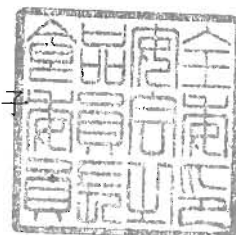




府食第 227 号  
平成 24 年 3 月 1 日

厚生労働大臣  
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直子



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成 22 年 6 月 18 日付け厚生労働省発食安 0618 第 4 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テブフロキン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のとおりです。

### 記

テブフロキンの一日摂取許容量を 0.041 mg/kg 体重/日と設定する。

# 農薬評価書

## テブフロキン

2012年3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専門調査会専門委員名簿..... | 3  |
| ○ 要約.....                   | 5  |
| <br>                        |    |
| 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.....                 | 6  |
| 7. 開発の経緯.....               | 6  |
| <br>                        |    |
| II. 安全性に係る試験の概要.....        | 7  |
| 1. 動物体内運命試験（ラット）.....       | 7  |
| (1) 吸収.....                 | 7  |
| (2) 分布.....                 | 7  |
| (3) 代謝.....                 | 8  |
| (4) 排泄.....                 | 9  |
| 2. 植物体内運命試験.....            | 10 |
| (1) 水稻.....                 | 10 |
| (2) トマト.....                | 11 |
| (3) ほうれんそう.....             | 12 |
| 3. 土壌中運命試験.....             | 13 |
| (1) 好氣的湛水土壌運命試験.....        | 13 |
| (2) 好氣的土壌代謝運命試験.....        | 13 |
| (3) 嫌氣的土壌中運命試験（分解物 M1）..... | 14 |
| (4) 土壌吸着性試験.....            | 14 |
| 4. 水中運命試験.....              | 15 |
| (1) 加水分解試験（緩衝液）.....        | 15 |
| (2) 水中光分解試験.....            | 15 |
| (3) 水中光分解試験（分解物 M1）.....    | 16 |
| 5. 土壌残留試験.....              | 17 |
| 6. 作物等残留試験.....             | 17 |
| (1) 作物残留試験.....             | 17 |

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| (2) 乳汁移行試験 .....              | 17 |
| (3) 推定摂取量 .....               | 17 |
| 7. 一般薬理試験 .....               | 18 |
| 8. 急性毒性試験 .....               | 19 |
| (1) 急性毒性試験 .....              | 19 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 ..... | 20 |
| 10. 亜急性毒性試験 .....             | 21 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験（ラット） .....    | 21 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験（マウス） .....    | 22 |
| (3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ） .....     | 23 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....      | 24 |
| (1) 1年間慢性毒性試験（ラット） .....      | 24 |
| (2) 1年間慢性毒性試験（イヌ） .....       | 25 |
| (3) 2年間発がん性試験（ラット） .....      | 26 |
| (4) 18か月間発がん性試験（マウス） .....    | 27 |
| 12. 生殖発生毒性試験 .....            | 27 |
| (1) 2世代繁殖試験（ラット） .....        | 27 |
| (2) 発生毒性試験（ラット） .....         | 29 |
| (3) 発生毒性試験（ウサギ） .....         | 29 |
| 13. 遺伝毒性試験 .....              | 30 |
| <br>                          |    |
| III. 食品健康影響評価 .....           | 32 |
| <br>                          |    |
| ・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 .....           | 38 |
| ・参照 .....                     | 40 |

## ＜審議の経緯＞

|       |     |     |   |
|-------|-----|-----|---|
| 2010年 | 3月  | 4日  | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：水稲）                              |
| 2010年 | 6月  | 18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（厚生労働省発食安 0618 第 4 号）、関係書類の接受（参照 1～47） |
| 2010年 | 6月  | 24日 | 第 337 回食品安全委員会（要請事項説明）  |
| 2011年 | 1月  | 14日 | 第 5 回農薬専門調査会評価第二部会  |
| 2011年 | 10月 | 25日 | 追加資料受理（参照 48、49）  |
| 2011年 | 12月 | 2日  | 第 12 回農薬専門調査会評価第二部会   |
| 2012年 | 1月  | 13日 | 第 79 回農薬専門調査会幹事会  |
| 2012年 | 1月  | 19日 | 第 415 回食品安全委員会（報告）  |
| 2012年 | 1月  | 19日 | から 2 月 17 日まで 国民からの御意見・情報の募集  |
| 2012年 | 2月  | 27日 | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  |
| 2012年 | 3月  | 1日  | 第 421 回食品安全委員会（報告）<br>（同日付け厚生労働大臣へ通知）                                 |

## ＜食品安全委員会委員名簿＞

（2011年1月6日まで）

小泉直子（委員長）  
見上 彪（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

\*：2009年7月9日から

（2011年1月7日から）

小泉直子（委員長）  
熊谷 進（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

\*：2011年1月13日から

## ＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2010年4月1日から）

|           |       |      |
|-----------|-------|------|
| 納屋聖人（座長）  | 佐々木有  | 平塚 明 |
| 林 真（座長代理） | 代田眞理子 | 福井義浩 |
| 相磯成敏      | 高木篤也  | 藤本成明 |
| 赤池昭紀      | 玉井郁巳  | 細川正清 |
| 浅野 哲**    | 田村廣人  | 堀本政夫 |
| 石井康雄      | 津田修治  | 本間正充 |

泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
桑形麻樹子\*\*\*  
小林裕子  
三枝順三

津田洋幸  
長尾哲二  
永田 清  
長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄  
八田稔久

増村健一\*\*  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

## 要 約

殺菌剤「テブフロキン」(CAS No. 376645-78-2) について各種試験成績等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(水稻、トマト及びほうれんそう)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(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)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、テブフロキン投与による影響は、主に造血系(溶血性貧血、脾臓うっ血、髄外造血亢進等)、肝臓(ラット変異細胞巣等)、胆道(イヌ粘膜上皮過形成)、動脈(マウス大動脈炎)及び膀胱(粘膜上皮過形成等)に認められた。

ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性影響が見られる用量で、骨格変異(過剰肋骨等)の発生頻度増加が認められたが、奇形は認められず、ウサギでは骨格奇形及び変異はみられなかったことから、テブフロキンに催奇形性はないと考えられた。

発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

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世代繁殖試験の4.13 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.041 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## 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：テブフロキン

英名：tebufloquin

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：6-*tert*-ブチル-8-フルオロ-2,3-ジメチル-4-キノリル=アセタート

英名：6-*tert*-butyl-8-fluoro-2,3-dimethyl-4-quinolyl acetate

#### CAS (No.376645-78-2)

和名：6-(1,1-ジメチルエチル)-8-フルオロ-2,3-ジメチル-4-キノリニル  
=アセタート

英名：6-(1,1-dimethylethyl)-8-fluoro-2,3-dimethyl-4-quinolinyll acetate

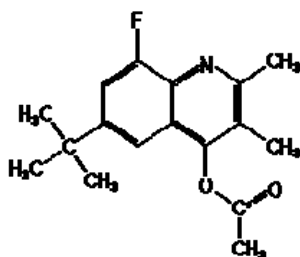
### 4. 分子式

$C_{17}H_{20}FNO_2$

### 5. 分子量

289.3

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

テブフロキンは、明治製菓株式会社により開発された殺菌剤で、ミトコンドリア電子伝達系を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：水稻）がなされている。海外での登録はなされていない。



## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II.1~4]はテブフロキンのベンゼン環の炭素を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの(以下「<sup>14</sup>C-テブフロキン」という。)及び代謝物M1のベンゼン環の炭素を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの(以下「<sup>14</sup>C-M1」という。)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度について、特に断りがない場合はテブフロキンに換算した。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(ラット)

#### (1) 吸収

##### ① 血中濃度推移

Fischerラット(一群雌雄各8匹)に<sup>14</sup>C-テブフロキンを低用量(2 mg/kg 体重)又は高用量(100 mg/kg 体重)で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

吸収された放射能は雌雄に関係なく、低用量群では投与3時間後、高用量群では投与12時間後に最高値に達し、約30時間の半減期で体内から消失した。

全血及び血漿中の濃度推移から赤血球への移行は少ないと考えられた。

(参照2)

表1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

| 投与量 (mg/kg 体重) |                         | 2    |      | 100   |       |
|----------------|-------------------------|------|------|-------|-------|
| 性別             |                         | 雄    | 雌    | 雄     | 雌     |
| 全血             | T <sub>max</sub> (hr)   | 3.0  | 3.0  | 12.0  | 12.0  |
|                | C <sub>max</sub> (µg/g) | 2.7  | 3.1  | 99.2  | 86.2  |
|                | T <sub>1/2</sub> (hr)   | 32.9 | 42.8 | 33.9  | 37.7  |
|                | AUC (hr·µg/g)           | 38.0 | 45.1 | 2,250 | 2,720 |
| 血漿             | T <sub>max</sub> (hr)   | 3.0  | 3.0  | 12.0  | 12.0  |
|                | C <sub>max</sub> (µg/g) | 4.4  | 5.1  | 137   | 132   |
|                | T <sub>1/2</sub> (hr)   | 32.0 | 33.3 | 30.6  | 31.9  |
|                | AUC (hr·µg/g)           | 57.2 | 72.8 | 3,370 | 3,740 |

##### ② 吸収率

尿、胆汁及び糞中排泄試験 [1. (4)②] より得られた尿中及び胆汁中排泄並びにカーカス<sup>1</sup>の残留率からテブフロキンの吸収率は投与後48時間で73.5~92.4%と算出された。(参照3)

#### (2) 分布

Fischerラット(一群雌雄各9匹)に<sup>14</sup>C-テブフロキンを低用量(2 mg/kg 体

<sup>1</sup>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)。

重)又は高用量(100 mg/kg 体重)で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

低用量群では消化管(内容物を含む。)、骨格筋、血液、肝臓、カーカス、脂肪及び骨に 1%TAR 以上の分布が認められた。高用量群では、1%TAR 以上となる組織は骨を除き低用量群と同じであった。(参照 2)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

| 投与量<br>(mg/kg 体重) | 性別 | T <sub>max</sub> 付近 <sup>1)</sup>  | 投与 96 時間後  |
|-------------------|----|--|--|
| 2                 | 雄  | 消化管*(11.1)、血漿(3.24)、腎臓(3.00)、肝臓(2.89)、膀胱(2.43)、全血液(2.12)、副腎(1.76)、肺(1.60)、心臓(1.17)、ハーダー腺(0.93)、血球(0.902) | 肝臓(0.192)、副腎(0.046)、消化管*(0.040)、血漿(0.039)腎臓(0.036)、ハーダー腺(0.029)、全血液(0.027)、皮膚(0.024)、血球(0.019) |
|                   | 雌  | 消化管*(8.86)、血漿(3.84)、肝臓(3.19)、膀胱(2.92)、腎臓(2.77)、全血液(2.53)、副腎(2.43)、肺(1.84)、膵臓(1.65)、心臓(1.46)、ハーダー腺(1.28)  | 肝臓(0.193)、副腎(0.074)、血漿(0.058)、消化管*(0.052)、全血液(0.039)、腎臓(0.035)、ハーダー腺(0.028)、血球(0.025)          |
| 100               | 雄  | 消化管*(492)、血漿(108)、肝臓(94.3)、全血液(76.8)、ハーダー腺(62.3)、膀胱(61.2)、血球(53.0)、心臓(43.8)、肺(42.3)、腎臓(42.1)             | ハーダー腺(6.06)、肝臓(5.04)、消化管*(3.06)、血漿(2.69)、全血液(2.20)、血球(1.85)                                    |
|                   | 雌  | 消化管(491)、血漿(103)、肝臓(97.7)、全血液(73.2)、ハーダー腺(59.2)、膀胱(51.0)、血球(47.0)、腎臓(42.9)、心臓(39.6)、副腎(35.9)             | 肝臓(8.70)、ハーダー腺(5.76)、血漿(3.44)、消化管*(2.80)、全血液(2.57)   |

\* : 内容物含む

<sup>1)</sup> : 2 mg/kg 体重投与群では投与 3 時間後、100 mg/kg 体重投与群では投与 12 時間後

### (3) 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (4)①]で得られた投与後 96 時間の尿及び糞並びに胆汁排泄試験[1. (4)②]で得られた投与後 48 時間の胆汁を試料として、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 3 に示されている。

