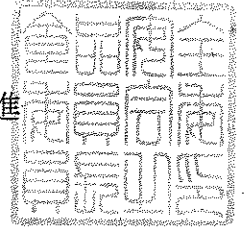




府食第 324 号
平成 26 年 4 月 22 日

厚生労働大臣
田村 憲久、殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 26 年 1 月 30 日付け厚生労働省発食安 0130 第 3 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたテブフロキンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

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

農薬評価書

テブフロキン (第3版)

2014年4月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験（ラット）.....	8
(1) 吸収.....	8
(2) 分布.....	9
(3) 代謝.....	9
(4) 排泄.....	10
2. 植物体内運命試験.....	11
(1) 水稻.....	11
(2) トマト.....	12
(3) ほうれんそう.....	13
3. 土壌中運命試験.....	14
(1) 好氣的湛水土壌運命試験.....	14
(2) 好氣的土壌代謝運命試験.....	14
(3) 嫌氣的土壌中運命試験（分解物 M1）.....	15
(4) 土壌吸着試験.....	15
4. 水中運命試験.....	16
(1) 加水分解試験（緩衝液）.....	16
(2) 水中光分解試験.....	16
(3) 水中光分解試験（分解物 M1）.....	17
5. 土壌残留試験.....	17
6. 作物等残留試験.....	18
(1) 作物残留試験.....	18

(2) 魚介類における最大推定残留値	18
(3) 乳汁移行試験	18
(4) 推定摂取量	19
7. 一般薬理試験	19
8. 急性毒性試験	21
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	22
10. 亜急性毒性試験	22
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	24
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	24
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)	25
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	27
(3) 2年間発がん性試験(ラット)	27
(4) 18か月間発がん性試験(マウス)	28
12. 生殖発生毒性試験	29
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	29
(2) 発生毒性試験(ラット)	30
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	31
13. 遺伝毒性試験	31
III. 食品健康影響評価	33
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	37
・別紙2: 検査値等略称	38
・別紙3: 作物残留試験成績	40
・参照	44

<審議の経緯>

－第1版関係－

- | | | | |
|-------|-----|-----|--|
| 2010年 | 3月 | 4日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：水稻） |
| 2010年 | 6月 | 18日 | 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0618第4号）、関係書類の接受（参照1～47） |
| 2010年 | 6月 | 24日 | 第337回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2011年 | 1月 | 14日 | 第5回農薬専門調査会評価第二部会 |
| 2011年 | 10月 | 25日 | 追加資料受理（参照48、49） |
| 2011年 | 12月 | 2日 | 第12回農薬専門調査会評価第二部会 |
| 2012年 | 1月 | 13日 | 第79回農薬専門調査会幹事会 |
| 2012年 | 1月 | 19日 | 第415回食品安全委員会（報告） |
| 2012年 | 1月 | 19日 | から2月17日まで 国民からの意見・情報の募集 |
| 2012年 | 2月 | 27日 | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告 |
| 2012年 | 3月 | 1日 | 第421回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照50） |
| 2013年 | 3月 | 12日 | 残留農薬基準告示（参照53） |

－第2版関係－

- | | | | |
|-------|----|-----|--|
| 2012年 | 6月 | 25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0625第1号） |
| 2012年 | 6月 | 26日 | 関係書類の接受（参照51） |
| 2012年 | 6月 | 28日 | 第437回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2012年 | 7月 | 24日 | 第84回農薬専門調査会幹事会 |
| 2012年 | 8月 | 2日 | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告 |
| 2012年 | 8月 | 6日 | 第442回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照54） |
| 2013年 | 3月 | 12日 | 残留農薬基準告示（参照53） |

－第3版関係－

- | | | | |
|-------|-----|-----|---|
| 2013年 | 11月 | 5日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、ねぎ等） |
| 2014年 | 1月 | 30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 0130 第 3 号）

2014 年 2 月 3 日 関係書類の接受（参照 55～58）
2014 年 2 月 17 日 第 503 回食品安全委員会（要請事項説明）
2014 年 4 月 22 日 第 512 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2011 年 1 月 6 日まで)	(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

<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	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

