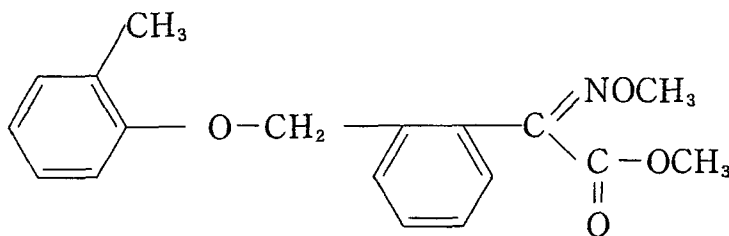


クレソキシムメチル

1. 品目名：クレソキシムメチル (kresoxim-methyl)

2. 用途：殺菌剤 (ストロビルリン系)

3. 構造式



4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

Wistar ラットを用いた経口 (50 mg/kg) 投与による試験において、血漿中濃度の T_{max} は 0.5~1 時間、 C_{max} は 1.6~2.6 $\mu\text{g eq./g}$ 、 $T_{1/2\beta}$ は 16.9~19.1 時間と考えられる。尿中排泄率、胆汁中排泄率及び投与 48 時間後の体内残留率の和から求めた吸収率は投与量の 63% と推定される。投与 8 時間後における組織内濃度は肝 (1.9~4.6 $\mu\text{g eq./g}$)、腎 (1.8~3.7 $\mu\text{g eq./g}$) 等で血液 (0.5~0.8 $\mu\text{g eq./g}$) 中に比べ高濃度である。また、肝への分布は、投与 120

時間後に 0.09~0.1 $\mu\text{g eq./g}$ である。主要な代謝反応はエステル加水分解とそれに続くフェノキシ環のパラ-位の水酸化あるいはアリルメチル基の酸化並びにこれらのグルクロン酸あるいは硫酸抱合である。他にオキシム及びベンジルエーテル結合の開裂に続く酸化・抱合があり、合計 34 種の代謝物が同定されている。投与後 48 時間までに投与量の 20~28% が尿中に、66~67% が糞中に排泄される。なお、投与後 48 時間までに 35~43% が胆汁中に排泄される。

(2) 植物

りんごを用いた試験において、最終散布処理 14 日後の残留放射能は、果実に処理量の 0.9% である。果実における主要残留物は未変化体である。

小麦を用いた試験において、小麦における主要残留物は未変化体とその Z-異性体である。

ぶどうを用いた試験において、果実における主要残留物は未変化体である。

ねぎを用いた試験において、最終散布処理 63 日後の残留放射能は、軟白部に処理量の 0.1% である。主要残留物は未変化体である。主要な代謝反応は、いずれもエステルの加水分解及びメチルフェニル部位の水酸化とその後の抱合化である。

(3) その他

上記を含め、別添 1 (省略) に示した試験成績が提出されている。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口 LD_{50} は、マウス、ラットともに 5,000 mg/kg 超と考えられる。

(2) 反復投与/発がん性試験

C 57 BL/6 N マウスを用いた混餌 (400, 2,000, 8,000 ppm) 投与による 18 カ月間の発がん性試験において、8,000 ppm 投与群で副腎比重量増加、腎乳頭部壊死等が、2,000 ppm 以上の投与群で体重増加抑制が認められる。本試験における無毒性量は 400 ppm (81 mg/kg/day) と考えられる。発がん性は認められない。

Wistar ラットを用いた混餌 (200, 800, 8,000, 16,000 ppm) 投与による 24 カ月間の反復投与試験と、その追加試験として実施された Wistar ラットを用いた混餌 (200, 800, 8,000, 16,000 ppm) 投与による 24 カ月間の発がん性試験において、16,000 ppm 投与群で肝細胞肥大、好酸性細胞性肝細胞小増殖巣の増加が、8,000 ppm 以上の投与群で体重増加抑制、胆管増生、肝細胞が

