

（案）

農薬・動物用医薬品評価書

ジフルベンズロン

2014年7月25日

食品安全委員会農薬専門調査会

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

1	目次	頁
2		
3	○審議の経緯.....	4
4	○食品安全委員会委員名簿.....	4
5	○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
6	○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	6
7	○要約.....	7
8		
9	I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要.....	8
10	1. 用途.....	8
11	2. 有効成分の一般名.....	8
12	3. 化学名.....	8
13	4. 分子式.....	8
14	5. 分子量.....	8
15	6. 構造式.....	8
16	7. 開発の経緯.....	8
17		
18	II. 安全性に係る試験の概要.....	10
19	1. 動物体内運命試験.....	10
20	(1) ラット.....	10
21	(2) 畜水産動物(経口投与).....	18
22	(3) 畜産動物(経皮投与、薬浴).....	28
23	2. 植物体内運命試験.....	29
24	(1) 稲及び小麦.....	29
25	(2) 稲.....	29
26	(3) だいず.....	31
27	(4) だいず、とうもろこし及びばれいしょ.....	31
28	(5) わた.....	32
29	(6) [phe- ¹⁴ C]Fのトマト及びそらまめにおける代謝(取り込み及び移行).....	32
30	(7) [car- ¹⁴ C]Dのトマトにおける代謝(根からの吸収).....	33
31	3. 土壌中運命試験.....	33
32	(1) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験.....	33
33	(2) 好氣的土壌中運命試験.....	34
34	(3) 土壌中の分解試験.....	35
35	(4) 土壌吸着試験.....	36
36	4. 水中運命試験.....	36
37	(1) 加水分解試験①.....	36
38	(2) 加水分解試験②.....	36

1	(3) 水中分解試験	36
2	(4) 水中光分解試験	36
3	5. 土壌残留試験	38
4	6. 作物等残留試験	38
5	(1) 作物残留試験	38
6	(2) 後作物残留試験	39
7	(3) 畜水産物残留試験(経口投与)	39
8	(4) 畜産物残留試験(経皮投与又は薬浴)	43
9	7. 一般薬理試験	46
10	8. 急性毒性試験	47
11	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	48
12	10. 亜急性毒性試験	48
13	(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)	49
14	(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	49
15	(3) 13週間亜急性毒性試験(ラット)	50
16	(4) 14日間亜急性毒性試験(マウス)	50
17	(5) 14週間亜急性毒性試験(マウス)	51
18	(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	51
19	(7) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)	52
20	(8) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	52
21	(9) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	52
22	(10) 28日間亜急性吸入毒性試験(ラット)	53
23	(11) 代謝物Gの亜急性毒性試験	53
24	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	57
25	(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	57
26	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	58
27	(3) 2年間発がん性試験(ラット)	58
28	(4) 91週間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	59
29	(5) 代謝物Gの慢性毒性・発がん性試験	60
30	12. 生殖発生毒性試験	63
31	(1) 3世代繁殖試験(ラット)	63
32	(2) 2世代繁殖試験(ラット)	64
33	(3) 1世代繁殖試験(ラット)	65
34	(4) 発生毒性試験(ラット)①	66
35	(5) 発生毒性試験(ラット、限度試験)②	66
36	(6) 発生毒性試験(ウサギ)①	66
37	(7) 発生毒性試験(ウサギ、限度試験)②	66
38	13. 遺伝毒性試験	67

1	1 4. その他の試験.....	70
2	(1) 代謝物 G の MetHb への影響.....	70
3	(2) 代謝物 G の単回腹腔内投与の影響.....	71
4	(3) 代謝物 D、F 及び G の細胞形質転換試験.....	72
5		
6	Ⅲ. 食品健康影響評価.....	73
7		
8	・別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称.....	82
9	・別紙 2：検査値等略称.....	83
10	・別紙 3：作物残留試験成績.....	84
11	・別紙 4：作物残留試験（代謝物 F 及び G）.....	89
12	・参照.....	90
13		
14		

1 <審議の経緯>

- 1981年 6月 29日 初回農薬登録(森林害虫)
- 1982年 11月 16日 適用拡大の登録(衛生害虫)
- 1987年 10月 21日 適用拡大の登録(りんご等)
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照1)
- 2009年 11月 17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
- 2010年 12月 10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1210第7号)、関係書類の接受(参照2~13)
- 2010年 12月 16日 第360回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2013年 10月 18日 第29回農薬専門調査会評価第二部会
- 2013年 11月 15日 第30回農薬専門調査会評価第二部会
- 2014年 1月 14日 第101回農薬専門調査会幹事会
- 2014年 7月 25日 第167回動物用医薬品専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子(委員長)	小泉直子(委員長)	熊谷 進(委員長)
見上 彪(委員長代理*)	熊谷 進(委員長代理*)	佐藤 洋(委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康(委員長代理)
野村一正	野村一正	三森国敏(委員長代理)
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

*: 2009年7月9日から

*: 2011年1月13日から

4

5 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)		
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	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨

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

長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

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

1

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人(座長)
西川秋佳*(座長代理)
三枝順三(座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子(座長)
赤池昭紀(座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑(座長)
松本清司(座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三(座長)
納屋聖人(座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳*(座長)
長野嘉介(座長代理*;
座長**)
山手丈至(座長代理**)
井上 薫**

川口博明
代田眞理子
玉井郁巳

根本信雄
森田 健
與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

2

3 <第29回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤正吾 佐藤 洋

4

5 <第30回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤正吾 佐藤 洋

6

1 <第101回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 西川秋佳 林 真

2

3 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2013年10月1日から)

山手丈至(座長)	川治聡子	松尾三郎
小川久美子(座長代理)	須永藤子	宮田昌明
青木博史	辻 尚利	山崎浩史
青山博昭	寺岡宏樹	吉田和生
石川さと子	能美健彦	吉田敏則
石川 整	舞田正志	渡邊敏明

*: 2013年10月22日から

4

5

6

要 約

ベンゾイルフェニル尿素系殺虫剤である「ジフルベンズロン」（CAS No. 35367-38-5）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、乳牛等）、植物体内運命（だいず、稲等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、亜急性神経毒性（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）、発がん性（ラット）、3 世代繁殖（ラット）、2 世代繁殖（ラット）、1 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、ジフルベンズロン投与による主たる影響は溶血性貧血であり、関連する影響は赤血球（MetHb 増加等）、脾臓（褐色色素沈着、重量増加等）及び肝臓（肝褐色色素沈着等）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、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をジフルベンズロン（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、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 2 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 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

なお、代謝物 G/原体混在物は、遺伝毒性があり、かつげっ歯類において発がん性があることから、リスク管理機関において引き続き関連情報の収集に努め、混在量の低減に努めるべきと考える。

1 I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 殺虫剤、外部寄生虫駆除剤

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：ジフルベンズロン

7 英名：diflubenzuron (ISO名)

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 和名：1-(4-クロロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)尿素

12 英名：1-(4-chlorophenyl)-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

14 CAS (No. 35367-38-5)

15 和名：N-[[4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル]-2,6-ジフルオロベンズアミド

16 英名：N-[[4-chlorophenyl)amino]carbonyl]-2,6-difluorobenzamide

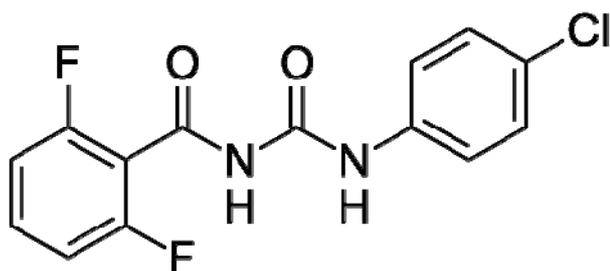
18 4. 分子式



19 5. 分子量

310.69

20 6. 構造式



23 7. 開発の経緯

24 ジフルベンズロンは、デュファール社により開発されたベンゾイルフェニル尿素系
25 の殺虫剤であり、幼虫の脱皮時に急速に活発化する表皮のキチン質合成機能を阻害
26 し、表皮を異常にすることにより殺虫効果を示すと考えられている。

27 国内では1981年に初回農薬登録された。海外では米国、韓国及びニュージーラ
28 ンドで登録されている。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
29 る。また、動物用医薬品として、国内では畜・鶏舎内及びその周辺の衛生害虫(ハ

1 エ・カの幼虫)の駆除を目的とした殺虫剤が承認されている。(参照14) [薬検DB]
2 海外では、豪州等では牛や羊等の外部寄生虫の殺虫剤や畜鶏舎内及びその周辺の衛
3 生害虫の駆除に(参照5、6、15) [JMPR2002-Evaluation] [US EPA1997(RED)] [豪州資料②]、
4 欧州ではさけの外部寄生虫(サケジラミ(sea lice))の駆除に使用されている。(参
5 照16、17) [EMA (2) -1] [EMA (1) -1]
6

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2009 年）、JMPR 資料（1981 年、1998 年、2001 年及び 2002 年）、EU 資料（1998 年、1999 年及び 2009 年）、WHO 資料（1996 年及び 2003 年）、米国資料（1997 年）、NIH 資料、豪州資料（1998 年及び 2005 年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2、4～18）

各種運命試験 [II.1～4] は、表 1 に示された標識体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）からジフルベンズロンに換算した値（mg/kg 又は µg/g）を示した。代謝物/分解物/原体混在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。

表 1 標識体の略称及び標識位置

略称	標識位置
[car- ¹⁴ C]ジフルベンズロン	ベンゾイル基のカルボニル炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[ben- ¹⁴ C]ジフルベンズロン	ベンゾイル基のフェニル環の炭素を ¹⁴ C で均一に標識したもの
[ben- ³ H]ジフルベンズロン	ベンゾイル基のフェニル環の 3、4 及び 5 位の水素を ³ H で標識したもの
[¹⁴ C- ¹⁴ C]ジフルベンズロン	ベンゾイル基のフェニル環及びクロロフェニル基のフェニル環を ¹⁴ C で均一に標識したもの
[phe- ¹⁴ C]ジフルベンズロン	クロロフェニル基のフェニル環を ¹⁴ C で均一に標識したもの
[³ H- ¹⁴ C]ジフルベンズロン	ベンゾイル基のフェニル環の 3、4 及び 5 位の水素を ³ H で標識し、クロロフェニル基のフェニル環を ¹⁴ C で均一に標識したもの
[¹⁴ C]ジフルベンズロン	ジフルベンズロンを ¹⁴ C で標識したもの（標識位置不明）
[¹⁴ C- ¹⁴ C]B1	代謝物 B1 のベンゾイル基のフェニル環及びクロロフェニル基のフェニル環を ¹⁴ C で均一に標識したもの
[car- ¹⁴ C]D	代謝物 D のベンゾイル基のカルボニル炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[ben- ³ H]E	代謝物 E のベンゾイル基のフェニル環の 3、4 及び 5 位の水素を ³ H で標識した代もの
[phe- ¹⁴ C]F	代謝物 F のクロロフェニル基のフェニル環の炭素を ¹⁴ C で均一に標識したもの
[¹⁴ C]G	代謝物 G を ¹⁴ C で標識したもの（標識位置不明）

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

ラットを用いた動物体内運命試験が実施された。試験群は表 2 に示されている。

1 表 2 動物体内運命試験における試験群

試験群	標識体*	投与経路・回数	用量 (mg/kg 体重)	試験の種類 (動物数)
I	[car- ¹⁴ C] [phe- ¹⁴ C] [ben- ³ H]	単回経口	雌雄 : 0.95 又は 1 mg/ラット	排泄 (胆汁含む) 、代謝 (n=1~8)
II	[¹⁴ C- ¹⁴ C] B1	単回経口	雌 : 15	排泄、代謝 (n=2)
III	[¹⁴ C- ¹⁴ C]	単回経口	雌雄 : 5	吸収、分布 (n=3、12)
IV	[¹⁴ C- ¹⁴ C]	単回経口	雌雄 : 5 又は 100	排泄、分布 (n=5)
V	[¹⁴ C- ¹⁴ C]	非標識体を 5 mg/kg 体重で 14 日間経口投 与 + 標識体を 5 mg/kg 体重で単回経口投与	雌雄 : 5	排泄、分布、代謝 (n=5)
VI	[phe- ¹⁴ C]	単回経口	雄 : 112	排泄、代謝 (動物数不明)
VII	[¹⁴ C- ¹⁴ C]	単回経口	雌雄 : 5	胆汁排泄 (n=3)
VIII	[¹⁴ C- ¹⁴ C]	単回経口	雌雄 : 5	全身オートラジオグラ フィー (n=3)

2 注) : I 群は Wistar ラット、II 群~IV 群は SD ラット、V 群は Fischer ラット、VI 群は Fischer ラッ
3 ト、VII 群は SD ラット、VIII 群は SD ラットが用いられた。

4 * : II 群を除きジフルベンズロンの標識体

5
6 ① 吸収

7 a. 血中濃度推移

8 試験群 III より、血中濃度推移が検討された。

9 血中薬物動態学的パラメータは表 3 に示されている。(参照 2)

10 11 表 3 血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重/日)	5	
	雄	雌
C _{max} (µg/mL)	0.920	0.768
T _{max} (hr)	4	4
T _{1/2} (hr)	14	14

12
13 b. 吸収率

14 胆汁中排泄試験 [(1)④b.] で得られた投与後 72 時間における尿及び胆汁中へ

1 の排泄率からジフルベンズロンの吸収率は少なくとも 42.7%であると算出され
2 た。

3 ② 分布

4 a. 分布-1

5 試験群Ⅲ、Ⅳ及びⅤにより主要臓器及び組織中の分布が検討された。

6 試験群Ⅲ及びⅣにおける主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 4 に
7 示されている。

8 5 mg/kg 体重投与群の T_{max} 付近において、脂肪、卵巣、肝臓、心臓等で高い
9 残留放射能が認められ、5 及び 100 mg/kg 体重投与群の投与 168 時間後において
10 も赤血球、肝臓、肺、心臓等でバックグラウンド以上の残留放射能が認められた。
11 残留放射能濃度に性差は認められず、投与量の増加による分布パターン
12 の差は認められなかった。

13 反復投与 168 時間後の残留放射能の分布パターンは単回投与群と差は認めら
14 れなかった。(参照 2)

15 表 4 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

16 投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	72 時間後	168 時間後
17 5 (試験群Ⅲ)	雄	脂肪(4.96)、肝臓(2.09)、 心臓(1.34)、腎臓(1.08)、 肺(0.967)、脳(0.870)、 脾臓(0.792)、血漿 (0.695)、全血(0.604)、 精巣(0.565)、赤血球 (0.548)	肝臓(0.270)、赤血球 (0.163)、全血(0.139)、 肺(0.059)、腎臓 (0.030)、脾臓(0.020)、 心臓(0.016)、骨 (0.011)、精巣(0.009)、 脂肪(0.008)、血漿 (0.008)	
	雌	脂肪(4.38)、卵巣(3.74)、 肝臓(2.44)、心臓(1.35)、 腎臓(1.32)、脳(1.10)、 肺(0.932)、血漿 (0.752)、全血(0.578)、 脾臓(0.566)、赤血球 (0.449)	赤血球(0.362)、肝臓 (0.266)、全血(0.182)、 肺(0.056)、腎臓 (0.034)、脾臓(0.028)、 心臓(0.025)、卵巣 (0.025)、血漿(0.011)	
5 (試験群Ⅳ)	雄			肝臓(0.187)、赤血球 (0.169)、全血(0.101)、 肺(0.068)、心臓 (0.019)、脾臓(0.014)、 腎臓(0.014)、骨 (0.003)、血漿(0.003)
	雌			赤血球(0.251)、全血 (0.176)、肝臓(0.151)、 肺(0.061)、脾臓

				(0.032)、心臓(0.024)、腎臓(0.023)、卵巣(0.012)、骨(0.005)、脳(0.003)、脂肪(0.003)、筋肉(0.003)、血漿(0.003)
100 (試験群IV)	雄			赤血球(0.590)、全血(0.400)、肝臓(0.330)、肺(0.150)、心臓(0.090)、脾臓(0.080)、骨(0.060)、腎臓(0.050)、脳(0.030)、筋肉(0.030)、精巣(0.020)、脂肪(0.020)
	雌			赤血球(0.780)、全血(0.470)、肝臓(0.370)、肺(0.130)、脾臓(0.100)、腎臓(0.060)、心臓(0.060)、卵巣(0.040)、脂肪(0.030)、脳(0.030)、骨(0.020)、筋肉(0.020)、血漿(0.010)
5 (試験群V)	雄			赤血球(0.157)、肝臓(0.153)、全血(0.108)、肺(0.054)、脾臓(0.021)、腎臓(0.019)、心臓(0.012)、骨(0.004)、血漿(0.004)
	雌			肝臓(0.152)、赤血球(0.152)、全血(0.096)、肺(0.053)、脾臓(0.022)、腎臓(0.020)、心臓(0.012)、卵巣(0.009)、血漿(0.005)

* : 4 時間後

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11**b. 分布-2 (全身オートラジオグラフィ)**

試験群VIIIにより全身オートラジオグラフィ試験が実施された。

放射能は投与後全身に分布し、消化管に最も高い放射能が認められた。投与後4時間に認められた骨中の放射能は経時的に減少した。(参照2)

③ 代謝尿、糞及び胆汁中排泄試験[1. (4)]における尿、糞及び胆汁並びに[car-¹⁴C]ジフルベンズロンを Wistar ラット (雌、1 匹) に経口投与して採取された尿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

1 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表5に示されている。

2 試験群Iにおいて、尿中の主要代謝物はDが41~42%TRR(酵素処理後41~
3 43%TRR)及びBが7~18%TRR(酵素処理後:34~47%TRR)であり、胆汁
4 中では代謝物Bが最大で13%TRR(酵素処理後:25~30%TRR)認められた。

5 試験群IIにおいて、代謝物B1の経口投与後の尿中及び糞中の代謝物は、大部
6 分がB1であり、未同定代謝物は尿及び糞中で最大7.2%及び2.8%TRRであった。

7 試験群IV、V及びVIIにおいて、尿中代謝物はB2が2.8~13.9(酵素処理後:
8 14.8~19.5%TRR)、Dが21.4~30.2%TRR(酵素処理後:24.4~29.1%TRR)、
9 F+Gが5.2~16.3%TRR(酵素処理後:10.6~15.8%TRR)、Eが16.2~26.7%TRR
10 (酵素処理後:6.2~8.6%TRR)及びB3+Iが0.2~6.1%TRR(酵素処理後:2.0
11 ~5.0%TRR)であり、未変化のジフルベンズロンは最大で6.8%TRR(酵素処理
12 後:3.4~4.5%TRR)認められた。高用量投与群では、低用量投与群に比べて、
13 代謝物C及びDの比率が高く、ほかの代謝物の比率はやや低かった。いずれの
14 試験群においても代謝物の種類及び構成比に性差は認められなかった。

15 糞中の主要成分は未変化のジフルベンズロンで77.7~100%TRR(酵素処理
16 後:88.6~98.7%TRR)であり、そのほかにB2、C、D、E、F+G及びB3+Iが
17 僅かに認められた。糞中の代謝物の種類及び構成比にも性差は認められなかった。

18 試験群VIにおいては、尿中の主要代謝物はF6が44.6%TRR、F8が13.1%TRR、
19 F16が3.24%TRR、F14RT23が1.39%TRR、F9RT8.5が1.22%TRR及び
20 F2RT12が1.21%TRR認められ、そのほかにF3RT14等が僅かに認められた。
21 糞中では、未変化のジフルベンズロンが92.1%TRR認められた。

22 試験群VIIの胆汁中にはE+F+G+未同定代謝物R3+R4が76.8~79.1%TRR(酵
23 素処理後:57.6~59.6%TRR)認められ、そのほかにB2が4.7~5.8%TRR(酵
24 素処理後:18.5~19.3%TRR)、C+D+R2が5.9~7.6%TRR(酵素処理後:6.9
25 ~7.2%TRR)及びB3+Iが3.9~6.4%TRR(酵素処理後:7.3~7.6%TRR)認め
26 られた。未変化のジフルベンズロンは6.8%TRR(酵素処理後:6.4~8.3%TRR)
27 認められた。

28 ラットにおけるジフルベンズロンの主要代謝経路は、水酸化によるF16又は
29 F15の生成、脱塩素化、グルクロン酸抱合化、硫酸化及び加水分解に続くN-ア
30 セチル化、メルカプト基(グルタチオン及びシステイン)を含む分子の塩素との
31 置換、さらに水酸化及び硫酸化などであると考えられた。(参照2)

32

33

1

表 5 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TRR)

投与量 (mg/kg 体重) (試験群)	標識体	試料	性別	酵素 処理 ^{a)}	ジフルベンズ ロン	代謝物
投与量不明 (試験群 I)	[car- ¹⁴ C] ジフルベン ズロン	尿	雌	無	/	D(41)、B*(18)
				有	/	D(41)、B*(34)
0.95 (試験群 I)	[phe- ¹⁴ C] ジフルベン ズロン	尿	雌	無	/	B* (7)
				有	/	B* (47)
		胆汁	雄	無	/	B* (12)
				有	/	B* (27)
	胆汁	雌	無	/	D(5)	
			有	/	B* (25)、D(2)	
		尿	雌	無	/	D(42)、B* (7)
				有	/	D(43)、B* (39)
胆汁	雄	無	/	B* (13)、D(2)		
		有	/	B* (28)、D(2)		
	雌	無	/	D(4)、B* (1)		
		有	/	B* (30)、D(2)		
15 (試験群 II)	[¹⁴ C- ¹⁴ C]B1	尿	雌	/	/	B1(76.3)
		糞	雌	/	/	B1(93.8)
5 (試験群 IV)	[¹⁴ C- ¹⁴ C] ジフルベン ズロン	尿	雄	無	1.5	D(22.0)、E(19.0)、F+G(9.7)、 C(7.4)、B2(6.8)、B3+I(0.8)
				有	3.8	D(28.5)、B2(18.3)、F+G(10.6)、 C(7.4)、E(7.0)、B3+I(3.0)
			雌	無	0.4	D(21.4)、E(19.5)、F+G(9.9)、 C(8.7)、B2(7.7)、B3+I(1.0)
				有	4.0	D(27.1)、B2(17.0)、F+G(11.9)、 C(7.9)、E(6.7)、B3+I(3.6)
		糞	雄	無	100	—
				有	89.0	B2(7.1)、F+G(1.4)、B3+I(0.9)
			雌	無	100	—
				有	88.6	B2(6.7)、B3+I(1.8)、F+G(1.4)、 E(0.3)
100 (試験群 IV)	[¹⁴ C- ¹⁴ C] ジフルベン ズロン	尿	雄	無	—	D(30.2)、E(24.7)、C(8.5)、 F+G(5.5)、B2(4.4)、B3+I(0.6)
				有	4.3	D(28.1)、B2(14.9)、F+G(14.1)、 C(9.1)、E(6.6)、B3+I(5.0)
			雌	無	—	D(29.2)、E(26.7)、C(9.4)、 F+G(5.2)、B2(2.8)、B3+I(0.2)
				有	4.5	D(29.1)、B2(14.8)、F+G(11.7)、 C(9.8)、E(6.2)、B3+I(4.0)