*：2011 年 3 月 1 日まで

**：2011 年 3 月 1 日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

- 幹事会
 - 納屋聖人 (座長) 上路雅子 松本清司
 - 西川秋佳* (座長代理) 永田 清 山手丈至**
 - 三枝順三 (座長代理**) 長野嘉介 吉田 緑
 - 赤池昭紀 本間正充
 - 評価第一部会
 - 上路雅子 (座長) 津田修治 山崎浩史
 - 赤池昭紀 (座長代理) 福井義浩 義澤克彦
 - 相磯成敏 堀本政夫 若栗 忍
 - 評価第二部会
 - 吉田 緑 (座長) 桑形麻樹子 藤本成明
 - 松本清司 (座長代理) 腰岡政二 細川正清
 - 泉 啓介 根岸友恵 本間正充
 - 評価第三部会
 - 三枝順三 (座長) 小野 敦 永田 清
 - 納屋聖人 (座長代理) 佐々木有 八田稔久
 - 浅野 哲 田村廣人 増村健一
 - 評価第四部会
 - 西川秋佳* (座長) 川口博明 根本信雄
 - 長野嘉介 (座長代理*; 座長**) 代田眞理子 森田 健
 - 山手丈至 (座長代理**) 玉井郁巳 與語靖洋
 - 井上 薫**
- * : 2013年9月30日まで
** : 2013年10月1日から

<第84回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

要 約

殺菌剤「テブフロキン」(CAS No. 376645-78-2) について各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(だいず、ねぎ等)及び土壌残留試験の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻、トマト等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

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

発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

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

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をテブフロキン及び代謝物 M1 と設定した。

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

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：テブフロキン

英名：tebufloquin

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No.376645-78-2)

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

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

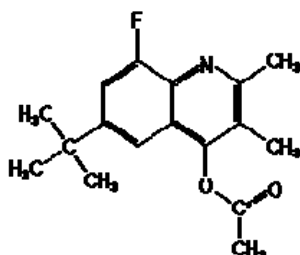
4. 分子式

$C_{17}H_{20}FNO_2$

5. 分子量

289.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

海外での登録はなされていない。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：だいず、ねぎ等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]はテブフロキンのベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -テブフロキン」という。）及び代謝物 M1 のベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -M1」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からテブフロキンに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）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。

1. 動物体内運命試験（ラット）

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 8 匹）に ^{14}C -テブフロキンを 2 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

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

全血及び血漿中の濃度推移から赤血球への移行は少ないと考えられた。

(参照 2)

表 1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)		2		100	
性別		雄	雌	雄	雌
全血	T_{\max} (hr)	3.0	3.0	12.0	12.0
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	2.7	3.1	99.2	86.2
	$T_{1/2}$ (hr)	32.9	42.8	33.9	37.7
	AUC ($\text{hr}\cdot\mu\text{g/g}$)	38.0	45.1	2,250	2,720
血漿	T_{\max} (hr)	3.0	3.0	12.0	12.0
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	4.4	5.1	137	132
	$T_{1/2}$ (hr)	32.0	33.3	30.6	31.9
	AUC ($\text{hr}\cdot\mu\text{g/g}$)	57.2	72.8	3,370	3,740

② 吸収率

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

¹組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

(2) 分布

Fischer ラット（一群雌雄各 9 匹）に ¹⁴C-テブフロキンを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

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

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

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

*：内容物含む

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

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (4)①]で得られた投与後 96 時間の尿及び糞並びに胆汁排泄試験[1. (4)②]で得られた投与後 48 時間の胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 3 に示されている。

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

ら速やかに体外に排泄されると考えられた。(参照 3、4)

表 3 尿、糞及び胆汁中代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	テブフ ロキン	代謝物
2	雄	尿	—	M9(14.9)、M8(9.26)、M11(6.16)、M7(2.18)、 M10(1.44)、U-R1(1.41)、M4(1.41)、その他(1.0 未満)
		糞	—	M9(14.7)、M8(10.1)、M11(4.92)、M5(2.74)、 U-R1(1.88)、M4(1.47)、M7(1.47)、M10(1.32)、 M2(1.11)、M3(1.11)、その他(1.06 未満)
		胆汁	<0.73	M8-GA(11.3)、M9+M3-GA(5.18)、U-R1-GA(4.00)、 M5-GA(2.25)、M4-GA(2.07)、M9-SA+M7-GA(1.43) その他(1.0 未満)
	雌	尿	—	M9(15.9)、M8(9.95)、M11(4.89)、 M11-SA+M8-SA(4.40)、M9-SA(3.73)、M7(3.46)、 M4(3.23)、U-R1(1.48)、その他(1.0 未満)
		糞	—	M8(6.26)、M11-SA+M8-SA(5.5)、M9-SA(5.29)、 M9(4.31)、M11(3.55)、M7(2.25)、U-R1(1.92)、 M2(1.58)、その他(1.21 未満)
		胆汁	<0.74	M8-GA(4.31)、M11-SA+M8-SA(3.63)、 M9-SA+M7-GA(3.00)、U-R1-GA(2.34)、 M5-GA(2.31)、M4-GA(1.83)、M9+M3-GA(1.46)
100	雄	尿	—	M9(21.7)、M8(12.7)、M11(10.5)、M10(2.94)、 M9-SA(1.54)、U-R1(1.51)、M7(1.29)、M4(1.16)、 その他(1.0 未満)
		糞	—	M8(9.76)、M11(5.91)、M9(5.71)、U-R1(3.47)、 M5(3.22)、M10(3.08)、その他(2.14 未満)
		胆汁	<0.36	M8-GA(5.70)、M4-GA(3.55)、M5-GA(2.67)、 U-R1-GA(1.76)、M9+M3-GA(1.41)、 その他 (1.0 未満)
	雌	尿	—	M9(19.1)、M11(9.37)、M8(6.55)、M10(5.83)、 M9-SA(3.94)、M11-SA+M8-SA(3.78)、U-R1(1.68)、 M4(1.48)、M7(1.11)、その他(1.0 未満)
		糞	—	M9-SA(6.57)、M11-SA+M8-SA(5.67)、M11(4.53)、 M8(3.83)、M10(3.83)、U-R1(3.23)、M9(2.89)、 M5(1.94)、その他(1.91 未満)
		胆汁	<0.24	M4-GA(4.48)、M5-GA(2.99)、M11-SA+M8-SA(2.11)、 M9-SA+M7-GA(1.81)、M8-GA(1.79)、 M9+M3-GA(1.10)、その他(1.0 未満)