テブフロキンの代謝反応は、第一相でテブフロキンの加水分解によって M1 が生成される。M1 の *tert*-ブチル基又は 2-及び 3-位メチル基の酸化及びこれらの組み合わせ等による反応が進行し、M2、M3、M4、M5 及び M10 を経て M8、M9 及び M11 へ代謝される。これらはさらに、第二相で一部が抱合化を受けグルクロン酸及び硫酸抱合体へ代謝された後、胆汁中に排泄され、尿及び糞から速やかに体外に排泄されると考えられた。(参照 3、4)

表3 尿、糞及び胆汁中代謝物 (%TAR)

| 投与量<br>(mg/kg 体重) | 性別 | 試料 | テブフ<br>ロキン | 代謝物  |
|-------------------|----|----|------------|--|
| 2                 | 雄  | 尿  | —          | M9(14.9)、M8(9.26)、M11(6.16)、M7(2.18)、<br>M10(1.44)、U-R1(1.41)、M4(1.41)、その他(1.0 未満)                                     |
|                   |    | 糞  | —          | M9(14.7)、M8(10.1)、M11(4.92)、M5(2.74)、<br>U-R1(1.88)、M4(1.47)、M7(1.47)、M10(1.32)、<br>M2(1.11)、M3(1.11)、その他(1.06 未満)     |
|                   |    | 胆汁 | <0.73      | M8-GA(11.3)、M9+M3-GA(5.18)、U-R1-GA(4.00)、<br>M5-GA(2.25)、M4-GA(2.07)、M9-SA+M7-GA(1.43)<br>その他(1.0 未満)                  |
|                   | 雌  | 尿  | —          | M9(15.9)、M8(9.95)、M11(4.89)、<br>M11-SA+M8-SA(4.40)、M9-SA(3.73)、M7(3.46)、<br>M4(3.23)、U-R1(1.48)、その他(1.0 未満)            |
|                   |    | 糞  | —          | M8(6.26)、M11-SA+M8-SA(5.5)、M9-SA(5.29)、<br>M9(4.31)、M11(3.55)、M7(2.25)、U-R1(1.92)、<br>M2(1.58)、その他(1.21 未満)            |
|                   |    | 胆汁 | <0.74      | M8-GA(4.31)、M11-SA+M8-SA(3.63)、<br>M9-SA+M7-GA(3.00)、U-R1-GA(2.34)、<br>M5-GA(2.31)、M4-GA(1.83)、M9+M3-GA(1.46)          |
| 100               | 雄  | 尿  | —          | M9(21.7)、M8(12.7)、M11(10.5)、M10(2.94)、<br>M9-SA(1.54)、U-R1(1.51)、M7(1.29)、M4(1.16)、<br>その他(1.0 未満)                     |
|                   |    | 糞  | —          | M8(9.76)、M11(5.91)、M9(5.71)、U-R1(3.47)、<br>M5(3.22)、M10(3.08)、その他(2.14 未満)   |
|                   |    | 胆汁 | <0.36      | M8-GA(5.70)、M4-GA(3.55)、M5-GA(2.67)、<br>U-R1-GA(1.76)、M9+M3-GA(1.41)、<br>その他 (1.0 未満)                                  |
|                   | 雌  | 尿  | —          | M9(19.11)、M11(9.37)、M8(6.55)、M10(5.83)、<br>M9-SA(3.94)、M11-SA+M8-SA(3.78)、U-R1(1.68)、<br>M4(1.48)、M7(1.11)、その他(1.0 未満) |
|                   |    | 糞  | —          | M9-SA(6.57)、M11-SA+M8-SA(5.67)、M11(4.53)、<br>M8(3.83)、M10(3.83)、U-R1(3.23)、M9(2.89)、<br>M5(1.94)、その他(1.91 未満)          |
|                   |    | 胆汁 | <0.24      | M4-GA(4.48)、M5-GA(2.99)、M11-SA+M8-SA(2.11)、<br>M9-SA+M7-GA(1.81)、M8-GA(1.79)、<br>M9+M3-GA(1.10)、その他(1.0 未満)            |

— : 検出されず

#### (4) 排泄

##### ① 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に <sup>14</sup>C-テブフロキンを低用量 (2 mg/kg 体重) 又は高用量 (100 mg/kg 体重) で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

投与後 96 時間で 94.0～98.1%TAR が体外に排泄され、排泄経路及び速度に顕著な性差及び投与用量による差はなかった。低用量群の雄では尿及び糞中排泄率はほぼ等しかったが、それ以外の群では、尿中排泄の方が糞中排泄より高い傾向が認められた。（参照 4）

表 4 投与後 96 時間の尿中及び糞中排泄率（%TAR）

| 投与量       | 2 mg/kg 体重 |      | 100 mg/kg 体重 |      |
|-----------|------------|------|--------------|------|
|           | 雄          | 雌    | 雄            | 雌    |
| 尿         | 46.2       | 57.4 | 61.7         | 58.5 |
| 糞         | 45.8       | 36.0 | 35.2         | 38.3 |
| ケージ洗液     | 1.96       | 1.60 | 1.15         | 1.23 |
| 消化管（含内容物） | 0.22       | 0.16 | 0.27         | 0.32 |
| カーカス      | 1.29       | 1.19 | 2.00         | 1.67 |
| 総回収率      | 95.5       | 96.3 | 100          | 100  |

## ② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹、高用量雌のみ 3 匹）に <sup>14</sup>C-テブフロキンを低用量（2 mg/kg 体重）又は高用量（100 mg/kg 体重）で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、胆汁及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 48 時間の排泄率は 72.8～93.9%であった。低用量群の雄における胆汁中及び尿中への排泄率はほぼ等しく、他の群では尿中排泄の方が高い傾向が認められた。これは、非胆管カニューレシヨンのラットと同様の結果であった。（参照 3）

表 5 投与後 48 時間の尿、胆汁及び糞中排泄率（%TAR）

| 投与量       | 2 mg/kg 体重 |      | 100 mg/kg 体重 |      |
|-----------|------------|------|--------------|------|
|           | 雄          | 雌    | 雄            | 雌    |
| 胆汁        | 42.8       | 29.8 | 27.3         | 26.5 |
| 尿         | 45.7       | 41.1 | 45.1         | 40.9 |
| 糞         | 3.45       | 10.4 | 3.81         | 3.68 |
| ケージ洗浄     | 1.97       | 2.08 | 1.46         | 1.64 |
| 消化管（含内容物） | 4.06       | 6.27 | 10.3         | 21.0 |
| カーカス      | 3.99       | 3.33 | 10.1         | 6.06 |
| 総回収率      | 102        | 93.0 | 98.1         | 99.9 |

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稻

水稻（品種：コシヒカリ）をファイトトロン内（光源：太陽光及びメタルハライドランプ、水稻慣行栽培期の東京地方の温湿度）でポット栽培し、<sup>14</sup>C-テブフ

ロキンを 4 mg/ポット (800 g ai/ha 相当) の用量で出穂 2 週間前、出穂期及び出穂 2 週間後の計 3 回、水稻に全面散布し、植物体内運命試験が実施された。最終散布 14 日後に茎葉部 (穂を含む。) を採取し、最終散布 35 日後 (収穫期) に玄米と稲わらを採取し、試料とした。

各試料中の残留放射能分布は表 6 に、同定された代謝物濃度は表 7 に示されている。収穫期における玄米中の残留放射能は 0.616mg/kg であり、親化合物が 0.084mg/kg(13.7%TRR)、主要代謝物 M1 が 0.174mg/kg(28.3%TRR) 検出された。その他、代謝物 M2、M3、M4 及び M8 が検出されたが、いずれも 8%以下であった。抽出残渣中の放射能は、最終処理 14 日後の茎葉で 0.678mg/kg (10.7%TRR) であり、最終処理 35 日後の玄米及び稲わらにおいては、それぞれ 0.157mg/kg (25.3%TRR) 及び 1.72mg/kg (15.5%TRR) であった。(参照 5)

表 6 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

|            | 試料                 | 残留放射能 |
|------------|--------------------|-------|
| 最終処理 14 日後 | 茎葉 (穂を含む)<br>又は稲わら | 6.32  |
| 最終処理 35 日後 | 茎葉 (穂を含む)<br>又は稲わら | 11.0  |
|            | 玄米                 | 0.616 |
|            | もみ殻                | 11.3  |
|            | 根部                 | 1.28  |

表 7 各試料中の残留放射能分布及び代謝物濃度

| 収穫時期          | 試料  | テブフロキン |      | M1    |      | M2    |      | M3    |      | M4    |      | M8    |      |
|---------------|-----|--------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
|               |     | mg/kg  | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR |
| 最終処理<br>14 日後 | 茎葉* | 0.903  | 14.3 | 1.54  | 24.4 | 0.412 | 6.53 | 0.316 | 5.01 | 0.273 | 4.32 | 0.765 | 12.1 |
| 最終処理<br>35 日後 | 玄米  | 0.084  | 13.7 | 0.174 | 28.3 | 0.046 | 7.51 | 0.026 | 4.13 | 0.008 | 1.22 | 0.016 | 2.58 |
|               | 稲わら | 1.04   | 9.48 | 1.73  | 15.6 | 0.465 | 4.21 | 0.611 | 5.52 | 0.601 | 5.44 | 1.52  | 13.7 |

\*: 穂を含む

注: 代謝物濃度はテブフロキン換算値を示す。

## (2) トマト

トマト (品種: ルネッサンス) をファイトトロン内 (光源: 太陽光、トマト慣行栽培期の東京地方の温湿度) でポット栽培し、<sup>14</sup>C-テブフロキンを 3 mg/ポット (600 g ai/ha 相当) の用量で播種約 11、12 及び 13 週後に茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。最終散布 1、7 及び 14 日後にトマト果実 (14 日後は葉も採取) を採取し試料とした。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物濃度は表 8 に示されている。

果実試料中の残留放射能は、その多くが抽出液中に回収され (74.3~

83.5%TRR)、抽出残渣中の放射能は6.6~12.1%TRRであった。トマト(果実)中の親化合物は経時的に減衰し、14日後にM4及びM8がそれぞれ37.5及び10.4%TRR検出された。ほかにM1、M2及びM3が検出されたがいずれも10%TRR以下であった。(参照6)

表8 各試料中の残留放射能分布及び代謝物濃度

| 収穫時期         | 試料 | テブフロキン |      | M1    |      | M2    |      | M3    |      | M4    |      | M8    |      |
|--------------|----|--------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
|              |    | mg/kg  | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR |
| 最終処理<br>1日後  | 果実 | 0.099  | 28.7 | 0.088 | 25.5 | 0.012 | 3.54 | 0.019 | 5.54 | 0.063 | 18.3 | 0.019 | 5.57 |
| 最終処理<br>7日後  | 果実 | 0.031  | 8.80 | 0.031 | 8.94 | 0.021 | 5.89 | 0.039 | 11.2 | 0.093 | 26.9 | 0.026 | 7.56 |
| 最終処理<br>14日後 | 果実 | 0.008  | 4.51 | 0.008 | 4.40 | 0.008 | 4.62 | 0.016 | 8.67 | 0.068 | 37.5 | 0.019 | 10.4 |
|              | 葉  | 0.980  | 11.8 | 0.827 | 9.89 | 0.505 | 6.07 | 1.15  | 13.8 | 1.40  | 16.8 | 1.01  | 12.2 |

注：各試料中の残留放射能濃度はテブフロキン換算値を示す。

### (3) ほうれんそう

ほうれんそう(品種：リビエラ)をファイトトン内(光源：太陽光、ほうれんそう慣行栽培期の東京地方の温湿度)でポット栽培し、<sup>14</sup>C-テブフロキンを1.2mg/ポット(600g ai/ha相当)の用量で、播種約44日後、その1及び2週後にほうれんそうに全面散布し、植物体内運命試験が実施された。最終散布1、7及び14日後にほうれんそう地上部を採取し試料とした。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物濃度は表9に示されている。

試料中の残留放射能は、その多くが抽出液中に回収され(58.1~86.8%TRR)、抽出残渣中の放射能は最大で4.1%TRR(最終散布14日後)であった。ほうれんそう中の親化合物は経時的に減衰し、主要代謝物M2及びM4が生成され、14日後にそれぞれ約15%TRR検出された。(参照7)

