、 50、100 (腹腔内)	100	—	影響なし
	抗痙攣作用 (ピクロトキ シン及び ペンテトラ ゾール誘発)	dd マウス	雄 5	0、1、5、10、 50、100 (腹腔内)	100	—	影響なし
	鎮痛作用に 及ぼす影響 (熱板法)	ICR マウス	雄 10	0、1、5、10、 50、100 (腹腔内)	100	—	影響なし
	脳波に 対する作用	ウサギ (品種不明)	雌雄 匹数 不明	1、5、10、20、 50、100 (静脈内)	—	1	1 mg/kg 体重以上： 紡錘波及び徐波出現
	体温に 対する作用	Wistar ラット	5 (性別 不明)	0、50、100 (腹腔内)	100	—	影響なし
	自発運動に 対する作用	dd マウス	雄 5	5、10、20、40 (腹腔内)	10	20	20 mg/kg 体重以上： 自発運動量減少

² *Alternaria mali* AKI-3 に対する力価を用いてポリオキシシン B に換算した値。

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、心電図及び血流量に対する作用	雑種イヌ	雌雄 (匹数不明)	5、10、20、50 (麻酔下、静脈内)	5	10	50 mg/kg 体重： 呼吸数増加、呼吸振幅増大及び血圧の動揺 20 mg/kg 体重： 呼吸数減少及び脈圧低下 10 mg/kg 体重以上： 血流量減少 心電図には影響なし
摘出臓器	摘出気管収縮に対する作用	ウサギ (品種不明)	雄 (標本数不明)	10^{-6} 、 5×10^{-6} 、 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} 、 5×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-4} g/mL	—	影響なし ^a
	摘出血管収縮に対する作用	ウサギ (品種不明)	雄 (標本数不明)	10^{-6} 、 5×10^{-6} 、 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} 、 5×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-4} g/mL	—	影響なし ^b
	下肢血管灌流量に対する作用	カエル	性別及び標本不明	1、10、50、100 μ g/標本 (<i>in vitro</i>)	100 μ g/標本	—	影響なし
	摘出心房収縮に対する作用	モルモット (品種不明)	雄 (標本数不明)	10^{-6} 、 5×10^{-6} 、 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} 、 5×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-4} g/mL	—	影響なし
	摘出胃収縮に対する作用	ウサギ (品種不明)	雄 (標本数不明)	10^{-6} 、 5×10^{-6} 、 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} 、 5×10^{-4} 、 10^{-3} g/mL (10^{-3} g/mL は輪状筋のみ) (<i>in vitro</i>)	5×10^{-4} g/mL	10^{-3} g/mL	輪状筋： 10^{-3} g/mL で ACh による筋収縮を抑制 縦走筋：影響なし
	摘出回腸自動運動に対する作用	ウサギ (品種不明)	雄 (標本数不明)	10^{-6} 、 5×10^{-6} 、 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} 、 5×10^{-4} 、 10^{-3} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-3} g/mL	—	影響なし

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
摘出臓器	摘出非妊娠及び妊娠子宮収縮に対する作用	ラット (系統不明)	雌 (標本数不明) 10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、5×10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (in vitro)	10 ⁻⁴ g/mL	—	影響なし
	摘出膀胱収縮に対する作用	ウサギ (品種不明)	雄 (標本数不明) 10 ⁻⁶ 、5×10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、5×10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、2×10 ⁻⁴ g/mL (in vitro)	2×10 ⁻⁴ g/mL	—	影響なし
	摘出結腸反応に対する作用	ウサギ (品種不明)	雄 (標本数不明) 10 ⁻⁶ 、5×10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、5×10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、5×10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ g/mL (in vitro)	10 ⁻³ g/mL	—	影響なし ^c
運動神経系・骨格筋	前脛骨収縮に対する作用	ネコ (品種不明)	雌雄 (匹数不明) 1、2、5、10、20、50 (麻酔下、静脈内)	50	—	影響なし
	摘出腹直筋収縮に対する作用	カエル	性別及び標本数不明 10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、5×10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (in vitro)	10 ⁻⁴ g/mL	—	影響なし
胆汁分泌	胆汁分泌に対する作用	Wistar ラット	雄 5 0、10、50、100 (麻酔下、経口)	100	—	影響なし

注) 溶媒は、全ての試験において不明

— : 最大無作用量又は最小作用量は設定されなかった。

a : 5×10⁻⁶、10⁻⁵、5×10⁻⁵、10⁻⁴ 及び 5×10⁻⁴ g/mL の用量で ACh 投与への影響が調査されたが、ポリオキシン B による影響は認められなかった。

b : 10⁻⁵ 及び 10⁻⁴ g/mL の用量で Adr 投与への影響が調査されたが、ポリオキシン B による影響は認められなかった。

c : 5×10⁻⁴ g/mL の用量で、ACh、アトロピン、His、Adr 又は 5-HT 投与への影響が調査されたが、ポリオキシン B による影響は認められなかった。

8. 急性毒性試験

ポリオキシン複合体 (原体) のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 19 に示されている。(参照 3)