		糞	雄	無 ^{d)}	77.7	B2(9.9)、F+G(3.5)、B3+I(2.6)、D(1.1)、E(1.0)、C(0.7)
				有	93.3	B2(0.5)
			雌	無	94.0	B2(2.0)、F+G(1.9)、B3+I(1.2)
				有	99.3	B2(0.4)
5 (試験群V)	[¹⁴ C- ¹⁴ C] ジフルベンズロン	尿	雄	無	0.3	D(22.3)、E(20.5)、B2(11.5)、C(10.8)、F+G(8.1)、B3+I(6.1)
				有	4.0	D(27.5)、B2(16.7)、F+G(13.1)、E(7.1)、C(6.6)、B3+I(4.4)
			雌	無	0.6	D(25.4)、E(19.9)、B2(11.8)、C(8.3)、F+G(8.2)、B3+I(2.6)
				有	4.4	D(24.5)、B2(18.5)、F+G(13.7)、E(8.6)、C(7.9)、B3+I(4.1)
		糞	雄	無	95.9	B2(1.9)、F+G(0.8)、B3+I(0.3)
				有	97.6	B2(1.6)、F+G(0.1)、B3+I(0.1)
			雌	無	93.7	B2(3.2)、F+G(0.8)、B3+I(0.8)、E(0.1)
				有	95.4	B2(3.1)、F+G(0.7)、B3+I(0.2)、E(0.1)
112 (試験群VI)	[phe- ¹⁴ C] ジフルベンズロン	尿	雄	/	/	F6(44.6)、F8(13.1)、F16(3.24)、F14RT23(1.39)、F9RT8.5(1.22)、F2RT12(1.21)、ほか1%TRR未満
		糞	雄	/	92.1	—
5 (試験群VII)	[¹⁴ C- ¹⁴ C] ジフルベンズロン	尿	雄	無	2.1	D(22.4)、E(16.2)、B2(13.9)、F+G(9.6)、C(5.3)、B3+I(3.9)
				有	3.4	D(24.4)、B2(19.5)、F+G(15.8)、E(6.5)、B3+I(3.9)、C(3.2)
			雌	無	6.8	D(24.7)、F+G(16.3)、E(18.4)、B2(4.8)、C(4.3)、B3+I(2.7)
				有	3.4	D(27.1)、B2(15.0)、E(7.0)、C(3.0)、B3+I(2.0)
		糞	雄	無	100	—
				有	98.7	B2(0.3)、E(0.1)
			雌	無	100	—
				有	97.8	B2(1.2)、D(0.1)、E(0.1)
5 (試験群VII)	[¹⁴ C- ¹⁴ C] ジフルベンズロン	胆汁	雄	無	6.8	E+F+G ^{b)} (76.8)、C+D ^{o)} (5.9)、B2(4.7)、B3+I(3.9)
				有	6.4	E+F+G ^{b)} (59.6)、B2(19.3)、B3+I(7.6)、C+D ^{o)} (7.2)

			雌	無	—	E+F+G ^{b)} (79.1)、C+D ^{c)} (7.6)、 B3+I(6.4)、B2(5.8)
			雌	有	8.3	E+F+G ^{b)} (57.6)、B2(18.5)、 B3+I(7.3)、C+D ^{c)} (6.9)

*: B1~B3の合計値を示す。

a): β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼによる加水分解処理の有無

b): 代謝物 E、F 及び G 以外に未同定 R3 及び R4 が含まれる。

c): 代謝物 C 及び B 以外に未同定 R2 が含まれる。

d): 試料を対照群の尿中で磨砕し、可溶性成分を全て溶解したうえで HPLC に直接注入した。

—: 未検出、/: 該当なし

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

試験群 I、II、IV、V 及び VI により、尿及び糞中排泄が検討された。

試験群 IV、V 及び VI における尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

試験群 I においては、[phe-¹⁴C]ジフルベンズロン又は[ben-³H]ジフルベンズロン投与後 144 時間の尿中に 21.8~24.4%TAR、糞中に 50.3~68.4%TAR 排泄され、投与 72 時間後のカーカス¹⁾に 1.3~3.5%TAR の残留放射能が認められた。

試験群 II においては、[¹⁴C-¹⁴C]B1 の投与後 72 時間の尿中に 23%TAR、糞中に 71%TAR 排泄され、体内蓄積はないと考えられた。

ジフルベンズロンは主に糞中に排泄されると考えられた。(参照 2)

表 6 試験群 IV、V 及び VI の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	試料	性別	試料採取時間(時間)		
				48	96	168
IV	5	尿	雄	20.7	20.9	21.1
			雌	20.8	21.0	21.1
		糞	雄	75.2	75.7	76.0
			雌	77.1	77.4	77.6
	100	尿	雄	3.05	3.07	3.10
			雌	2.41	2.48	2.50
糞	雄	95.4	95.5	95.5		
	雌	95.8	95.9	96.0		
V	5	尿	雄	20.7	22.1	22.3
			雌	14.6	14.8	14.9
		糞	雄	70.4	74.8	75.0
			雌	83.1	83.6	83.8
VI	112	尿	雄	2.24	2.31	/
		糞		66.4	67.0	/
		ケージ洗浄液		/	0.02	/
		カーカス		/	0.09	/

/: 該当なし

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。)

b. 胆汁中排泄

試験群 I 及び VII により、胆汁中排泄が検討された。

投与後 24 時間及び 72 時間における胆汁中排泄率は表 7 に示されている。(参照 2)

表 7 投与後 24 時間及び 72 時間における胆汁中排泄率

試験群	標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	投与後時間(hr)	
					24	72
I a)	[phe- ¹⁴ C] ジフルベンズロン	0.95	雌	尿		23.6
				糞		35.6
				胆汁		27.1
	[ben- ³ H] ジフルベンズロン	0.95	雌	尿		20.2
				糞		47.2
				胆汁		22.5
VII	[¹⁴ C- ¹⁴ C] ジフルベンズロン	5	雄	尿	7.9	
				糞	55.3	
				胆汁	19.0	
				消化管	6.1	
				カーカス	4.8	
			雌	尿	6.4	
				糞	21.0*	
				胆汁	14.9	
				消化管	39.4*	
				カーカス	12.6	

/: 該当なし

a) : 雌 2 匹、雄 1 匹が試験に供試されたが、雌 1 匹は糞の停留がみられ、また、雄は投与 2 日後に排尿しなかったため、排泄率は雌 1 匹のみの値。

* : 2 匹の腸管運動に変化がみられ、糞量が少なかった。

(2) 畜水産動物(経口投与)

① ウシ生①

泌乳牛(ホルスタイン種、一群雌 4~5 頭)に [¹⁴C-¹⁴C]ジフルベンズロンを 28 日間、カプセル経口(0、0.05、0.5、5.0 mg/kg 飼料 : 0.001、0.01 及び 0.1 mg/kg 体重/日)投与し、又は非標識のジフルベンズロンを 25 及び 250 mg/kg 飼料(0.5 及び 5 mg/kg 体重/日)の用量でカプセル経口投与し、投与 1、18 及び 28 日後又は投与終了後 7 及び 14 日にと殺して、動物体内運命試験が実施された。乳汁は 28 日間投与された動物から 4 日間ごと、250 mg/kg 飼料投与群の 2、4、5、6 及び 7 日後に採取され、腿肉、腰肉、脂肪、肝臓及び腎臓が採取された。

0.05 及び 0.5 mg/kg 飼料投与群の乳汁中には残留放射能は認められなかった。5.0 mg/kg 飼料投与群の乳汁中に平均 0.0091 µg/g 認められ、4~7 日後に定常状

1 態となった。投与終了4日後には乳汁中の残留放射能は検出されなかった。250
2 mg/kg 飼料投与群においては、投与2日後に0.20 µg/gで定常状態となった。乳
3 汁中の残留放射能(61~72%TRR)は未変化のジフルベンズロンではなく、未同
4 定代謝物に認められた。

5 0.05、0.5及び5 mg/kg 飼料投与群の筋肉、脂肪、腎臓及び血液中に残留放射
6 能は認められなかった。肝臓においてのみ用量相関のある残留が認められ、全て
7 の投与群において投与18日後に定常状態となった。投与終了7日後においても
8 実質的な減少は認められず、肝臓中の残留放射能濃度は、0.05、0.5及び5 mg/kg
9 飼料投与群でそれぞれ0.0084 µg/g(18及び28日後)、0.077 µg/g及び0.54 µg/g
10 認められた。250 mg/kg 飼料投与群は投与7日後の残留放射能は腎臓及び肝臓に
11 1.0及び6.0 mg/g µg/g認められたが、筋肉及び脂肪では検出限界(0.04 µg/g)未
12 満であった。

13 250 mg/kg 飼料投与群の肝臓には、代謝物D(13~20%TRR、0.81~1.2 µg/g)、
14 未変化のジフルベンズロン(3.7~5.9%TRR、0.22~0.36 µg/g)、代謝物F
15 (0.2%TRR、0.12 µg/g)及び代謝物G(1.4%TRR、0.085 µg/g)が認められた。
16 (参照5、6)

17 18 ② ウシ牛②

19 泌乳牛(ジャージー種、雌1頭)に^[14C-14C]ジフルベンズロンを10 mg/kg 体
20 重の用量で単回強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。尿及び糞は
21 24時間ごとに採取し、乳汁は12時間ごとに採取された。投与7日後にと殺し、
22 肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪が採取された。

23 投与後7日で尿中、糞中及び乳汁中にそれぞれ16.5、87.7及び0.2% TAR 排泄
24 され、乳汁中の残留放射能濃度は投与24時間後に0.8 µg/gで最大となった。投
25 与72時間後の血中残留放射能濃度は0.1 µg/g未満であった。肝臓及び皮膚にそ
26 れぞれ2.9及び0.8 µg/gの残留放射能が認められたが、ほかの組織には残留放射
27 能は認められなかった。

28 投与1~3日後の尿中での主要代謝物はB1で、23.4~55.6% TAR 認められた。
29 ほかにDが7.5~9.4% TAR、Hが2.1~6.9% TAR、Fが0~0.8% TAR 認められ
30 た。

31 投与1~3日後の糞中での主要成分は未変化のジフルベンズロンで、44.4~
32 60.3% TAR 認められた。ほかにB1が24.8~36.1% TAR、Hが1.2~3.5% TAR
33 認められた。

34 投与1日後の乳汁中には未変化のジフルベンズロン、E、B1、H及びFがそ
35 れぞれ52.0、16.2、14.2、1.9及び0.5% TAR 認められた。(参照2、5)

36
37 泌乳牛における主要推定代謝経路は2,6-ジフルオロベンゾイル基の3位及び4位
38 の水酸化であり、ほかにカルボニル基及びアミノ基の間の開裂によるD、E、G及

1 び F の生成であると考えられた。(参照 2、5、6)

3 ③ ヒツジ羊

4 胆管カニューレを挿入若しくは未挿入のヒツジ羊(雑種、一群雄 1 頭)に
5 $[^{14}\text{C}-^{14}\text{C}]$ ジフルベンズロンを 10 又は 500 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与
6 し、動物体内運命試験が実施された。両群とも、尿、糞及び胆汁が 24 時間ごと
7 に採取された。10 mg/kg 体重投与群は投与 4 日後にと殺され、脳、肝臓、腎臓、
8 筋肉及び脂肪が採取された。

9 胆管カニューレ未挿入動物においては、投与後 4 日に 10 mg/kg 体重投与群で、
10 尿及び糞中にそれぞれ 41 及び 42%TAR 排泄され、500 mg/kg 体重投与群で、尿
11 及び糞中に 10 及び 79%TAR 排泄された。胆管カニューレ挿入動物については、
12 10 mg/kg 体重投与群の尿、糞及び胆汁中に 24、32 及び 36%TAR、500 mg/kg
13 体重投与群の尿、糞及び胆汁中に 7、74 及び 5%TAR 排泄された。

14 胆管カニューレ未挿入動物の 10 mg/kg 体重投与群では、残留放射能は肝臓の
15 みで 2.3 $\mu\text{g/g}$ 認められた。胆管カニューレ挿入動物では、残留放射能は肝臓に
16 3.6 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓に 0.40 $\mu\text{g/g}$ 認められた。ほかの臓器では 0.05 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。

17 10 mg/kg 体重投与群の胆管カニューレ未挿入動物における糞中の主要成分は
18 未変化のジフルベンズロンで 40%TRR、代謝物として代謝物 B1 が 0.4%TRR、
19 代謝物 B2 が 0.8%TRR、代謝物 B3 が 0.4%TRR 認められた。尿中には、未変化
20 のジフルベンズロンは認められず、主要代謝物は代謝物 D が 27%TRR、代謝物
21 C が 22%TRR であり、ほかに代謝物 B1 及び B2 がそれぞれ 1.4 及び 0.2%TRR
22 認められた。

23 同投与群の胆管カニューレ挿入動物では、糞中の主要成分は未変化のジフルベ
24 ンズロンで 98%TRR 認められ、代謝物は認められなかった。尿及び胆汁中には
25 未変化のジフルベンズロンは認められず、主要代謝物として代謝物 C 及び D が
26 30 及び 15%TRR 認められた。尿中には、ほかに代謝物 B1、B2 及び B3 が 1.2、
27 0.3 及び 0.4%TRR 認められた。胆汁中には、代謝物 B1、B2 及び B3 が合わせ
28 て 5%TRR 未満認められた。(参照 4、5)

30 ④ ヤギ山羊

31 泌乳ヤギ山羊(ブリティッシュ・ザーネン種、一群雌 2 頭)に $[^{14}\text{C}-^{14}\text{C}]$ ジフル
32 ベンズロンを 0.1 又は 2.5 mg/kg 体重/回の用量で、1 日 2 回、3 日間強制経口投
33 与し、動物体内運命試験が実施された。尿、糞及び乳汁は各投与前に採取され、
34 最終投与 15 時間後にと殺され肝臓、腎臓、筋肉及び皮下脂肪が採取された。

35 尿、糞、乳汁及び主要臓器中の残留放射能は表 8、代謝物は表 9 に示されてい
36 る。

37 未変化のジフルベンズロンは主に糞中に排泄された。

38 0.1 及び 2.5 mg/kg 体重/回投与群において、肝臓における主要代謝物は代謝物

Fであった。乳汁中には8種類の成分が認められたが、同定するには至らなかった。(参照5、6)

表8 尿、糞、乳汁及び主要臓器中の残留放射能

投与群	0.1 mg/kg 体重/回		2.5 mg/kg 体重/回	
	%TAR	µg/g	%TAR	µg/g
尿	11~14	/	3.9~8.1	/
糞	73~81	/	76~86	/
ケージ洗浄液	1.8~2.0	/	1.0~1.9	/
乳汁	0.09~0.10	0.004~0.009	0.07~0.11	0.12~0.22
小腸内容物	7.7~9.0	0.17~0.19	15	4.0~7.5
肝臓	0.73~0.83	0.22~0.26	0.42~0.72	3.2~6.1
胆汁	0.01	0.15~0.23	NQ~0.07	2.6~21
腎臓	0.01	0.016~0.019	0.01~0.02	0.36~1.0
小腸壁	0.25~0.29	0.018~0.021	0.21~1.1	0.39~2.0
カーカス	0.46~0.60	0.006~0.008	0.34~0.53	0.12~0.18

/ : 該当せず、NQ : 定量限界未満

表9 各試料中代謝物

試料	代謝物	0.1 mg/kg 体重/日		2.5 mg/kg 体重/日		10及び250 mg/kg 飼料	
		%TRR	mg/gug/g	%TRR	mg/gug/g	%TRR	mg/gug/g
肝臓	ジフルベンズロン	3.8	0.0062	5.35	0.215	7	/
	B2	/	/	/	/	7	/
	F	13.5	0.03	14.5	0.65	16	/
	E	4.65	0.011	1.45	0.07	1	/
	G	/	/	/	/	0.4*	0.011~0.028
乳汁	F	/	/	/	/	29~55	/
	E	/	/	/	/	6~8	/
	G	/	/	/	/	/	<0.001

* : 250 mg/kg 飼料投与群で認められた。

⑤ ニワトリ鶏①

産卵鶏 [白色レグホン種 (以下「WL」という。) 4羽、ロード・アイランド・レッド/バード・プリマス・ロック・バフ種 (以下「RIR/BPR」という。) 4羽] に¹⁴C-¹⁴Cジフルベンズロンを5 mg/kg 体重の用量でカプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。排泄物とは殺当日まで採取され、卵は12時間ごとにと殺前日まで採取され、WL群は投与12日後に、RIR/BPR群は投与13日後

1 にそれぞれと殺され、臓器が採取された。

2 WL群及びRIR/BPR群で、投与後8時間以内にそれぞれ65及び43%TARが
3 排泄され、両種の排泄パターンは類似していると考えられた。

4 排泄物中の代謝物は表10に示されている。

5 排泄物中の主要成分は未変化のジフルベンズロンであり、WL及びRIR/BPR
6 で50及び63%TARであった。そのほかの代謝物は3.1%TAR以下であった。

7 卵中の残留放射能は、WL群及びRIR/BPR群で0.79及び0.30%TAR認めら
8 れた。卵中の最大残留濃度はWL群及びRIR/BPR群で3日後に0.25 µg/g及び
9 6日後に0.16 µg/gであった。WL群の残留放射能は一貫してRIR/BPR群より高
10 い値が認められ、卵中には未変化のジフルベンズロンのみが認められた。

11 臓器中の最大残留放射能濃度は、WLにおいては卵殻で0.40 µg/g、RIR/BPR
12 においては肝臓で0.15 µg/gであった。

13 WL及びRIR/BPRのマイクロゾームを用いた*in vitro*での¹⁴Cジフルベンズロ
14 ンの代謝の検討では、約10%が代謝物に変換され、代謝物D、E、F及びGと同
15 定された。(参照5)

16
17 表10 排泄物中の代謝物(%TAR)

代謝物	WL	RIR/BPR
ジフルベンズロン	50	63
B2	1.2	0.50
B3	1.0	0.51
G	0.44	0.58
E	2.0	—
F	3.1	0.38
D	1.4	0.22

18 — : 未検出

19
20 ⑥ ニワトリ鶏②

21 産卵鶏(品種不明、一群雌22羽)に[¹⁴C-¹⁴C]ジフルベンズロンを0、0.05、
22 0.5及び5 ppm(0、0.003、0.03及び0.3 mg/kg体重/日)の用量で、28日間混
23 餌投与し、動物体内運命試験が実施された。卵は毎日採取し、各群2羽が投与1、
24 3、7、10、14、17、24及び28日後並びに投与終了7及び14日後にと殺され、
25 脂肪、腿筋、胸筋、肝臓及び腎臓が採取された。5 ppm投与群の4羽は投与7
26 日後にと殺され代謝物の同定が実施された。

27 全ての投与群において、投与1から10日後に全ての組織及び卵中の残留放射
28 能濃度は定常状態となった。

29 各臓器、組織及び卵中の残留放射能分布は表11、代謝物は表12に示されてい
30 る。

31 腎臓、肝臓及び脂肪においては用量と残留放射能濃度に直線相関性、卵におい

1 ては定常状態での用量と残留放射能濃度に対数相関性があると考えられた。投与
2 終了 7 日後にはいずれの臓器、組織及び卵中とも残留放射能は検出限界未満と
3 なった。

4 脂肪、腿筋、胸筋及び卵中の主要成分は未変化のジフルベンズロンであった。
5 肝臓及び腎臓の主要成分は代謝物 F であった。そのほかに、代謝物として D が
6 認められた。(参照 5、6)

8 表 11 各臓器、組織及び卵中の残留放射能分布 (µg/g)

試料	投与量 (ppm)		
	0.05	0.5	5.0
脂肪	<0.0006~0.018 ^a	<0.005~0.033	0.078~1.2
腎臓	<0.0006~0.0026	<0.005~0.013	0.068~0.34
肝臓	<0.0006~0.0026	<0.005~0.044	0.059~0.45
胸筋	<0.0006~0.0017	<0.005	<0.03~0.054
腿筋	<0.0006~0.0016	<0.005	<0.03~0.099
卵	<0.0006~0.0029	<0.005~0.10	<0.03~0.83

9 a : と殺時に汚染された可能性がある。

11 表 12 各臓器、組織及び卵中の代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能(µg/g)	ジフルベンズロン	F	D	残渣
脂肪	0.27	100	0.0	0.0	0.0
腿筋	0.090	66	13	6.8	12
胸筋	0.031	63	22	9.2	0.0
肝臓	0.26	19	50	7.4	19
腎臓	0.17	24	40	0.0	36
卵	0.32	69	11	3.7	16

12 ⑦ ニワトリ鶏③

14 産卵鶏 (Hisex、一群 3~6 羽) に^[14C-14C]ジフルベンズロンを 1 及び 8 mg/kg
15 体重/日の用量で、10 日間強制カプセル経口投与 (2 回/日) し、動物体内運命試
16 験が実施された。排泄物及び卵を採取し、最終投与 2 時間後にと殺され、胸筋、
17 腿筋、肝臓、腎臓、皮下及び腹部脂肪並びに未成熟卵を採取した。

18 各臓器、組織及び未成熟卵における放射能分布は表 13、各臓器、組織及び卵
19 中の代謝物は表 14 に示されている。

20 放射能の排泄は速やかで 1 mg/kg 体重/日投与群では約 85%、8 mg/kg 体重/日
21 投与群では約 87%が排泄され、試験期間中一定であった。1 及び 8 mg/kg 体重/
22 日投与群において、臓器及び組織において 4.0 及び 4.3%TAR、卵黄に 0.36 及び
23 0.34%TAR 認められ、卵黄中の放射能は 15 回投与後に 0.82 及び 7.3 µg/g で定

1 常状態となった。食用部位で、脂肪、肝臓及び未成熟卵に多くの残留放射能が認められた。

2
3 卵白を除き各臓器、組織及び卵黄における主要成分は未変化のジフルベンズロンであった。主要代謝物は、卵白以外は代謝物 F であり、卵白では代謝物 H であった。代謝物 G が肝臓及び腎臓に認められた。(参照 5)

7 表 13 各臓器、組織及び未成熟卵における放射能分布 (µg/g)

試料	投与量 (mg/kg 体重/日)	
	1	8
肝臓	0.60	2.9
腎臓	0.44	1.9
腹部脂肪	0.98	3.5
皮下脂肪	0.91	6.2
胸筋	0.099	0.5
腿筋	0.16	0.5
未成熟卵	0.53	4.4

8
9 表 14 各臓器、組織及び卵中の代謝物 (%TRR)

試料	投与量 (mg/kg 体重/日)	ジフルベンズロン	代謝物		
			F	H	G
肝臓	1	34(0.20)	20(0.12)	2.6(0.015)	3.1(0.018)
	8	49(1.8)	22(0.79)	ND	1.3(0.048)
腎臓	1	12(0.048)	23(0.089)	ND	3.6(0.014)
	8	22(0.40)	28(0.50)	ND	ND
筋肉	1	71(0.10)	14(0.020)	ND	ND
	8	76(0.72)	15(0.14)	ND	ND
脂肪	1	98(0.99)	0.8(0.008)	0.5(0.005)	ND
	8	99(7.9)	0.6(0.051)	0.3(0.026)	ND
皮膚	1	90(0.38)	3.8(0.016)	ND	ND
	8	94(3.0)	2.6(0.082)	ND	ND
卵黄*	1	75(0.26)	ND	ND	ND
	8	80(4.2)	11(0.56)	ND	ND
卵白*	1	5.3(0.001)	ND	37(0.007)	ND
	8	ND	ND	ND	ND

10 * : 投与終了後、ND : 検出限界未満

11 () 内 : µg/g

12
13 ⑧ **ブタ豚①**

14 **ブタ豚** (Poland-China Duroc 種、雌 1 頭) に¹⁴C-¹⁴Cジフルベンズロンを 5
15 mg/kg 体重の用量でカプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。尿及