表9 各試料中の残留放射能分布及び代謝物濃度

| 収穫時期         | テブフロキン |      | M1    |      | M2    |      | M3    |      | M4    |      | M8グルコース<br>抱合体 |      |
|--------------|--------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|----------------|------|
|              | mg/kg  | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg          | %TRR |
| 最終処理<br>1日後  | 8.65   | 41.8 | 2.27  | 11.0 | 1.98  | 9.53 | 0.925 | 4.48 | 1.85  | 8.90 | 0.664          | 3.22 |
| 最終処理<br>7日後  | 4.02   | 22.9 | 0.564 | 3.22 | 2.37  | 13.6 | 0.918 | 5.24 | 2.33  | 13.3 | 1.14           | 6.48 |
| 最終処理<br>14日後 | 1.05   | 8.47 | 0.141 | 1.13 | 1.91  | 15.2 | 0.518 | 4.09 | 1.83  | 14.6 | 1.05           | 8.36 |

注：各試料中の残留放射能濃度はテブフロキン換算値を示す。

テブフロキンの植物における代謝経路は、テブフロキンの脱アセチル化による M1 の生成、M1 の側鎖メチル基の酸化 (M2 又は M3) 及び *tert*-ブチル基の酸化 (M4) であった。M2 及び M4 は更なる酸化を受けて M8 を生成し、これらの代謝物はデンプン、タンパク質、リグニン、ヘミセルロース等の植物構成成分に取り込まれ、結合型残留物を形成すると考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌運命試験

埴壤土 (栃木) を水深約 1.5 cm に湛水し、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$  の暗所下で 29 日間のプレインキュベーション後、 $^{14}\text{C}$ -テブフロキンを 0.798 mg/kg 乾土 (800 g ai/ha 相当) の用量で土壌処理し、最長 84 日間インキュベーションする好氣的湛水土壌運命試験が実施された。

各採取時期における表面水及び土壌抽出液中分解物の残留放射能は表 10 に示されている。

水相の放射能は急速に減少し、処理 3 日後には 1.2% TAR であった。土壌中の放射能は田面水からの移行により処理 3 日後には 95.6% まで増加したが、処理 84 日後には 73.8% TAR への緩やかな減少が認められた。抽出残渣中の残留放射能は、処理直後の 2.09% TAR から 26.9% TAR に増加した。 $^{14}\text{CO}_2$  の生成は痕跡程度であった。

テブフロキンの主要分解経路は急速に M1 に分解された後、M1 は穏やかに消失し、一部は M2 を経由し最終的に土壌有機物に結合するか、腐植成分に親和した形態になると考えられた。

テブフロキン及び M1 の好氣的湛水土壌中における推定半減期は、0.12 及び 327 日と考えられた。(参照 8)

表 10 表面水及び土壌抽出液中分解物の残留放射能 (%TAR)

| 処理後日数(日) | 非滅菌             |                 |                 |                 |                  | 滅菌              |                  |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
|          | 0 <sup>a)</sup> | 1 <sup>a)</sup> | 3 <sup>b)</sup> | 7 <sup>b)</sup> | 84 <sup>b)</sup> | 7 <sup>b)</sup> | 70 <sup>b)</sup> |
| テブフロキン   | 86.6            | 9.57            | 3.46            | 1.84            | <1.50            | 25.8            | <3.58            |
| M1       | 13.7            | 89.7            | 92.1            | 85.8            | 72.9             | 66.1            | 83.4             |
| M2       | <1.34           | <1.70           | <1.31           | 0.38            | <1.12            | <0.78           | <0.60            |
| その他      | 0.11            | 0.27            | <2.36           | 1.83            | 0.93             | <1.16           | <0.90            |

a) : 水相 + 土壌抽出液 b) : 土壌抽出液のみ

#### (2) 好氣的土壌運命試験

好氣的条件下 (最大容水量の 50%) で、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$  の暗所下で 14 日間プレインキュベーションした後、 $^{14}\text{C}$ -テブフロキンを 0.698 mg/kg (700 g ai/ha 相当) の

用量で埴壤土（北海道）に処理し、最長 84 日間インキュベーションする好氣的土壤中運命試験が実施された。

非滅菌土壌では、テブフロキンは急速に分解され、処理直後の 99.1%TAR から処理 3 日後には 1.5%TAR まで低下した。

一方、分解物として M1 が生成され、3 日後に最大 97.5%TAR となった。M1 の分解は穏やかで処理 84 日後に 80.3%TAR であった。M1、M5 のほか M7 が痕跡量認められた。

テブフロキンの好氣的土壌における分解は急速に M1 に分解後、M5 及び M7 を経由して、最終的に結合残留物を生成するほか、一部は CO<sub>2</sub> に無機化されるものと考えられた。

テブフロキン及び M1 の好氣的土壌中の推定半減期は、0.5 及び 280 日と考えられた。（参照 9）

### （3）嫌氣的土壤中運命試験（分解物 M1）

嫌氣的条件下、暗所、25±2℃で 39 日間のプレインキュベーションの後、<sup>14</sup>C-M1 を埴壤土（栃木）及び Mili-Q 水に加え湛水状態とし、0.799 mg/kg（800 g ai/ha 相当）の用量で処理し、最長 84 日間インキュベーションして嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

水相の放射能は少なく、処理 0 日後で 1.32%TAR であった。M1 は処理 0 日後で最大で 93.3%TAR となった後、穏やかに分解し処理 84 日後には 62.6%TAR に低下した。一方で抽出残渣中の放射能は処理 84 日後には 34.3%TAR に増加した。

嫌氣的土壌中での M1 の主要分解経路は、一部 M4 を経由して最終的には土壌有機物に結合するか、腐植成分に親和した形態になると考えられた。

M1 の嫌氣的土壌中での推定半減期は 157 日と考えられた。（参照 10）

## （4）土壌吸着性試験

### ① テブフロキンの土壌吸着試験

<sup>14</sup>C-テブフロキンをを用いた、5 種類の土壌 [砂壤土（青森）、壤土（福島）、シルト質埴壤土（栃木）、シルト質埴土（埼玉）、砂土（徳島）] における土壌吸着試験が実施された。

テブフロキンは湛水土壌条件下において速やかに分解するため、Freundlich の吸着等温線の作成は困難であった。そのため吸着平衡 12 時間における値を吸着パラメーターとして用いて土壌中における移動性を評価した。結果は表 11 に示されている。（参照 11）



表 11 テブフロキンの土壌吸着試験結果概要

| 土壌          | 砂壤土  | 壤土    | シルト質埴壤土 | シルト質埴土 | 砂土     |
|-------------|------|-------|---------|--------|--------|
| $K_{ads}$   | 15.3 | 16.5  | 66.4    | 28.3   | 12.6   |
| $K_{adsoc}$ | 535  | 3,510 | 744     | 682    | 18,000 |

$K_{ads}$  : Freundlich の吸着係数  $K_{adsoc}$  : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

## ② 土壌吸着試験（分解物 M1）

M1 を用いた、5 種類の土壌 [砂壤土（青森）、壤土（福島）、シルト質埴壤土（栃木）、シルト質埴土（埼玉）、砂土（徳島）] における土壌吸着試験が実施された。結果は表 12 に示されている。（参照 12）

表 12 M1 の土壌吸着試験結果概要

| 土壌          | 砂壤土  | 壤土   | シルト質埴壤土 | シルト質埴土 | 砂土    |
|-------------|------|------|---------|--------|-------|
| $K_{ads}$   | 8.73 | 3.71 | 43.2    | 9.73   | 0.81  |
| $K_{adsoc}$ | 305  | 789  | 483     | 234    | 1,160 |

$K_{ads}$  : Freundlich の吸着係数

$K_{adsoc}$  : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

## 4. 水中運命試験

### （1）加水分解試験（緩衝液）

pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（塩化カリウム/ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に  $^{14}C$ -テブフロキンを 1 mg/kg になるように添加し、 $25 \pm 1^\circ C$  の暗所下で最長 30 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

すべての pH において 30 日間のインキュベーションでテブフロキンの分解が認められ、処理 30 日後には pH 4、5、7 及び 9 でそれぞれ 0.9 未満、38.3、58.9 及び 0.9 未満% TAR となった。主要分解物は M1 であり処理 30 日後には、同 pH でそれぞれ 100、64.5、42.7 及び 103% TAR となった。他に痕跡程度の放射能が認められた。テブフロキンの加水分解経路は、テブフロキンの脱アセチル化による M1 の生成であり、生成された M1 は加水分解的に安定であると考えられた。

テブフロキンの各緩衝液中での推定半減期は、pH 4、5、7 及び 9 でそれぞれ 3.3、21.3、40.6 及び 0.6 日であった。（参照 13）

### （2）水中光分解試験

pH 7 の滅菌緩衝液及び田面水に  $^{14}C$ -テブフロキンを 1 mg/kg となるように添加し、 $25^\circ C \pm 1^\circ C$  で最長 14 日間、キセノン光（ $21.4 W/m^2$ 、波長 300~400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

照射区における放射能分布及び分解物は表 13 に、推定半減期は表 14 に示されている。

緩衝液中では、テブフロキンは経時的に減少し、主要分解物として M14（最大 41.8%TAR）及び M1（最大 1.2%TAR）が認められた。田面水中でも、テブフロキンは経時的に減少し、M14（最大 12.2%TAR）及び M1（最大 4.1%TAR）が認められた。いずれの条件においても 10%TAR を超える主要分解物は M14 のみであった。

テブフロキンの分解プロファイルは緩衝液と田面水で差が認められ、緩衝液中では、加水分解速度が遅いためテブフロキン自身が光分解を受けるのに対して、田面水ではテブフロキンの加水分解物である M1 も光分解を受けるためと考えられた。

テブフロキンは M14 又は M1 を生成し、最終的には CO<sub>2</sub> まで分解されると考えられた。（参照 14）

表 13 照射区における放射能分布及び分解物 (%TAR)

| 試験水    | 滅菌緩衝液    |      |      |      | 滅菌田面水 |      |      |      |
|--------|----------|------|------|------|-------|------|------|------|
|        | 照射時間 (日) | 0    | 1    | 3    | 14    | 0    | 1    | 3    |
| テブフロキン | 99.5     | 82.9 | 45.3 | 3.6  | 100   | 80.7 | 33.1 | <1.6 |
| M1     | <0.9     | 1.2  | <1.1 | <1.2 | <0.9  | 4.1  | 1.0  | <1.1 |
| M14    | <1.2     | 14.8 | 41.8 | 20.5 | <1.1  | 8.0  | 12.2 | <1.5 |

表 14 テブフロキンの推定半減期 (日)

| 試験水    | 緩衝液               |                    | 田面水               |                   |
|--------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
|        | 照射区               | 対照区                | 照射区               | 対照区               |
| キセノン光  | 2.8               | 33.4               | 1.4               | 2.4               |
| 太陽光換算* | 8.4 <sup>a)</sup> | 33.4 <sup>b)</sup> | 9.4 <sup>a)</sup> | 2.4 <sup>b)</sup> |

a) 自然太陽光下での光分解のみに起因する分解定数 (試験条件における正味の分解定数/換算係数)

b) 自然条件下での加水分解定数 (暗所対照区の分解定数)

\*: 北緯 35 度 (東京)、春 (4~6 月)

### (3) 水中光分解試験 (分解物 M1)

滅菌緩衝液(pH 7 : NaOH-リン酸カリウム)に M1 を 1.0 mg/L となるように添加し、25±2℃で最長 24 時間、キセノン光 (光強度 : 21.7 W/m<sup>2</sup>、波長 : 300~400 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

M1 は経時的に分解され、照射開始 9 時間後には 11%TAR に、24 時間後には検出限界未満となった。暗所対照区では、24 時間後に 98%TAR であった。

M1 の緩衝液 (pH 7) 中での推定半減期は 2.9 時間、北緯 35 度 (東京) 春の太陽光下に換算では 8.1 時間であった。（参照 15）

## 5. 土壤残留試験

沖積土・軽埴土（高知）及び火山灰土・埴壤土（熊本）を用いて、テブフロキン（顆粒水和剤）を 800 g ai/ha で 2 回施用し、テブフロキン、分解物 M1 及び M14 を分析対象とした土壤残留試験（圃場）が実施された。

結果は表 15 に示されている。テブフロキン及び分解物 M14 はすべて定量限界未満であった。M1 は散布直後に約 0.5 mg/kg 検出され、以後経時的に減衰した。（参照 16）