表 19 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット ^a 雌 3 匹	/	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
	SD ラット ^b 雌 5 匹		>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 軟便、下痢 死亡例なし
	Wistar ラット ^b 雌雄各 10 匹	21,000	21,200	投与量：15,000、21,000、29,400、40,000 mg/kg 体重 21,000 mg/kg 体重： 雌雄：黒色軟便 15,000 mg/kg 体重以上： うずくまり姿勢(21,000 mg/kg 体重以上では雌雄、15,000 mg/kg 体重では性別不明) 40,000 mg/kg 体重で雄 9/10 例、雌 8/10 例死亡 29,400 mg/kg 体重で雄 9/10 例、雌 4/10 例死亡 21,000 mg/kg 体重で雄 4/10 例、雌 6/10 例死亡
	dd マウス ^b 雌雄各 10 匹	27,300	22,500	投与量：10,000、20,000、30,000 mg/kg 体重 10,000 mg/kg 体重以上： 鎮静(性別不明) 30,000 mg/kg 体重で雄 6/10 例、雌 9/10 例死亡 20,000 mg/kg 体重で雄 2/10 例、雌 3/10 例死亡
経皮	Wistar ラット ^a 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌雄：症状及び死亡例なし
	SD ラット ^a 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌雄：症状及び死亡例なし
	SD ラット ^b 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌雄：症状及び死亡例なし
	Wistar ラット ^c 雌雄各 10 匹	>1,200	>1,200	雌雄：症状及び死亡例なし
腹腔内	Wistar ラット ^d 雌雄各 10 匹	9,600	7,300	興奮症状、鎮静、過呼吸、立毛、カタレプシー、振戦、跳躍痙攣、走行型痙攣及び強直性痙攣 雄：7,690 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：6,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス ^d 雌雄各 10 匹	10,100	9,000	興奮症状、鎮静、過呼吸、立毛、カタレプシー、振戦、強直性痙攣、挙尾及び外来刺激反応亢進 雄：7,690 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：10,000 mg/kg 体重以上で死亡例

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
皮下	Wistar ラット ^d 雌雄各 10 匹	>20,000	>20,000	鎮静、過呼吸及び立毛 雄：15,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：10,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス ^d 雌雄各 10 匹	15,900	17,500	興奮症状、鎮静、過呼吸及び立毛 雌雄：10,000 mg/kg 体重以上で死亡例
静脈内	Wistar ラット ^d 雌雄各 10 匹	5,400	4,600	鎮静、過呼吸、立毛、痙攣及び外来刺激反応亢進 雌雄：3,500 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス ^d 雌雄各 10 匹	6,000	5,400	鎮静、過呼吸、立毛、痙攣及び外来刺激反応亢進 雄：4,550 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：3,500 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット ^e 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>5	>5	
	Wistar ラット ^f 雌雄各 12 匹	LC ₅₀ (mg/L)		自発運動低下、洗顔様行動、水溶性痰喀出及び不整呼吸 死亡例なし
		>10	>10	

／：該当なし

a：溶媒として、注射用水が用いられた。

b：溶媒として、蒸留水が用いられた。

c：溶媒として、0.5%CMC 水溶液が用いられた。

d：溶媒として、生理食塩液が用いられた。

e：4 時間ばく露（ダスト）

f：6 時間ばく露（ミスト）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ポリオキシン複合体（原体）の日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験が実施され、刺激性は認められなかった。ポリオキシン複合体（原体）の NZW ウサギを用いた眼刺激性試験では、結膜の発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、投与 48 時間後には消失した。

ポリオキシン複合体（原体）の日本白色種又は NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験では、いずれにおいても刺激性は認められなかった。

ポリオキシン複合体（原体）の Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が 2 試験実施され、結果は陰性又は陽性（重度の皮膚感作性）であった。（参照 3）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.7	117	1,180
	雌	13.4	134	1,350

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄において、尿潜血及び腎臓の比重量³増加が、同投与群の雌において腎臓の比重量増加が認められた⁴ことから、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm（雄：117 mg/kg 体重/日、雌：134 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

(2) 6か月間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁵＞

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口投与（原体：0、1、10、100、1,000 及び 10,000 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

10,000 mg/kg 体重/日投与群の雄並びに 10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝臓の絶対重量及び比重量の増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で腎臓の絶対重量及び比重量の増加が、同投与群の雌で尿中蛋白の増加が認められた。また、10,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝臓の絶対重量及び比重量の増加並びに ALP、T.Bil 及び T.Chol 増加が認められた。（参照 3）

(3) 6か月間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料⁶＞

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口投与（原体：0、1、10、100、1,000 及び 10,000 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）による 6 か月間亜急性毒性試験

³ 体重比重量を比重量という。（以下同じ。）

⁴ 20,000 ppm 投与群の雌雄で認められた腎臓の比重量増加について、比重量のみ増加であったが、雄では尿潜血が認められること、6 か月間亜急性毒性試験（ラット） [10. (2)] 及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） [11. (2)] においても腎臓への影響を示唆する変化が認められていることから、検体投与による影響と判断した。

⁵ 誤投与による死亡が多数認められたことから、参考資料とした。

⁶ 血液生化学的検査が実施されていないことから、参考資料とした。

験が実施された。

10,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で副腎の絶対重量及び比重量の増加が、雄で脾臓の絶対重量及び比重量の増加が、雌で RBC、WBC、Ht 及び Hb 減少が認められた。(参照 3)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、1,000、6,000 及び 36,000 ppm : 平均検体摂取量は表 21 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	6,000 ppm	36,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29.6	176	1,090
	雌	30.8	186	1,110

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 36,000 ppm (雄 : 1,090 mg/kg 体重/日、雌 : 1,110 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、1,000、6,000 及び 36,000 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 22 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	6,000 ppm	36,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29.8	174	1,070
	雌	31.6	178	1,170

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 36,000 ppm (雄 : 1,070 mg/kg 体重/日、雌 : 1,170 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Donryu ラット (一群雌雄各 45 匹、うち投与 26 及び 53 週に各検体投与群の雌雄各 6 匹を中間と殺、投与 110 週に一群雌雄各 10 匹、投与 112 週に残りの生存動物をと殺) を用いた混餌投与 (原体 : 0、480、4,800 及び 48,000 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施され

た。

発がん性評価（投与 110 週及び 112 週と殺例⁷並びに途中死亡/切迫と殺例）には、対照群で雌雄各 23 匹、480 ppm 投与群で雌雄各 25 匹、4,800 ppm 投与群で雄 23 匹及び雌 27 匹、48,000 ppm 投与群で雄 29 匹及び雌 23 匹が用いられた。

表 23 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		480 ppm	4,800 ppm	48,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	30.1	294	2,940
	雌	33.0	325	3,150