1 び糞は12時間ごとに採取され、投与11日後にと殺され、肝臓、腎臓、大網脂肪、
2 皮下脂肪、背最長筋及び広背筋が採取された。

3 投与後4日までに78%TARが排泄され、投与後11日で、糞中に82%TAR、
4 尿中に5%TAR超が排泄された。食用部位における最大残留放射能は脂肪に0.30
5 µg/g認められた。

6 糞中における放射性成分は全て未変化のジフルベンズロンであり、尿中では未
7 変化のジフルベンズロンが7.5%TRR、代謝物Gが17%TRR、代謝物Eが
8 14%TRR、代謝物Fが14%TRR、代謝物Dが4.8%TRR認められた。(参照5)

9 ⑨ ブタ豚②

11 ブタ豚(Landrace種、雄5頭、雌4頭)に^[14C-14C]ジフルベンズロンを15 mg/kg
12 飼料(1日:0.58~0.68 mg/kg体重/日、10日:0.48~0.58 mg/kg体重/日)の用
13 量で1日2回、10.5日間、カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施され
14 た。24時間ごと及び投与終了7日後に尿及び糞を採取し、投与終了後3頭ごと3
15 つのグループに群分けされ、①雌2頭雄1頭が最終投与6時間後(最終投与後の
16 血漿濃度の最高時)、②雌1頭雄2頭が18日後(最終投与7日後)、③雌2頭
17 雄1頭が25日後(最終投与14日後)にと殺され、骨格筋(前及び後肢)、腎臓
18 周囲脂肪、皮下脂肪、大網脂肪、肝臓及び腎臓が採取された。なお、肝臓及び腎
19 臓中代謝物は最終投与6時間後にと殺された動物の肝臓及び腎臓並びに最終投
20 与7日後にと殺された動物の投与後10~11日に採取された尿及び糞を試料とし
21 て代謝物の同定分析が行われた。

22 最終投与後7日に88~92%TARが排泄され、69~79%TARは糞中、8.6~
23 10%TARは尿中に排泄された。臓器及び組織中の最大残留放射能は最終投与6
24 時間後の肝臓に0.11 µg/g認められ、血漿濃度がピークとなる時点で比較的高濃
25 度の放射能が胆汁に認められた。最終投与7日後までに肝臓以外の臓器及び組織
26 で検出又は定量限界未満となり、投与終了14日後には肝臓においても定量限界
27 未満となった。

28 糞中のほぼ全ての放射性成分は未変化のジフルベンズロンであった。尿中では、
29 未変化のジフルベンズロンが1~2%TRR認められ、主要代謝物としてDが
30 55%TRR、ほかに代謝物Cが20%TRR、Fが10%TRR、Eが5%TRR認められ
31 た。

32 肝臓中の主要代謝物はDで30%TRR、ほかにCが20%TRR認められ、腎臓
33 中の主要代謝物はDで55%TRR、ほかにCが10%TRR認められた。

34 肝臓及び腎臓中の代謝物は定性的に尿中の代謝物と類似していた。代謝物Gは
35 認められなかった。(参照5)

36 ⑩ さけ①

37 <動薬で追記>

38 水温8°Cの条件下で大西洋さけ(Atlantic salmon、尾数不明)に^[14C]ジフルベ

1 ズロンを単回投与(75 mg/kg 体重、推奨用量の25倍)、若しくは水温6°C条
2 件下で単回血管静脈内又は経口投与(3 mg/kg 体重、推奨用量)し、動物体内運
3 命試験が実施された。

4 75 mg/kg 体重投与群では投与後12時間で投与量の3.7%が吸収され、ジフル
5 ベンズロンは僅かに消化管胃腸管から吸収された。3 mg/kg 体重/日投与群では、
6 水温6°C条件下における生物学的利用率は31%と算出された。これらのことから、
7 ジフルベンズロンの吸収は用量依存性であり、対象動物における飽和性がある
8 ~~に依存する~~と考えられた。

9 水温6°C条件下の経口投与時におけるジフルベンズロンの動態は、一次吸収過
10 程投与と一次消失過程排泄の間に3.5時間の時間差を伴う1コンパートメントモ
11 デルに従っていた。血漿中T_{max}は24時間で、C_{max}は0.141 µg/mLであった。

12 オートラジオグラフィにより、ジフルベンズロンは、肝臓、腎臓、脳、胆汁、
13 脂肪及び軟骨組織に分布することが示されたもた。最高回収率(投与量の10%)
14 が最も高かったのは投与1日後の筋肉(fillet)であったみられた。回収率は投与
15 量の0.3%未満であったが、最高濃度は肝臓で検出された。胆汁中の放射能は非
16 常に高く、胆汁排泄が主要な排泄経路であると考えられた。水温6°C条件下にお
17 ける消失半減期は71.4時間であった。(参照16、17) [EMA(2)-17, EMA(1)-17]

18 寺岡専門委員・舞田専門委員修文

19

○舞田専門委員：魚類では、尾部血管に投与する方法を採っていると思われませんが、明確に静脈内への投与が行われているとはいえないので、“血管内投与”がよいと思います。

【事務局より】 訳のご確認をお願いいたします。

原文：“a one-compartment open model with first order input and first order output with a lag time of 3.5 hours.”

訳文：経口投与時におけるジフルベンズロンの動態は、一次投与と一次排泄の間に3.5時間の時間差を伴う1コンパートメントモデルに従っていた。

○山崎専門委員：貴局案を支持できることを確認しました。

【事務局より】 訳及び意味のご確認をお願いいたします。

原文：“The highest recovery, 10% of the administered dose, was found in the fillet 1 day post dose. The highest concentrations were found in the liver although they only accounted for less than 0.3% of the given dose.”

訳文：最高回収率(投与量の10%)は投与1日後の筋肉(fillet)でみられた。回収率は投与量の0.3%未満であったが、最高濃度は肝臓で検出された。

○山崎専門委員：貴局案を支持できることを確認しました。

○寺岡専門委員：“fillet”について、これは骨を除いた魚の切り身のことではないでしょうか？牛などのフィレのように特に筋肉を特定していないとすれば、特に英語を残すこともないように思います。

20

21 ⑪ さけ②

<動薬で追記>

22 水温15°Cの条件下でさけに標識ジフルベンズロン(標識部位不明)を単回投

1 与(単回投与試験)又は非標識ジフルベンズロンを13日間反復混餌投与後に標
2 識ジフルベンズロン(標識部位不明)を単回経口投与し(反復投与試験)、代謝
3 試験が実施された。投与量はいずれも3 mg/kg 体重/日であった。

4 ジフルベンズロンは、主に胆汁を介して速やかに排泄された。投与6時間後の
5 胆汁中放射活性の39%はジフルベンズロンであった。投与1及び4日後の胆汁
6 中放射能のほとんどは水溶性代謝物に由来するものであった。

7 筋肉では、3種類の化合物が検出され、主要成分はジフルベンズロンであった。
8 ~~ジフルベンズロンは~~反復投与試験における最終投与1、4及び7日後ではそれぞ
9 れ98.75%TRR、99.16%TRR及び99.47%TRR、単回投与試験における投与1日
10 後では97.39%TRRがジフルベンズロンであった認められた。また、代謝物Fが、
11 最終投与4日後に0.23 ng/gで最大を示した。残りの化合物は同定されなかった
12 (7 ng/g未満)が、保持時間は4-クロロアニリンと同じ範囲であった。

13 肝臓では5種類の化合物が検出され、そのうち3種類はジフルベンズロン、F
14 (9 ng/g未満)及び4-クロロアニリン(3 ng/g未満)及びであった。残りの2
15 種類の未同定代謝物はジフルベンズロンの一水酸化物と考えられた。(参照16、
16 17) [EMA(2)-18, EMA(1)-18] 単位変更: µg/kg→ng/g 舞田専門委員修文

17
○舞田専門委員: EMAの評価書では前者を”単回投与試験”、後者を”反復投与試験”として
比較記載していると思いますが。

18 ⑫ さけ③

＜動薬で追記＞

19 水温15°Cの条件下で大西洋さけ(Atlantic salmon、391~870 g)に標識ジフ
20 ルベンズロン(標識部位不明)を単回強制経口投与、又は非標識ジフルベンズロ
21 ンを13日間反復混餌投与後に標識ジフルベンズロン(標識部位不明)を単回強
22 制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。投与量はいずれも3 mg/kg 体重
23 /日であった。

24 肝臓及び皮膚付き筋肉(~~fillet~~)中の総残留放射能及びジフルベンズロン濃度は
25 表15に示されている。

26 皮膚付き筋肉では定量されたジフルベンズロンの総残留放射能に対する放射
27 能%TRRは高い値を示しており、大西洋さけにおけるジフルベンズロンの代謝能
28 は低いと考えられた。(参照16、17) [EMA(2)-19, EMA(1)-19] 単位変更: µg/kg
29 →ng/g 舞田専門委員修文

30
31
○舞田専門委員: この部分は非常にわかりにくい記載になっている様に思います。表15の”総残
留放射能”はTRRから換算された”ジフルベンズロン濃度”であり、”ジフルベンズロン”は
HPLCで定量された”ジフルベンズロン濃度”を示していると思います。この違いがはっきり
するように記載すべきではないでしょうか。

1 表 15 肝臓及び筋肉中の総残留放射能及びジフルベンズロン濃度 (ng/g)

投与方法	試料	最終投与後 1 日		最終投与後 4 日		最終投与後 7 日	
		総残留放射能	ジフルベンズロン	総残留放射能	ジフルベンズロン	総残留放射能	ジフルベンズロン
反復投与	肝臓	811		334		181	
	皮膚付き筋肉	466	389 (83%)	117	99.6 (85%)	26	21.4 (82%)
単回投与	肝臓	943				192	
	皮膚付き筋肉	447	410 (92%)			21	

() : %TRR に対するジフルベンズロンの放射能の割合

(3) 畜産動物 (経皮投与、薬浴)

< 動薬で追記 >

① 牛①

カテーテルを挿管した牛 (品種不明、雌 1 頭、体重 525 kg) の体表側面 (20 × 20 cm²) に 5 mL の [¹⁴C-¹⁴C]ジフルベンズロンを混じた製剤 (1%水和剤 (~~wettable powder~~)) を塗布 (0.125 mg/cm²、ジフルベンズロンとして 50 mg に相当) し、動物体内運命試験が実施された。投与後 3 日間、24 時間間隔で尿及び糞を採取し、投与 3 日後に被毛及び皮膚をアセトンで洗浄し、塗布部位の洗浄液を得た。

ジフルベンズロンは皮膚を通しての有意な吸収はみられなかった。投与後 3 日間の尿中からは残留放射能は検出されなかった (検出限界不明)。糞中に 2.1% TAR が検出されたが、これは、糞が 24 時間間隔で採取されるまでその場所に放置されたことから、体表から剥がれ落ちたものによる、又はその他の外的移行によるコンタミネーションと考えられた。投与 3 日後の塗布部位の洗浄液から 68% TAR が回収され、ジフルベンズロンが唯一の放射標識化合物であった。(参照 5) [JMPR①, p. 366] 寺岡専門委員修文

② 牛②

去勢牛 (Black Angus 種、3 頭、体重 300~400 kg) の体表側面 (20 × 20 cm²) に 5 mL の [¹⁴C-¹⁴C]ジフルベンズロンを混じた製剤 (1%水和剤 (~~wettable powder~~)) 又は 1%油性剤 (~~oil-based formulation~~) を塗布 (0.125 mg/cm²、ジフルベンズロンとして 50 mg に相当) し、動物体内運命試験が実施された。被験動物は塗布後、放牧地に移された。投与 1、2 及び 4 週間後の被毛及び皮膚、並びに不特定多数の組織を採取した。また、被毛及び皮膚をアセトンで洗浄し、塗布部位の洗浄液を得た。寺岡専門委員修文: 英語を残すことで特にわかりやすくなるような気が
しませんでした。

被毛及び皮膚の %TAR 及び残留放射能濃度は表 16 に示されている。

残留放射能は投与後速やかに消失した。塗布部位の洗浄液では、ジフルベンズロンが唯一の放射標識化合物であった。塗布部位及びその周辺の被毛及び皮膚試料を除き、他の組織試料からは残留放射能は検出されなかった (検出限界不明)。

(参照 5) [JMPR①, p. 365] 単位変更 : $\mu\text{g}/\text{kg} \rightarrow \text{ng}/\text{g}$

表 16 [^{14}C - ^{14}C]ジフルベンズロン塗布後の牛の被毛及び皮膚における残留 (ng/g)

投与形態	投与後時間								
	1 週間			2 週間			4 週間		
	%TAR	皮膚	被毛	%TAR	皮膚	被毛	%TAR	皮膚	被毛
1%水和剤	3.8	0.4	85	1.7	0.1	20	0.1	<0.1	2.9
1%油性剤	3.5	0.4	128	0.7	0.1	20	0.1	<0.1	3.8

2. 植物体内運命試験

(1) 稲及び小麦

ポットで栽培された稲 (品種 : Maravelli) 及び小麦 (品種 : Ocra) の栽培土壌に [^3H - ^{14}C]ジフルベンズロンを 0.5 mg/ポットの用量で処理し、稲は処理 2、5 及び 10 週後に葉及び土壌、処理 8 及び 15 週後に葉、処理 6 及び 18 週後に土壌を採取し、小麦は処理 8 及び 15 週後に葉、処理 6 及び 18 週後に土壌を採取して、植物体内運命試験が実施された。

小麦の種子中の総 ^{14}C は 0.02 mg/kg、総 ^3H は 0.004 mg/kg であった。

稲において、葉では未変化のジフルベンズロンが 0.02 mg/kg 以下、代謝物 F が 0.04~0.18 mg/kg 認められ、土壌中には未変化のジフルベンズロンが 0.001~0.005 mg/kg 認められた。小麦においては、葉には未変化のジフルベンズロンが 0.01 mg/kg 未満、代謝物 F が 0.20 mg/kg 認められ、土壌中には未変化のジフルベンズロンが 0.001~0.002 mg/kg、代謝物 F が 0.020~0.030 mg/kg 認められた。(参照 2)

(2) 稲

播種後 28 日 (3~5 葉期) の稲 (品種 : Mars) をポットに移植し、[ben- ^{14}C]ジフルベンズロン及び[phe- ^{14}C]ジフルベンズロンを 1 : 1 で混合後、フロアブル剤に調製し、280 g ai/ha (以下「通常処理区」という。) 又は 1,680 g ai/ha (以下「過剰処理区」という。) の用量で移植 10 日後に茎葉散布し、処理 0 日後に葉部、30 日後 (未成熟植物) に植物全体、109 日後 (成熟期) に穀粒及び茎部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

通常処理区及び過剰処理区における成熟期の各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 1517 に示されている。

残留放射能濃度は、通常処理区及び過剰処理区で処理 0 日後に 133 及び 755 mg/kg、処理 30 日後においては 0.901 及び 16.6 mg/kg 認められ、成熟期の穀粒においては 0.091 及び 0.663 mg/kg、茎部においては 1.05 及び 9.00 mg/kg であった。成熟期における茎部の残留放射能は穀粒の約 10~15 倍であり、処理された放射能の少量が茎葉から穀粒に移行すると考えられた。

1 穀粒中の残留放射能は26～32%が抽出性放射能であり、茎部では71～81%が
2 抽出性放射能であった。穀粒及び茎部における通常処理区と過剰処理区の抽出液
3 の代謝物プロファイルは類似していた。

4 通常処理区における穀粒中の主要成分は代謝物Fで16.8%TRRであり、未変
5 化のジフルベンズロンは0.2%TRR認められた。

6 過剰処理区における穀粒中の主要成分は代謝物Fで22.0%TRRであり、未変
7 化のジフルベンズロンは0.3%TRR認められた。そのほかに代謝物G、D-抱合体
8 及びF-抱合体が認められたが、いずれも3.0%TRR以下であった。

9 通常処理区における茎部中の主要成分は未変化のジフルベンズロンで
10 36.0%TRR認められ、代謝物Fが26.4%TRR認められた。

11 過剰処理区における茎部中の主要成分は未変化のジフルベンズロンで
12 41.9%TRR認められ、代謝物Fが28.6%TRR認められた。ほかに代謝物G、D-
13 抱合体及びF-抱合体が認められたが、いずれも2.5%TRR以下であった。

14 穀粒中の非抽出性残渣を加水分解処理した結果、14～57%TRRが遊離したが、
15 有機溶媒可用性の化合物は認められず、穀粒中のグルコース等に同化されたと考
16 えられた。

17 稲におけるジフルベンズロンの推定代謝経路は、尿素結合の開裂による代謝物
18 F及びDの生成並びにその抱合体の形成であると考えられた。(参照2)

19
20 表 4517 通常処理区及び過剰処理区における成熟期の各試料中の残留放射能分布及
21 び代謝物 (mg/kg)

試料		総残留放射能	ジフルベンズロン	代謝物				
				F	G	D-抱合体	F-抱合体	
通常処理区 a)	穀粒	抽出性	0.024 (26.4)	<0.001 (0.2)	0.015 (16.8)			
		分離しない領域	0.005 (6.0)					
		非抽出性	0.062 (67.9)					
	茎部	抽出性	0.744 (71.0)	0.377 (36.0)	0.276 (26.4)			
		分離しない領域	0.048 (4.6)					
		非抽出性	0.193 (18.4)					
過剰処理	穀粒	抽出性	0.209 (31.5)	0.002 (0.3)	0.146 (22.0)			
		分離しない領域	0.037 (5.7)			0.010 (1.5)	0.020 (3.0)	0.005 (0.9)

区		非抽出性	0.401 (60.5)	/	/	/	/	/
	茎部	抽出性	7.30 (81.1)	3.77 (41.9)	2.59 (28.6)	/	/	/
		分離しない領域	0.589 (6.5)	/	/	0.098 (1.1)	0.196 (2.1)	0.221 (2.5)
		非抽出性	1.54 (17.1)	/	/	/	/	/

1 a) : 通常処理区の分離しない領域の酸処理による分析は未実施。

2 / : 該当なし

3 () : %TRR

4 (3) だいず

5 だいず(品種不明)に ^{3}H - ^{14}C ジフルベンズロンを0.9 mg/株の用量で成葉3
6 枚に塗布し、処理2、4及び9週後に葉、16週後に子実を採取し植物体内運命試
7 験が実施された。また、オートラジオグラフィーを用いて移行性について検討さ
8 れた。

9 葉における主要成分は未変化のジフルベンズロンで95~105%TRRであった。
10 子実から0.02 mg/kgの残留放射能が検出されたが、オートラジオグラフィーで
11 はジフルベンズロンの移行性は認められなかった。

12 F及びGと思われる代謝物が微量確認された。(参照2)

13 (4) だいず、とうもろこし及びばれいしょ

14 ポットで3週間栽培しただいず(品種不明)、とうもろこし(品種:Caldera)、
15 又はばれいしょ(品種:Libertas)の塊茎を、植付10週間前に ^{3}H - ^{14}C ジフルベ
16 ンズロン処理した土壌を用いて1.8 mg/鉢となるように調整した鉢に移植又は植
17 付けし、9週間栽培して、植物体内運命試験が実施された。ジフルベンズロン処
18 理0、2、8、15及び24週後に土壌が、植付5(土壌処理15週後)及び9週後
19 (土壌処理19週後)に各作物の葉が、植付約3か月後に各作物の葉、だいず子
20 実、とうもろこしの雌穂及びばれいしょの塊茎がそれぞれ採取された。

21 土壌中に処理された ^{3}H - ^{14}C ジフルベンズロンは8週間後には検出限界以下と
22 なった。だいず子実、とうもろこし雌穂及びばれいしょ塊茎中の残留放射能濃度
23 はだいず子実で ^{14}C が0.07 mg/kg及び ^{3}H が0.02 mg/kg検出されたが、とうも
24 ろこし雌穂及びばれいしょ塊茎では検出限界以下であった。

25 だいず、とうもろこし及びばれいしょの葉の残留放射能は、 ^{14}C がだいずで最
26 大0.15 mg/kg、とうもろこしで最大0.09 mg/kg、ばれいしょで最大0.09 mg/kg、
27 ^{3}H がだいずで最大0.15 mg/kg、とうもろこしで最大0.06 mg/kg、ばれいしょで
28 最大0.18 mg/kg認められたが、3か月後には検出限界以下となった。

29 TLC分析により代謝物Fがだいず及びとうもろこしの葉に認められたが、だ
30
31

1 いず子実、とうもろこし雌穂及びばれいしょ塊茎には認められなかった。(参照
2 2)

4 (5) わた

5 ① わたの葉における移行試験

6 ほ場栽培されたわた(品種:Stoneville)の各葉の上面に1,000 mg/Lの $[^{14}\text{C}-^{14}\text{C}]$
7 ジフルベンズロンを100 μL /葉の用量で塗布し、処理0、1、3、7、14及び21日
8 に葉を採取し、葉における移行が検討された。

9 内部組織への浸透は遅く、処理14日後においても4.8%TRRであり、代謝物
10 は認められなかった。(参照2)

11 ② わたにおける植物体内運命試験

12 ほ場で栽培されたわた(品種:Stoneville)に70 g ai/haの用量で $[^{14}\text{C}-^{14}\text{C}]$ ジ
13 フルベンズロンを6回又は10回散布し、全ての葉、新葉、種子、リント及び茎
14 (根付き)を採取し、植物体内運命試験が実施された。

15 6回及び10回処理区における散布終了後に展開した新葉への移行は処理葉の1
16 ~2%であり、種子内部の残留量は0.01 mg/kg未満、種子全体で0.02 mg/kgで
17 あった。(参照2)

18 ③ 太陽光分解試験

19 温室栽培したわた(品種:Stoneville)の葉上に500 mg/Lの用量で $[^{14}\text{C}-^{14}\text{C}]$
20 ジフルベンズロンを塗布し、野外で最長28日間太陽光に暴露し、0、7、14及び
21 28日後に葉を採取し、太陽光による分解試験が実施された。

22 わた葉の葉面上における太陽光による分解は少なく、28日後で55.7%TRR残
23 留し、葉の組織中への移行は28日後で6.8%TRRであった。(参照2)

24 (6) $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ Fのトマト及びそらまめにおける代謝(取り込み及び移行)

25 養液栽培トマト(品種不明)の根を切断した茎を $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ Fを0.7 mg/L含む
26 栄養液に浸漬し、栄養液及び木質部汁液を1、2、3及び6日後に採取した。また、
27 養液栽培そらまめ(品種不明)を $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ Fを1 mg/L含む栄養液に4日及び7
28 日浸漬し、茎葉及び根を採取、又は $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ Fを0.5 mg/L含む栄養液に3日間
29 浸漬した区及びその後 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ Fを含まない栄養液に3日間浸漬した区の茎葉及
30 び根部を採取し、取り込み及び移行が検討された。

31 トマトにおいて、栄養液中の残留放射能は、0日の0.69 mg/Lから6日後に0.50
32 mg/Lに減少し、木質部汁液中の残留放射能は1日後の0.01 mg/Lから6日後に
33 0.36 mg/Lに増加した。

34 そらまめにおいて、浸漬7日後には栄養液からの取り込み量は59%で、茎葉に
35 における残留放射能は根部の3~5倍であった。3日以降 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ Fを含まない栄

1 養液に 3 日間浸漬した区では栄養液からの取り込み量は 17%であった。
 2 代謝物 F の想定代謝物である代謝物 G は茎葉及び根部には認められなかった。
 3 (参照 2)

5 (7) [car-¹⁴C]D のトマトにおける代謝（根からの吸収）

6 養液栽培トマト（品種不明）の根を切断した茎を[car-¹⁴C]D を 1.8 mg/L 含む
 7 栄養液に浸漬し、0、1、2、3 及び 6 日後に栄養液及び木質部汁液を採取して、
 8 トマト根からの吸収試験が実施された。