表 15 土壤残留試験成績（推定半減期）

| 試験           | 濃度 <sup>1)</sup>     | 土壌       | 推定半減期 <sup>2)</sup> （日） |
|--------------|----------------------|----------|-------------------------|
| 圃場試験<br>（水田） | 800 g ai/ha<br>（2 回） | 沖積土・軽埴土  | 1.9                     |
|              |                      | 火山灰土・埴壤土 | 23.3                    |

<sup>1)</sup>顆粒水和剤（20.0%）使用。

<sup>2)</sup>推定半減期の数値は、テブフロキン+M1+M14 の含量値から求められた。

## 6. 作物等残留試験

### （1）作物残留試験

水稻を用いてテブフロキン、代謝物 M1、M2 及びその抱合体（以下同じ。）、M3、M4 並びに M8 を分析対象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。テブフロキンはすべて定量限界未満であった。代謝物の合算値の最大残留量は、可食部では散布 14 日後に収穫した玄米に 0.25 mg/kg、非可食部では、稲わらに 10.2 mg/kg 認められた。（参照 17）

### （2）乳汁移行試験

ホルスタイン系、泌乳乳牛（2 頭）にテブフロキンの代謝物である M1（20 mg）、M2（4.68 mg）及び M8（7.04 mg）を 7 日間、カプセルを用いて連続経口投与した。投与量は、各代謝物の稲わらの最大残留量の 2 倍量を含む稲わら 2 kg を摂取すると想定し、設定された。

投与開始後及び投与終了後のいずれの時期においても乳汁への移行は認められなかった。（参照 18）

### （3）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値における最大推定残留値を用いてテブフロキン及び代謝物 M1 を暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 16 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、テブフロキンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたすべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 16 食品中より摂取されるテブフロキンの推定摂取量<sup>注)</sup>

| 食品名 | 残留値<br>(mg/kg) | 国民平均<br>(体重：53.3kg) |                 | 小児(1～6歳)<br>(体重：15.8kg) |                 | 妊婦<br>(体重：55.6kg) |                 | 高齢者(65歳以上)<br>(体重：54.2kg) |                 |
|-----|----------------|---------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|
|     |                | ff<br>(g/人/日)       | 摂取量<br>(μg/人/日) | ff<br>(g/人/日)           | 摂取量<br>(μg/人/日) | ff<br>(g/人/日)     | 摂取量<br>(μg/人/日) | ff<br>(g/人/日)             | 摂取量<br>(μg/人/日) |
| 米   | 0.11           | 185                 | 20.4            | 97.7                    | 10.8            | 140               | 15.4            | 189                       | 20.8            |

注)：テブフロキンの作物残留値は検出限界以下であったため、暴露評価対象物質である代謝物 M1 の最大残留値をテブフロキンの最大残留値とした。

- ・「ff」：平成 10～12 年の国民栄養調査（参照 50～52）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値から求めたテブフロキンの推定摂取量（mg/人/日）

## 7. 一般薬理試験

テブフロキンを用い、ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 19）

表 17 一般薬理試験概要

| 試験の種類               | 動物種           | 動物数<br>匹/群 | 投与量<br>(mg/kg 体重)<br>(投与経路) | 最大<br>無作用量<br>(mg/kg 体重) | 最小作用<br>量<br>(mg/kg 体重) | 結果の概要  |
|---------------------|---------------|------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|--|
| 一般症状<br>(Irwin 法)   | ICR<br>マウス    | 雌雄<br>各 3  | 0、200、<br>600、2,000<br>(経口) | 200                      | 600                     | 2,000 mg/kg 体重の雌雄：警戒性鈍化、腹臥位、針金後肢把握低下、低体温、視覚位置反応低下、受動性低下、疼痛反応鈍化、歩行失調、歩行不能、正向反射着地不全、肢筋緊張度低下等<br>雄：間代性痙攣、身もだえ、呼吸促迫等<br>600 mg/kg 体重で体重増加抑制傾向<br>2,000 mg/kg 体重で死亡例（雌雄各 2 例） |
| 一般症状<br>(機能観察総合評価法) | Wistar<br>ラット | 雄 5        | 0、80、240、<br>800<br>(経口)    | 80                       | 240                     | 240 mg/kg 体重以上で体重減少又は増加抑制、腹臥位又は横臥位、体温低下、呼吸不全、歩行失調、移動性減少、接近反応鈍化、正向反射着地不全、腹筋及び肢筋緊張度低下、前肢及び後肢握力低下、覚醒状態低下、接触反応鈍化、着地時後肢開脚値低下等<br>800 mg/kg 体重で死亡例（4 例）                        |

|       |                      |           |     |                           |     |     |   |
|-------|----------------------|-----------|-----|---------------------------|-----|-----|---|
| 中枢神経系 | 自発運動量                | Wistarラット | 雄 5 | 0、8、24、80、240、800<br>(経口) | 24  | 80  | 80 mg/kg 体重以上で自発運動量減少<br>800 mg/kg 体重で死亡例(2例)   |
|       | 抗痙攣作用<br>(電撃痙攣)      | ICRマウス    | 雄 8 | 0、200、600、2,000<br>(経口)   | 200 | 600 | 2,000 mg/kg 体重で間代性痙攣及び強直性伸展痙攣抑制<br>600 mg/kg 体重で強直性痙攣の抑制  |
| 循環器系  | 血圧・心拍数               | Wistarラット | 雄 5 | 0、8、24、80、240、800<br>(経口) | 8   | 24  | 24 mg/kg 体重以上で心拍数減少<br>800 mg/kg 体重で死亡例(2例)   |
| 腎機能   | 尿量・尿中電解質及び尿浸透圧       | Wistarラット | 雄 5 | 0、80、240、800<br>(経口)      | 80  | 240 | 240 mg/kg 体重で尿量増加、電解質排泄量及び浸透圧減少<br>800 mg/kg 体重で Na <sup>+</sup> 排泄増加、K <sup>+</sup> 排泄減少、Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 比増加<br>800 mg/kg 体重で死亡例(1例) |
| 血液系   | 血液学検査<br>(投与3時間後採血)  | Wistarラット | 雄 5 | 0、8、24、80、240、800<br>(経口) | 24  | 80  | 80 mg/kg 体重以上で白血球数減少  |
|       | 血液学検査<br>(投与24時間後採血) | Wistarラット | 雄 5 | 0、8、24、80<br>(経口)         | 80  | —   | 影響なし  |

・溶媒はすべて 0.5W/V%メチルセルロース水溶液が用いられた。  
—：最小作用量は設定されず。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

テブフロキン原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。  
(参照 20、21、22)

表 18 急性毒性試験概要 (原体)

| 投与経路 | 動物種                 | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |   | 観察された症状  |
|------|---------------------|-----------------------------|---|--|
|      |                     | 雄                           | 雌 |  |
| 経口*  | Wistar ラット<br>雌 3 匹 | /                           |   | 円背位、起立不能、昏迷、鎮静、自発運動量低下、よろめき歩行、筋力低下、呼吸緩徐<br>腺胃部の赤色あるいは黒色斑散在、ガス貯留(胃)、小腸赤色化、口周囲部被毛汚れ<br>2,000 mg/kg 体重で全例死亡。300 mg/kg 体 |

|    |                       |                         |        |   |
|----|-----------------------|-------------------------|--------|---|
|    |                       |                         |        | 重では症状及び死亡例なし  |
| 経皮 | Wistar ラット<br>雌雄各 5 匹 | >2,000                  | >2,000 | 症状及び死亡例なし   |
| 吸入 | Wistar ラット<br>雌雄各 5 匹 | LC <sub>50</sub> (mg/L) |        | 呼吸緩徐、呼吸異常音、<br>自発運動低下、眼周囲<br>及び鼻周囲赤色物付着、<br>口周囲赤色物付着、<br>眼瞼閉鎖、肝臓暗調化、<br>肺赤色・黒色斑、肺白<br>色斑、気管泡沫液、<br>全暴露群の雄で死亡例<br>あり |
|    |                       | >5.24                   | >5.24  |   |

\*：溶媒は 0.5%メチルセルロース水溶液を用いた。

1)：毒性等級法により評価

マウスを用いた原体混在物 RS-3 及び RS-5 並びに代謝物/分解物 M1 及び M14 の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 23～26）

表 19 急性経口毒性試験概要（代謝物/原体混在物）

| 被験物質            | 動物種              | LD <sub>50</sub><br>mg/kg 体重              | 観察された症状  |
|-----------------|------------------|---|--|
|                 |                  | 雌   |  |
| M1*             | ICR マウス<br>雌 3 匹 | 300<LD <sub>50</sub> ≤2,000 <sup>1)</sup> | はいずれ姿勢、横臥位、うずくまり、鎮静、昏迷、よろめき歩行、攣縮、振戦、呼吸緩徐、体温下降、外陰部被毛湿潤、全身被毛湿潤<br>2,000 mg/kg 体重で全例死亡<br>300 mg/kg 体重では症状及び死亡例なし |
| M14*            | ICR マウス<br>雌 3 匹 | >2,000                                    | 鎮静<br>死亡例なし  |
| 原体混在物<br>RS-3** | ICR マウス<br>雌 3 匹 | 300<LD <sub>50</sub> ≤2,000 <sup>1)</sup> | 昏睡、努力性呼吸、腹臥位、はいずれ姿勢、横臥位、鎮静、昏迷、よろめき歩行、呼吸深大<br>2,000 mg/kg 体重で全例死亡<br>300 mg/kg 体重では死亡例なし                        |
| 原体混在物<br>RS5**  | ICR マウス<br>雌 3 匹 | 300<LD <sub>50</sub> ≤2,000 <sup>1)</sup> | 腹臥位、鎮静<br>2,000 mg/kg 体重で全例死亡<br>300 mg/kg 体重では死亡例なし   |

\*：溶媒は 0.5%メチルセルロースを用いた。

\*\*：溶媒はコーン油を用いた。

1)：毒性等級法により評価

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認めら

れなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、皮膚感作性は陽性であった。(参照 27~29)

## 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 (原体: 0、100、300、1,000 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 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                     |   | 100 ppm | 300 ppm | 1,000 ppm | 2,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 5.72    | 17.3    | 57.7      | 122       |
|                         | 雌 | 6.74    | 20.3    | 66.9      | 134       |

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雄で軽度な前・後肢握力低下が認められたが、脳、脊髄、坐骨神経及び下腿筋などの病理組織学的検査で異常は認められなかった。同群では一貫して約 15%の体重増加抑制が認められ、表 21 に示すように毒性影響が明らかに認められている投与量であることから、前・後肢握力低下は神経毒性的な変化というよりむしろ体重増加抑制や筋力低下等の全身状態の悪化を反映したものと考えられた。

膀胱粘膜上皮過形成については、膀胱粘膜に対する細胞障害性反応の代償性変化として粘膜上皮の過形成が生じたものと考えられた。

本試験において、300 ppm 投与群の雄で Ht 及び Hb の減少等、1,000 ppm 投与群の雌で Ht、Hb 及び RBC の減少等が認められたので無毒性量は雄で 100 ppm (5.72 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (20.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 30)