検体投与により発生頻度が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、48,000 ppm 投与群の雄で腎臓の絶対重量及び比重量の増加が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雄で 4,800 ppm (294 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 48,000 ppm (3,150 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下において、発がん性は認められなかった。（参照 3）

（3）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹、うち投与 26 及び 53 週に各検体投与群の雌雄各 6 匹を中間と殺、投与 104 週に一群雌雄各 10 匹、投与 106 週に残りの生存動物をと殺）を用いた混餌投与（原体：0、480、4,800 及び 48,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

発がん性評価（投与 104 週及び 106 週と殺例⁸並びに途中死亡/切迫と殺例）には、対照群で雄 36 匹及び雌 34 匹、480 ppm 投与群で雄 30 匹及び雌 34 匹、4,800 ppm 投与群で雄 28 匹及び雌 40 匹、48,000 ppm 投与群で雄 34 匹及び雌 32 匹が用いられた。

表 24 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		480 ppm	4,800 ppm	48,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	66.2	666	6,750
	雌	67.1	641	6,370

検体投与により発生頻度が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、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、48,000 ppm 投与群の雌で胸腺の絶対重量及び比重量の増加並びに脾臓の絶対重量及び比重量の減少が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量

⁷ 最終計画殺（投与 110 週及び 112 週）の動物数は、雄 15～17 匹、雌 14～19 匹であった。

⁸ 最終計画殺（投与 104 週及び 106 週）の動物数は、雄 18～19 匹、雌 19～21 匹であった。

48,000 ppm (6,750 mg/kg 体重/日)、雌で 4,800 ppm (641 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下において、発がん性は認められなかった。(参照 3)

＜ラット及びマウスの発がん性について＞

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2) 及び(3)]については、GLP 施行前の試験であり、現行のガイドラインと比べて、十分な動物数が確保されていない。しかしながら、高用量まで投与した短期及び長期投与において、体重及び臓器重量以外の器質的な変化が認められていないこと、遺伝毒性試験 [13.] の結果から、遺伝毒性はないものと考えられたことから、本剤は発がん性を有する可能性は低いと判断した。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (マウス)

ICR マウス (一群雄 30 匹、雌 65 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、120 及び 12,000 ppm: 平均検体摂取量は表 25 参照) による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 25 2 世代繁殖試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		120 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	18.5
		雌	21.4
	F ₁ 世代	雄	17.6
		雌	21.2

各世代の第二産時において、妊娠 19 日に帝王切開を行い、胎児の外表及び骨格検査が実施されたが (P 世代 : 6~7 匹/群、F₁ 世代 : 8~11 匹/群)、観察例数が少ないため、投与の影響を評価することは困難であると考えられた。

本試験の親動物において、12,000 ppm 投与群の F₁ 雌及び F₂ 雌雄で体重増加抑制 (F₁ 雌 : 投与 4~9 週、F₂ 雄 : 投与 10 週及び 13 週、F₂ 雌 : 投与 4 週及び 5 週) が認められた。児動物において、12,000 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ で体重増加抑制が認められた。

以上のことから、本試験における無毒性量は、親動物及び児動物とも 120 ppm (P 雄 : 18.5 mg/kg 体重/日、P 雌 : 21.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 17.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 21.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下において繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 3)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口投与 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 精製水) による発生毒性試験が実施され

た。

本試験において、母動物及び胎児ともにいずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 17~19 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口投与 (原体 : 0、60、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 注射用水) による発生毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡 (1 例 : 妊娠 20 日)、軟便 (妊娠 8~10 日及び妊娠 16~29 日)、体重増加抑制 (妊娠 7~20 日の累積) 及び摂餌量減少 (妊娠 9~11 日) が、胎児で手指骨第 4 中節骨及び第 5 中節骨の骨化遅延が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3)

1 3. 遺伝毒性試験

ポリオキシン複合体 (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL 及び CHL/IU) を用いた *in vitro* 染色体異常試験並びにマウスを用いた宿主経路試験及び小核試験が実施された。

結果は表 26 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ポリオキシン複合体に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3)

表 26 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	200~2,000 µg/ディスク(-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	61.7~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1536、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> ⁺ 、WP2 <i>hcr</i> 株)	100~10,000 µg/プレート(-S9) 100~1,000 µg/プレート(+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL/IU)	1,250~5,000 µg/mL(+/-S9) (-S9 : 6 時間及び 24 時間処理、+S9 : 6 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL)	100~1,000 µg/mL(+/-S9) (-S9 : 24 時間及び 48 時間処理、+S9 : 6 時間処理)	陰性
宿主経由	ICR マウス(一群雄 6 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株) ----- <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	2,000、10,000 mg/kg 体重/日 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与) ----- 1,000、5,000、10,000 µg/プレート (-S9)	陰性	
in vivo	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) [投与 24 時間後及び 48 時間後(2,000 mg/kg 体重投与群のみ)に骨髄採取]	陰性	

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 各種細菌に対する影響試験

ポリオキシン B 及びポリオキシン L をいずれも 0.025~400 µg/mL の濃度で寒天平板に添加して、各種細菌に対する MIC が測定された。

結果は表 27 に示されている。

ポリオキシン B 及びポリオキシン L の MIC は全ての菌種で 400 µg/mL 以上であり、各種細菌の発育に影響を及ぼさないと考えられた。(参照 3)

表 27 各種細菌に対するポリオキシン B 及びポリオキシン L の MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

対象菌種		ポリオキシン B	ポリオキシン L
好気性菌	<i>Bacillus subtilis</i>	>400	>400
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>400	>400
通性 嫌気性菌	<i>Enterobacter aerogenes</i>	>400	>400
	<i>Enterococcus faecalis</i>	>400	>400
	<i>Escherichia coli</i>	>400	>400
	<i>Salmonella enteritidis</i>	>400	>400
	<i>Serratia marcescens</i>	>400	>400
	<i>Staphylococcus aureus</i>	>400	>400
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	>400	>400
	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	>400	>400
偏性 嫌気性菌	<i>Clostridium perfringens</i>	>400	>400
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	>400	>400
	<i>Bacteroides fragilis</i>	>400	>400
抗酸菌	<i>Mycobacterium avium</i>	>400	>400