9 処理 0 日後には栄養液中の残留放射能は 1.78 mg/L であったが、6 日後には
 10 0.87 mg/L となった。木質部汁液中の残留放射能は、処理 6 日後には 0.01 mg/L
 11 から 0.03 mg/L に増加した。

12 処理 6 日後に CO₂ は植物浸漬区では 34.7%TRR 認められ、[car-¹⁴C]D は植物
 13 により脱炭酸されることが考えられた。（参照 2）

15 3. 土壌中運命試験

16 (1) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験

17 7 種類の畑地土壌（2 種類の砂壤土、2 種類の砂土、シルト質埴壤土、埴土及
 18 び泥炭土、いずれもオランダ）に標識ジフルベンズロンを 1 mg/kg 土壌添加し、
 19 20±1℃の暗所条件下（試験期間不明）で、好氣的土壌中運命試験が実施された。
 20 また、1 種類の畑地土壌（砂壤土、オランダ）を窒素で密封した土壌及び 3 種の
 21 湛水土壌（泥炭土、埴土及び砂壤土、いずれもオランダ）に標識ジフルベンズロ
 22 ンを 1 mg/kg 土壌添加し、20±1℃の暗所条件下で嫌氣的土壌中運命試験が実施
 23 された。

24 各土壌における半減期は表 1618 に示されている。

25 ジフルベンズロンの分解は、いずれの試験条件下においても平均 2 μの粒子径
 26 のジフルベンズロンを用いた試験において半減期は 3～6 日であり、粒子径が 10
 27 μでは半減期は 8～16 週間となった。滅菌土壌において、試験開始 4 週間後の残
 28 留放射能の 94%は未変化のジフルベンズロンであり、ジフルベンズロンの分解は
 29 微生物によるものと考えられた。

30 好氣的土壌条件におけるジフルベンズロンの主要分解物は D 及び F であり、
 31 そのほかに微量の E 及び G が認められた。（参照 2）

32 表 1618 各土壌における半減期

試験	標識体	濃度	平均粒子径 (μ)	土壌の種類	半減期
好氣的土壌 中運命試験	[phe- ¹⁴ C]ジフルベンズロン + [ben- ³ H]ジフルベンズロン (1 : 1 混合)	1 mg/kg 土壌	2	砂壤土 I	3 日
				シルト質埴壤土	≤4 日
				砂土 I	≤4 日

	[phe- ¹⁴ C]ジフルベンズロン	1	2	砂壤土Ⅱ	4日
		mg/kg 土壌		砂土Ⅱ	3日
	[car- ¹⁴ C]ジフルベンズロン	1	10	砂土Ⅰ	約16週間
		mg/kg 土壌		埴土	約12週間
				泥炭土	約8週間
嫌氣的土壤中運命試験	[phe- ¹⁴ C]ジフルベンズロン + [ben- ³ H]ジフルベンズロン (1:1混合)	1	2	砂壤土Ⅰ	≤4日
		mg/kg 土壌			
	[phe- ¹⁴ C]ジフルベンズロン + [ben- ³ H]ジフルベンズロン (1:1混合)	1	2	泥炭土	≤6日
	mg/kg 土壌	埴土		≤4日	
		砂壤土		≤3日	

1

2 (2) 好氣的土壤中運命試験

3 壤土(埼玉)を25±2°Cの暗所条件下で2週間馴化後、[phe-¹⁴C]ジフルベンズ
4 ロンを0.912 mg/kg 乾土又は[ben-¹⁴C]ジフルベンズロンを0.913 mg/kg 乾土と
5 なるように添加し、非滅菌条件下では最長120日間、滅菌条件下では最長30日
6 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。

7 各試料中及び分解物の残留放射能は表 1719、半減期は表 1820 に示されている。

8 [phe-¹⁴C]ジフルベンズロン処理区において、非滅菌土壌の主要分解物は分解物
9 Fで30日後に最大64.3% TAR 認められた。¹⁴CO₂は120日後に11.2% TAR 認め
10 られた。滅菌土壌においては、主要成分は未変化のジフルベンズロンであり、30
11 日後で98.8% TAR 認められた。

12 [ben-¹⁴C]ジフルベンズロン処理区において、非滅菌土壌の主要分解物は分解物
13 Dで14日後に最大3.7% TAR 認められた。¹⁴CO₂は120日後に71.7% TAR 認め
14 られた。滅菌土壌における主要成分は未変化のジフルベンズロンで、30日後に
15 98.8% TAR 認められた。

16 好氣的土壌における推定分解経路は、アミド結合の加水分解により分解物 D 及
17 び F が生成され、D 及び F はさらに二酸化炭素に無機化され、また土壌結合残
18 留物として固定されると考えられた。(参照 2)

19

20

表 1719 各試料中及び分解物の残留放射能 (%TAR)

標識体	試料採取 日数(日)	抽出液	残留物	ジフルベ ンズロン	F	G	D	¹⁴ CO ₂
[phe- ¹⁴ C] ジフルベ ンズロン	0	99.4	1.3	98.0	ND	ND		
	7	94.2	6.0	63.8	30.3	ND		0.9
	14	84.2	11.3	34.9	47.9	ND		1.8

(非滅菌)	30	75.9	16.5	12.1	59.7	ND	/	3.6
	60	69.1	19.8	1.1	64.3	ND	/	6.8
	90	53.7	32.0	2.4	50.1	0.5	/	9.7
	120	55.0	31.7	1.4	51.7	0.8	/	11.2
[phe- ¹⁴ C] ジフルベンズロン (滅菌)	0	98.6	0.6	97.4	/	/	/	/
	30	94.9	1.2	92.2	/	/	/	/
[ben- ¹⁴ C] ジフルベンズロン (非滅菌)	0	101	1.1	101	/	/	ND	/
	7	58.6	17.7	55.1	/	/	1.3	19.3
	14	45.4	24.2	37.8	/	/	3.7	30.9
	30	22.4	24.5	13.0	/	/	1.6	48.3
	60	10.9	24.3	3.1	/	/	ND	62.2
	90	8.9	26.3	/	/	/	/	68.9
	120	7.4	26.1	/	/	/	/	71.7
[ben- ¹⁴ C] ジフルベンズロン (滅菌)	0	101	0.6	101	/	/	ND	/
	30	101	0.9	98.8	/	/	0.020	/

ND：検出されず

/：該当なし

表 1820 ジフルベンズロン及び分解物 F の半減期

標識体	試験条件	ジフルベンズロン	分解物 F
		半減期 (日)	
[phe- ¹⁴ C]ジフルベンズロン	非滅菌	9.95	145
	滅菌	385	/
[ben- ¹⁴ C]ジフルベンズロン	非滅菌	8.83	/
	滅菌	866	/

/：該当なし

(3) 土壤中の分解試験

[2. (5) ②] で [¹⁴C-¹⁴C]ジフルベンズロンが散布されたほ場において、わたを収穫した後の土壌コア（直径 2.2 x 深さ 22.9 cm）をわたの抜き取り後 1、3、6、8 及び 10 か月後に採取し、土壌中の分解試験が実施された。

残留放射能の大部分は深度 0~7.5 cm に残留し、下層への浸透は少なかった。気温が低い時期は残留量の減少は少ないが、夏期には速やかに分解された。わたの抜き取り 6 か月後の土壌抽出液の未変化のジフルベンズロンが 87%TRR、分解物 F が 1.7%TRR であった。（参照 2）

1 (4) 土壌吸着試験

2 4 種類の土壌 [灰色低地軽埴土 (高知)、淡色黒ボクシルト質埴壤土 (茨城)、
3 灰色低地軽埴土 (和歌山) 及び砂丘未熟砂土 (宮崎)] にジフルベンズロンを添
4 加して土壌吸着試験が実施された。

5 吸着係数 K' は 23.7~133、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K'_{oc} は
6 2,470~7,500 であった。(参照 2)

7
8 4. 水中運命試験

9 (1) 加水分解試験①

10 pH 5 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液)
11 に $[^{14}\text{C}-^{14}\text{C}]$ ジフルベンズロンを 0.184 mg/L となるように添加し、暗条件下、25
12 $\pm 1^\circ\text{C}$ で最長 4 週間インキュベートし加水分解試験が実施された。

13 pH 5 及び pH 7 においては、ジフルベンズロンの減少率は 10% TAR 未満であっ
14 た。pH 9 においては、4 週間後の残留量は 54% TAR に減少し、主要分解物は F
15 及び D で、それぞれ 26% TRR 及び 15% TRR 認められた。そのほかに微量の E
16 が認められた。

17 pH 9 における推定半減期は 32.5 日と考えられた。

18 ジフルベンズロンの緩衝液中での推定分解経路はジフルベンズロン分子の開
19 裂による分解物 F 及び D の生成であると考えられた。(参照 2)

20
21 (2) 加水分解試験②

22 pH 4.0 (酢酸緩衝液) に $[\text{ben}-^{14}\text{C}]$ ジフルベンズロンを 0.039 mg/L となるよう
23 に添加し、暗条件下、25 $\pm 1^\circ\text{C}$ で最長 30 日間インキュベートして、加水分解試験
24 が実施された。

25 $[\text{ben}-^{14}\text{C}]$ ジフルベンズロンの 30 日後の残留量は 97.0% TAR であり、ジフルベ
26 ンズロンは pH 4.0 で安定であると考えられた。

27 ジフルベンズロンの pH 4.0 における半減期は 1,390 日であると考えられた。

28 (参照 2)

29
30 (3) 水中分解試験

31 天然水 [堀水、pH 約 7 (オランダ)] に $[^3\text{H}-^{14}\text{C}]$ ジフルベンズロンを 0.1 mg/L
32 となるように添加し、好氣的条件下 (試験期間不明) で水中分解試験が実施され
33 た。

34 ジフルベンズロンの水中における半減期は約 4 週間であった。水中における主
35 要分解物は D 及び F であった。(参照 2)

36
37 (4) 水中光分解試験

38 滅菌緩衝液 (酢酸緩衝液、pH 5) 及び滅菌自然水 [湖水、pH 8.1 (米国)]

1 に [phe-¹⁴C] ジフルベンズロン又は [ben-¹⁴C] ジフルベンズロンを 0.040 又は
2 0.041mg/L となるように添加し、無菌条件下、25±2°C で最長 9 日間、キセノン
3 ランプ光 [光強度：49.5 W/m² (波長範囲：300～400 nm)、290 nm 未満の波
4 長をカット] を照射し、水中光分解試験が実施された。なお、暗所対照区が設け
5 られた。

6 水中における光分解物は表 1921、ジフルベンズロンの半減期は表 2022 に示さ
7 れている。

8 滅菌緩衝液において、9 日後には未変化のジフルベンズロンは 24.4～
9 32.1% TAR、¹⁴CO₂ は 4.3～26.2% TAR 認められた。[ben-¹⁴C] ジフルベンズロン
10 処理区において、分解物 D 及び E が最大 1.5 及び 54.3% TAR 認められた。暗所
11 対照区においては、未変化のジフルベンズロンが 99.5～98.0% TAR 認められた。

12 滅菌自然水において、9 日後には未変化のジフルベンズロンは 4.5～8.9% TAR、
13 ¹⁴CO₂ は 13.6～28.2% TAR 認められた。[ben-¹⁴C] ジフルベンズロン処理区におい
14 ては、分解物 D 及び E が最大 6.7 及び 33.2% TAR 認められた。暗所対照区では
15 未変化のジフルベンズロンが 91.6～92.6% TAR、[phe-¹⁴C] ジフルベンズロン処理
16 区では分解物 F が最大 5.1% TAR、[ben-¹⁴C] ジフルベンズロン処理区では分解物
17 D が最大 6.4% TAR 認められた。

18 ジフルベンズロンの水中における主要な推定光分解経路は、尿素の C-N 結合
19 の開裂による E の生成及び加水分解による D の生成であると考えられた。また、
20 ジフルベンズロン及び/又はその分解物の光分解により多数の極性分解物が生成
21 され、それらの酸化による二酸化炭素の生成が考えられた。クロロフェニル基の
22 分解はきわめて急速であると考えられた。(参照 2)

23
24 表 1921 水中における光分解物 (%TAR)

供試水	標識体	光照射時 間(日)	ジフルベ ンズロン	分解物			
				極性物質	D	E	¹⁴ CO ₂
滅菌 緩衝液	[phe- ¹⁴ C] ジフルベ ンズロン	0	98.4	ND	/	/	/
		1	92.7	ND	/	/	1.4
		3	56.1	29.6	/	/	7.9
		5	43.6	36.1	/	/	14.8
		9	24.4	45.9	/	/	26.2
	[ben- ¹⁴ C] ジフルベ ンズロン	0	99.5	ND	ND	ND	/
		1	86.1	ND	ND	12.8	0.2
		3	69.3	ND	ND	26.3	1.2
		5	51.7	ND	ND	43.0	2.2
		9	32.1	5.7	1.5	54.3	4.3
滅菌 自然水	[phe- ¹⁴ C] ジフルベ ンズロン	0	96.9	ND	/	/	/
		1	89.8	ND	/	/	0.5
		3	39.6	20.7	/	/	5.9

[ben- ¹⁴ C] ジフルベンズロン	5	21.0	29.0	/	/	14.2
	9	4.5	47.5	/	/	28.2
	0	99.7	ND	ND	ND	/
	1	80.5	3.8	ND	12.2	0.3
	3	41.5	14.4	6.7	23.6	2.1
	5	21.0	25.9	6.4	33.2	5.2
	9	8.9	37.9	6.7	27.5	13.6

/: 該当なし、ND: 検出せず

表 2022 ジフルベンズロンの半減期(滅菌緩衝液及び滅菌自然水)

標識体	試験区	照射区		暗所対照区
		キセノン光(日)	太陽光換算(日) ^a	
[phe- ¹⁴ C]ジフルベンズロン	滅菌緩衝液	4.3	27.4	1,390
	滅菌自然水	2.0	12.7	112
[ben- ¹⁴ C]ジフルベンズロン	滅菌緩衝液	5.5	35.0	1,730
	滅菌自然水	2.5	15.9	85

a: 東京の春の太陽光下での推定値

5. 土壌残留試験

腐植質埴壤土(岩手)、火山灰壤土(長野)、火山灰壤土(岩手)及び鉍質壤土(長野)を用いてジフルベンズロンを分析対象とした土壌残留試験が実施された。結果は表 2123 に示されている。(参照 2))

表 2123 土壌残留試験成績

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期(日)
ほ場試験	4,230 g ai/ha (3回散布)	腐植質埴壤土	33
		火山灰壤土	49
容器内試験	1.25 mg/kg 乾土	火山灰壤土	3.3
		鉍質壤土	1.5

a: ほ場試験では 23.5%水和剤、容器内試験は純品を用いた。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

果実、野菜等を用いてジフルベンズロン並びに代謝物 F 及び G 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 及び別紙 4 に示されている。

ジフルベンズロンの最大残留値は、散布 21 日後に収穫した茶(荒茶)の 13.3 mg/kg であった。代謝物 F 及び G はりんごにおいて測定され、検出限界未満であった。(参照 2))

1 (2) 後作物残留試験

2 ① たまねぎ、キャベツ及び小麦

3 [14C-14C]ジフルベンズロンを 66 g ai/ha の用量で 2 回土壌散布し、散布約 3 か
4 月後にたまねぎ(品種不明)、キャベツ(品種不明)及び小麦(品種不明)を植
5 付け、約 2 か月後に葉を採取して、後作物残留試験が実施された。

6 たまねぎ、キャベツ及び小麦中にジフルベンズロンが移行することはなく、代
7 謝物を含めた残留量は 0.01 mg/kg 未満であった。(参照 2)

8
9 ② 小麦、コラード、はつかだいこん及びぶちいんげんまめ

10 [3. (3)]で抜き取られたわたを土壌に混和し、3 週間後に小麦、コラード、は
11 つかだいこん及びぶちいんげんまめ(いずれも品種不明)を植え付け、後作物残
12 留試験が実施された。

13 後作物中の残留放射能は少なく、コラードで 0.09 mg/kg 以下、ぶちいんげん
14 まめ(未熟)で 0.10 mg/kg 以下、ぶちいんげんまめ(種子)で 0.04 mg/kg 以下、
15 はつかだいこん全体で 0.16 mg/kg 以下、はつかだいこん根部で 0.06 mg/kg、小
16 麦の穂で 0.01 mg/kg 未満であった。(参照 2)

17
18 (3) 畜水産物残留試験(経口投与)

19 ① ウシ牛①

20 泌乳牛(品種不明、雌、2 頭)にジフルベンズロンを 1 頭には 1 mg/kg 体重/
21 日の用量で 119 日間、他の 1 頭には 1~8 mg/kg 体重/日となるように段階的に増
22 量させ、56 日以降は 16 mg/kg 体重/日の用量で 94 日間混餌投与し、畜産物残留
23 試験が実施された。乳汁はジフルベンズロンの用量を増量させた泌乳牛から増量
24 後に採取された。飼育最終日にと殺し、腎臓、肝臓、筋肉、腎周囲脂肪、大網脂
25 肪、横隔膜脂肪及び皮下脂肪が採取された。

26 未変化のジフルベンズロンは 1 から 8 mg/kg 体重/日まで増量させている期間
27 の乳汁中では定量限界未満であったが、16 mg/kg 体重/日に増量した段階で 0.02
28 µg/g 認められた。いずれの投与群においても腎臓及び筋肉では定量限界未満で
29 あった。各臓器及び組織中の最大残留量は、肝臓で 0.13 µg/g、腎周囲脂肪で 0.20
30 µg/g、大網脂肪で 0.20 µg/g、横隔膜脂肪で 0.25 µg/g、皮下脂肪で 0.20 µg/g で
31 あった。(参照 5、8)

32
33 ② ウシ牛②

34 子牛(ホルスタイン種、雄、4 頭)に、ジフルベンズロンを 1 頭には生後 3 日
35 ~146 日にと殺されるまで 2.8 mg/kg 体重/日の用量で経口投与し、他の 3 頭には、
36 生後 3 日~208 日まで 2.8 mg/kg 体重/日の用量で経口投与した後各 1 頭にと殺
37 までの 349 日、569 日及び 571 日間 1.0 mg/kg 体重/日の用量で経口投与され、
38 畜産物残留試験が実施された。肝臓、腎臓、筋肉、腎周囲脂肪、大網脂肪及び皮

1 下脂肪が採取された。

2 146 日にと殺された動物のジフルベンズロンの最大残留量は腎周囲脂肪にお
3 ける 0.08 $\mu\text{g/g}$ であり、その他の投与群ではいずれも定量限界未満であった。(参
4 照 5、8)

5

6 ③ ウシ牛③

7 ウシ牛 (ヘレフォード種、雌雄各 3 頭) にジフルベンズロンを 0.2 mg/kg 体重
8 /日の用量で 28 日間混餌投与し、最終投与 3~8 時間後にと殺し、肝臓、筋肉、
9 腎臓及び脂肪を採取して、畜産物残留試験が実施された。

10 雄 1 頭の肝臓に 0.06 $\mu\text{g/g}$ 認められたが、その他の臓器及び組織においては
11 ずれも定量限界未満であった。(参照 5、8)

12

13 ④ ウシ牛④

14 泌乳牛 (ホルスタイン種、雌、9 頭) にジフルベンズロンを 0.2 mg/kg 体重/
15 日の用量で 28 日間投与し、3、7、14、21 及び 28 日後に乳汁を採取して、畜産
16 物残留試験が実施された。ジフルベンズロンは全て定量限界 (0.01 $\mu\text{g/g}$) 未満で
17 あった。(参照 5)

18

19 ⑤ ヒツジ羊

20 ヒツジ羊 (Columbia-Rambouillet 種、雌雄、匹数不明) にジフルベンズロン
21 を 100 mg/kg 飼料の用量で混餌投与し、畜産物残留試験が実施された。ジフルベ
22 ンズロンは、交配前 1 か月から出産後 1~2 か月まで投与され、雌は投与終了 1、
23 3、4、5、6 及び 9 か月後、雄は投与終了後 7 か月にと殺され、肝臓、腎臓、筋
24 肉及び脂肪が採取された。乳汁は授乳開始 0、2、4、5、6 及び 8 週間後に採取
25 された。母動物には児動物が離乳した時点でジフルベンズロンを含まない飼料が
26 給餌され、1、2 及び 4 週間後にと殺され、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取し
27 て、ジフルベンズロンの組織中の消長が検討された。児動物にはジフルベンズ
28 ロンを 12.5、25、100 及び 250 mg/kg 飼料の用量で 4 又は 10 週間投与した後と殺
29 され、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪が採取された。

30 雌では投与終了 9 か月後の筋肉に 0.05 未満~0.26 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓に 0.08~0.25
31 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓に 0.05~0.33 $\mu\text{g/g}$ 及び脂肪に 0.26~1.7 $\mu\text{g/g}$ のジフルベンズロンが
32 認められた。

33 児動物では 100 mg/kg 飼料で 4 週間投与された筋肉 (0.14 $\mu\text{g/g}$) を除けば、
34 250 mg/kg 飼料の用量で 10 週間投与後のジフルベンズロンの残留値がいずれの
35 臓器・組織でも最大となり、筋肉中に 0.07 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓中に 0.47 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓中に
36 0.75 $\mu\text{g/g}$ 及び脂肪中に 2.4 $\mu\text{g/g}$ 認められた。

37 乳汁中には授乳開始 2 週間後で 0.23~0.44 $\mu\text{g/g}$ 、4 週間後で 0.13~0.42 $\mu\text{g/g}$ 、
38 8 週間後で 0.32~0.37 $\mu\text{g/g}$ 認められた。(参照 5、8)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

⑥ ニワトリ鶏①

産卵鶏〔WL種及びBlack Sexlinked Cross種(以下「BSC種」という。)、雌各8羽〕に0.56～0.61 mg/kg体重/日の用量でジフルベンズロンを15週間混餌投与し、畜産物残留試験が実施された。最初の21日間は毎日採卵し、その後1回/週の頻度で採卵した。11週間後に全ての産卵鶏に4週間にわたって1回/週の頻度で人工授精し、毎日採卵した。15.5週後にと殺され、胸筋、肝臓及び内臓脂肪が採取された。

2週～9週後の卵、肝臓及び内臓脂肪中の残留値はWL種の方がBSC種より高値であった。投与開始4日後から卵への蓄積が認められた。(参照5、8)

⑦ ニワトリ鶏②

ブロイラー(Hubbard、雄、一群5羽)に0、2.5及び250 mg/kg飼料の用量で98日間混餌投与し、98日後に各投与群の5羽がと殺され、脂肪、胸筋、胸筋を覆う皮膚、腿筋及び肝臓を採取して、畜産物残留試験が実施された。

2.5 mg/kg飼料投与群では胸筋、腿筋、肝臓及び脂肪に最高で0.24、0.30、0.43及び5.1 µg/g認められた。

250 mg/kg飼料投与群では胸筋、腿筋、肝臓及び脂肪に最高で2.1、1.9、2.1及び38.2 µg/g認められた。

ジフルベンズロンは脂肪に多くの残留が認められた。(参照5、8)

⑧ ニワトリ鶏③

産卵鶏(Shaver 288及びBrown Warren、雌各10羽)に7.7 mg/kg飼料の用量で28日間混餌投与され、畜産物残留試験が実施された。卵(採卵時期不明)が採取され、28日後にと殺され皮下脂肪、筋肉(胸筋と腿筋の1:1混合物)、腎臓及び肝臓が採取された。