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

| 投与群       | 雄   | 雌  |
|-----------|---|--|
| 2,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> <li>・前・後肢握力低下</li> <li>・赤色尿</li> <li>・尿中 RBC、WBC、潜血及びタンパク質増加</li> <li>・MCV 及び MCH 増加</li> <li>・Glu 減少</li> <li>・カリウム増加</li> <li>・クロール減少</li> <li>・膀胱粘膜上皮過形成</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・尿中 RBC 増加</li> <li>・MCV 及び MCH 増加</li> <li>・Lym 及び WBC 増加</li> <li>・ALT 及び GGT 増加</li> <li>・Glu、TP、Alb、A/G 比減少</li> <li>・I.Bil 増加</li> <li>・カリウム増加</li> <li>・クロール減少</li> <li>・膀胱粘膜上皮過形成</li> </ul> |

|              |  |   |
|--------------|--|---|
|              | <ul style="list-style-type: none"> <li>膀胱粘膜上皮内/粘膜下出血</li> <li>膀胱粘膜上皮アポトーシス</li> <li>膀胱粘膜上皮変性/好中球浸潤<sup>§</sup></li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>膀胱粘膜上皮内/粘膜下出血<sup>§</sup></li> <li>膀胱粘膜上皮アポトーシス</li> <li>髓外造血亢進</li> </ul>   |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>尿比重低下</li> <li>摂餌量減少</li> <li>RBC 減少</li> <li>網赤血球及び骨髓有核細胞数増加</li> <li>PLT 増加</li> <li>TG 減少</li> <li>D.Bil 及び I.Bil 増加</li> <li>無機リン増加</li> <li>肝比重量増加</li> <li>脾絶対及び比重量増加</li> <li>脾うっ血/充血及び褐色色素（ヘモジデリン）沈着</li> <li>膀胱粘膜上皮過形成<sup>§</sup></li> <li>髓外造血亢進</li> <li>骨髓（胸骨及び大腿骨）造血亢進</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>尿比重低下</li> <li>摂餌量減少</li> <li>Ht、Hb 及び RBC 減少</li> <li>網赤血球及び骨髓有核細胞数増加</li> <li>AST 増加</li> <li>T.Chol 及び TG 減少</li> <li>T.Bil 及び D.Bil 増加</li> <li>脾絶対及び比重量増加</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>脾うっ血/充血及び褐色色素（ヘモジデリン）沈着</li> <li>膀胱粘膜上皮過形成<sup>§</sup></li> <li>骨髓（胸骨及び大腿骨）造血亢進</li> </ul> |
| 300 ppm 以上   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ht 及び Hb 減少</li> <li>T.Chol 減少</li> <li>T.Bil 増加</li> </ul>   | 300 ppm 以下毒性所見なし  |
| 100 ppm      | 毒性所見なし   |   |

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR 系マウス（一群各 10 匹）を用いた、混餌（原体：0、50、300 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与群                 |   | 50 ppm | 300 ppm | 2,000 ppm |
|---------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量（mg/kg 体重/日） | 雄 | 6.71   | 40.4    | 270       |
|                     | 雌 | 7.92   | 47.7    | 318       |

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄及び 300 ppm 投与群の雌において膀胱粘膜固有層単核細胞集簇等が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm（40.4 mg/kg 体重/日）、雌で 50 ppm（7.92 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 31）



表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

| 投与群        | 雄   | 雌   |
|------------|---|---|
| 2,000 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・網赤血球数増加</li> <li>・ALT<sup>§§</sup>及びAST増加</li> <li>・Cre増加</li> <li>・肝及び脾比重量増加</li> <li>・心臓弁膜の炎症</li> <li>・肝小葉中心性肝細胞肥大、肝小肉芽腫</li> <li>・膀胱粘膜固有層単核細胞集簇</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・網赤血球数増加<sup>§§</sup></li> <li>・MCV減少</li> <li>・ALT<sup>§§</sup>、AST<sup>§§</sup>、BUN及びGlob増加</li> <li>・A/G比減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・心臓弁膜の炎症</li> <li>・肝小葉中心性肝細胞肥大、肝小肉芽腫</li> <li>・膀胱粘膜上皮過形成</li> </ul> |
| 300 ppm 以上 | 300 ppm 以下毒性所見なし  | ・膀胱粘膜固有層単核細胞集簇 <sup>§</sup>   |
| 50 ppm     |   | 毒性所見なし  |

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

§§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

### （3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口 [原体：0、2、12 及び 70 mg/kg 体重/日（雌は投与後 4 週にわたり体重が減少したため、投与開始 4 週後より 70 mg/kg 体重/日から 50 mg/kg 体重/日に変更した。70/50 mg/kg 体重/日と記載。）] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

70/50 mg/kg 体重/日投与群の雌の病理組織学的検査において、肝外胆管粘膜上皮過形成（2 例）及び胆のう粘膜上皮過形成（3 例）が認められ、統計学的有意差はなく、その発生機序も不明であるが、90 日間亜急性毒性試験のイヌでは通常観察されない所見のため検体投与に起因する可能性が高いと考えられた。

本試験において、70 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 70/50 mg/kg 体重/日投与群の雌で嘔吐等が認められたので、無毒性量は雌雄で 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 32）

表 24 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

| 投与群                                   | 雄   | 雌*   |
|---------------------------------------|---|--|
| 雄：70 mg/kg 体重/日<br>雌：70/50 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐</li> <li>・T.Chol 及び TG 増加</li> <li>・ALP、ALT、AST、及び GGT 増加<sup>§</sup></li> <li>・無機リン減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・胆のう膨満</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐</li> <li>・体重減少</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝外胆管粘膜上皮過形成<sup>§</sup></li> <li>・胆のう粘膜上皮過形成<sup>§</sup></li> </ul> |

|                 |  |        |
|-----------------|--|--------|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・肝外胆管粘膜上皮過形成<sup>§</sup></li> <li>・単一細胞性肝細胞壊死<sup>§</sup></li> <li>・肝炎症性細胞浸潤<sup>§</sup></li> <li>・胆のう粘膜上皮過形成</li> </ul> |        |
| 12 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし   | 毒性所見なし |

\* : 投与開始 4 週後より 50 mg/kg 体重/日に変更された。

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

## 1 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 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、150、500 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 25 1 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 50 ppm | 150 ppm | 500 ppm | 1,500 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 2.05   | 6.15    | 20.4    | 62.6      |
|                         | 雌 | 2.62   | 7.74    | 26.1    | 79.1      |

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

500 ppm 投与群の雄で認められた精巣上体の絶対及び比重量増加は、組織学的に乏精子症を示す動物が対照群と比較して少なかったことによるもので、偶発的な変化と考えられた。

1,500 ppm 投与群の雌で軽度な後肢握力低下が認められたが、脳、脊髄、坐骨神経及び下腿筋などの病理組織学的検査で異常は認められなかった。同群では体重増加抑制や表 26 に示すような明らかな毒性所見が認められたことから、この低下は、神経毒性的な変化ではなく体重増加抑制等に伴う筋力低下等の全身状態の変化を反映したものと考えられた。

150ppm 投与群の雄で軽度な PLT の増加が認められたが、同群において関連する所見が認められないこと、投与 26 週のみを観察された変化であること、試験実施施設における背景値の範囲内であり、対照群が背景値の下限に近いこと等を総合して判断し、同変化は検体投与による変化ではないと考えられた。

本試験において、500 ppm 投与群の雌雄で、Ht 及び TG 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄で 150 ppm (雄 : 6.15 mg/kg 体重/日、雌 : 7.74 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 33)

表 26 1 年間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

| 投与群       | 雄  | 雌  |
|-----------|--|--|
| 1,500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・尿潜血及び尿沈渣 RBC 増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・後肢握力低下</li> <li>・皮膚 (眼周囲) 赤色物付着</li> </ul> |

|            |   |  |
|------------|---|--|
|            | <ul style="list-style-type: none"> <li>・骨髄有核細胞数増加</li> <li>・MCV 及び MCH 増加</li> <li>・WBC、Lym 及び Neu 増加</li> <li>・Glu 減少</li> <li>・I.Bil 増加</li> <li>・無機リン及びカリウム増加</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・骨髄（大腿骨、胸骨）造血亢進</li> <li>・脾うっ血、髄外造血亢進</li> <li>・膀胱粘膜上皮過形成</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・尿比重低下</li> <li>・Ht、Hb、RBC 減少</li> <li>・網赤血球数増加</li> <li>・MCV 及び MCH 増加</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・Neu 増加</li> <li>・APTT 延長</li> <li>・ALT 増加、BUN 増加</li> <li>・TP 減少</li> <li>・D.Bil、I.Bil 及び T.Bil 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・赤色眼脂</li> <li>・骨髄（大腿骨、胸骨）造血亢進</li> <li>・脾うっ血</li> <li>・変異肝細胞巣（好塩基細胞）</li> <li>・ハーダー腺単核細胞浸潤</li> </ul> |
| 500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht、Hb 及び RBC 減少</li> <li>・網赤血球数増加</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・TG 減少</li> <li>・D.Bil 及び T.Bil 増加</li> <li>・クロール減少</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・尿量増加</li> <li>・Ht 減少</li> <li>・Lym 及び WBC 増加</li> <li>・AST 増加</li> <li>・T.Cho 及び Glu 減少</li> <li>・Alb 及び A/G 比減少</li> <li>・TG 減少</li> </ul>  |
| 150 ppm 以下 | 毒性所見なし  | 毒性所見なし   |

## （２）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、2、10 及び 50 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄全例で嘔吐が認められ、有意差はないが発現週数では対照群を上回り、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で胆のう粘膜上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 34）

表 27 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

| 投与群           | 雄  | 雌  |
|---------------|--|--|
| 50 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 増加</li> <li>・無機リン減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・胆のうの膨満（2 例）及び壁肥厚（1 例）</li> <li>・肝外胆管粘膜上皮過形成<sup>a</sup>（2 例）</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・ALT 増加<sup>§</sup></li> <li>・肝絶対及び比重量増加<sup>§</sup></li> <li>・胆のう壁肥厚（3 例）</li> </ul> |

|                     |                          |  |
|---------------------|--------------------------|--|
|                     | ・胆のう粘膜上皮過形成 <sup>a</sup> | ・肝外胆管粘膜上皮過形成 <sup>a</sup> (3例)<br>・胆のう粘膜上皮過形成 <sup>a</sup> |
| 10 mg/kg 体重/日<br>以下 | 毒性所見なし                   | 毒性所見なし   |

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：これらの所見に明らかな炎症性変化はなく、胆のう粘膜上皮過形成には胆石又はコレステリン沈着も認められなかった。

### (3) 2年間発がん性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体：0、150、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 28 2 年間発がん性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

| 投与群                  |   | 150 ppm | 500 ppm | 1,500 ppm |
|----------------------|---|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 5.33    | 18.3    | 55.1      |
|                      | 雌 | 6.92    | 23.3    | 72.4      |

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

1,500ppm 投与群の雌雄で神経線維変性が増加した坐骨神経は、同群で増加した神経根神経症が増加した脊髄腹根の末梢部と考えられることから、坐骨神経の変化はいずれも神経根神経症の重篤化と関連するものであり、神経毒性に関連する所見ではないと考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で膀胱粘膜上皮過形成が、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 150 ppm (雄：5.33 mg/kg 体重/日、雌：6.92 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 35)

表 29 2 年間発がん性試験 (ラット) で認められた毒性所見

| 投与群       | 雄   | 雌  |
|-----------|---|--|
| 1,500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・脾絶対及び比重量増加*</li> <li>・脾うっ血</li> <li>・骨髄 (大腿骨、胸骨) 造血亢進</li> <li>・クッパー細胞褐色色素沈着 (ヘモジデリン)</li> <li>・変異肝細胞巢 (好酸性細胞)</li> <li>・近位尿細管褐色色素沈着</li> <li>・神経根神経症 (重篤化)</li> <li>・坐骨神経神経線維変性</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・眼周囲赤色付着物、眼球退色</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・Lym 及び WBC 増加</li> <li>・脾絶対<sup>§</sup>及び比重量増加</li> <li>・赤色眼脂</li> <li>・脾うっ血</li> <li>・骨髄 (大腿骨、胸骨) 造血亢進</li> <li>・クッパー細胞褐色色素沈着 (ヘモジデリン)</li> <li>・変異肝細胞巢 (好塩基細胞)</li> </ul> |

|            |            |  |
|------------|------------|--|
|            |            | <ul style="list-style-type: none"> <li>・近位尿細管褐色色素沈着</li> <li>・膀胱粘膜上皮過形成</li> <li>・神経根神経症（発生頻度増加）</li> <li>・坐骨神経神経線維変性</li> <li>・ハーダー腺単核細胞浸潤</li> </ul> |
| 500 ppm 以上 | ・膀胱粘膜上皮過形成 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・神経根神経症（重篤化）</li> </ul>  |
| 150 ppm    | 毒性所見なし     | 毒性所見なし   |

\*：臓器重量に関して、単核球性白血病、褐色細胞腫又は精巣間細胞腫により、各々著しい腫大を示した脾臓、副腎又は精巣については、重量データから除外し評価を行った。

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

#### （４）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、50、250 及び 1,250 ppm：平均検体摂取量は表 30 を参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 30 18 か月発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 50 ppm | 250 ppm | 1,250 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 5.40   | 26.6    | 141       |
|                         | 雌 | 5.30   | 26.6    | 148       |

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 31 に示されている。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、1,250 ppm 投与群の雌雄とも体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 250 ppm（雄：26.6 mg/kg 体重/日、雌：26.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 36）