(2) 腸内細菌に対する影響試験

ポリオキシン複合体（原体）を 0.063~128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で寒天平板に添加して、各種腸内細菌に対する MIC が測定された。

結果は表 28 に示されているとおり、ポリオキシン複合体の MIC は全ての菌種で 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であり、各種腸内細菌の発育に影響を及ぼさないと考えられた。（参照 3）

表 28 腸内細菌に対するポリオキシン複合体の MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

対象菌種		MIC
通性 嫌気性菌	<i>Escherichia coli</i>	>128
	<i>Enterococcus faecalis</i>	>128
偏性 嫌気性菌	<i>Bacteroides fragilis</i>	>128
	<i>Bifidobacterium animalis</i>	>128
	<i>Clostridium sporogenes</i>	>128
	<i>Collinsella aerofaciens</i>	>128
	<i>Eggerthella lenta</i>	>128
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	>128
	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	>128
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	>128

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ポリオキシシン複合体」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したポリオキシシン A、B、K 及び L のラットを用いた動物体内運命試験の結果、低用量投与群における経口投与後 96 時間の吸収率は、ポリオキシシン A で少なくとも 7.7%~8.8%、ポリオキシシン B で少なくとも 31.9%~43.2%、ポリオキシシン K で少なくとも 72.1%~74.0%及びポリオキシシン L で少なくとも 76.7%~79.0%と算出された。臓器及び組織における残留放射能濃度は、ポリオキシシン A、B、K 及び L のいずれにおいても主に消化管（胃、小腸及び大腸）で高く、次いで腎臓、肝臓、膀胱で高かった。大部分の臓器及び組織では残留放射能濃度は血漿中より低値であり、組織移行性は低いと考えられた。投与放射能は、投与後 96 時間で尿及び糞中に 90%TAR 以上が排泄された。ポリオキシシン A 投与群及び B 投与群では、投与放射能は主に糞中に排泄された。ポリオキシシン K 投与群では、低用量投与で主に尿中、高用量投与で主に糞中に排泄され、ポリオキシシン L 投与群では、低用量投与で主に尿中、高用量投与で尿及び糞中に同程度排泄された。呼気及び胆汁中への排泄は僅かであった。尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は、ポリオキシシン A 投与群で I、ポリオキシシン B 投与群で J、ポリオキシシン K 投与群で N、ポリオキシシン L 投与群で O であった。未変化体は、ポリオキシシン A 投与群及びポリオキシシン K 高用量投与群の糞中において主な成分として認められた。血漿、肝臓及び腎臓における代謝物は、尿及び糞中と同様であった。

¹⁴C で標識したポリオキシシン B の植物体内運命試験の結果、処理放射能の大部分は植物表面に残留し、植物内部への移行性は低かった。植物における主要成分は未変化のポリオキシシン B で、ほかに代謝物 K が 10%TRR を超えて認められた。

ポリオキシシン複合体を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ポリオキシシン複合体の最大残留値はきく（葉）の 3.3 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ポリオキシシン複合体投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び腎臓（重量増加等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ポリオキシシン B を用いた植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として K が認められたが、代謝物 K はラットにおいて認められ、植物体内運命試験の結果から可食部における残留値は低いと考えられた。ポリオキシシン A、K 及び L の植物体内運命試験は実施されていないが、各ポリオキシシンの植物における代謝経路は、ポリオキシシン B と同様に、ポリオキシミン酸部位、ポリオサミン酸部位及び糖部分の開裂であり、最終的に核酸部分が生成されると考えられたことから、農産物中のばく露評価対象物質をポリオキシシン複合体（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 29 に示されている。

ラットにおいて、90 日間亜急性毒性試験における無毒性量は 117 mg/kg 体重/日であったが、より長期で実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無

毒性量 294 mg/kg 体重/日 が得られており、最小毒性量では同様の所見が認められていることから、これは用量設定の差によるものであり、ラットにおける無毒性量を 294 mg/kg 体重/日 とすることが妥当であると判断した。

また、マウスにおける無毒性量のうち最小値は、2 世代繁殖試験の 17.6 mg/kg 体重/日 であり、最小毒性量は 1,650 mg/kg 体重/日 であった。最小毒性量で認められた毒性影響は体重増加抑制のみであり、その程度は軽度であること、より長期で実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量は 641 mg/kg 体重/日 であることから、マウスにおける無毒性量を 641 mg/kg 体重/日 とすることが妥当であると判断した。

以上から、食品安全委員会は、各試験における無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量 250 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 2.5 mg/kg 体重/日 を許容一日摂取量 (ADI) と設定した。

また、ポリオキシン複合体の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

ADI	2.5 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 7～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	250 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

ばく露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。なお、ADI はウサギを用いた発生毒性試験におけるポリオキシン複合体原体の投与量から算出された値であるのに対し、作物残留試験における残留値は *Alternaria mali* AKI-3 に対する力価を用いてポリオキシン B に換算した値であることから、リスク管理機関における推定摂取量の算出及び ADI との比較に際しては、この点に留意する必要がある。