各試料中のジフルベンズロンの残留量はShaver 288の方がBrown Warrenより多く認められた。いずれも最大残留量は脂肪に認められ、Shaver 288で2.3 µg/g、brown Warrenで1.4 µg/gであった。(参照5、8)

⑨ さけ①

<動薬で追記>

水温15℃又は6±1℃の条件下で、大西洋さけ[Atlantic salmon、重量600～1,346 g(試験1)及び619～1,344 g(試験2)]にジフルベンズロンの混餌飼料を、毎日30分間、14日間自由に摂餌(ジフルベンズロンとして3.19 mg/kg体重/日に相当)させ、水産物残留試験が実施された。肝臓及び皮膚付き筋肉が採取された。

各試料中のジフルベンズロンの残留量は表24に示されている。

残留量は個体により大きな差がみられたが、これは各個体の体重が異なったこ

と及び自由摂餌食のためジフルベンズロンの摂取量が異なったことによると考
えられた。(参照16、17) [EMEA (2) -20, EMEA (1) -20] 単位変更: $\mu\text{g}/\text{kg} \rightarrow \text{ng}/\text{g}$

舞田専門委員修文

表 24 肝臓及び筋肉中のジフルベンズロン残留量 (ng/g) ①

試験区分 (水温)	組織	最終投与後日数			
		1	7	14	21
1 (15°C)	肝臓	2,170 (720~3,400)	260 (120~350)	40 (<50~80)	<50 (<50~60)
	皮膚付き筋肉	1,550 (350~3,080)	200 (70~330)	<50	<50
2 (6±1°C)	肝臓	3,190 (1,790~4,860)	730 (530~990)	120 (60~280)	<50
	皮膚付き筋肉	2,240 (980~3,670)	400 (120~680)	100 (30~270)	40 (30~80)

定量限界: 50 ng/g、上段数値: 10尾の平均値、下段()内数値: 残留量の範囲

⑩ さけ②

<動薬で追記>

水温 14.6~15.5°Cの条件下で、大西洋さけ (Atlantic salmon、重量 5,000 g) にジフルベンズロンの混餌飼料を毎日 6 時間、14 日間自由に摂餌食 (ジフルベンズロンとして 2.66 mg/kg 体重/日) させ、水産物残留試験が実施された。肝臓、筋肉及び皮膚が採取された。

各試料中のジフルベンズロンの残留量は表 25 に示されている。

残留量は個体により大きな差がみられたが、これは各個体の体重が異なつたことと及び自由摂餌食のためジフルベンズロンの摂取量が異なったことによると考えられた。(参照 16、17) [EMEA (2) -20, EMEA (1) -20] 単位変更: $\mu\text{g}/\text{kg} \rightarrow \text{ng}/\text{g}$

舞田専門委員修文

○舞田専門委員 資料のこの部分に該当する記述には (p252) には、個体差の原因として体重については言及していませんので、削除すべきと思います。

表 25 肝臓、筋肉及び皮膚中のジフルベンズロン残留量 (ng/g) ②

組織	最終投与後日数			
	5	14	21	28
肝臓	520 (<50~890)	70 (<50~150)	<50	<50
筋肉	900 (530~1,900)	100 (<50~170)	<50 (<50~500)	<50
皮膚	320 (<50~520)	<50	<50	<50

定量限界: 50 ng/g、上段: 平均値 (尾数不明)、下段(): 濃度範囲

(4) 畜産物残留試験(経皮投与又は薬浴)**<動薬で追記>****① 牛①(ポアオン²投与)**

牛(Angus種、去勢雄、一群5頭、8~11か月齢)にジフルベンズロン製剤(25.0 g/L)を7.9 mg/kg体重の用量で単回ポアオン投与し、投与7、10及び14日後にと殺して、腎臓、皮下脂肪及び腎周囲脂肪を採取し、畜産物残留試験が実施された。

ジフルベンズロンは定量限界以下であった。(参照15)[豪州資料②, Diflubenzuron residues in beef cattle] **マスキング有**

② 牛②(ポアオン投与)

泌乳牛(ホルスタイン種、雌10頭)のき甲部から尾部までの背側正中線の両側にジフルベンズロン製剤(20 g/L)を7.9 mg/kg体重の用量で単回ポアオン投与し、乳汁を投与8、24、32、48、56、72、80及び96時間後に採取して、畜産物残留試験が2試験実施された(試験1はニュージーランド、試験2は豪州で実施)。

ジフルベンズロンは、2試験ともにいずれの時点においても検出限界未満であった。(参照15)[豪州資料②, Diflubenzuron residues in milk] **マスキング有**

③ 羊①(ポアオン投与)

剪毛24時間以内の羊(メリノ種、一群5頭、剪毛後体重34.9~50.1 kg)の後頭部と臀部の間の背側正中線に、ジフルベンズロン製剤(25.0 g/L)を1頭当たり30~40 mL/頭(20.2~22.6 mg ai/kg体重に相当)の用量でポアオン投与し、投与1、3、7、14、21、42及び84日後にと殺して、肝臓、腎臓、筋肉、腎周囲脂肪、腰部脂肪及び前大腿脂肪(pre-femoral fat)を採材し、畜産物残留試験が実施された。

各試料中のジフルベンズロン残留値は表26に示されている。

肝臓、腎臓及び筋肉では、投与1日後の肝臓1例(0.02 µg/g)を除き全例で定量限界(0.02 µg/g)未満であった。脂肪では、投与1~21日後までランダムに検出され(<0.02~0.05 µg/g)、最大残留は前大腿脂肪及び腰部脂肪でみられた。腎周囲脂肪は投与後21日以降、前大腿脂肪及び腰部脂肪は投与42日後以降に定量限界(0.02 µg/g)未満となった。(参照4、5、8)[4:豪州資料①, p4][5: JMPR

① p.536, p.561][8: JMPR② p.116] **単位変更: mg/kg→µg/g**

² pour-on: 薬剤を全身に散布せず、少量を動物の背にかける技術。(参照18)

【事務局より】

①訳のご確認をお願いいたします。
 原文：“pre-femoral fat”
 訳文：前大腿脂肪

② 原文“with the greatest persistence in the perirenal and lumbar fat.”ですが、表データと合致しない（腎周囲脂肪の残留は他の 2 つの脂肪より少ない）ように思われますので、表から読み取り、“最大残留は前大腿脂肪及び腰部脂肪でみられた。”と記載しました。

○山崎専門委員：貴局案を支持できることを確認しました。

1
2

表 26 ポアオン投与後の羊の各組織中ジフルベンズロン濃度① (µg/g)

組織	投与後日数						
	1	3	7	14	21	42	84
肝臓	<0.02～ 0.02	<0.02	<0.02	<0.02～ 0.03*	<0.02	<0.02	
腎臓	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
筋肉	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02～ 0.02*	<0.02	<0.02	
腎周囲脂肪	<0.02～ 0.03	<0.02～ 0.02	<0.02～ 0.02	<0.02*	<0.02	<0.02	
前大腿脂肪	<0.02～ 0.02	<0.02～ 0.04	<0.02～ 0.03	<0.02～ 0.02*	<0.02～ 0.05	<0.02	
腰部脂肪	<0.02 (n=2)	<0.02～ 0.04	<0.02～ 0.03	<0.02～ 0.03*	<0.02～ 0.03	<0.02	<0.02 (n=4)

3 定量限界：0.02 µg/g
 4 *：1 例（羊 No. 970）の脂肪中から高濃度残留（腎周囲脂肪、前大腿脂肪及び腰部脂肪でそれぞれ
 5 0.50、0.36 及び 0.25 µg/g）が検出されたが、汚染による異常値と考えられ除外された。同じ個体の
 6 肝臓及び筋肉中からも低濃度の残留が検出された（それぞれ 0.03 及び 0.02 µg/g）。

7

8 **④ 羊②（ポアオン投与）**

9 羊（メリノ種、一群 5 頭、体重 16.0～24.0 kg）の頸基部から臀部までの背中
 10 線の両側にジフルベンズロン製剤（25.0 g/L）を 1 頭あたり 51 mL（両側に各 17
 11 mL、クラッチ³の周辺部に 17 mL の計 51 mL。ジフルベンズロンとして 51.0～
 12 75.0 mg ai/kg 体重に相当）の用量でポアオン投与し、投与 1、3、7、14、21 及
 13 び 42 日後にと殺して、腎周囲脂肪、前大腿脂肪及び腰部脂肪を採材し、畜産物
 14 残留試験が実施された。

15 各試料中のジフルベンズロンの残留値は表 27 に示されている。

16 ジフルベンズロンは、投与 1～21 日後までランダムに検出され（<0.02～0.13
 17 µg/g）、投与 42 日後には前大腿脂肪及び腰部脂肪の各 1 例（それぞれ別の動物）
 18 から検出された（それぞれ 0.04 µg/g）。（参照 5、8）[5：JMPR① p. 537, p. 561][8：
 19 JMPR② p. 116] 単位変更：mg/kg→µg/g

20

³ 羊の洗浄時、消毒薬の塗布時等に使用される羊の体を固定する又木（以下同じ）。

1 表 27 ポアオン投与後の羊の脂肪中ジフルベンズロン残留値② (µg/g)

組織	投与後日数					
	1	3	7	14	21	42
腎周囲脂肪	<0.02~0.02	<0.02~0.03	<0.02~0.02	<0.02~0.02	<0.02	<0.02
前大腿脂肪	<0.02	<0.02~0.06	<0.02~ 0.08 (0.04)	<0.02	<0.02~ 0.13 (<0.02)	<0.02~0.04
腰部脂肪	<0.02~0.05	<0.02~0.09	<0.02~0.13	<0.02~0.07	<0.02	<0.02~0.04

2 定量限界 : 0.02 µg/g

3
4 **⑤ 羊③ (ポアオン投与)**

5 投与7日前に剪毛した羊(テクセル・シェットランド交雑種、一群雌雄各2頭、
6 体重36~45 kg)の脊椎に沿って両側にジフルベンズロン製剤(24.4 g/L)を1
7 頭あたり51 mL(両側に各17mL、クラッチの周辺に17 mLの計51 mL。ジフ
8 ルベンズロンとして28~35 mg ai/kg体重に相当)の用量でポアオン投与し、投
9 与3、7、10及び21日後にと殺して、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採材し、畜
10 産物残留試験が実施された。

11 各試料中のジフルベンズロンの残留値は表28に示されている。

12 ジフルベンズロンは、脂肪で最大残留値(投与3日後に0.28 µg/g)を示し、
13 次いで筋肉で0.17 µg/gがみられた。投与10日後以降の筋肉及び脂肪、並びに投
14 与3日後以降の肝臓及び腎臓では定量限界(0.05 µg/g)未満であった。(参照5、
15 8) [5: JMPR① p. 538-539, p. 561] [8: JMPR② p. 117] 単位変更: mg/kg→µg/g

16
17 表 28 ポアオン投与後の羊の各組織中ジフルベンズロン濃度③ (µg/g)

組織	投与後日数			
	3	7	10	21
肝臓	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
腎臓	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
筋肉*	0.070~0.17	0.10~0.13	<0.05	<0.05~0.079***
脂肪**	0.075~0.28	0.059~0.20	<0.05	<0.05

18 定量限界 : 0.05 µg/g (全組織)

19 *: 腎筋、**: 皮下脂肪、腸間膜脂肪及び腎周囲脂肪のプール試料、***: 試験期間中、4例中2例
20 が指趾間皮膚炎治療のためテラマイシンの噴霧投与を受けた。4例のジフルベンズロン残留量はそ
21 れぞれ、<0.05(治療なし、雌雄各1例)、0.067(治療雄)及び0.079(治療雌) µg/gであった。

22
23 **⑥ 羊④ (浸漬/薬浴)**

24 羊(ロムニー種、雌、一群3頭)をジフルベンズロン液(薬浴製剤1.5 L/水1,000
25 L)に1頭ずつ3分間浸漬し、被毛全体に充分浸潤(浸漬液平均保持量4 L/頭、
26 1.5 g ai/頭相当)させ、投与15時間後及び7日後にと殺し、肝臓及び腎臓を採
27 取して、畜産物残留試験が実施された。

28 肝臓及び腎臓中のジフルベンズロンは検出されなかった(0.03 µg/g未満)。

1 他の組織については測定されなかった。(参照5、8) [5: Jmpr① p.538, p.561][8:
2 Jmpr② p.116] 単位変更: mg/kg→μg/g

7. 一般薬理試験

5 ジフルベンズロンのラット、マウス、ウサギ、モルモット及びイヌを用いた一般
6 薬理試験が実施された。結果は表2229に示されている。(参照2)

表2229 一般薬理試験

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	一般症状	ddY マウス	雄 5	1,000、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
	チオペン タール 麻酔作用	ddY マウス	雄 5	1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
	抗電撃 痙攣作用	ddY マウス	雄 5	1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
	抗レセルピ ン作用	ddY マウス	雄 5	1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
	鎮痛作用	ddY マウス	雄 5	1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
呼吸・ 循環 器系	呼吸、血圧、 心拍数、頸 動脈血流量 及び股動脈 血流量	ビーグル犬	雌雄 3	1,000 (十二指腸)	1,000	—	影響なし
自律 神経 系	摘出回腸 自動運動に 対する作用	日本白色種 ウサギ	匹数・ 性別不 明	10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻³	—	影響なし
	摘出回腸収 縮抑制作用	Hartley モルモット	雄 3	10 ⁻³ (<i>in vitro</i>)	10 ⁻³	—	影響なし
泌尿 器系	尿量、Na ⁺ 及びK ⁺	ddY マウス	雄 5	1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
消化 器系	胃液分泌量	ドンリュウ ラット	雄 5	1,000 (十二指腸)	1,000	—	影響なし
体性 神経 系	局所麻酔作 用	Hartley モルモット	雄 5	1%	1%	—	影響なし

炎症	カラゲニン 浮腫に対する作用	Wistar ラット	雄 5	1,000	1,000	—	影響なし
----	-------------------	---------------	-----	-------	-------	---	------

— : 最少作用量は求められなかった。

8. 急性毒性試験

ジフルベンズロン原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 2330 に示されている。(参照 2)

表 2330 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 ^a	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>8,100	>8,100	雄: 2,800 及び 4,800 mg/kg 体重で死亡例 雌: 死亡例なし
経口 ^a	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>8,100	>8,100	症状及び死亡例なし
経皮 ^a	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,400	>5,400	症状及び死亡例なし
経皮 ^b	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮 ^a	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>6,200	>6,200	症状及び死亡例なし
皮下 ^a	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>3,400	>3,400	雄: 2,600 mg/kg 体重で死 亡例 雌: 死亡例なし
皮下 ^a	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>4,000	>4,000	死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		暴露中の呼吸困難 死亡例なし
		>35	>35	

a : 1.5% CMC、b : アセトン

/ : 該当なし

代謝物/原体混在物を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 2431 に示されている。(参照 9、10、11、12)

表 2431 急性毒性試験概要(代謝物/原体混在物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 D	経口	ラット(系統等 詳細不明)	4,640		軽微な中枢神経症状: 興奮、 筋緊張増加
代謝物 F	経口 ^a	Fischer ラット (雄、匹数不明)	1,080	1,210	220、230 mg/kg 体重: 著 しい中枢神経系抑制(不活 発、運動失調、正向反射喪 失)

				190 mg/kg 体重：軽度の中 中枢神経抑制 全動物：色素涙 死亡例なし
代謝物 G/原体混 在物	経口	ラット ^b	300	興奮、振戦、痙攣、息切れ、 MetHb血症、軽度の肝及び 腎毒性
	経口	マウス ^b	100	
	経口	モルモット ^b	350	
	経皮	ラット ^b	3,200	
	経皮	マウス ^b	228	
	経皮	ウサギ ^b	360	
	経皮	ネコ ^b	239	
	腹腔内	ラット ^b	420	
	腹腔内	マウス ^b	200	
			LC ₅₀	
代謝物 G/原体混 在物	吸入	マウス ^b	1.79 (mmol/kg 体重)	
	吸入	ネコ ^b	1.88 (mmol/kg 体重)	
	吸入	SD ラット (雄)	2,340 (mg/m ³)	チアノーゼ、不活発 (24 時 間)、体重減少 (7~23%)、 角膜混濁 (14 日間)

1 a: 1%トラガントゴム

2 b: 動物の系統、性別及び匹数等の詳細不明

3
4 **9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験**5 **① 眼の刺激性 (原体)**

6 NZW ウサギを用いた眼刺激性試験が実施され、僅かな眼刺激性が認められた。

7 (HA) BR モルモットを用いた Maximization 法による皮膚感作性試験が実施
8 され、結果は陰性であった。(参照 2、9)9
10 **② 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性 (代謝物 G)**11 ウサギ (系統不明) を用いて皮膚及び眼刺激性試験が実施された。ウサギ皮膚
12 に対する刺激性はなく、眼粘膜に対して僅かな眼刺激性が認められた。13 モルモット (系統不明) を用いた Maximization 法による皮膚感作性試験が実
14 施され、代謝物 G は中程度の皮膚感作性物質とされた。また、局所リンパ節試験
15 においても、皮膚感作性を有する可能性が示唆された。(参照 10)16
17 **10. 亜急性毒性試験**

18 <MetHb 及び SulfHb の増加に関する評価について>

19 本剤の毒性試験においては、投与により MetHb 及び SulfHb の増加を伴う溶
20 血性貧血及びこれに関連する所見が認められている。食品安全委員会農薬専門調
21 査会及び動物用医薬品専門調査会は、本剤の評価において、MetHb 及び SulfHb
22 の増加そのものについては、増加の程度や関連する所見等について動物種を超え

1 て総合的に検討した結果、増加の程度が軽度であり、かつその他の溶血性貧血に
2 関連する所見が認められない場合には、毒性所見としなかった。

4 (1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)

5 ラット(系統不明、一群雌雄各5匹)を用いた混餌(原体:0、800、4,000、
6 20,000及び100,000ppm、平均検体摂取量は雌雄:0、40、200、1,000及び5,000
7 mg/kg体重/日)投与による28日間亜急性毒性試験が実施された。

8 全ての検体投与群の雄及び4,000ppm以上投与群の雌でMetHbが有意に増加
9 し、全ての検体投与群の雌雄でSulfHbが増加した。100,000ppm投与群の雌雄
10 でRBC、Ht及びHbの減少が認められた。全ての検体投与群で用量相関性のあ
11 る脾臓重量の増加、4,000ppm以上投与群で肝重量の増加が認められた。

12 本試験において、800ppm以上投与群の雌雄でSulfHbの増加等が認められた
13 ので、無毒性量は雌雄とも800ppm未満(雌雄:40mg/kg体重/日未満)である
14 と考えられた。(参照6、12)

16 (2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

17 Wistarラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0、10、30、100及
18 び300ppm、平均検体摂取量は表2532参照)投与による90日間亜急性毒性試
19 験が実施された。

21 表2532 90日間亜急性毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群(ppm)		10	30	100	300
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	0.78	2.28	8.09	23.9
	雌	0.85	2.48	7.93	24.9

22 各投与群で認められた毒性所見は表2633に示されている。

23 本試験において、300ppm投与群の雌雄で脾絶対及び比重量の増加等、100
24 ppm以上投与群の雌でWBC増加が認められたので、無毒性量は雄で100ppm
25 (8.09mg/kg体重/日)、雌で30ppm(2.48mg/kg体重/日)であると考えられ
26 た。(参照2)

29 表2633 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
300ppm	・全血比重、Ht、Hb及びRBC減少 ・脾絶対及び比重量 ⁴ 増加	・全血比重、Ht及びHb減少 ・脾絶対及び比重量増加
100ppm以上 30ppm以下	100ppm以下 毒性所見なし	・WBC増加 毒性所見なし

⁴ 体重比重量を比重量という(以下同じ。)

1
2 **(3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)**

3 SD ラット (一群雌雄各 40 匹: 投与 7 週に約半数、投与 13 週に残り動物をと
4 殺) を用いた混餌 (原体: 0、160、400、2,000、10,000 及び 50,000 ppm、平
5 均検体摂取量は表 2734 参照) 投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。
6

7 **表 2734 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量**

投与群 (ppm)		160	400	2,000	10,000	50,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	8	20	100	500	2,500

8 各投与群で認められた毒性所見は表 2835 に示されている。

9 本試験において、160 ppm 以上投与群の雄で脾絶対及び比重量増加等、雌で
10 MetHb 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 160 ppm 未満 (雌雄: 8
11 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 6、9)
12
13

14 **表 2835 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • SulfHb 増加 • 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制 • 肝絶対重量増加
10,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • ハイイツ小体 	<ul style="list-style-type: none"> • SulfHb 増加 • ハイイツ小体
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb 減少
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • RBC、Hb 減少 • Ret 増加 • MetHb 増加 • 肝へモジデリン沈着 • 脾うっ血 	<ul style="list-style-type: none"> • RBC 減少 • Ret 増加 • 脾絶対及び比重量増加 • 肝比重量増加 • 肝へモジデリン沈着 • 脾うっ血
160 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 脾絶対及び比重量増加 • 慢性肝炎[#]、脾へモジデリン沈着[#] • 骨髄赤芽球過形成 	<ul style="list-style-type: none"> • MetHb 増加 • 慢性肝炎[#]、脾へモジデリン沈着[#] • 骨髄赤芽球過形成

15 [#]: 用量及び期間に相関性のある重篤化 (傾向検定: p<0.01)
16

17 **(4) 14 日間亜急性毒性試験 (マウス)**

18 マウス (系統不明、雄、匹数不明) を用いた強制経口 (原体: 0、8、40、200、
19 1,000 及び 5,000 mg/kg 体重/日) 投与による 14 日間亜急性毒性試験が実施され
20 た。

21 1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で MetHb 及びハイイツ小体を含有する RBC
22 の有意な増加が認められ、200 mg/kg 体重/日以上投与群で SulfHb の有意な増加
23 が認められた。

1 本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群で SulfHb の増加が認められた
2 ので、無毒性量は 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 6)

3 4 (5) 14 週間亜急性毒性試験 (マウス)

5 CFLP マウス (一群雌雄各 40 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、80、400、2,000、
6 10,000 及び 50,000 ppm、平均検体摂取量は雌雄 : 0、12、60、300、1,500 及び
7 7,500 mg/kg 体重/日) 投与による 14 週間亜急性毒性試験が実施された。

8 全ての検体投与群の雌雄においてハイツ小体の出現を伴う MetHb 及び
9 SulfHb の増加が認められた。

10 400 ppm 以上投与群で RBC、Ht の減少、Ret の増加、脾臓重量の増加並びに
11 脾臓及び肝臓のヘモジデリン沈着の増加、肝細胞肥大、肝細胞細胞質空胞化、肝
12 の局所的な炎症及び壊死が認められた。

13 2,000 ppm 以上投与群で Chol の減少、肝重量の増加及び貯精囊の重量減少、
14 10,000 ppm 以上投与群で腎重量の減少が認められた。

15 本試験において、80 ppm 以上投与群において MetHb 血症等が認められたの
16 で、無毒性量は雌雄とも 80 ppm 未満 (雌雄 : 12 mg/kg 体重/日未満) であると
17 考えられた。(参照 6、12)

18 19 (6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

20 ビーグル犬 (一群雌雄各 3 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、20、40 及び 160
21 ppm、平均検体摂取量は表 2936 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実
22 施された。

23
24 表 2936 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		10	20	40	160
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.41	0.77	1.60	5.86
	雌	0.43	0.92	1.70	6.68