表 31 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

| 投与群        | 雄  | 雌  |
|------------|--|--|
| 1,250 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・大動脈炎</li> <li>・膀胱粘膜上皮細胞質空胞化及び粘膜固有層単核細胞集簇</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・大動脈炎</li> <li>・膀胱粘膜上皮細胞質空胞化、粘膜固有層単核細胞集簇及び粘膜上皮過形成</li> </ul> |
| 250 ppm 以下 | 毒性所見なし   | 毒性所見なし   |

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### （１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover GALAS ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 を参照）投与による 2 世代

繁殖試験が実施された。

表 32 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群                     |                   | 50 ppm | 200 ppm | 1,000 ppm |      |
|-------------------------|-------------------|--------|---------|-----------|------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | P 世代              | 雄      | 3.43    | 13.7      | 69.2 |
|                         |                   | 雌      | 3.94    | 15.9      | 78.3 |
|                         | F <sub>1</sub> 世代 | 雄      | 3.75    | 14.8      | 78.2 |
|                         |                   | 雌      | 4.13    | 16.9      | 85.7 |

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

1,000 ppm 投与群の P 世代雌、F<sub>1</sub> 世代雄に肝臓比重量の増加が認められたが、病理組織学的検査において異常は認められず、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、親動物では 200 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加が、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められ、児動物では 1,000 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は、親動物の雄で 200 ppm (13.7mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (4.13 mg/kg 体重/日)、児動物で 200 ppm (雄：14.3 mg/kg 体重/日、雌：16.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 37)

表 33 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | 親：P、児：F <sub>1</sub> |   | 親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>   |   |  |
|-----|----------------------|---|--|---|--|
|     | 雄                    | 雌   | 雄  | 雌   |  |
| 親動物 | 1,000 ppm            | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・脾比重量増加</li> <li>・脾うっ血</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・脾比重量増加</li> <li>・副腎絶対及び比重量減少</li> <li>・卵巢絶対重量減少</li> <li>・脾うっ血</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・脾比重量増加</li> <li>・髓外造血亢進</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・脾比重量増加</li> <li>・副腎比重量減少</li> <li>・脱毛</li> <li>・脾うっ血</li> </ul> |
|     | 200 ppm 以上           | 200 ppm 以下毒性所見なし  |  |   | ・肝絶対及び比重量増加  |
|     | 50ppm                |   |  |   | 毒性所見なし   |
| 児動物 | 1,000 ppm            | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・胸腺絶対及び比重量低下</li> </ul>                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・胸腺絶対及び比重量低下</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・胸腺絶対及び比重量低下</li> </ul>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・胸腺絶対及び比重量低下</li> </ul>  |
|     | 200 ppm 以下           | 毒性所見なし  | 毒性所見なし   | 毒性所見なし  | 毒性所見なし   |

## (2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover GALAS ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、5、20 及び 80 mg/kg 体重/日、溶媒：1%カルボキシメチルセルロース）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

骨格変異である過剰肋骨、椎骨数増加などの中軸骨格の発生に対する影響が高用量投与群においてみられたが、中軸骨格系を含む骨格の奇形及び内臓奇形はいずれの投与群においてもその発現頻度は対照群と同程度であり、さらに外表奇形はいずれの投与群にも観察されなかった。

本試験において、母動物では 20 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児では 80 mg/kg 体重/日投与群で胎児体重の低下、骨格変異（過剰肋骨を伴う仙椎前椎骨数増加）の増加が認められたことから、無毒性量は、母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 20 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 38）

表 34 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群             | 母動物           | 胎児                            |
|-----------------|---------------|-------------------------------|
| 80 mg/kg 体重/日   | ・脱毛           | ・低体重<br>・骨格変異（過剰肋骨、仙椎前椎骨数 27） |
| 20 mg/kg 体重/日以上 | ・体重増加抑制、摂餌量減少 | 20 mg/kg 体重/日以下<br>毒性所見なし     |
| 5 mg/kg 体重/日    | 毒性所見なし        |                               |

## (3) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、5、25 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：1%カルボキシメチルセルロース）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、母動物では 25 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められ、胎児では 150 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたので、無毒性量は、母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 25 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 39）

表 35 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

| 投与群             | 母動物                | 胎児                        |
|-----------------|--------------------|---------------------------|
| 150 mg/kg 体重/日  | ・摂餌量低下<br>・流産（1 例） | ・低体重（雄）                   |
| 25 mg/kg 体重/日以上 | ・体重増加抑制            | 25 mg/kg 体重/日以下<br>毒性所見なし |
| 5 mg/kg 体重/日    | 毒性所見なし             |                           |

### 1 3. 遺伝毒性試験

テブフロキンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 36 に示されているとおり、すべて陰性であったことから、テブフロキンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 40、41、42）

表 36 遺伝毒性試験概要（テブフロキン）

| 試験              | 対象   | 処理濃度・投与量*  | 結果 |
|-----------------|--|--|----|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験<br><i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)<br><i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | ① 0.76～5,000 µg/7° レット (+/-S9)<br>② 4.9～5,000 µg/7° レット (+/-S9)  | 陰性 |
|                 | 染色体異常試験<br>チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)   | ① 59.0～144 µg/mL (-S9)<br>② 73.7～180 µg/mL (+S9) (処理 6 時間、回復 18 時間)<br>③ 11.3～90 µg/mL (-S9) (処理 24 時間、回復なし)<br>④ 5.6～45 µg/mL (-S9) (処理 48 時間、回復なし) | 陰性 |
| <i>in vivo</i>  | 小核試験<br>ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)   | ① 125、250、500mg/kg 体重 (単回強制経口投与 24 時間後)<br>② 500 mg/kg 体重 (単回強制投与 48 時間後)  | 陰性 |

\*：被験物質は DMSO に溶解して用いた。

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

-S9：代謝活性化系非存在下

+S9：代謝活性化系存在下

代謝物/分解物 M1 及び M14 並びに原体混在物 RS-3 及び RS-5 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 37 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 43、44、45、46）

表 37 遺伝毒性試験概要（代謝物/原体混在物）

| 被験物質*      | 試験              | 対象  | 処理濃度・投与量  | 結果 |
|------------|-----------------|---|---|----|
| M1         | <i>in vitro</i> | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) | ① 39.1～5,000 µg/7° レット (-S9)<br>② 313～5,000 µg/7° レット (+S9) | 陰性 |
| M14        |                 |   | ① 2.4～5,000 µg/7° レット (-S9)<br>② 39.1～5,000 µg/7° レット (+S9) | 陰性 |
| 原体混在物 RS-3 |                 | <i>Escherichia coli</i>                                       | ① 9.8～5,000 µg/7° レット(-S9)<br>② 39.1～5,000 µg/7° レット(+S9)   | 陰性 |



|               |  |  |                     |   |    |
|---------------|--|--|---------------------|---|----|
| 原体混在物<br>RS-5 |  |  | (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 9.8~5,000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ (+/-S9) | 陰性 |
|---------------|--|--|---------------------|---|----|

\* : 被験物質は DMSO に溶解して用いた。

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

-S9:代謝活性系非存在下

+S9 : 代謝活性系存在下

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「テブフロキン」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識されたテブフロキンのラットを用いた動物体内運命試験において、テブフロキンは投与後速やかに代謝され、親化合物は尿中及び糞中に認められなかった。投与されたテブフロキンは、尿及び糞の両方の経路で排泄され、糞中への排泄には胆汁排泄が大きく寄与していた。吸収率は、73.5～92.4%であると考えられた。

<sup>14</sup>C で標識されたテブフロキンを用いた植物体内運命試験の結果、主要成分は親化合物 (8.47～13.7%TRR)、M1(28.3%TRR)、M2(15.2%TRR)、M4(14.6～37.5%TRR)及びM8(10.4%TRR)であった。

テブフロキン及び代謝物 M1、M2 及びその抱合体、M3 及びその抱合体、M4 及びその抱合体並びに M8 及びその抱合体を分析対象化合物とした水稻の作物残留試験が実施された。玄米においてテブフロキンは検出限界以下、また M1、M2、M3、M4 及び M8 の最大残留値はそれぞれ、0.11、0.077、0.022、0.011 及び 0.031 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、テブフロキン投与による影響は、主に造血系（溶血性貧血、脾臓うっ血、髄外造血亢進等）、肝臓（ラット変異細胞巣等）、胆道（イヌ粘膜上皮過形成）、動脈（マウス大動脈炎）及び膀胱（粘膜上皮過形成等）に認められた。

ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性影響が見られる高用量で、中軸骨格の変異が増加したが、中軸骨格系を含む骨格の奇形の発現頻度は対照群と同程度であり、またウサギでは骨格奇形及び変異の増加は認められなかった。これらのことからテブフロキンに催奇形性はないと考えられた。

発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験における主要代謝物は、すべて動物体内で生成される化合物であったが、M1 は水稻で 10%TRR を超えて検出され、急性経口毒性試験においてテブフロキンの毒性と同程度であった。以上より、農産物中の暴露評価対象物質をテブフロキン及び代謝物 M1 と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 38 に示されている。

表 38 各試験における無毒性量及び最小毒性量

| 動物種  | 試験   | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)  | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/<br>日)   | 最小毒性量<br>(mg/kg 体重/<br>日)   | 備考 <sup>1)</sup>  |
|--|--|--|--|---|---|
| ラット  | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験  | 0、100、300、<br>1,000、2,000 ppm  | 雄：5.72<br>雌：20.3   | 雄：17.3<br>雌：66.9  | 雄：Ht、Hb 減少等<br>雌：肝絶対及び比重量増加<br>等                                |
|  |  | 雄：0、5.72、17.3、<br>57.7、122<br>雌：0、6.74、20.3、<br>66.9、134                               |  |   |   |
|  | 1年間<br>慢性毒性<br>試験  | 0、50、150、500、<br>1,500 ppm   | 雄：6.15<br>雌：7.74   | 雄：20.4<br>雌：26.1  | 雄：Ht、Hb、RBC 減少等<br>雌：尿量増加、Ht 減少等                                |
|  |  | 雄：0、2.05、6.15、<br>20.4、62.6<br>雌：0、2.62、7.74、<br>26.1、79.1                             |  |   |   |
|  | 2年間<br>発がん性<br>試験  | 0、150、500、1,500<br>ppm   | 雄：5.33<br>雌：6.92   | 雄：18.3<br>雌：23.3  | 雄：膀胱粘膜上皮過形成等<br>雌：体重増加抑制、神経根<br>神経症増加等<br><br>(発がん性は認められな<br>い) |
| 雄：0、5.33、18.3、<br>55.1<br>雌：0、6.92、23.3、<br>72.4 |  |  |  |   |   |
| 2世代<br>繁殖試験                                      | 0、50、200、1,000<br>ppm  | 親動物及び<br>児動物<br>P 雄：13.7<br>P 雌：15.9<br>F <sub>1</sub> 雄：14.8<br>F <sub>1</sub> 雌：4.13 | 親動物及び<br>児動物<br>P 雄：69.2<br>P 雌：78.3<br>F <sub>1</sub> 雄：78.2<br>F <sub>1</sub> 雌：16.9 | 親動物<br>雄：体重増加抑制、髄外造<br>血亢進等<br>雌：肝絶対及び比重量増加<br>等<br>児動物：体重増加抑制、胸<br>腺絶対及び比重量増加等<br><br>(繁殖能に対する影響は<br>認められない) |   |
|  | P 雄：0、3.43、<br>13.7、69.2<br>P 雌：0、3.94、<br>15.9、78.3<br>F <sub>1</sub> 雄：0、3.75、<br>14.8、78.2<br>F <sub>1</sub> 雌：4.13、16.9、<br>85.7 |  |  |   |   |
| 発生毒性<br>試験                                       | 0、5、20、80  | 母動物：5<br>胎児：20   | 母動物：20<br>胎児：80  | 母動物：体重増加抑制等<br>胎児：骨格変異(過剰肋骨<br>等)増加等<br><br>(催奇形性は認められな<br>い)   |   |
|  |  |  |  |   |   |
| マウス  | 90日間   | 0、50、300、2,000<br>ppm  | 雄：40.4   | 雄：270   | 雄：肝小葉中心性肝細胞肥  |

| 動物種 | 試験                   | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)  | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/<br>日) | 最小毒性量<br>(mg/kg 体重/<br>日) | 備考 <sup>1)</sup>                              |
|-----|----------------------|--|--------------------------|---------------------------|---|
|     | 亜急性毒性試験              | 雄：0、6.71、40.4、<br>270<br>雌：0、7.92、47.7、<br>318                         | 雌：7.92                   | 雌：47.7                    | 大、肝小肉芽腫等<br>雌：肝小肉芽腫、膀胱粘膜<br>固有層単核細胞集簇増加<br>等  |
|     | 18 か月<br>発がん性<br>試験  | 0、50、250、1,250<br>ppm<br>雄：0、5.4、26.6、<br>141、<br>雌：0、5.3、26.6、<br>148 | 雌雄：26.6                  | 雄：141<br>雌：148            | 雌雄：体重増加抑制、膀胱<br>粘膜上皮過形成等<br><br>(発がん性は認められない) |
| ウサギ | 発生毒性<br>試験           | 0、5、25、150   | 母動物：5<br>胎児：25           | 母動物：25<br>胎児：150          | 雄：体重増加抑制<br>雌：体重増加抑制<br><br>(催奇形性は認められない)     |
| イヌ  | 90 日間<br>亜急性<br>毒性試験 | 雄：0、2、12、70<br>雌：0、2、12、<br>70/50*                                     | 雄：12<br>雌：12             | 雄：70<br>雌：70/50           | 雄：肝絶対及び比重量増<br>加、びまん性肝細胞腫大等<br>雌：摂餌量減少        |
|     | 1 年間<br>慢性毒性<br>試験   | 0、2、10、50  | 雄：10<br>雌：10             | 雌雄：50                     | 雄：ALP 増加等<br>雌：摂餌量減少、ALP 増<br>加等              |