表 29 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、200、2,000、 20,000 ppm ----- 雄:0、11.7、117、 1,180 雌:0、13.4、134、 1,350	雄:117 雌:134	雄:1,180 雌:1,350	雄:尿潜血及び腎比重量増加 雌:腎比重量増加
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、480、4,800、 48,000 ppm ----- 雄:0、30.1、294、 2,940 雌:0、33.0、325、 3,150	雄:294 雌:3,150	雄:2,940 雌:—	雄:腎絶対及び比重量増加 雌:毒性所見なし (発がん性は認められない)
	発生毒性 試験	0、100、300、 1,000	母動物及び 胎児:1,000	母動物及び 胎児:—	母動物及び胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、480、4,800、 48,000 ppm ----- 雄:0、66.2、666、 6,750 雌:0、67.1、641、 6,370	雄:6,750 雌:641	雄:— 雌:6,370	雄:毒性所見なし 雌:胸腺絶対及び比重量増加、脾絶対及び比重量減少 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0、120、12,000 ppm ----- P雄:0、18.5、 1,960 P雌:0、21.4、 2,240 F ₁ 雄:0、17.6、 1,650 F ₁ 雌:0、21.2、 2,070	親動物及び児動物 P雄:18.5 P雌:21.4 F ₁ 雄:17.6 F ₁ 雌:21.2	親動物及び児動物 P雄:1,960 P雌:2,240 F ₁ 雄:1,650 F ₁ 雌:2,070	親動物 雌雄:体重増加抑制 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)
ウサギ	発生毒性 試験	0、60、250、1,000	母動物及び 胎児:250	母動物及び 胎児:1,000	母動物:死亡、体重増加抑制等 胎児:手指骨第4中節骨及び第5中節骨の骨化遅延 (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、6,000、 36,000 ppm ----- 雄:0、29.6、176、 1,090 雌:0、30.8、186、 1,110	雄：1,090 雌：1,110	雌雄：－	毒性所見なし
	1年間 慢性毒性 試験	0、1,000、6,000、 36,000 ppm ----- 雄:0、29.8、174、 1,070 雌:0、31.6、178、 1,170	雄：1,070 雌：1,170	雌雄：－	毒性所見なし
ADI			NOAEL：250 SF：100 ADI：2.5		
ADI 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験		

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：許容一日摂取量

¹⁾：備考欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：最小毒性量は設定できなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	名称 (略称)	化学名
D	ポリオキシン L	5-(2-amino-5- <i>O</i> -carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid
E	—	5-[5-(1,2-dihydroxyethyl)-1,3-oxazolidine-2-one-4-carboxamido]-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxymethyl-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid
F	—	5-[2-amino-2-(5-hydroxy-1,3-dioxane-2-one-4-yl)acetamide]-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxymethyl-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid
G	—	5-(2-amino-2-deoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxymethyl-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid
H	—	5-(2-amino-4,5-dihydroxy-2-pentenamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxymethyl-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid
I	—	1-[5-amino-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxymethyl-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronyl]-3-ethylidene-2-azetidincarboxylic acid
J	—	5-amino-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxymethyl-2,4-dioxypyrimidin-1-yl)-β-D-allofuranuronic acid
K	—	5-hydroxymethyluracil
N	—	1-[5-amino-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronoyl]-3-ethylidene-2-azetidincarboxylic acid
O	—	5-amino-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid
Q	—	pyrimidin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
Adr	アドレナリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
5-HT	セロトニン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) [#]			
					ポリオキシン複合体			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい (露地) [茎葉] 1999年度	1	600 ^{SP} 散布	5	1 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				3 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1			7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
キャベツ (露地) [葉球] 2002年度	1	2.5% ^{SP} 浸漬 1回 0.05% ^{SP} 灌注 1回 0.1 g ai/箱 ^{SP} 散布 2回	4	72	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				89	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
キャベツ (露地) [葉球] 2004年度	1	15,000 ^{SP} 灌注 1回 6,000 ^{SP} 灌注 2回 767~1,170 ^{SP} 散布 3回	6	7 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
		21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
	1	15,000 ^{SP} 灌注 1回 6,000 ^{SP} 灌注 2回 1,000 ^{SP} 散布 3回	6	7 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
	21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
レタス (施設) [茎葉] 1999年度	1	600 ^{WP} 散布	5 ^a	1	0.2	0.2	0.4	0.4
				3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
	1		5 ^a	1	0.7	0.7	<0.1	<0.1
	3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
レタス (施設) [茎葉] 2002年度	1	600 ^{SP} 散布	5 ^a	7	0.3	0.2	0.2	0.2
				14	0.1	0.1	0.1	0.1
			21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
	1		5 ^a	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
	21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
レタス (施設) [茎葉] 2004年度	1	400 ^{SP} 散布	3	7 ^a	0.2	0.2	<0.1	<0.1
				14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
	1		3	7 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
	21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
リーフレタス (露地) [茎葉] 2004年度	1	300~400 ^{SP} 散布	3	7 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
		21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
	1	600 ^{SP} 散布	3	7 ^a	0.1	0.1	<0.1	<0.1
	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
	21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
サラダ菜 (施設) [茎葉] 2006年度	1	600 ^{SP} 散布	3	7 ^a			0.2	0.2
	14						<0.1	<0.1
	21						<0.1	<0.1

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)#			
					ポリオキシン複合体			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
サラダ菜 (施設) [茎葉] 2007年度	1	400 ^{SP} 散布	3	7 ^a 14 21	/	/	5.9 <0.1 <0.1	5.8 <0.1 <0.1
かきちしゃ (露地) [茎葉] 2007年度	1	300 ^{SP} 散布	3	7 ^a 14 21	/	/	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
かきちしゃ (露地) [茎葉] 2006年度	1	300~400 ^{SP} 散布	3	7 ^a 14 21	/	/	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
たちちしゃ (露地) [茎葉] 2006年度	1	300~400 ^{SP} 散布	3	7 ^a 14 21	/	/	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
たちちしゃ (施設) [茎葉] 2006年度	1	300 ^{SP} 散布	3	7 ^a 14 21	/	/	0.4 <0.1 <0.1	0.4 <0.1 <0.1
食用ぎく (施設) [花] 2017年度	1	400 ^{SP} 散布	2	3 7 14	/	/	0.3 <0.1 <0.1	0.3 <0.1 <0.1
	1		2	3 7 14	/	/	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
きく(葉) (施設) [葉部] 2018年度	1	400 ^{SP} 散布	2	3 7 14	/	/	1.7 0.2 <0.1	1.7 0.2 <0.1
	1		2	3 7 14	/	/	3.3 2.1 0.4	3.2 2.1 0.4
たまねぎ (栽培形態不明) [鱗茎] 1981年度	1	300 ^{WP} 散布	6 ^a	3 7 14 20	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05
	1			3 7 14 21	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05
根深ねぎ (栽培形態不明) [茎葉] 1991年度	1	0.03% ^{WP} 根部浸漬1回 130~200 ^{WP} 散布3回	4 ^a	14 21 30	<0.2 <0.2 <0.2	<0.2 <0.2 <0.2	<0.2 <0.2 <0.2	<0.2 <0.2 <0.2
	1	0.03% ^{WP} 根部浸漬1回 200 ^{WP} 散布3回	4 ^a	14 21 30	<0.2 <0.2 <0.2	<0.2 <0.2 <0.2	<0.2 <0.2 <0.2	<0.2 <0.2 <0.2