25 各投与群で認められた毒性所見は表 3037 に示されている。

26 本試験において、160 ppm 投与群の雌雄で MetHb の増加等が認められたので、
27 無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄 : 1.60 mg/kg 体重/日、雌 : 1.70 mg/kg 体重/日)
28 であると考えられた。(参照 2、6、9)

29
30
31 表 3037 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
160 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 減少(4 週及び 6 週) ・ RBC 減少(6 週) ・ MetHb 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 減少(4 週及び 6 週) ・ RBC 減少(6 週) ・ MetHb 増加
40 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(7) 28 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、1,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 3138 参照) 投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 3138 28 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	1,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.7	85.6	882
	雌	9.1	91.3	915

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 10,000 ppm (雄: 882 mg/kg 体重/日、雌: 915 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 2)

(8) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた剃毛された背部皮膚への経皮 (原体: 0、20、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与 (6 時間/日) による 21 日間亜急性経皮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 3239 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤血球の変化が認められたため、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 6、9)

表 3239 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 表皮肥厚及び過角化 MetHb 増加 Hb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> 表皮肥厚及び過角化 MetHb 増加
500 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> WBC 増加 赤血球大小不同、低色素性及び多染性赤血球増加 	<ul style="list-style-type: none"> RBC、Hb 及び Ht 減少 赤血球大小不同、低色素性及び多染性赤血球増加
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(9) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (性別及び匹数不明) を用いた経皮 (原体: 69.6、150 及び 323 mg/kg 体重/日) 投与 (5 日/週) による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。各動物の 1/2 の皮膚が剃毛された。

僅かな紅斑が数匹の動物で認められたが、散発的で検体投与の影響とは考えら

1 れなかった。

2 全ての検体投与群において MetHb が増加した。

3 本試験において、69.6 mg/kg 体重/日以上投与群において MetHb の増加が認
4 められたので、無毒性量は 69.6 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照
5 6)

7 (10) 28日間亜急性吸入毒性試験(ラット)

8 SDラット(一群雌雄各10匹)を用いた吸入(原体:0.2(対照群)、12、34
9 及び110 mg/m³、6時間/日、5日/週)暴露による28日間亜急性吸入毒性試験が
10 実施された。

11 神経機能検査において110 mg/m³暴露群の雌雄で grid count の統計学的に有
12 意な減少、Hb 及び Ht の統計学的に有意な減少、Bil の有意な増加が認められた
13 ことから、本試験における無毒性量は 34 mg/m³ (約 10 mg/kg 体重/日) である
14 と考えられた。(参照9)

15 (11) 代謝物Gの亜急性毒性試験

16 ① 16日間毒性試験(ラット、代謝物G)

17 Fischerラット(一群雌雄各5匹)を用いた強制経口(代謝物G:0、25、50、
18 100、200及び400 mg/kg 体重/日、5回/週、12回)投与による16日間毒性試験
19 が実施された。
20

21 200 mg/kg 体重/日以上投与群において行動の不活発化が認められ、5日後まで
22 に全例が死亡した。

23 100 mg/kg 体重/日以上投与群において体重増加抑制、脾類洞うっ血及び腎皮
24 質ヘモジデリン沈着が認められた。

25 25 mg/kg 体重/日以上投与群において脾臓肥大努力性呼吸及び努力性呼吸脾臓
26 肥大が認められた。本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群において脾臓
27 肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日未満であると考
28 えられた。(参照10) 吉田敏則専門委員修文:症状が先の方がよいかもしれません。

29 ② 4週間亜急性毒性試験(ラット、代謝物G)

30 Fischerラット(一群雌雄各5匹)を用いた混餌(代謝物G:0、7、15、30、
31 70及び150 mg/kg 体重/日、1 ppm=0.1 mg/kg 体重/日として換算)投与による4
32 週間(2週間の回復期間を設定)亜急性毒性試験が実施された。
33

34 70 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制が認められたが、その他の投与群
35 では体重増加が認められ、死亡例は認められなかった。

36 70 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でプラーク形成を伴う脾臓の大型化が認め
37 られたので、無毒性量は 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照10)

38

1 **③ 13週間亜急性毒性試験(ラット、代謝物G)**

2 Fischer ラット(一群雌雄各10匹)を用いた強制経口(代謝物G:0、5、10、
3 20、40及び80 mg/kg 体重/日、5回/週)投与による13週間亜急性毒性試験が実
4 施された。

5 各投与群で認められた毒性所見は表 3340 に示されている。

6 高用量投与群(投与量詳細不明)においてチアノーゼが認められた。

7 5 mg/kg 体重/日以上投与群において MetHb 増加等が認められたので、無毒性
8 量は 5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 10)

9
10 **表 3340 代謝物Gの13週間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
80 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脳及び肺重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(1例) ・心臓及び腎重量増加
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝へモジデリン沈着及び髄外造血 ・分葉核好中球、MCV 及び有核赤血球増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝へモジデリン沈着及び髄外造血 ・分葉核好中球、MCV 及び有核赤血球増加
5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・脾臓重量増加 ・腎及び脾へモジデリン沈着 ・脾うっ血及び髄外造血 ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・MetHb 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾臓重量増加 ・腎及び脾へモジデリン沈着 ・脾うっ血及び髄外造血 ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・MetHb 増加 ・WBC 及び Lym 増加

11 注) 雌雄不明の毒性所見については雌雄両方に記載した。

12
13 **④ 3か月間亜急性毒性試験(ラット、代謝物G) ①**

14 Wistar ラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(代謝物G:0、8、20及び
15 50 mg/kg 体重/日)投与による3か月間亜急性毒性試験が実施された。

16 50 mg/kg 体重/日投与群において、チアノーゼ、ハイツ小体及び Ret の増加、
17 脾臓、肝臓及び肺において髄外造血、骨髓赤血球系細胞過形成並びに肝、脾及び
18 腎でへモジデリン沈着が認められたので、本試験における無毒性量は 20 mg/kg
19 体重/日であると考えられた。(参照 10)

20
21 **⑤ 3か月間亜急性毒性試験(ラット、代謝物G) ②<参考資料⁵>**

22 ラット(詳細不明)を用いた強制経口(代謝物G:37 mg/kg 体重/日)投与に
23 よる3か月間亜急性毒性試験が実施された。

24 一般症状として、不活発化及びチアノーゼが認められた。

25 血液学的検査において、RBC 及び Hb 減少並びに MetHb、Ret 及び多染性赤
26 血球の増加が認められた。尿検査において、ウロビリンの増加が認められ、脾臓

⁵ 使用動物数等の詳細が不明であり、一用量で実施された試験のため参考資料とした。

1 重量の増加が認められた。病理組織検査において、肝及び腎の異栄養性変化
2 (dystrophic change) が認められた。(参照10)

3 4 ⑥ 4週間亜急性毒性試験(マウス、代謝物G)

5 B6C3F1マウス(一群雌雄各5匹)を用いた混餌(代謝物G:0、38、82、180、
6 380、820、1,200、1,800及び2,600 mg/kg体重/日、1 ppm=0.15 mg/kg体重/
7 日で換算)投与による4週間(2週間の回復期間を設定)亜急性毒性試験が実施
8 された。

9 1,200 mg/kg体重/日投与群で全例、2,600 mg/kg体重/日投与群の雄で4例の
10 死亡例が認められた。1,800 mg/kg体重/日投与群の雄及び2,600 mg/kg体重/日
11 投与群の雌で脾肥大が認められた。本試験において、1,200 mg/kg体重/日投与群
12 で死亡例が認められたので、無毒性量は820 mg/kg体重/日であると考えられた。
13 (参照10)

14 15 ⑦ 13週間亜急性毒性試験(マウス、代謝物G)

16 B6C3F1マウス(一群雌雄各10匹)を用いた強制経口(代謝物G:0、7.5、
17 15、30、60及び120 mg/kg体重/日、5回/週、66~67回)投与による13週間
18 亜急性毒性試験が実施された。

19 各投与群で認められた毒性所見は表3441に示されている。

20 本試験において、7.5 mg/kg体重/日以上投与群の雄でMetHb増加等、同投与
21 群雌でHt減少が認められたので、無毒性量は7.5 mg/kg体重/日未満であると思
22 えられた。(参照10)

23
24 表3441 代謝物Gの13週間亜急性毒性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
120 mg/kg 体重/日	・腎ヘモジデリン沈着	
60 mg/kg 体重/日以上	・肺重量増加	・肝及び腎ヘモジデリン沈着
30 mg/kg 体重/日以上	・ハインツ小体、多染性及び奇 形赤血球増加 ^a ・肝ヘモジデリン沈着 ・心臓重量増加	・ハインツ小体、多染性及び奇 形赤血球増加 ^a ・脾重量増加
15 mg/kg 体重/日以上	・Ht 及び RBC 減少	・RBC 減少 ・MetHb 増加
7.5 mg/kg 体重/日以上	・脾重量増加及び脾髄外造血 ・MetHb 増加	・Ht 減少

25 a: 30 及び 120 mg/kg 体重/日投与群で認められた所見
26 注) 雌雄不明の毒性所見については雌雄両方に記載した。

⑧ 16日間毒性試験(マウス、代謝物G) <参考資料⁶>

B6C3F1 マウス(一群雌雄各5匹)を用いた強制経口(代謝物G:0、25、50、100、200及び400 mg/kg 体重/日)投与による16日間(5回/週投与、12回)毒性試験が実施された。

チアノーゼが認められた(投与群の詳細不明)。生存率の減少が認められ、200 mg/kg 体重/日以上投与群では全例の死亡が認められた。100 mg/kg 体重/日投与群において、肝クッパー細胞にヘモジデリン沈着及び脾び慢性うっ血が認められた。(参照:10)

⑨ 3か月亜急性毒性試験(イヌ、代謝物G)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌(代謝物G:0、5、10及び15 mg/kg 体重/日)投与による3か月亜急性毒性試験が実施された。

5 mg/kg 体重/日以上投与群においてチアノーゼが認められ、Hb、RBC 及びHt 減少、ハインツ小体、Ret の増加、脾及び肝における髄外造血増加、骨髓赤血球系細胞過形成並びに腎ヘモジデリン沈着が認められたので、本試験における無毒性量は7.5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照10)

⑩ 2週間吸入毒性試験(ラット、代謝物G)

SD ラット(一群雄16匹)を用いた吸入(代謝物G:0、12、53及び120 mg/m³、5日/週、6時間/日)暴露による2週間吸入毒性試験が実施された。なお、暴露終了後2週間の回復期間が設けられた。

各暴露群で認められた毒性試験は表 3542 に示されている。

12 mg/m³以上暴露群で認められた、RBC 減少及びMetHb 増加は回復性が認められたが、120 mg/m³暴露群で認められた角膜の混濁及び脱毛には回復性が認められなかった。

本試験において12 mg/m³以上暴露群の雌雄でMetHb 増加等が認められたので、無毒性量は12 mg/m³未満と考えられた。(参照10)

表 3542 代謝物Gの2週間吸入毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

暴露群	雄	雌
120 mg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・呼吸音異常 ・角膜の混濁及び脱毛 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・呼吸音異常 ・角膜の混濁及び脱毛
53 mg/m ³ 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・軽度～中程度チアノーゼ 	<ul style="list-style-type: none"> ・軽度～中程度チアノーゼ
12 mg/m ³ 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少 ・MetHb 増加 ・脾髄外造血及びヘモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少 ・MetHb 増加 ・脾髄外造血及びヘモジデリン沈着

⁶ 試験の詳細が不明のため参考資料とした。

⑪ 4か月間亜急性吸入毒性試験(ラット、代謝物G) <参考資料⁷>

ラット(詳細不明、一群19匹)を用いた吸入(代謝物G:0、1.0及び9.5 mg/m³)
 暴露による4か月間亜急性吸入毒性試験が実施された。なお、暴露終了後1か
 月の回復期間が設けられた。

暴露4か月後に、激しい攻撃性並びにHb及びRBCの減少が認められたが、
 Hb及びRBC減少は暴露終了1か月後に回復が認められなかった。(参照10)

⑫ 3又は6か月間亜急性/慢性吸入毒性試験(ラット、代謝物G) <参考資料⁸>

ラット(詳細不明)を用いた吸入[代謝物G:0、0.15 mg/m³(3か月間)、1.5
 及び15 mg/m³(6か月間)]暴露による3又は6か月間亜急性/慢性吸入毒性試験
 が実施された。

各暴露群における毒性所見は表3643に示されている。(参照10)

表3643 代謝物Gの3又は6か月間亜急性/慢性吸入毒性試験(ラット)で認められ
 た毒性所見

暴露群	毒性所見
15 mg/m ³	・ Hb 減少 ・ Ret 及びハイツ小体増加 ・ 一時的条件反射障害
1.5 mg/m ³ 以上	・ MetHb 増加
0.15 mg/m ³	毒性所見なし

⑬ 4か月間亜急性吸入毒性試験(ネコ、代謝物G) <参考資料⁹>

ネコ(詳細不明、一群8匹)を用いた吸入(代謝物G:0、1.04及び6.9 mg/m³、
 6回/週、4時間/日)暴露による4か月間亜急性吸入毒性試験が実施され、暴露終
 了後1か月の観察期間が設定された。

ハイツ小体の増加が2か月後に認められたが、最終暴露終了後の1か月後に
 回復が認められた。(参照10)

11. 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6匹)を用いたカプセル経口(原体:0、2、10、50及
 び250 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。

各投与群における毒性所見は表3744に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でMetHb及びSulfHbの増加
 等が認められたので、無毒性量は雌雄とも2 mg/kg 体重/日であると考えられた。

⁷ 試験の詳細が不明のため参考資料とした。

⁸ 試験の詳細が不明のため参考資料とした。

⁹ 試験の詳細が不明のため参考資料とした。

1 (参照2、6、9)

3 表 3744 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
250 mg/kg 体重/日	・ Ret 増加	・ Ht、MCH 減少
50 mg/kg 体重/日 以上	・ 脾及び肝絶対重量増加	・ Hb 及び RBC 減少 ・ MCV 増加、MCHC 減少 ・ Ret 増加 ・ ハイツ小体出現
10 mg/kg 体重/日 以上	・ MetHb 及び SulfHb 増加 ・ MCHC 減少 ・ 肝色素沈着性マクロファージ及 び色素沈着性クッパー細胞	・ MetHb 及び SulfHb 増加 ・ PLT 増加 ・ 肝色素沈着性マクロファージ及 び色素沈着性クッパー細胞
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

4
5 (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

6 SDラット(主群:一群雌雄各45匹、副群:雌雄各15匹)を用いた混餌(原
7 体:0、10、20、40及び160 ppm、平均検体摂取量は表 3845 参照)投与による
8 2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

9
10 表 3845 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 (ppm)		10	20	40	160
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.35	0.70	1.43	5.83
	雌	0.43	0.88	1.73	7.05

11 検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

12 本試験において、160 ppm 投与群の雌雄で MetHb の統計学的に有意な増加が
13 認められたが、その他の溶血性貧血に関連する所見が認められないことから、無
14 毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 160 ppm (雄:5.83 mg/kg 体重/日、
15 雌:7.05 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。

16 (参照2、6、9)

17
18
19 (3) 2年間発がん性試験(ラット)

20 SDラット(一群雌雄各50匹)を用いた混餌(原体:0、156、625、2,500 及
21 び10,000 ppm、平均検体摂取量は表 3946 参照)投与による2年間発がん性試
22 験が実施された。

1

表 3946 2年間発がん性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		156	625	2,500	10,000
平均検体摂取量	雄	7.00	27.7	145	464
(mg/kg 体重/日)	雌	9.22	38.0	154	635

2

3

各投与群における毒性所見は表 4047 に示されている。

4

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

5

6

本試験において、156 ppm 以上投与群の雌雄で MetHb 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 156 ppm 未満(雄: 7.00 mg/kg 体重/日未満、雌: 9.22 mg/kg 体重/日未満)と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、6、9)

7

8

9

10

表 4047 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 減少 ・ Ret 増加 ・ 肝細胞変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 減少
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 骨髄過形成及び骨髄腔拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 及び Hb 減少 ・ Ret 増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 骨髄過形成及び骨髄腔拡張
625 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 及び Hb 減少^a ・ 肝及び脾色素沈着マクロファージ増加 ・ 赤血球系細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾色素沈着マクロファージ増加 ・ 赤血球系細胞過形成 ・ SulfHb 増加
156 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb 及び SulfHb 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb 増加 ・ 肝色素沈着マクロファージ増加

11

a : 2,500 ppm では統計学的有意差なし。

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

(4) 91 週間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)

22

23

24

CFLP マウス [主群(対照群: 雌雄各 104 匹、投与群: 一群雌雄各 52 匹)、中間と殺群(26、52 及び 72 週に対照群雌雄各 24 匹、投与群の一群雌雄各 12 匹を中間と殺)]を用いた混餌(原体: 0、16、80、400、2,000 及び 10,000 ppm、

1 平均検体摂取量は表 4148 参照) 投与による 91 週間慢性毒性/発がん性併合試験
2 が実施された。

3
4 表 4148 91 週間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		16	80	400	2,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.24	6.40	32.2	163	836
	雌	1.44	7.26	35.4	187	959

5
6 各投与群における毒性所見は表 4249 に示されている。

7 検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

8 本試験において、80 ppm 以上投与群の雌雄で MetHb 及び SulfHb 増加が認め
9 られたが、その他の溶血性貧血に関連する所見が認められないことから、無毒性
10 量は雌雄とも 80 ppm (雄: 6.40 mg/kg 体重/日、雌: 7.26 mg/kg 体重/日) であ
11 ると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、9)

12
13 表 4249 91 週間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> WBC(26 及び 52 週)、Neu(52 週) 及び Lym(26 週)増加 AST 増加 肝細胞空胞化、肝クッパー細胞色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 肝クッパー細胞色素沈着
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> Ht(52 週)及び RBC 減少 ALP 及び ALT 増加 肝絶対及び比重量増加(26 週) 脾絶対重量増加(26 及び 52 週) 肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> Ht(52 週)及び RBC(52 週)減少 WBC(26 及び 52 週)、Neu(26 週) 及び Lym(26 及び 52 週)増加 脾絶対重量増加(26 及び 52 週) 心絶対及び比重量増加 肝細胞肥大
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> PLT 増加 ハインツ小体出現[§] 脾担鉄細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> PLT 増加 ハインツ小体出現[§] 脾担鉄細胞増加
80 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

14 §: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

15 (5) 代謝物 G の慢性毒性・発がん性試験

16 ① 103 週間発がん性試験(ラット、代謝物 G)

17 Fischer ラット(一群雌雄各 50 匹)を用いた強制経口(代謝物 G: 0、2、6
18 及び 18 mg/kg 体重/日、5 回/週)投与による 103 週間発がん性試験が実施された。

19 各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 4350 に、脾臓、副腎及
20 び精巣における腫瘍性病変は表 4451 に示されている。

21 18 mg/kg 体重/日投与群の雄で脾臓の線維肉腫、骨肉腫及び血管肉腫、同投与
22

1 群の雌雄で副腎の褐色細胞腫の増加が認められた。

2 103週間投与後の11～14日間の回復期間に軽微な変化への回復が認められた。

3 本試験において、2 mg/kg 体重/日以上投与群で MetHb 増加等が認められたの
4 で、無毒性量は 2 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 6、10)

5
6 表 4350 103 週間発がん性試験(ラット)で認められた毒性所見(52 週まで)
7 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
18 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・有核赤血球増加 ・脾脂肪変性 ・肝ヘモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脾線維化及び脂肪変性 ・副腎髄質過形成
6 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb、RBC 及び Ht 減少 ・WBC、MCV、分葉核好中球及び有核赤血球増加 ・Lym 減少 ・大腿骨骨髓過形成、大腿骨 Ret 過形成及び脳下垂体前葉主葉のう胞 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb、RBC 及び Ht 減少 ・WBC、MCV、分葉核好中球及び有核赤血球増加 ・Lym 減少 ・チアノーゼ ・大腿骨骨髓過形成、大腿骨 Ret 過形成及び脳下垂体前葉主葉のう胞
2 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV 及び MetHb 増加 ・Ret 増加 ・脾線維化 	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV 及び MetHb 増加 ・Ret 増加

8
9 表 4451 代謝物 G の脾臓、副腎及び精巣における腫瘍性病変と関連する変化の発生頻
10 度(ラット)

性別	雄				雌			
	0	2	6	18	0	2	6	18
投与群 (mg/kg 体重/日)								
脾線維化	3/49	11/50	12/50	41/50	1/50	2/50	3/50	42/50
脾線維腫	0/49	0/50	0/50	2/50				
脾線維肉腫 [#]	0/49	1/50	2/50	17/50 ^a	0/50	0/50	1/50	0/50
脾骨肉腫 ^s	0/49	0/50	1/50	19/50 ^a	0/50	0/50	0/50	1/50
脾血管肉腫 ^{&}	0/49	0/50	0/50	4/50				
脾線維肉腫、 脾骨肉腫、脾血管 肉腫のいずれかを 有する個体数	0/49	1/50	3/50	36/50 ^a				
副腎髄質過形成	15/49	21/48	15/48	17/49	4/50	4/50	7/50	24/50
副腎褐色細胞腫	13/49	14/48	14/48	25/49 ^a	2/50	3/50	1/50	6/50
副腎褐色細胞癌	1/49	0/48	1/48	1/49				

副腎細胞腫、副腎細胞癌のいずれかを有する個体数	13/49	14/48	15/48	26/49 ^b				
精巣間細胞腫	36/49	44/46 ^b	44/50	46/50 ^c				

: 全ての肉腫の背景データ(線維肉腫又は骨肉腫は観察されない) : 雄(1/298(0.3%)~8/1,906(0.4%))、雌(0/297~1/1,961(0.05%))

\$: Fisher直接確率法及びCochran-Armitage試験 : p<0.001

& : 全ての臓器における血管肉腫又は血管腫の背景データ : 12/1,936(0.6%)~2/300(0.7%)

a : Fisher直接確率法及びCochran-Armitage試験 : p<0.001

b : Fisher直接確率法 : p<0.01

c : Fisher直接確率法 : p<0.05

/ : 参照した文献にデータが示されていない。

② 103週間発がん性試験(マウス、代謝物G)

B6C3F1マウス(一群雌雄各50匹)を用いた強制経口(代謝物G:0、3、10及び30mg/kg体重/日、5日/週)投与による103週間発がん性試験が実施された。

肝臓及び脾臓における腫瘍性病変の発現頻度は表4552に示されている。

3mg/kg体重/日以上投与群の雌で肝髄外造血、30mg/kg体重/日投与群の雌雄で肝及び同投与群の雌で腎へモジデリン沈着が認められた。

雄においては、10mg/kg体重/日以上投与群で肝細胞癌の発生頻度が、3mg/kg体重/日以上投与群の雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度の合計が統計学的に有意に増加した。

本試験において、3mg/kg体重/日投与群の雄で肝細胞癌腺腫又は肝細胞腺腫癌の発生頻度が有意に増加し、同投与群の雌で肝髄外造血が認められたことから、無毒性量は雌雄とも3mg/kg体重/日未満と考えられた。(参照6、10) 吉田敏則専門

委員修文：順序が逆の方がよいかもしれません。

表4552 代謝物Gの腫瘍性病変の発生頻度(マウス)

性別	雄				雌			
	0	3	10	30	0	3	10	30
投与群(mg/kg体重/日)								
肝細胞腺腫	9/50	15/49	10/50	4/50				
肝細胞癌 [#]	3/50	7/49	11/50 ^a	17/50 ^b				
肝細胞腺腫、肝細胞癌 ^{\$} のいずれかを有する個体数	11/50	21/49 ^a	20/50 ^a	21/50 ^a	6/50	9/50	8/50	11/50