1)：備考に最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

\*：最高投与群の投与量は、雌で投与4週から終了時まで50 mg/kg 体重/日とした。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた2世代繁殖試験の4.13mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.041 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

|              |                  |
|--------------|------------------|
| ADI          | 0.041 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 繁殖試験             |
| (動物種)        | ラット              |
| (期間)         | 2 世代             |
| (投与方法)       | 混餌               |
| (無毒性量)       | 4.13 mg/kg 体重/日  |
| (安全係数)       | 100              |

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

| 記号         | 名称       | 化学名   |
|------------|----------|---|
| M1         | AF02-M1  | 6- <i>tert</i> -butyl-8-fluoro-2,3-dimethyl-4(1 <i>H</i> )-quinolinone                                      |
| M2         | AF02-M2  | 6- <i>tert</i> -butyl-8-fluoro-3-(hydroxymethyl)-2-methyl-4(1 <i>H</i> )-quinolinone                        |
| M3         | AF02-M3  | 6- <i>tert</i> -butyl-8-fluoro-3-(hydroxymethyl)-3-methyl-4(1 <i>H</i> )-quinolinone                        |
| M4         | AF02-M4  | 8-fluoro-6-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-2,3-dimethyl-4(1 <i>H</i> )-quinolinone                          |
| M5         | AF02-M5  | 6- <i>tert</i> -butyl-8-fluoro-1,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid                        |
| M7         | AF02-M7  | 2-(8-fluoro-1,4-dihydro-2,3-dimethyl-4-oxoquinolin-6-yl)-2-methylpropanoic acid                             |
| M8         | AF02-M8  | 8-fluoro-6-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-2,3-dimethyl-4(1 <i>H</i> )-quinolinone                          |
| M9         | AF02-M9  | 8-fluoro-1,4-dihydro-6-(1-hydroxy-2-methylpropane-2-yl)-2-methyl-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid           |
| M10        | AF02-M10 | 7- <i>tert</i> -butyl-5-fluorofuro[3,4- <i>b</i> ]quinoline-1,9(3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> )-dione              |
| M11        | AF02-M11 | 5-fluoro-7-(1-hydroxy-2-methylpropane-2-yl)furo[3,4- <i>b</i> ]quinoline-1,9(3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> )-dione |
| M14        | AF02-M14 | 4-acetoxy-6- <i>tert</i> -butyl-8-hydroxy-2,3-dimethylquinoline   |
| U-R1       | U-R1     | 8-fluoro-6-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-2,3-bis(hydroxymethyl)-4(1 <i>H</i> )-quinolinone                |
| 原体混在物 RS-3 | —        | —   |
| 原体混在物 RS-5 | —        | —   |

— : 該当せず

<別紙2：検査値等略称>

| 略称               | 名称   |
|------------------|--|
| ai               | 有効成分量 (active ingredient)                              |
| A/G 比            | アルブミン/グロブリン比   |
| Alb              | アルブミン  |
| ALP              | アルカリフォスファターゼ   |
| ALT              | アラニンアミノトランスフェラーゼ<br>[=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]     |
| APTT             | 活性化部分トロンボプラスチン時間                                       |
| AST              | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ<br>[=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ] |
| AUC              | 薬物血中濃度時間曲線下面積  |
| C <sub>max</sub> | 最高濃度   |
| D.Bil            | 直接ビリルビン  |
| DMSO             | ディメチルスルフォキシド   |
| GA               | グルクロン酸抱合体  |
| GGT              | γ-グルタミルトランスフェラーゼ<br>[=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP) ]      |
| Glob             | グロブリン  |
| Glu              | グルコース (血糖)   |
| Hb               | ヘモグロビン (血色素量)  |
| Ht               | ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]                              |
| I.Bil            | 間接ビリルビン  |
| LC <sub>50</sub> | 半数致死濃度   |
| LD <sub>50</sub> | 半数致死量  |
| MC               | メチルセルロース   |
| MCH              | 平均赤血球ヘモグロビン量   |
| MCHC             | 平均赤血球血色素濃度   |
| MCV              | 平均赤血球容積  |
| Neu              | 好中球数   |
| PHI              | 最終使用から収穫までの日数  |
| PLT              | 血小板数   |
| RBC              | 赤血球数   |
| SA               | 硫酸抱合体  |
| T <sub>1/2</sub> | 消失半減期  |
| TAR              | 総投与 (処理) 放射能   |
| T.Bil            | 総ビリルビン   |
| T.Chol           | 総コレステロール   |
| TG               | トリグリセリド  |

|                  |          |
|------------------|----------|
| T <sub>max</sub> | 最高濃度到達時間 |
| TP               | 総蛋白質     |
| TRR              | 総残留放射能   |
| WBC              | 白血球数     |

<別紙3：作物残留試験成績>

| 作物名<br>(栽培形態)<br>[分析部位]<br>実施年度 | 使用量<br>(g ai/ha) | 試験<br>圃場<br>数 | 回数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値 (mg/kg) (公的分析機関) |       |       |        |        |        |        |        |        |        |        |        | 含量*   |     |
|---------------------------------|------------------|---------------|-----------|------------|----------------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-----|
|                                 |                  |               |           |            | テブフロキン               |       | M1    |        | M2     |        | M3     |        | M4     |        | M8     |        |       |     |
|                                 |                  |               |           |            | 最高値                  | 平均値   | 最高値   | 平均値    | 最高値    | 平均値    | 最高値    | 平均値    | 最高値    | 平均値    | 最高値    | 平均値    |       |     |
| 水稲<br>(露地)<br>[玄米]<br>2009年     | 800DL            | 1             | 2         | 14         | <0.01                | <0.01 | 0.047 | 0.047  | 0.022  | 0.022  | <0.011 | <0.011 | <0.011 | <0.011 | <0.011 | <0.011 | 0.11  |     |
|                                 |                  |               | 2         | 21         | <0.01                | <0.01 | 0.047 | 0.047  | 0.033  | 0.033  | <0.011 | <0.011 | <0.011 | <0.011 | 0.011  | 0.011  | 0.12  |     |
|                                 |                  |               | 2         | 28         | <0.01                | <0.01 | 0.035 | 0.029  | 0.022  | 0.022  | <0.011 | <0.011 | <0.011 | <0.011 | 0.011  | 0.011  | 0.09  |     |
|                                 | 800DL            | 1             | 2         | 14         | <0.01                | <0.01 | 0.094 | 0.094  | 0.055  | 0.055  | 0.011  | 0.011  | <0.011 | <0.011 | 0.021  | 0.016  | 0.20  |     |
|                                 |                  |               | 2         | 21         | <0.01                | <0.01 | 0.023 | 0.023  | 0.033  | 0.033  | <0.011 | <0.011 | <0.011 | <0.011 | 0.011  | 0.011  | 0.10  |     |
| 2                               | 27               | <0.01         | <0.01     | 0.023      | 0.023                | 0.033 | 0.033 | <0.011 | <0.011 | <0.011 | <0.011 | <0.011 | <0.011 | 0.021  | 0.021  | 0.11   |       |     |
| 水稲<br>(露地)<br>[稲わら]<br>2009年    | 800DL            | 1             | 2         | 14         | <0.04                | <0.04 | 2.41  | 2.36   | 0.429  | 0.424  | 0.275  | 0.270  | 0.286  | 0.280  | 0.593  | 0.588  | 4.0   |     |
|                                 |                  |               | 2         | 21         | <0.04                | <0.04 | 2.16  | 2.14   | 0.528  | 0.522  | 0.187  | 0.182  | 0.209  | 0.209  | 0.395  | 0.390  | 3.5   |     |
|                                 |                  |               | 2         | 28         | <0.04                | <0.04 | 0.620 | 0.614  | 0.198  | 0.192  | 0.176  | 0.176  | 0.154  | 0.154  | 0.354  | 0.348  | 1.5   |     |
|                                 | 800DL            | 1             | 2         | 14         | <0.04                | <0.04 | 5.85  | 5.66   | 1.29   | 1.27   | 0.484  | 0.484  | 0.979  | 0.957  | 1.83   | 1.76   | 10.2  |     |
|                                 |                  |               | 2         | 21         | <0.04                | <0.04 | 1.84  | 1.78   | 0.583  | 0.566  | 0.253  | 0.248  | 0.429  | 0.412  | 1.03   | 0.994  | 4.0   |     |
| 2                               | 27               | <0.04         | <0.04     | 2.53       | 2.48                 | 0.792 | 0.786 | 0.374  | 0.368  | 0.594  | 0.594  | 1.19   | 1.17   | 5.4    |        |        |       |     |
| 作物名<br>(栽培形態)<br>[分析部位]<br>実施年度 | 使用量<br>(g ai/ha) | 試験<br>圃場<br>数 | 回数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値 (mg/kg) (社内分析機関) |       |       |        |        |        |        |        |        |        |        |        | 含量*   |     |
|                                 |                  |               |           |            | テブフロキン               |       | M1    |        | M2     |        | M3     |        | M4     |        | M8     |        |       |     |
|                                 |                  |               |           |            | 最高値                  | 平均値   | 最高値   | 平均値    | 最高値    | 平均値    | 最高値    | 平均値    | 最高値    | 平均値    | 最高値    | 平均値    |       |     |
| 水稲<br>(露地)<br>[玄米]<br>2009年     | 800DL            | 1             | 2         | 14         | <0.01                | <0.01 | 0.05  | 0.04   | 0.02   | 0.02   | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | 0.2   |     |
|                                 |                  |               |           | 21         | <0.01                | <0.01 | 0.04  | 0.03   | 0.02   | 0.02   | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02 | 0.2 |
|                                 |                  |               |           | 28         | <0.01                | <0.01 | 0.02  | 0.02   | 0.02   | 0.02   | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02 | 0.2 |
|                                 | 800DL            | 1             | 2         | 14         | <0.01                | <0.01 | 0.08  | 0.08   | 0.04   | 0.04   | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | 0.02   | 0.02   | 0.2   |     |
|                                 |                  |               |           | 21         | <0.01                | <0.01 | 0.02  | 0.02   | 0.02   | 0.02   | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02 | 0.2 |
| 27                              | <0.01            | <0.01         | 0.02      | 0.02       | 0.02                 | 0.02  | <0.02 | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | 0.2    |        |       |     |
| 水稲<br>(露地)<br>[稲わら]<br>2009年    | 800DL            | 1             | 2         | 14         | <0.04                | <0.04 | 2.33  | 2.30   | 0.54   | 0.52   | 0.15   | 0.14   | 0.21   | 0.20   | 0.26   | 0.26   | 3.5   |     |
|                                 |                  |               |           | 21         | <0.04                | <0.04 | 1.93  | 1.86   | 0.46   | 0.46   | 0.08   | 0.08   | 0.19   | 0.18   | 0.21   | 0.21   | 2.8   |     |
|                                 |                  |               |           | 28         | <0.04                | <0.04 | 0.46  | 0.44   | 0.17   | 0.17   | 0.10   | 0.10   | 0.18   | 0.18   | 0.28   | 0.27   | 1.2   |     |
|                                 | 800DL            | 1             | 2         | 14         | <0.04                | <0.04 | 5.32  | 5.18   | 0.95   | 0.94   | 0.26   | 0.26   | 0.64   | 0.64   | 0.89   | 0.86   | 7.9   |     |
|                                 |                  |               |           | 21         | <0.04                | <0.04 | 2.59  | 2.58   | 0.78   | 0.76   | 0.18   | 0.18   | 0.48   | 0.48   | 0.54   | 0.53   | 4.6   |     |
| 27                              | <0.04            | <0.04         | 2.41      | 2.38       | 0.76                 | 0.76  | 0.28  | 0.28   | 0.54   | 0.53   | 0.71   | 0.71   | 4.7    |        |        |        |       |     |