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)#				
					ポリオキシン複合体				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
葉ねぎ (栽培形態不明) [茎葉] 1991年度	1	0.03%WP 根部浸漬1回 200WP 散布3回	4 ^a	13			<0.2	<0.2	
				20			<0.2	<0.2	
				29			<0.2	<0.2	
	1		4 ^a	14			<0.2	<0.2	
				21			<0.2	<0.2	
				30			<0.2	<0.2	
にんにく (露地) [鱗茎] 1988年	1	450WP 散布	3	3			<0.05	<0.05	
				7			<0.05	<0.05	
				14			<0.05	<0.05	
	1		3	3			<0.05	<0.05	
				7			<0.05	<0.05	
				14			<0.05	<0.05	
にら (施設) [茎葉] 2002年	1	333SP 散布	3 ^a	7	0.3	0.3	0.2	0.2	
				14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
	1	667SP 散布	3 ^a	7	0.2	0.2	0.1	0.1	
				14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
にら (施設) [茎葉] 2006年	1	500SP 散布	1	7 ^a	0.3	0.3	0.6	0.5	
					14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
にら (施設) [茎葉] 2008年	1	667SP 散布	1	7 ^a	<0.1	<0.1	0.7	0.7	
					14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
					21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
にんじん (栽培形態不明) [根部] 1991年	1	400WP 散布	5	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
						14	<0.05	<0.05	<0.05
	1			7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
薬用にんじん (栽培形態不明) [根部] 2006年	1	150 WP 散布	5	30			<0.1	<0.1	
							60	<0.1	<0.1
	1	300 WP 散布	5	30			<0.1	<0.1	
				60			<0.1	<0.1	
パセリ (施設) [茎葉] 2005年	1	200 SP 散布	2	3 ^a			<0.1	<0.1	
								7	<0.1
				14			<0.1	<0.1	
				21			<0.1	<0.1	
	1		2	3 ^a			0.5	0.5	
				7			0.4	0.4	
				14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
				21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) [#]			
					ポリオキシシン複合体			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
トマト (施設) [果実] 1975年	1	200 ^{EC} 散布	5 ^a	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
トマト (施設) [果実] 1976年	1	360~460 ^{EC} 散布	5 ^a	1	0.07	0.07	0.07	0.06
				3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
トマト (施設) [果実] 2000年	1	400 ^{EC} 散布	3	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	288 ^{EC} 散布	3	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
トマト (施設) [果実] 2008年	1	300 ^{EC} 散布	3	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1			3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
トマト (施設) [果実] 2002年	1	600 ^{SP} 散布	3	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1	500 ^{SP} 散布	3	3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
トマト (施設) [果実] 2008年	1	300 ^{SP} 散布	3	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1			3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
ピーマン (施設) [果実] 1982年	1	600 ^{EC} 散布	5	3 ^a	0.30	0.26	0.23	0.22
				7 ^a	0.20	0.18	0.13	0.12
				10 ^a	0.12	0.11	0.06	0.06
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	400 ^{EC} 散布	5	3 ^a	0.16	0.15	0.12	0.11
				7 ^a	0.12	0.11	0.07	0.06
				10 ^a	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)#			
					ポリオキシン複合体			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なす (施設) [果実] 1985年	1	600 ^{EC} 散布	5 ^a	1 3 7 14 21	0.08 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05	0.08 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05	0.08 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05	0.08 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05
	1	400 ^{EC} 散布	5 ^a	1 3 7 14 21	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05	0.06 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05	0.06 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05
なす (施設) [果実] 2001年	1	500 ^{EC} 散布	5 ^a	1 3	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1
	1	400 ^{EC} 散布	5 ^a	1 3	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1
なす (施設) [果実] 2009年	1	294 ^{EC} 散布	3	1 3 7	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
	1	300 ^{EC} 散布	3	1 3 7	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
なす (施設) [果実] 1997年	1	300 ^{WP} 散布	3	1 3	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05
	1		3	1 3	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05
なす (施設) [果実] 2002年	1	400 ^{SP} 散布	3	1 3	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1
	1	500 ^{SP} 散布	3	1 3	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1
なす (施設) [果実] 2009年	1	300 ^{SP} 散布	3	1 3 7	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
なす (施設) [果実] 2010年	1	250 ^{SP} 散布	3	1 3 7	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
きゅうり (露地) [果実] 1973年	1	200~600 ^{EC} 散布	10 ^a	1 5 10	/	/	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04
	1	0.4~0.8 g ai/10 株 ^{EC} 散布	10 ^a	1 6 10	/	/	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)#			
					ポリオキシン複合体			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設) [果実] 1980年	1	600 ^{EC} 散布	5 ^a	1	0.07	0.06	0.30	0.26
				3	0.07	0.06	0.16	0.14
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1		5 ^a	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				3	<0.05	<0.05	0.12	0.12
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
1	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		
		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
きゅうり (施設) [果実] 2003年	1	200 ^{EC} 散布	3 ^a	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1		3 ^a	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
きゅうり (施設) [果実] 2007年	1	250 ^{EC} 散布	2	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1		2	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
1	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1			
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1			
きゅうり (施設) [果実] 1997年	1	300 ^{WP} 散布	3 ^a	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1		3 ^a	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
きゅうり (施設) [果実] 2003年	1	200 ^{SP} 散布	3 ^a	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1		3 ^a	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
きゅうり (施設) [果実] 2007年	1	250 ^{SP} 散布	2	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1		2	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
1	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1			
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1			
かぼちゃ (露地) [果実] 1991年	1	333 ^{WP} 散布	4 ^a	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	258~333 ^{WP} 散布	4 ^a	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
かぼちゃ (施設) [果実] 2003年	1	200 ^{SP} 散布	3	1 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1	600 ^{SP} 散布	3	1 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)#			
					ポリオキシン複合体			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
すいか (栽培形態不明) [果実(果肉)] 1986年	1	400 ^{EC} 散布	5	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1		5	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
すいか (施設) [果実(果肉)] 1997年	1	1,500 ^{SP} 散布	5	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1		5	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
メロン (施設) [果実(果肉)] 1976年	1	300 ^{EC} 散布	5	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1	200~400 ^{EC} 散布	5	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				3			<0.1	<0.1
		0.025 g ai/株 ^{SP} 塗布	3	7			<0.1	<0.1
メロン (施設) [果実(果肉)] 1996年	1	1,500 ^{SP} 散布 4回 5% ^{SP} 塗布 1回	5	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1	1,500~1,750 ^{SP} 散布 4回 5% ^{SP} 塗布 1回	5	21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
メロン (施設・無袋) [果実(果肉)] 1999年	1	1,500 ^{SP} 散布	5	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
		750 ^{SP} 散布	5	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
メロン (施設・無袋) [果実(果肉)] 2000年	1	1,500 ^{SP} 散布	5	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
		750 ^{SP} 散布	5	1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
みかん (施設) [果肉] 1982年	1	1,200 ^{WP} 散布	5	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				30	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
みかん (施設) [果肉] 1983年	1	1,260 ^{WP} 散布	5	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) [#]			
					ポリオキシン複合体			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (施設) [果皮] 1982年	1	1,200 ^{WP} 散布	5	14	0.24	0.23	0.81	0.79
				21	0.22	0.20	0.41	0.39
				30	0.10	0.09	0.20	0.18
みかん (施設) [果皮] 1983年	1	1,260 ^{WP} 散布	5	14	0.12	0.10	0.43	0.40
				21	0.12	0.11	0.40	0.39
				28	0.08	0.08	0.30	0.28
みかん (施設) [全果実] ^b 1982年	1	1,200 ^{WP} 散布	5	14	/	0.06	/	0.21
				21	/	0.06	/	0.11
				30	/	<0.05	/	0.05
みかん (施設) [全果実] ^b 1983年	1	1,260 ^{WP} 散布	5	14	/	<0.05	/	0.05
				21	/	<0.05	/	0.05
				28	/	<0.05	/	<0.05
なつみかん (露地・無袋) [果実] 2004年度	1	2,400 ^{WP} 散布	2	3 ^a	0.2	0.2	0.2	0.2
				21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				28	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
すだち (露地・無袋) [果実] 2003年度	1	800 ^{WP} 散布	2	3 ^a	/	/	<0.1	<0.1
				21	/	/	<0.1	<0.1
				28	/	/	<0.1	<0.1
かぼす (露地・無袋) [果実] 2003年度	1	1,280 ^{WP} 散布	2	3 ^a	/	/	<0.1	<0.1
				21	/	/	<0.1	<0.1
				28	/	/	<0.1	<0.1
りんご (無袋) [果実] 1973年度	1	1,400 ^{WP} 散布	10 ^a	1	/	/	<0.04	<0.04
				5	/	/	<0.04	<0.04
				10	/	/	<0.04	<0.04
りんご (無袋) [果実] 2006年度	1	600 ^{WP} 散布	3	1 ^a	0.1	0.1	<0.1	<0.1
				3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
りんご (無袋) [果実] 2006年度	1	500 ^{WP} 散布	3	1 ^a	0.1	0.1	<0.1	<0.1
				3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)#			
					ポリオキシン複合体			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なし (露地・無袋) [果実] 1985年度	1	350 ^{WP} 散布	5	1 ^a 3 ^a 7 14 21	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05
	1	300 ^{WP} 散布	5	1 ^a 3 ^a 7 14 21	0.12 0.06 <0.05 <0.05 <0.05	0.10 0.06 <0.05 <0.05 <0.05	0.12 0.07 <0.05 <0.05 <0.05	0.11 0.07 <0.05 <0.05 <0.05
なし (露地・無袋) [果実] 2006年度	1	500 ^{WP} 散布	5	1 ^a 3 ^a 7 14	<0.1 <0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1 <0.1
	1	700 ^{WP} 散布	5	1 ^a 3 ^a 7 14	<0.1 <0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1 <0.1
うめ (露地) [果実(種子を除く)] 1988年度	1	1,000 ^{WP} 散布	3	14 ^a 21 ^a 28 ^a 45	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05
	1		3	14 ^a 21 ^a 27 ^a 45	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	0.06 <0.05 <0.05 <0.05	0.06 <0.05 <0.05 <0.05
いちご (露地) [果実 (へたを除く)] 1974年度	1	300 ^{EC} 散布	10 ^a	1 3 7	/	/	0.12 <0.05 <0.05	0.10 <0.05 <0.05
	1	240 ^{EC} 散布	7 ^a	1 3 7	/	/	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05
いちご (施設) [果実 (へたを除く)] 1974年度	1	160 ^{EC} 散布	10 ^a	1 2 3 5 7 10	/	/	0.07 0.26 0.30 <0.05 <0.05 <0.05	0.07 0.19 0.26 <0.05 <0.05 <0.05
			11 ^a	1 2 3 5 7 10	/	/	0.95 0.90 0.47 <0.05 <0.05 <0.05	0.78 0.81 0.38 <0.05 <0.05 <0.05