んの増加等が認められる。本試験で認められた肝細胞腫瘍については、ラットを用いた肝におけるイニシエーション作用に関する試験成績、プロモーション作用に関する試験成績、肝におけるS期反応試験成績、変異原性試験成績、肝酵素活性への影響に関する試験成績等から非遺伝毒性メカニズムの作用によるものと考えられる。本試験における無毒性量は800 ppm (36 mg/kg/day) と考えられる。8,000 ppm 以上で肝に対する発がん性が認められる。

ビーグル犬を用いた混餌 (1,000, 5,000, 25,000 ppm) 投与による12カ月間の反復投与試験において、25,000 ppm 投与群で体重増加抑制が認められる。本試験における無毒性量は5,000 ppm (138 mg/kg/day) と考えられる。

(3) 繁殖試験

Wistar ラットを用いた混餌 (50, 1,000, 4,000, 16,000 ppm) 投与による2世代繁殖試験において、16,000 ppm 投与群の親動物で摂餌量低下、4,000 ppm 以上の投与群の親動物で体重増加抑制が、児動物で体重増加抑制、耳介展開の遅延が認められる。本試験における無毒性量は1,000 ppm (88 mg/kg/day) と考えられる。繁殖に及ぼす影響は認められない。

(4) 催奇形性試験

Wistar ラットを用いた強制経口 (100, 400, 1,000 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物、胎児動物ともに検体投与に起因した影響は認められない。本試験における無毒性量は、母動物、胎児動物ともに1,000 mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

ヒマラヤウサギを用いた強制経口 (100, 400, 1,000 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物、胎児動物ともに検体投与に起因した影響は認められない。本試験における無毒性量は、母動物、胎児動物ともに1,000 mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

(5) 変異原性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験, Rec-assay, チャイニーズハムスター培養細胞 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試験, ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験, ラット肝細胞を用いた ex vivo 不定期 DNA 合成試験 (単回経口投与試験, 3週間混餌投与試験), ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験, マウスを用いた小核試験, ラットを用いた小核試験は、いずれも陰性と認められる。チャイニーズハムスター培養細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験は、S9 mix 存在下の析出濃度において陽性と認められるが、ラット肝細胞を用いた2つの ex vivo 不定期 DNA 合成試験が陰性であることから、ラットの発がん性試験で見られた肝細胞腫瘍との関連性は低いものと考えられ

る。

(6) その他

上記を含め、別添1(省略)に示した試験成績が提出されている。

6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量	36 mg/kg/day
動物種	ラット
投与量/投与経路	800 ppm/混餌
試験期間	24 カ月間
試験の種類	反復投与試験及び発がん性試験
安全係数	100
ADI	0.36 mg/kg/day

7. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。基準値案の上限まで本農薬が残留したすべての農作物を摂食すると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算すると、摂取される農薬の量(理論最大摂取量)のADIに対する比は、3.5%である。

(別添 2)

農産物名	基準値案 ppm	参考基準値
		登録保留基準値 ppm
小麦	0.1	0.1
大麦	5	5
ライ麦	5	5
てんさい	0.1	0.1
ねぎ (含リーキ)	2	2
にんにく	0.1	0.1
わけぎ	2	2
ピーマン	2	2
きゅうり (含ガーキン)	0.5	0.5
かぼちゃ (含スカッシュ)	0.5	0.5
すいか (果実)	1	1
メロン類果実	1	1
みかん	2	2
なつみかんの果実全体	10	10
レモン	10	10
オレンジ (含ネーブルオレンジ)	10	10
グレープフルーツ	10	10
ライム	10	10
上記以外のかんきつ類果実	10	10
りんご	5	5
日本なし	5	5
西洋なし	5	5
もも	1	1
うめ	5	15 注1
いちご	5	15 注2
ぶどう	15	15
かき	5	5
キウイ	1	1

注1) 国内で実施された作物残留試験結果 (2,000 倍希釈として 260~400 l/10 a で、収穫 7 日前までに最大 3 回散布する) は 1.06 ppm から 2.64 ppm である。

注2) 国内で実施された作物残留試験結果 (3,000 倍希釈として 250~300 l/10 a で、収穫前日までに最大 3 回散布する) は 0.44 ppm から 2.19 ppm である。