| 作物名<br>(栽培形態)<br>[分析部位]<br>実施年度 | 使用量<br>(g ai/ha) | 試験<br>圃場<br>数 | 回数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値(mg/kg) (公的分析機関)  |       |       |       |       |       |        |        |        |        |       |       | 合量*  |
|---------------------------------|------------------|---------------|-----------|------------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|------|
|                                 |                  |               |           |            | テブフロキン               |       | M1    |       | M2    |       | M3     |        | M4     |        | M8    |       |      |
|                                 |                  |               |           |            | 最高値                  | 平均値   | 最高値   | 平均値   | 最高値   | 平均値   | 最高値    | 平均値    | 最高値    | 平均値    | 最高値   | 平均値   |      |
| 水稲<br>(露地)<br>[玄米]<br>2009年     | 300WDG           | 1             | 2         | 14         | <0.01                | <0.01 | 0.059 | 0.059 | 0.033 | 0.033 | <0.011 | <0.011 | <0.011 | <0.011 | 0.011 | 0.011 | 0.14 |
|                                 |                  |               |           | 21         | <0.01                | <0.01 | 0.059 | 0.059 | 0.044 | 0.044 | <0.011 | <0.011 | <0.011 | <0.011 | 0.011 | 0.011 | 0.15 |
|                                 |                  |               |           | 28         | <0.01                | <0.01 | 0.047 | 0.047 | 0.044 | 0.038 | <0.011 | <0.011 | <0.011 | <0.011 | 0.011 | 0.011 | 0.13 |
|                                 | 300WDG           | 1             | 2         | 14         | <0.01                | <0.01 | 0.105 | 0.105 | 0.077 | 0.077 | 0.022  | 0.022  | 0.011  | 0.011  | 0.021 | 0.021 | 0.25 |
|                                 |                  |               |           | 21         | <0.01                | <0.01 | 0.035 | 0.035 | 0.055 | 0.055 | 0.011  | 0.011  | <0.011 | <0.011 | 0.031 | 0.026 | 0.15 |
|                                 |                  |               |           | 27         | <0.01                | <0.01 | 0.023 | 0.023 | 0.055 | 0.055 | 0.011  | 0.011  | <0.011 | <0.011 | 0.021 | 0.021 | 0.13 |
| 水稲<br>(露地)<br>[稲わら]<br>2009年    | 300WDG           | 1             | 2         | 14         | <0.04                | <0.04 | 2.84  | 2.80  | 0.484 | 0.478 | 0.231  | 0.231  | 0.231  | 0.226  | 0.447 | 0.442 | 4.2  |
|                                 |                  |               |           | 21         | <0.04                | <0.04 | 1.30  | 1.29  | 0.297 | 0.292 | 0.132  | 0.132  | 0.143  | 0.143  | 0.281 | 0.276 | 2.2  |
|                                 |                  |               |           | 28         | <0.04                | <0.04 | 0.655 | 0.650 | 0.165 | 0.165 | 0.099  | 0.099  | 0.099  | 0.099  | 0.208 | 0.208 | 1.3  |
|                                 | 300WDG           | 1             | 2         | 14         | <0.04                | <0.04 | 3.28  | 3.22  | 0.847 | 0.842 | 0.352  | 0.346  | 0.715  | 0.715  | 1.57  | 1.56  | 6.7  |
|                                 |                  |               |           | 21         | <0.04                | <0.04 | 1.52  | 1.48  | 0.616 | 0.616 | 0.319  | 0.314  | 0.506  | 0.506  | 1.38  | 1.38  | 4.3  |
|                                 |                  |               |           | 27         | <0.04                | <0.04 | 1.61  | 1.56  | 0.605 | 0.578 | 0.341  | 0.336  | 0.473  | 0.462  | 1.27  | 1.26  | 4.2  |
| 作物名<br>(栽培形態)<br>[分析部位]<br>実施年度 | 使用量<br>(g ai/ha) | 試験<br>圃場<br>数 | 回数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値 (mg/kg) (社内分析機関) |       |       |       |       |       |        |        |        |        |       |       | 合量*  |
|                                 |                  |               |           |            | テブフロキン               |       | M1    |       | M2    |       | M3     |        | M4     |        | M8    |       |      |
|                                 |                  |               |           |            | 最高値                  | 平均値   | 最高値   | 平均値   | 最高値   | 平均値   | 最高値    | 平均値    | 最高値    | 平均値    | 最高値   | 平均値   |      |
| 水稲<br>(露地)<br>[玄米]<br>2009年     | 300WDG           | 1             | 2         | 14         | <0.01                | <0.01 | 0.06  | 0.06  | 0.03  | 0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02 | <0.02 | 0.2  |
|                                 |                  |               |           | 21         | <0.01                | <0.01 | 0.05  | 0.04  | 0.04  | 0.04  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02 | <0.02 | 0.2  |
|                                 |                  |               |           | 28         | <0.01                | <0.01 | 0.04  | 0.04  | 0.03  | 0.03  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02 | <0.02 | 0.2  |
|                                 | 300WDG           | 1             | 2         | 14         | <0.01                | <0.01 | 0.11  | 0.10  | 0.07  | 0.07  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | 0.02  | 0.02  | 0.2  |
|                                 |                  |               |           | 21         | <0.01                | <0.01 | 0.02  | 0.02  | 0.04  | 0.04  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | 0.02  | 0.02  | 0.2  |
|                                 |                  |               |           | 27         | <0.01                | <0.01 | 0.02  | 0.02  | 0.04  | 0.04  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | <0.02  | 0.02  | 0.02  | 0.2  |
| 水稲<br>(露地)<br>[稲わら]<br>2009年    | 300WDG           | 1             | 2         | 14         | <0.04                | <0.04 | 3.14  | 3.11  | 0.64  | 0.63  | 0.23   | 0.23   | 0.34   | 0.33   | 0.58  | 0.58  | 4.9  |
|                                 |                  |               |           | 21         | <0.04                | <0.04 | 1.38  | 1.36  | 0.33  | 0.32  | 0.12   | 0.12   | 0.22   | 0.22   | 0.21  | 0.20  | 2.3  |
|                                 |                  |               |           | 28         | <0.04                | <0.04 | 0.50  | 0.49  | 0.14  | 0.14  | 0.08   | 0.08   | 0.13   | 0.13   | 0.15  | 0.14  | 1.0  |
|                                 | 300WDG           | 1             | 2         | 14         | <0.04                | <0.04 | 2.34  | 2.31  | 0.51  | 0.5   | 0.19   | 0.18   | 0.48   | 0.48   | 0.77  | 0.76  | 4.3  |
|                                 |                  |               |           | 21         | <0.04                | <0.04 | 1.02  | 1.00  | 0.45  | 0.45  | 0.14   | 0.14   | 0.35   | 0.34   | 0.73  | 0.72  | 2.7  |
|                                 |                  |               |           | 27         | <0.04                | <0.04 | 1.12  | 1.12  | 0.37  | 0.37  | 0.21   | 0.20   | 0.41   | 0.40   | 0.80  | 0.80  | 2.9  |

注：代謝物の数値はテブフロキン換算値（換算係数 M1：1.17 M2：1.10 M3：1.10 M4：1.10 M8：1.04）

\*：合量値は平均値から算出

<参照>

- 1 農薬抄録テブフロキン（殺菌剤）（平成 22 年 1 月 12 日作成）：明治製菓株式会社、一部公表予定
- 2 AF-02 を用いたラットにおける体内運命試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences, LLC、2009 年、未公表
- 3 AF-02 を用いたラットにおける体内運命試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 4 [<sup>14</sup>C]AF02 を用いたラットにおける体内運命試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 5 AF-02 の水稲における代謝運命（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 6 AF-02 のトマトにおける代謝運命（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 7 AF-02 のほうれんそうにおける代謝運命（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 8 AF-02 の好氣的湛水土壌代謝運命（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 9 AF-02 の好氣的土壌代謝運命（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 10 M1 の嫌氣的土壌中代謝運命（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 11 AF-02 の土壌吸着性試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 12 AF02-M1 の土壌吸着性試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 13 AF-02 の加水分解運命試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 14 AF-02 の水中光分解運命試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 15 AF02-M1 の水中光分解試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 16 土壌残留性試験結果：残留農薬研究所、2008 年、未公表
- 17 残留試験結果：残留農薬研究所、2008 年、未公表
- 18 乳汁移行性試験結果：畜産生物科学安全研究所、2008 年、未公表
- 19 AF-02 原体の生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：日精バイリス株式会社、2009 年、未公表
- 20 AF-02 原体のラットにおける急性経口毒性試験（毒性等級法）（GLP 対応）：残留農薬研究所、2007 年、未公表
- 21 AF-02 原体のラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2005 年、未公表
- 22 AF-02 原体のラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2008 年、未公表
- 23 原体混在物 AF02-RS3 のマウスにおける急性経口毒性試験（毒性等級法）（GLP 対応）：残留農薬研究所、2008 年、未公表
- 24 原体混在物 AF02-RS5 のマウスにおける急性経口毒性試験（毒性等級法）（GLP

- 対応) : 残留農薬研究所、2008年、未公表
- 25 代謝物 AF02-M1 のマウスにおける急性経口毒性試験(毒性等級法) (GLP 対応)、2008年、未公表
  - 26 AF02-M14 のマウスにおける急性経口毒性試験(毒性等級法) (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2008年、未公表
  - 27 AF-02 原体のウサギにおける皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2005年、未公表
  - 28 AF-02 原体のウサギにおける眼刺激性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2005年、未公表
  - 29 AF-02 原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2005年、未公表
  - 30 AF-02 原体のラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2007年、未公表
  - 31 AF-02 原体のマウスにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2007年、未公表
  - 32 AF-02 原体のイヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2007年、未公表
  - 33 AF-02 原体のラットにおける 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2008年、未公表
  - 34 AF-02 原体のイヌにおける 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2009年、未公表
  - 35 AF-02 原体のラットにおける発がん性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2009年、未公表
  - 36 AF-02 原体のマウスにおける発がん性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2009年、未公表
  - 37 AF-02 原体のラットにおける繁殖毒性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2009年、未公表
  - 38 AF-02 原体のラットを用いる催奇形性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2008年、未公表
  - 39 AF-02 原体のウサギを用いる催奇形性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2008年、未公表
  - 40 AF-02 原体の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2005年、未公表
  - 41 AF-02 原体のチャイニーズハムスター培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2005年、未公表
  - 42 AF-02 原体のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2005年、未公表
  - 43 原体混在物 AF02-RS3 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 残留農薬

- 研究所、2009年、未公表
- 44 原体混在物 AF02-RS5 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2009年、未公表
  - 45 AF02-M1 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2009年、未公表
  - 46 AF02-M14 の細菌を用いる復帰当然変異試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2009年、未公表
  - 47 食品健康影響評価について(平成 22 年 6 月 18 日付け厚生労働省発食安 0618 第 4 号)
  - 48 食品健康影響評価に係る追加資料の提出 (要望事項に対する回答資料) [テブフロキン] : Meiji Seika ファルマ株式会社、2011年、未公表
  - 49 農薬抄録 テブフロキン (AF-02) (殺菌剤) (平成 23 年 7 月 22 日改訂) : Meiji Seika ファルマ株式会社、一部公表予定
  - 50 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2000年
  - 51 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2001年
  - 52 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2002年