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)#					
					ポリオキシン複合体					
					公的分析機関		社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
	1	122~158 ^{EC} 散布	10 ^a	1	/	/	0.15	0.13		
				2			0.08	0.07		
				3			<0.05	<0.05		
				5			<0.05	<0.05		
				7			<0.05	<0.05		
				10			<0.05	<0.05		
いちご (施設) [果実 (へたを除く)] 2006 年度	1	200 ^{EC} 散布	3	3 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
				7 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
				14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
	1		3	3 ^a	0.2	0.2	0.2	0.2		
				7 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
				14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
いちご (施設) [果実 (へたを除く)] 2006 年度	1	200 ^{SP} 散布	3	3 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
				7 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
				14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
	1		3	3 ^a	0.2	0.2	<0.1	<0.1		
				7 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
				14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
ぶどう (小粒種) (施設・無袋) [果実] 1981 年度	1	600 ^{WP} 散布	5	7 ^a	0.21	0.20	0.29	0.28		
				14 ^a	0.21	0.16	0.22	0.20		
				21 ^a	0.08	0.06	0.11	0.10		
				30 ^a	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		
				45 ^a	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		
	1	300 ^{WP} 散布	5	7 ^a	0.15	0.15	0.17	0.16		
				14 ^a	0.09	0.08	0.07	0.06		
				21 ^a	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		
				30 ^a	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		
				45 ^a	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		
ぶどう (大粒種) (施設・無袋) [果実] 2012 年度	1	600 ^{WP} 散布	5	15 ^a	/	/	<0.1	<0.1		
				30 ^a			<0.1	<0.1		
				45 ^a			<0.1	<0.1		
				60			<0.1	<0.1		
	1		5	15 ^a			<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				30 ^a			<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				45 ^a			<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				60			<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1		5	15			<0.1	<0.1	0.4	0.4
				30			<0.1	<0.1	0.2	0.2
				45			<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				60			<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
ぶどう (施設・無袋) [果実] 2010 年度	1	300 ^{SP} 散布	5	7 ^a	<0.1	<0.1	0.2	0.2		
				14 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
				21 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
				28 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
	1		5	7 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
				14 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
				21 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		
				28 ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) [#]			
					ポリオキシシン複合体			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
かき (露地) [果実] 1990 年度	1	667 ^{WP} 散布	3	21 ^a 30	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05
	1	833 ^{WP} 散布	3	21 ^a 30	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05
マンゴー (施設) [果実全体 (核を除く)] 2017 年度	1	300 ^{WP} 散布	3	1	/	/	<0.1	<0.1
	1			3			<0.1	<0.1
1		6		<0.1			<0.1	
1	3	7	1	/	/	<0.1	<0.1	
			3			<0.1	<0.1	
1	7	<0.1	<0.1					