: 肝細胞癌の背景データ : 56/347(16%)~379/2,032(19%)

\$: 肝細胞腺腫+肝細胞癌の背景データ : 609/2,032(30%)~106/347(31%)

a : Fisher直接確率法 : p<0.05

b : Fisher直接確率法 : p<0.001

/ : 参照した文献にデータが示されていない。

③ 78週間慢性毒性試験(ラット、代謝物G) <参考資料¹⁰>

Fischer ラット(対照群:雌雄各20匹、投与群:一群雌雄各50匹)を用いた混餌(代謝物G:0、15及び30 mg/kg 体重/日)投与による78週間慢性毒性試験が実施された。なお、投与終了後24週間の回復期間が設けられた。

15 mg/kg 体重/日以上投与群で脾臓の非腫瘍性の増殖性並びに線維性の被膜及び脾実質の病変が認められた。(参照10) 吉田敏則専門委員修文

④ 78週間慢性毒性試験(マウス、代謝物G) <参考資料¹¹>

B6C3F1 マウス(対照群:雌雄各20匹、投与群:一群雌雄各50匹)を用いた混餌(代謝物G:0、380及び750 mg/kg 体重/日)投与による78週間慢性毒性試験が実施された。なお、最終投与後13週間の回復期間が設けられた。

脾、肝及び腎に中等度~重度のヘモジデリン沈着が認められた。(参照10)

⑤ 7か月間慢性毒性試験(モルモット、代謝物G) <参考資料¹²>

モルモット(詳細不明)を用いて強制経口(代謝物G:0、0.05、0.5及び5 mg/kg 体重/日)投与による7か月間慢性毒性試験が実施された。

0.5 mg/kg 体重/日投与群で肝及び腎の異栄養性変化(dystrophic change)が認められた。(参照10)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 3世代繁殖試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各20匹)を用いた混餌(原体:0、10、20、40及び160 ppm、平均検体摂取量は表4653参照)投与による3世代繁殖試験が実施された。

表4653 3世代繁殖試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			10	20	40	160
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.73	1.50	2.95	11.8
		雌	0.78	1.53	3.22	12.6
	F ₁ 世代	雄	0.74	1.48	3.09	11.8
		雌	0.83	1.80	3.65	13.1
	F ₂ 世代	雄	0.85	1.81	3.72	14.3
		雌	1.04	2.14	4.42	16.4

本試験において親動物及び児動物に検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量160 ppm (P雄:11.8 mg/kg 体重/

¹⁰ 二用量で実施された試験であることから参考資料とした。

¹¹ 試験の詳細が不明のため参考資料とした。

¹² 供試動物の性別及び匹数が不明のため参考資料とした。

日、P 雌 : 12.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 11.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 13.1 mg/kg 体重/日、F₂ 雄 : 14.3 mg/kg 体重/日、F₂ 雌 : 16.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、12)

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 32 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、5,000 及び 50,000 ppm、平均検体摂取量は表 4754 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 4754 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量^注

投与群 (ppm)		500	5,000	50,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	39.1~45.6	411~466	3,830~4,720
	雌			
	F ₁ 世代	41.2~44.7	408~454	3,800~4,230
	雌			

注 : 妊娠 0~19 日までの雌の摂餌量の最低値~最高値

各投与群における毒性所見は表 4855 に示されている。

本試験において、親動物では、500 ppm 以上投与群の雌雄で Ht、Hb 及び RBC 減少等、児動物では 50,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物で 500 ppm 未満 (P 雌 : 39.1~45.6 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雌 : 41.2~44.7 mg/kg 体重/日未満)、児動物で 5,000 ppm (P 雌 : 411~466 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 408~454 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 2、9)

表 4855 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 ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> WBC 増加 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> WBC 増加 ハウエル-ジョリー小体 	<ul style="list-style-type: none"> WBC 増加 小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞空胞化 	
	5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> MCV 増加 赤脾髄うっ血 	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 赤脾髄うっ血 	<ul style="list-style-type: none"> MCV 増加 ハウエル-ジョリー小体 脾ヘモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 脾ヘモジデリン沈着
	500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> Ht、Hb 及び RBC 減少 MetHb 増加 多染性赤血球数、赤血球大小不同、ハウエル-ジョリー 	<ul style="list-style-type: none"> Ht、Hb 及び RBC 減少 MetHb 増加 MCV 増加 多染性赤血球数、赤血球大小不同 	<ul style="list-style-type: none"> Ht、Hb 及び RBC 減少 MetHb 増加 多染性赤血球数、赤血球大小不同 脾比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> Ht、Hb 及び RBC 減少 MetHb 増加 MCV 増加 多染性赤血球数、赤血球大小不同、ハウ

		小体 ^a ・脾比重量増加 ・肝褐色色素食 食クッパー細 胞 ・脾へモジデリ ン沈着	・脾比重量増加 ・肝褐色色素食 食クッパー細 胞 ・脾へモジデリ ン沈着	・肝褐色色素食 食クッパー細 胞	エル-ジョリー 小体 ・脾比重量増加 ・肝褐色色素食 食クッパー細 胞
児動物	50,000 ppm	・体重増加抑制		50,000 ppm 以下 毒性所見なし	
	5,000 ppm 以下	毒性所見なし			

1 a : 5,000 ppm 投与群では認められない。

2
3 (3) 1 世代繁殖試験 (ラット)

4 CFYラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,000 及び 10,000 ppm、
5 平均検体摂取量は表 4956 参照) 投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

6
7 表 4956 1 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	74
		雌	98

8
9 各投与群における毒性所見は表 5057 に示されている。

10 本試験において、親動物では 1,000 ppm 以上投与群において MetHb 及び
11 SulfHb の増加等が認められ、児動物では 10,000 ppm 投与群で肝絶対及び比重
12 量の増加等が認められたので、無毒性量は親動物で 1,000 ppm 未満 (P 雄 : 74
13 mg/kg 体重/日未満、P 雌 : 98 mg/kg 体重/日未満)、児動物で 1,000 ppm (P 雄 :
14 74 mg/kg 体重/日、P 雌 : 98 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対
15 する影響は認められなかった。(参照 2、12)

16
17 表 5057 1 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 ₁	
	雄	雌
10,000 ppm	・ PT 延長 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大	・ Ht、Hb、RBC 及び MCHC 減少
1,000 ppm 以上	・ Ht、Hb、RBC 及び MCHC 減少 ・ MCV 増加 ・ MetHb 及び SulfHb 増加 ・ Glu 減少 ・ ALT 増加 ・ 脾絶対重量増加 ・ クッパー細胞色素沈着	・ MetHb 及び SulfHb 増加 ・ 肝及び脾絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大及びクッパー 細胞色素沈着 ・ 脾含鉄赤血球

		・脾含鉄赤血球	
児動物	10,000 ppm	・肝及び脾絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・肝及び脾絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
	1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1

2 **(4) 発生毒性試験(ラット) ①**

3 SDラット(一群雌20匹)の妊娠6~15日に強制経口(原体:0、1、2及び4
4 mg/kg体重/日、溶媒:0.5%トラガントゴム溶液)投与して発生毒性試験が実施
5 された。

6 本試験において母動物及び胎児ともに、検体投与に関連した毒性所見は認めら
7 れなかったため、無毒性量は母動物及び胎児ともに本試験の最高用量4 mg/kg体
8 重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照2、12)

9

10 **(5) 発生毒性試験(ラット、限度試験) ②**

11 SDラット(一群雌24匹)の妊娠6~15日に強制経口(原体:0及び1,000 mg/kg
12 体重/日、溶媒:1.0%トラガントゴム溶液)投与して発生毒性試験が実施された。

13 本試験において母動物及び胎児ともに、検体投与に関連した毒性所見は認めら
14 れなかったため、無毒性量は母動物及び胎児ともに本試験の最高用量1,000
15 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照2、6、
16 9)

17

18 **(6) 発生毒性試験(ウサギ) ①**

19 NZWウサギ(一群雌13匹)の妊娠6~18日に強制経口(原体:0、1、2及
20 び4 mg/kg体重/日、溶媒0.5%トラガントゴム溶液)投与して発生毒性試験が実
21 施された。

22 本試験において母動物及び胎児ともに、検体投与に関連した毒性所見は認めら
23 れなかったため、無毒性量は母動物及び胎児ともに本試験の最高用量4 mg/kg体
24 重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照2、12)

25

26 **(7) 発生毒性試験(ウサギ、限度試験) ②**

27 NZWウサギ(一群雌13匹)の妊娠7~19日に強制経口(原体:0及び1,000
28 mg/kg体重/日、溶媒1.0%トラガントゴム溶液)投与して発生毒性試験が実施さ
29 れた。

30 本試験において母動物及び胎児ともに、検体投与に関連した毒性所見は認めら
31 れなかったため、無毒性量は母動物及び胎児ともに本試験の最高用量1,000
32 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照2、9)

33

1 13. 遺伝毒性試験

2 ジフルベンズロン原体の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、酵
 3 母を用いた体細胞組み換え試験、ヒト由来線維芽細胞 (WI-38) 及びラット初代培
 4 養肝細胞を用いた UDS 試験、マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y *Tk^{+/+}*) を用いた
 5 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) を用いた染
 6 色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験及び優性致死試験が実施された。

7 結果は表 5458 に示されている。いずれの試験結果も陰性であったことから、ジ
 8 フルベンズロンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、12、13)

9
 10

表 5458 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)	20~2,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1537、 TA1538、TA1978 株)	10~1,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	0.1~500 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	10~1,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538 株)	8~1,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	酵母を用いる体細胞組み換え試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D4 株)	0.1~500 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ヒト由来線維芽細胞(WI-38)	50~1,000 µg/mL(+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	1~333 µg/mL	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y <i>Tk^{+/+}</i>)	1.17~300 µg/mL(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞 (CHO)	100~250 µg/mL(+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験	Swiss-Webstar マウス 雄 5 匹 (骨髄細胞)	15、150、1,500 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性
	優性致死試験	マウス (系統不明) 雄 12 匹	1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として動物、土壌及び水中由来の代謝物 D 並びに主として植物及び土壌由来の代謝物 F の細菌を用いた復帰突然変異試験、酵母を用いる体細胞組み換え試験並びにヒト由来線維芽細胞 (WI-38) を用いた UDS 試験が実施された。結果は表 5259 に示されている。

代謝物 D において、ヒト由来線維芽細胞を用いた UDS 試験において代謝活性化系の存在下で陽性であったが、他の試験結果は全て陰性であり、*in vivo* における試験結果は得られていないものの、特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

代謝物 F において、試験結果は全て陰性であり、*in vivo* における試験結果は得られていないものの、問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 12、13)

表 5259 遺伝毒性試験概要 (代謝物 D 及び F)

検体	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 D	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA1978 株)	1,000 µg/スポット(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	10、100、500、1,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	0.1~500 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	酵母を用いる体細胞組み換え試験	<i>S. cerevisiae</i> (D4 株)	0.1~500 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ヒト由来線維芽細胞 (WI-38)	75~500 µg/mL(+/-S9)	陽性 ^a
代謝物 F	復帰突然変異試験及び差別致死試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA1978 株)	1,000 µg/スポット(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	10、100、500、1,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	0.1~500 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	酵母を用いる体細胞組み換え試験	<i>S. cerevisiae</i> (D4 株)	0.1~500 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ヒト由来線維芽細胞 (WI-38)	6.25~400 µg/mL(+/-S9)	陰性

1 注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

2 a: +S9 で陽性

3
4 主として植物、土壌由来の代謝物 G/原体混在物の細菌を用いた PolA 試験、復帰
5 突然変異試験、Umu 試験、酵母を用いる体細胞組み換え試験、*Aspergillus* を用い
6 た変異原性試験、ヒト由来線維芽細胞 (WI-38) 及びラット初代培養肝細胞を用い
7 た UDS 試験、マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y) を用いた遺伝子突然変異試験、
8 チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた姉妹染色分体交換試験及
9 び染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

10 結果は表 5360 に示されている。PolA 試験、*Aspergillus* を用いた変異原性試験、
11 マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y) を用いた遺伝子突然変異試験、UDS 試験、姉
12 妹染色分体交換試験、染色体異常試験及び小核試験で陽性であったことから、代謝
13 物 G/原体混在物には遺伝毒性があるものと考えられた。(参照 10、12、13) 能

14 美専門委員修文

15
16 ○能美専門委員: 代謝物 G については構造からすると DNA と反応する遺伝毒性物質と考えるべ
17 きなのか疑問が残ります(発がん性はあるということですが)。遺伝毒性試験のデータがないので、詳細はわかりません。小核試験を含むいくつかの遺伝毒性試験で陽性となっているよう
18 ですので、広い意味での遺伝毒性物質にはなるのかもしれませんが、DNA との反応性のある
19 遺伝毒性物質(閾値が設定されない遺伝毒性物質)とは考えにくいと思います。

表 5360 遺伝毒性試験概要(代謝物 G/原体混在物)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
Pol A 試験 (DNA 損傷)	<i>E. coli</i> (polA ⁺ /polA ⁻)	5 µg/mL(+/-S9)	陽性
復帰突然変 異試験、 differential killing 試験	① <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538、TA1978 株) ② <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	①1,000 µg/スポット(+/-S9) ②10、100、500、1,000 µg/プレー ト(+/-S9)	①陰 性 ^{a)} ②陽 性 ^{b)}
復帰突然変 異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	0.1~500 µg/プレート(+/-S9)	陰性
復帰突然変 異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	0~1,500 µg/プレート(+/-S9)	陰性
復帰突然変 異試験	① <i>S. typhimurium</i> (C3076、D3052、G46、TA98、 TA100、TA1535、TA1537、 TA1538 株) ② <i>E. coli</i> (WP2、WP2uvrA ⁻) 株	①1,000 µg/プレート (+/-S9) ②1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

	復帰突然変異試験	① <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538株) ② <i>E. coli</i> (株不明)	①3,333 µg/プレート (+/-S9) ②3,333 µg/プレート (+/-S9)	陽性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100、 TA1535株)	1,666 µg/プレート (+/-S9)	陽性、 陰性
	Umu 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535/pSK1002株)	100 µg/mL(+/-S9)	陰性
	Umu 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535/pSK1002株)	~800 µg/mL(+/-S9)	陰性
	酵母を用いる体細胞組み換え試験	<i>S. cerevisiae</i> (D4株)	試験濃度不明	陰性
	変異原性試験	<i>Aspergillus nidulans</i>	200 µg/mL(-S9)	陽性
	UDS 試験	ヒト由来線維芽細胞 (WI-38)	250~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	5~50 µg/mL (-S9)	陽性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	50 nmol/mL(-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178YTk ^{+/+})	用量の記載なし (+/-S9)	陽性
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞	1,600 µg/mL (+/-S9)	陽性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞	1,000 µg/mL(+/-S9)	陽性、 陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	CFLP マウス (性別匹数不明) (骨髓細胞)	~180 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 24~ 72 時間後に採取)	陰性
	小核試験	B6C3F1 マウス (性別匹数不明) (骨髓細胞)	0、25、50、100、200、300 mg/kg 体重 (3 回強制経口投与、最終 投与 24 時間後に採取)	陽性 ^{c)}

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a) : 復帰突然変異体の増加はないが TA1538/TA1978 株において、differential killing 試験陽性

b) : 500 及び 1,000 mg/プレート、代謝活性化系存在下に TA98 株で陽性

c) : 300 mg/kg 体重で陽性

14. その他の試験

(1) 代謝物 G の MetHb への影響

ラット、マウス、ウサギ、イヌ、サル及びネコを用いて、代謝物 G の単回投与による MetHb に及ぼす影響が検討された。結果は表 5461 に示されている。(参照 10)

1 表 5461 代謝物 G の単回投与による MetHb に及ぼす影響

投与経路	動物種	投与量 (mg/kg 体重)	投与後時間	MetHb (%)	観察された症状
経口	Wistar ラット (雌)	76.5	15 分～ 7 時間	25～49.0	—
経口	Wistar ラット	13、40、 89、133	全て 60～ 90 分	3.2～ 59.2	40 mg/kg 体重以上：チアノーゼ MetHb：18～48 時間に回復
経口	ビーグル 犬	10	—	11～12	MetHb 血症及びチアノーゼ (投 与 1～2 時間後)
経口	サル	54	—	13.6	MetHb 血症及びチアノーゼ (投 与 1～2 時間後)
経口	ネコ	8.0	1～8 時間	17.1～ 57.8	—
経口	ネコ (雄)	10～100	3 時間 (最大)	28	ハインツ小体(10 mg/kg 体重以 上、39%～100%、7 時間後) 50 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	Wistar ラット (雄)	1.28	5 時間	10.0	—
腹腔内 [1989 年]	Wistar ラット (雄)	128	—	4.9	—
腹腔内	マウス	63.8	30 分～ 96 hr	3.6～ 65.7	SulfHb 増加 (24～96 時間、4.2～6.9%)
静脈内	NZW ウサギ (雄)	3.2	10 分 (最大)	3	—

—：詳細不明

2
3
4 (2) 代謝物 G の単回腹腔内投与の影響5 ラットを用いた単回腹腔内投与による影響について検討された。結果は表
6 5562 に示されている。(参照 10)7
8 表 5562 代謝物 G の単回腹腔内投与の影響

投与経路	動物種	投与量 (mg/kg 体重)	観察された症状
腹腔内	Fischer ラット (雄)	51.2、128、191	128 mg/kg 体重以上：摂餌量及び摂水 量低下 (1 日以降)、血尿及び蛋白尿 191 mg/kg 体重：BUN 増加、尿細管細 胞肥大、ライソゾーム顆粒

腹腔内	Fischer ラット (雄)	191	尿：尿量減少 (0~1 日)、尿蛋白減少、 BUN 増加 腎臓：近位尿細管の肥大、非染色性小 滴、遠位尿細管の細胞質減少、皮質毛 細血管赤血球充満
腹腔内	Fischer ラット (雄)	128、191	用量相関のある ALT 及び BUN 増加
腹腔内	Fischer ラット (雄)	128	尿：尿量増加、NAG 及び GGT 増加 腎臓：尿細管上皮細胞の軽度肥大

1

2 (3) 代謝物 D、F 及び G の細胞形質転換試験

3 マウス由来線維芽細胞 (Balb/3T3) を用いた細胞形質転換試験が実施された。

4 結果は表 5663 に示されている。(参照 12、13)

5

6

表 5663 細胞形質転換試験概要 (代謝物 D、F 及び G)

検体	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
D	細胞形質転 換試験	マウス由来線維芽細胞 (Balb/3T3)	0.156~2.5 mg/mL	弱陽性 a)
F	細胞形質転 換試験	マウス由来線維芽細胞 (Balb/3T3)	0.019~0.312 mg/mL	弱陽性 b)
G	細胞形質転 換試験	マウス由来線維芽細胞 (Balb/3T3)	0.039~0.625 mg/mL	陰性

7 a)：最高濃度 2.5 mg/mL で弱陽性、b)：最高濃度 0.312 mg/mL で弱陽性

8

9

1 III. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて農薬「ジフルベンズロン」の食品健康影響評価を実施
3 した。

4 ^{14}C 及び ^3H で標識したジフルベンズロンのラットを用いた動物体内運命試験の
5 結果、ジフルベンズロンは投与後 4 時間で T_{\max} に達し、 $T_{1/2}$ は 14 時間であった。
6 経口投与されたジフルベンズロンの吸収率は、少なくとも 42.7% であり、単回投与
7 後 48 時間で尿及び糞中に少なくとも 91.1% TAR 排泄された。ジフルベンズロンは
8 主に糞中に排泄された。投与 168 時間後の臓器及び組織中残留放射能は、主に肝臓、
9 赤血球及び肺に認められた。ジフルベンズロンは尿中に最高で 6.8% TRR、糞中に
10 77.7~100% TRR 認められた。主要代謝物として B2、C、D 及び E が認められた。

11 畜水産物体内運命試験の結果、糞中及び乳汁中の主要成分は未変化のジフルベン
12 ズロンであった。可食部における主な代謝物として、F が最大で 50% TRR (鶏肝臓)
13 認められたほか、C (20% TRR、豚肝臓)、D (55% TRR、豚腎臓)、H (37% TRR、
14 卵白)、B1 (14.2% TAR、生乳汁) 及び E (16.2% TAR、生乳汁) が認められた。
15 代謝物 G はズタ豚尿中に 17% TRR 認められたが、可食部では最大で 3.6% TRR (ニ
16 ヲトリ鶏腎臓) であった。さけ筋肉中の主要成分は、未変化のジフルベンズロンで
17 あり、最終投与 1~7 日後で 82~99.47% TRR であった。

18 ^{14}C 及び ^3H で標識したジフルベンズロンの植物体内運命試験の結果、だいたいの
19 葉における残留放射能の主要成分は未変化のジフルベンズロンであり、子実への移
20 行は認められなかった。10% TRR を超える代謝物として通常処理区の稲の穀粒及
21 び茎中に代謝物 F が 16.8 及び 26.4% TRR (0.015 及び 0.276 mg/kg) 認められた。

22 ジフルベンズロン及び代謝物 F 及び G を分析対象化合物とした作物残留試験の
23 結果、ジフルベンズロンの最大残留値は、茶(荒茶)の 13.3 mg/kg であった。代
24 謝物 F 及び G はりんごにおいて測定され、検出限界未満であった。

25 ジフルベンズロンを分析対象とした畜水産物残留試験の結果、ウシ牛のでは乳汁
26 中に最大 0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (56 日後以降)、臓器中では横隔膜脂肪中に最大 0.25 $\mu\text{g}/\text{g}$
27 (飼育最終日) 認められ、モツジ羊のでは脂肪中に最大 2.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ (10 週間投与後)、
28 乳汁中に最大 0.44 $\mu\text{g}/\text{g}$ (授乳開始 2 週間後) 認められた。ニワトリでは脂肪に
29 最大 38.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ (98 日後) 認められた。さけでは肝臓に最大 4.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ (最終投与 1
30 日後) 認められた。

31 各種毒性試験結果から、ジフルベンズロン投与による主たる影響は、溶血性貧血
32 で、関連する変化は赤血球 (MetHb 増加等)、脾臓 (褐色色素沈着、重量増加等)
33 及び肝臓 (肝褐色色素沈着等) に認められた。

34 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。

35 植物体内運命試験及び畜産物体内運命試験の結果、10% TRR/TAR を超えて認め
36 られた代謝物は、いずれもラットにおいても検出される、又は生成しうると考えら
37 れる代謝物であったことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をジフルベ
38 ンズロン (親化合物のみ) と設定した。

1 各試験における無毒性量等は表 5764 に示されている。
 2 各試験で得られた無毒性量のうち最小値はイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験
 3 の 40 ppm (1.60 mg/kg 体重/日) であるが、より長期間投与されたイヌを用いた 1
 4 年間慢性毒性試験の無毒性量は 2 mg/kg 体重/日であったことから、イヌにおける
 5 無毒性量は 2 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると考えられた。

6 したがって、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢
 7 性毒性試験の 2 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
 8 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

9 なお、この ADI は、原体混在物について規格で規定された範囲内で管理される
 10 ことを前提として設定されるものである。また、代謝物 G/原体混在物は遺伝毒性
 11 があり、かつげっ歯類において発がん性があることから、リスク管理機関において
 12 引き続き関連情報の収集に努め、混在量の低減に努めるべきと考える。