／：実施されず、SP：水溶剤、WP：水和剤、EC：乳剤

・データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付した。

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

・[#]： *Alternaria mali* AKI-3 に対する力価を用いてポリオキシシン B に換算した値

・^b：果肉及び果皮の重量比を用いて算出した値

<参照>

- 1 食品、添加物の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)の一部を改正する件(平成17年11月29日付け平成17年厚生労働省告示第499号)
- 2 食品健康影響評価について(令和2年7月28日付け厚生労働省発生食0728第8号)
- 3 農薬抄録 ポリオキシシン(複合体)殺菌剤(平成31年3月19日改訂): 科研製薬株式会社、一部公表
- 4 ポリオキシシンの作物残留試験成績報告書 食用ぎく: 日本エコテック株式会社、2018年、未公表
- 5 農薬残留分析試験報告書 ポリオキシシン(ポリオキシシンAL) きく(葉): 日本エコテック株式会社、2019年、未公表
- 6 ポリオキシシンの作物残留試験成績報告書 パセリ: 日本エコテック株式会社、2005年、未公表
- 7 ポリオキシシンの作物残留試験成績報告書 マンゴー: 日本エコテック株式会社、2018年、未公表
- 8 食品健康影響評価に係る提出資料について(令和2年11月27日): 科研製薬株式会社、未公表

ポリオキシン（ポリオキシン D 亜鉛塩及びポリオキシン複合体）に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和3年4月14日～令和3年5月13日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 1通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会の回答
<p>農薬取締法によれば、原則、人畜に被害をもたらすおそれがある場合は、農薬登録はできないが、実態上は、『適切な農薬使用のもとであれば、安全係数 100 で除しているのが被害のおそれはない』として、ほぼ全部の申請農薬が登録を許されてきている。省令で法の趣旨が損なわれている典型的な事例。</p> <p>承認農薬の成分数だけで 1,842 種（2021/3/31 現在）に上っており、添加物（829 種）、畜産物中の抗生物質・ホルモン剤、遺伝子組換え（食品で 380 種、飼料で 100 種）、ゲノム編集成分など、全部合わせればどんな数字になるのか想像するだけで食欲が失せる。</p> <p>そのような状況にも関わらず、影響審査の段階では単品の成分で影響を確認するにとどまっている。</p> <p>複合効果を検証しろと意見を出しても「世界的機関でその必要性はないと言われているし、複合効果の検証方法は確立されていないので、現在検証方法等について検討している段階なので」という言い訳はもはや通らない。</p> <p>複合影響の検証方法が確立されるまで、新規の承認を停止、残留基準はゼロとするとともに、既存の基準値もすべて安全係数を 1,000 に設定して基準を厳しくすべき。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・食品安全委員会では、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に、食品を介した農薬の摂取による人の健康への影響について評価を行っています。 ・複数の化合物へのばく露については、現段階では、JMPR（FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議）や JECFA（FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。 ・本剤の評価においては、各試験で得られた無毒性量を基にヒトと毒性試験に供した動物との種差及びヒトの個人差を考慮した安全係数 100 で除して許容一日摂取量（ADI）を設定しております。また、各試験において単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから急性参照用量（ARfD）については設定する必要がないと判断しております。食品安全委員会は、今回設定した ADI に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えています。 ・農薬の登録及び残留基準に関するご意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省及び厚生労働省に情報提供いたします。

※頂いたものをそのまま掲載しています。