13

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

14

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

17

18

1

表 5764 各評価機関の評価結果及び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⁾					
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会及び 動物用医薬品専門調 査会	参 考 (農薬抄録)		
ラット	28 日間亜急性毒性試験	0、800、4,000、20,000、100,00 ppm	雌雄：－	雌雄：－	/	/		
		雌雄：0、40、200、1,000、5,000	雌雄：RBC、Ht 及び Hb 減少	雌雄：RBC、Ht 及び Hb 減少				
	90 日間亜急性毒性試験	0、10、30、100、300 ppm	/	/			雄：8.09 雌：2.48	雄：8.09 雌：7.93
		雄：0、0.78、2.28、8.09、23.9 雌：0、0.85、2.48、7.93、24.9					雄：脾絶対及び比重量増加 雌：WBC 増加	雌雄：赤血球の変化等
13 週間亜急性毒性試験	0、160、400、2,000、10,000、50,000 ppm	雌雄：－			雌雄：－	/	/	
	雌雄：0、8、20、100、500、2,500	雄：脾絶対及び比重量増加 雌：MetHb 増加			雄：脾絶対及び比重量増加 雌：MetHb 増加			
28 日間亜急性神経毒性	0、100、1,000、10,000 ppm	/	/	雄：882	雄：882			

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会及び 動物用医薬品専門調 査会	参 考 (農薬抄録)
	試験	雄：0、8.7、85.6、882 雌：0、9.1、91.3、915			雌：915 毒性所見なし (亜急性神経毒性は認められない)	雌：915 毒性所見なし (神経毒性なし)
	2年間慢性 毒性/発がん 性併合試験	0、10、20、40、160 ppm ----- 雄：0、0.35、0.70、1.43、5.83 雌：0、0.43、0.88、1.73、7.05	雌雄：2 MetHb 増加等 (発がん性は認められない)	雄：1.43 雌：1.73 MetHb 増加 (発がん性の記載なし)	雄：5.83 雌：7.05 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄：1.43 雌：1.73 雌雄：MetHb 増加等 (発がん性は認められない)
	2年間発がん性試験	0、156、625、2,500、10,000 ppm ----- 雄：0、7.00、27.7、145、464 雌：0、9.22、38.0、154、635	雄：－ 雌：－ 雌雄：MetHb 増加等 (発がん性は認められない)	雄：－ 雌：－ 雌雄：赤血球破壊と 補償的再生 (発がん性は認められない)	雄：－ 雌：－ 雌雄：MetHb 増加等 (発がん性は認められない)	雄：－ 雌：－ 雌雄：MetHb 増加等 (発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会及び 動物用医薬品専門調 査会	参 考 (農薬抄録)
	2年間慢性 毒性/発がん 性併合試験 及び2年間 発がん性試 験の総合評 価				雄：5.83 雌：7.05 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められ ない)	
	3世代繁殖 試験	0、10、20、40、160 ----- P雄：0、0.73、1.50、2.95、11.8 P雌：0、0.78、1.53、3.22、12.6 F ₁ 雄：0、0.74、1.48、3.09、11.8 F ₁ 雌：0、0.83、1.80、3.65、13.1 F ₂ 雄：0、0.85、1.81、3.72、14.3 F ₂ 雌：0、1.04、2.14、4.42、16.4			P雄：11.8 P雌：12.6 F ₁ 雄：11.8 F ₁ 雌：13.1 F ₂ 雄：14.3 F ₂ 雌：16.4 毒性所見なし (繁殖能への影響は認 められない)	P雄：11.8 P雌：12.6 F ₁ 雄：11.8 F ₁ 雌：13.1 F ₂ 雄：14.3 F ₂ 雌：16.4 毒性所見なし (繁殖能への影響は認 められない)
	1世代繁殖 試験	0、1,000、10,000			P雄：-	P雄：-

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会及び 動物用医薬品専門調 査会	参 考 (農薬抄録)
		P 雄 : 0、74、7,350 P 雌 : 0、98、9,310			P 雌 : - P 雄 : 74 P 雌 : 98 親動物 : MetHb 増加 等 児動物 : 肝絶対及び 比重量増加 (繁殖能に対する影響 は認められない)	P 雌 : - P 雄 : 74 P 雌 : 98 親動物 : MetHb 増加 等 児動物 : 肝絶対及び 比重量増加 (繁殖能に対する影響 は認められない)
	2 世代繁殖 試験	0、500、5,000、50,000 ppm ----- P 雌 : 0、39.1~45.6、411~466、 3,830~4,720 F ₁ 雌 : 0、41.2~44.7、408~454、 3,800~4,230	親動物雄 : - 親動物雌 : - 児動物雄 : 430 児動物雌 : 360 親動物 : MetHb 増加 等 児動物 : 低体重 (繁殖能に対する影響	親動物雄 : - 親動物雌 : - 児動物 : 雌雄 : 250 親動物 : MetHb 血症 等 児動物 : 低体重 (繁殖能に対する影響	親動物雌 : - 児動物雌 : 411~466 親動物 : Ht、Hb 及び RBC 減少等 児動物 : 体重増加抑 制 (繁殖能に対する影響	親動物雌 : - 児動物雌 : - 親動物 : Ht、Hb 及び RBC 減少 児動物 : 低体重 (繁殖能に対する影響

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会及び	参考 (農薬抄録)
					動物用医薬品専門調査会	
			は認められない)	は認められない)	は認められない)	は認められない)
	発生毒性試験①	0、1、2、4	/	/	母動物：4 胎児：4 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：4 胎児：4 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	14日間亜急性毒性試験	0、8、40、200、1,000、5,000	/	雄：40 SulfHb 増加	/	/
	14週間亜急性毒性試験	0、80、400、2,000、10,000、50,000 ppm	雌雄：－	雌雄：－	/	/

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会及び 動物用医薬品専門調査会	参考 (農薬抄録)
		雌雄：0、12、60、300、1,500、7,500	MetHb 血症	MetHb 血症		
	91週間慢性毒性/発がん性併合試験	0、16、80、400、2,000、10,000 ppm 雄：0、1.24、6.40、32.2、163、836 雌：0、1.44、7.26、35.4、187、959	雄：1.2 雌：1.4 MetHb 増加、チアノーゼ等		雄：6.40 雌：7.26 雌雄：脾担鉄細胞増加等 (発がん性は認められない)	雄：1.24 雌：1.44 雌雄：MetHb 増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験①	0、1、2、4			母動物：4 胎児：4 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：4 胎児：4 毒性所見なし (催奇形性なし)
	発生毒性試験②	0、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000 毒性所見なし	母動物：1,000 胎児：1,000 毒性所見なし	母動物：1,000 胎児：1,000 毒性所見なし	母動物：1,000 胎児：1,000 毒性所見なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会及び 動物用医薬品専門調 査会	参 考 (農薬抄録)
			(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、10、20、40、160 ppm ----- 雄：0、0.41、0.77、1.60、5.86 雌：0、0.43、0.92、1.70、6.68	雄：1.60 雌：1.70 雌雄：MetHb 増加、 骨髓変化等	雌雄：1.64 雌雄：MetHb 血症	雄：1.60 雌：1.70 雌雄：MetHb 増加	雄：1.60 雌：1.70 雌雄：MetHb の増加 等
	1 年間慢性毒性試験	雌雄：0、2、10、50、250	雄：2 雌：2 雌雄：MetHb 及び SulfHb 増加	雄：2 雌：2 雌雄：MetHb 及び SulfHb 増加等	雄：2 雌：2 雌雄：MetHb 及び肝 褐色色素沈着増加等	雄：2 雌：2 雌雄：MetHb の増加 等
ADI			NOAEL：2 SF：100 ADI：0.02	NOAEL：2.0 UF：100 cRfD：0.02	NOAEL：2 SF：100 ADI：0.02	NOAEL：1.24 SF：100 ADI：0.012
ADI 設定根拠資料 ²⁾			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 及びイヌ 1 年間慢性 毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性 試験	イヌ 1 年間慢性毒性 試験	マウス 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

1 NOAEL：無毒性量 ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量 -：設定できず

2 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。

3 2)：EFSA においては、イヌの 1 年間慢性毒性試験における無毒性量 10 mg/kg 体重/日を根拠に ADI が 0.1 mg/kg 体重/日に設定されている。

4 /：資料なし

1 <別紙1:代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	化学名
B1	hydroxydiflubenzuron
B2 (F16)	2'-hydroxydiflubenzuron
B3 (F15)	3'-hydroxydiflubenzuron
C	2,6-difluorohippuric acid
D	2,6-difluorobenzoic acid
E	2,6-difluorobenzamide
F	4-chlorophenyl urea
G/原体 混在物	-
H	4-chloroacetanilide
I*	4-chloronitrobenzene
	N-acetyl-4-chlorophenyl urea
F2RT12	N-(4-sulfo-phenyl)-oxamic acid
F3RT14	N-(4-chloro-2-hydroxy-phenyl)-4-hydroxy-3-oxo-butynamide
F4RT19.5a	2-hydroxy-4-chlorophenylurea
F5RT7	sulfuric acid mono-(4-ureido-phenyl)ester
F6	2-amino-5-chlorophenyl-hydrogen sulfate
F7RT5	2-chloro-5-aminophenyl hydrogen sulfate
F7RT9	sulfuric acid mono-(5-chloro-2-ureido-phenyl)ester
F8	N-(4-chlorophenyl) oxamic acid
F9RT8.5	sulfuric acid mono-(20acetylamino-5-chloro-phenyl)ester
F10RT26	2-acetylamino-3-(2-acetylamino-5-chloro-phenylsulfanyl)-propionic acid
F11RT61a	Diflubenzuron 水酸化体のグルクロン酸抱合体
F11R61b	Diflubenzuron 水酸化体のグルクロン酸抱合体
F12RT9	sulfuric acid mono-{ 2-[3-(2,6-difluorobenzoyl)-ureido]-5hydroxy phenyl }ester
F12RT11	(3-sulfoxy-4-ureido-phenylsulfanyl)-acetic acid
F13RT40	2-hydroxy-4-chloroacetanilide
F14RT23	sulfuric acid mono-{4-[3-(4-chlorophenyl)-ureidocarbonyl]- 3,5-difluorophenyl}ester
F14RT26	sulfuric acid mono-{4-[1-formyl-3-(4-chlorophenyl)-ureidocarbonyl]- 3,5-difluoro-phenyl}ester
F14RT52	1-(2,6-difluoro-benzoyl)-3-(2-hydroxy-phenyl)-urea

*: 推定構造

2
3
4

1 <別紙2: 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
C _{max}	最高濃度
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)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MetHb	メトヘモグロビン量
NAG	N-アセチルグルコサミニダーゼ
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
SulfHb	スルフヘモグロビン量
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
WBC	白血球数

2

1 <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)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ジフルベンズロン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい [露地] (茎葉) 1992年度	1	135 ^{WP}	4	14	0.006	0.006	<0.005	<0.005
				21	0.018	0.017	0.019	0.018
	1	90 ^{WP}	4	14	0.222	0.218	0.253	0.253
				21	0.305	0.303	0.128	0.128
キャベツ [露地] (葉球) 1989年度	1	150 ^{WP}	4	7	0.056	0.055	0.016	0.016
				14	<0.005	<0.005	0.006	0.006
				21	0.005	0.005	0.005	0.005
	1	200 ^{WP}	4	7	<0.005	<0.005	0.015	0.015
				14	<0.005	<0.005	0.013	0.011
				21	<0.005	<0.005	0.005	0.005
	1	90 ^{WP} + 展着剤	3	7			0.15	0.14
				14			0.05	0.05
1	90 ^{WP}	3	7			0.14	0.14	
			14			0.06	0.06	
たまねぎ [露地] 1995年度	1	470 ^{WP}	3	21	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1	470 ^{WP}	3	21	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
葉ねぎ [露地] (茎葉) 1998年度	1	353 ^{WP}	3	21	0.194	0.192	0.098	0.094
				28	0.171	0.170	0.158	0.156
				42	0.005	0.005	0.011	0.010
	1	88~235 ^{WP}	3	21	0.080	0.078	0.047	0.047
				28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
42	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
根深ねぎ [露地] (茎葉) 1999年度	1	353 ^{WP}	3	21			0.185	0.180
	1	353 ^{WP}	3	21			0.454	0.434
らっきょう [露地] (鱗茎) 2003年度	1	90 ^{WP}	3	14	<0.005	<0.005		
				21	<0.005	<0.005		
	1	90 ^{WP}	3	14	<0.005	<0.005		
				21	<0.005	<0.005		
きゅうり [施設] (果実) 1993年度	1	470 ^{WP}	2	1	0.181	0.177	0.221	0.210
				3	0.100	0.096	0.088	0.086
				7	0.026	0.025	0.016	0.016
	1	470 ^{WP}	2	1	0.147	0.146	0.188	0.186
				3	0.106	0.102	0.060	0.060
				7	0.020	0.019	0.017	0.016
すいか [施設] (果実) 1989年度	1	317~517 ^{WP}	3	7	0.010	0.010	0.010	0.010
				14	0.010	0.010	0.014	0.014
				21	0.009	0.009	0.008	0.008
	1	588 ^{WP}	3	7	0.015	0.014	0.017	0.016
				14	0.013	0.013	0.019	0.018

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)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					ジフルベンズロン				
					最高値	平均値	最高値	平均値	
				21	0.014	0.013	0.018	0.018	
メロン [施設] (果実) 1988年度	1	588 ^{WP}	3	7	0.016	0.015	0.030	0.028	
				14	0.026	0.026	0.024	0.021	
				21	0.016	0.016	0.030	0.030	
	1	705 ^{WP}	3	7	0.011	0.010	0.006	0.006	
				14	0.023	0.022	0.026	0.024	
				21	0.032	0.032	0.034	0.034	
しょうが [露地] (塊茎) 1992年度	1	470 ^{WP}	3	1	0.020	0.019	0.033	0.032	
				3	0.016	0.016	0.048	0.048	
				7	0.019	0.018	0.070	0.068	
	1	470 ^{WP}	3	1	0.007	0.007	0.033	0.032	
				3	0.014	0.014	0.043	0.042	
				7	0.009	0.008	0.011	0.011	
マッシュルーム 2003年度	1	9,400 ^{WP}	1	21	0.02	0.02			
				30	<0.01	<0.01			
	1			21	<0.01	<0.01			
				30	<0.01	<0.01			
温州みかん [露地、無袋] (果肉) 1987年度	1	705 ^{WP}	2	30			0.214	0.200	
				60			0.148	0.136	
				79			0.057	0.055	
	1	588 ^{WP}	2	30			0.130	0.128	
				60			0.087	0.084	
				77			0.057	0.056	
温州みかん [施設] (果肉) 2008年度	1	823 ^{WP}	2	28	<0.005	<0.005	0.10	0.10	
				42	<0.005	<0.005	0.05	0.05	
				56	<0.005	<0.005	0.03	0.02	
	1	776 ^{WP}	2	28	<0.005	<0.005	0.03	0.03	
				42	<0.005	<0.005	0.04	0.04	
				56	<0.005	<0.005	0.03	0.02	
なつみかん [露地、無袋] (果肉) 1983年度	1	705 ^{WP}	1	120	0.012	0.012	0.02	0.02	
				2	30	0.010	0.010	0.09	0.08
			2	60	0.038	0.035	0.05	0.04	
	1	823 ^{WP}		2	30	0.007	0.006	0.06	0.06
					62	0.015	0.014	0.03	0.03
	123	0.038	0.037	0.02	0.02				
なつみかん [露地、無袋] (果皮) 1983年度	1	705 ^{WP}	1	120	0.54	0.52	0.36	0.35	
				2	30	1.29	1.26	1.24	1.23
			2	60	2.15	2.14	1.69	1.54	
	1	823 ^{WP}		2	30	0.33	0.32	0.45	0.42
					62	0.32	0.32	0.18	0.17
	123	0.97	0.95	0.67	0.66				
なつみかん [露地、無袋]	1	705 ^{WP}	1	120		0.11		0.09	
				2	30		0.26		0.31

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度 (果実全体) 1983年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					ジフルベンズロン				
					最高値	平均値	最高値	平均値	
				60		0.46		0.34	
	1	823 WP	2	30		0.07		0.13	
				62		0.08		0.06	
				123		0.22		0.15	
すだち 2007年度	1	588 WP	2	30			0.62	0.61	
				45			0.54	0.52	
				60			0.15	0.14	
かぼす 2007年度	1	705 WP	2	30			0.42	0.42	
				45			0.35	0.34	
				60			0.27	0.27	
りんご [露地、無袋] (果実) 1985年度	1	588 WP	2	29	0.359	0.358	0.311	0.306	
				3	29	0.179	0.178	0.223	0.216
	1	705 WP	2	30	0.234	0.228	0.108	0.106	
				3	30	0.155	0.154	0.113	0.110
なし [露地、無袋] (果実) 1985年度	1	470 WP	1	31	0.100	0.099	0.080	0.080	
				2	31	0.130	0.130	0.117	0.116
				3	31	0.138	0.136	0.110	0.108
	1	470 WP	1	31	0.060	0.059	0.098	0.094	
				2	31	0.267	0.266	0.225	0.223
				3	31	0.228	0.226	0.165	0.162
もも [露地、無袋] (果肉) 1984年度	1	353 WP	1	28	0.015	0.014	<0.009	<0.009	
				45	0.005	0.005	0.009	0.009	
				60	<0.005	<0.005	<0.009	<0.009	
	1	588 WP	1	30	0.034	0.034	0.020	0.019	
				46	0.008	0.008	0.010	0.010	
				61	0.009	0.009	<0.009	<0.009	
もも [露地、無袋] (果皮) 1984年度	1	353 WP	1	28	2.1	1.9	0.489	0.486	
				45	0.5	0.5	0.504	0.501	
				60	0.2	0.2	0.092	0.091	
	1	588 WP	1	30	10.1	9.5	5.43	5.41	
				46	1.5	1.4	0.787	0.782	
				61	1.1	1.1	0.227	0.224	
もも [露地、無袋] (果肉) 1989年度	1	588 WP	3	7	0.012	0.012	0.013	0.012	
				14	0.010	0.010	0.010	0.010	
				21	0.010	0.010	0.010	0.010	
	1	588 WP	3	7	0.011	0.011	<0.005	<0.005	
				14	0.009	0.009	<0.005	<0.005	
				21	0.005	0.005	<0.005	<0.005	
もも [露地、無袋] (果皮) 1989年度	1	588 WP	3	7	4.72	4.72	3.92	3.86	
				14	9.73	9.42	4.49	4.28	
				21	4.95	4.90	2.84	2.76	
	1	588 WP	3	7	3.72	3.66	1.61	1.60	
				14	5.71	5.50	3.20	3.06	

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)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ジフルベンズロン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
				21	1.99	1.98	1.94	1.90
かき [露地、無袋] (果実) 1985年度	1	588 ^{WP}	1	30	0.078	0.076	0.023	0.022
			2	30	0.090	0.088	0.111	0.110
			3	30	0.109	0.108	0.101	0.098
	1	705 ^{WP}	1	30	0.355	0.348	0.268	0.266
			2	30	0.307	0.304	0.390	0.389
			3	30	0.687	0.672	0.411	0.406
茶 [無被覆] (荒茶) 1976年度	1	250 ^{WP}	1	20	3.9	3.6	3.7	3.6
			2	20	5.8	4.9	5.0	5.0
	1	250 ^{WP}	1	21	1.6	1.5	1.7	1.7
			2	21	2.6	2.5	2.5	2.4
茶 (浸出液) 1976年度	1	250 ^{WP}	1	20	0.6	0.6	1.2	1.1
			2	20	1.1	1.0	1.8	1.7
	1	250 ^{WP}	1	21	0.6	0.6	0.4	0.4
			2	21	0.8	0.7	0.6	0.6
茶 [無被覆] (荒茶) 1987年度	1	353 ^{WP}	1	20	2.6	2.6		
茶 [被覆] (荒茶) 1987年度	1	353 ^{WP}	1	21	13.3	13.2		
茶 (浸出液) 1987年度	1	353 ^{WP}	1	20	0.7	0.6		
茶 (浸出液) 1987年度	1	353 ^{WP}	1	21	3.5	3.5		
茶 [露地、無被覆] (荒茶) 1996年度	1	470 ^{WP}	1	21	7.92	7.86	8.7	8.7
	1	470 ^{WP}	1	21	1.31	1.29	1.6	1.6
温州みかん [露地、無袋] (果皮) 1987年度	1	705 ^{WP}	2	30			3.91	3.90
				60			2.58	2.54
				79			1.45	1.44
	1	588 ^{WP}	2	30			2.49	2.48
				60			1.80	1.77
				77			1.80	1.78
温州みかん [施設] (果皮) 2008年度	1	823 ^{WP}	2	28	4.60	4.54	3.98	3.88
				42	4.19	4.18	3.10	3.06
				56	2.49	2.46	2.08	2.06
	1	770 ^{WP}	2	28	1.94	1.89	1.64	1.60

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)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ジフルベンズロン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
				42	2.10	2.09	1.85	1.82
				56	2.17	2.13	1.03	1.00

1 WP : 水和剤

2

1 <別紙 4 : 作物残留試験（代謝物 F 及び G）>

植物 (部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	平均残留値(mg/kg)		
					ジフルベン ズロン	代謝物 F	代謝物 G
りんご (果実) 1985 年 度	1	588	0	—	<0.005	<0.01	<0.01
			2	29	0.306	<0.01	<0.01
			3	29	0.216	<0.01	<0.01
	1	705	0	—	<0.005	<0.01	<0.01
			2	30	0.106	<0.01	<0.01
			3	30	0.110	<0.01	<0.01

2

3

1 <参照>

- 2 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する
3 件(平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示 499 号)
- 4 2 農薬抄録 ジフルベンズロン（殺虫剤）（2009 年 6 月 18 日改訂）：アグロカネ
5 ショウ株式会社、一部公表
- 6 3 食品健康影響評価について（平成 22 年 12 月 10 日付け厚生労働省発食安 1210
7 第 7 号）
- 8 4 Australia APVMA：“Diflubenzuron”、Residue Evaluation Report of National
9 Registration Authority(1998)
- 10 5 JMPR①：“Diflubenzuron”、Pesticide residues in food 2002 Evaluations Part
11 I Residues Volume 1(2002)
- 12 6 US EPA：Reregistration Eligibility Decision(RED)：Diflubenzuron(1997)
- 13 7 EFSA：Peer review of pesticide risk assessment of the active substance
14 diflubenzuron(2009)
- 15 8 JMPR②：“Diflubenzuron”、Pesticide residues in food-2002 (Report) (2002)
- 16 9 JMPR③：“Diflubenzuron”、Pesticide residues in food-2001、Toxicological
17 evaluation on Inchem(2001)
- 18 10 WHO ①：Concise International Chemical Assessment Document ● on
19 Inchem(2003)
- 20 11 NIH：NTP Technical Report on Comparative Toxicity Studies of ●
- 21 12 JMPR④：“Diflubenzuron”：Pesticide residues in food-1981、Evaluations on
22 Inchem(1981)
- 23 13 WHO②：“Diflubenzuron”：Environmental Health Criteria 184(1996)
- 24 14 農林水産省動物医薬品検査所ホームページ．動物用医薬品等データベース [薬
25 検 DB]
- 26 15 Australia APVMA②：“Diflubenzuron”、Residue Evaluation Report (2005)
27 [豪州資料②]
- 28 16 EMEA：Diflubenzuron. Committee for Veterinary Medicinal Products,
29 Summary Report (2), 1999 [EMEA(2)]
- 30 17 EMEA：DIFLUBANZURON. Committee for Veterinary Medicinal Products,
31 Summary Report (1), 1998 [EMEA(1)]
- 32 18 ブラッド獣医学辞典 文永堂出版（1998）

33
34