— : 検出されず

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

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

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

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

表 4 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

② 胆汁中排泄

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

投与後 48 時間の尿、胆汁及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

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

表 5 投与後 48 時間の尿、胆汁及び糞中排泄率 (%TAR)

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

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

水稻（品種：コシヒカリ）をファイトトロン内（光源：太陽光及びメタルハライドランプ、水稻慣行栽培期の東京地方の温湿度）でポット栽培し、¹⁴C-テブフロキンを 4 mg/ポット（800 g ai/ha 相当）の用量で出穂 2 週間前、出穂期及び出

穂 2 週間後の計 3 回、水稻に全面散布し、最終散布 14 日後に茎葉部（穂を含む。）を採取し、最終散布 35 日後（収穫期）に玄米と稲わらを採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 6 に、同定された代謝物濃度は表 7 に示されている。

収穫期における玄米中の残留放射能は 0.616 mg/kg であり、テブフロキンが 0.084 mg/kg(13.7%TRR)、主要代謝物 M1 が 0.174 mg/kg(28.3%TRR)検出された。そのほか、代謝物 M2、M3、M4 及び M8 が検出されたが、いずれも 8%TRR 以下であった。抽出残渣中の放射能は、最終処理 14 日後の茎葉で 0.678 mg/kg（10.7%TRR）であり、最終処理 35 日後の玄米及び稲わらにおいては、それぞれ 0.157 mg/kg（25.3%TRR）及び 1.72 mg/kg（15.5%TRR）であった。（参照 5）

表 6 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

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

表 7 各試料中の残留放射能分布及び代謝物濃度

収穫 時期	試料	テブフロキン		M 1		M2		M3		M4		M8	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
最終 処理 14 日後	茎葉*	0.903	14.3	1.54	24.4	0.412	6.53	0.316	5.01	0.273	4.32	0.765	12.1
最終 処理 35 日後	玄米	0.084	13.7	0.174	28.3	0.046	7.51	0.026	4.13	0.008	1.22	0.016	2.58
	稲わ ら	1.04	9.48	1.73	15.6	0.465	4.21	0.611	5.52	0.601	5.44	1.52	13.7

*：穂を含む

注：代謝物濃度はテブフロキン換算値を示す。

(2) トマト

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

各試料中の残留放射能分布及び代謝物濃度は表 8 に示されている。

果実試料中の残留放射能は、その多くが抽出液中に回収され（74.3～83.5%TRR）、抽出残渣中の放射能は6.6～12.1%TRRであった。トマト（果実）中のテブフロキンは経時的に減衰し、14日後にM4及びM8がそれぞれ37.5及び10.4%TRR検出された。ほかにM1、M2及びM3が検出されたがいずれも10%TRR以下であった。（参照6）

表8 各試料中の残留放射能分布及び代謝物濃度

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

注：各試料中の残留放射能濃度はテブフロキン換算値を示す。

(3) ほうれんそう

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

各試料中の残留放射能分布及び代謝物濃度は表9に示されている。

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

表9 各試料中の残留放射能分布及び代謝物濃度

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

注：各試料中の残留放射能濃度はテブフロキン換算値を示す。

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

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌運命試験

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

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

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

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

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

表 10 表面水及び土壌抽出液中分解物の残留放射能 (%TAR)

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

a) : 水相 + 土壌抽出液 b) : 土壌抽出液のみ

(2) 好氣的土壌運命試験

好氣的条件下 (最大容水量の 50%) で、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ の暗所下で 14 日間プレインキュベーションした後、 ^{14}C -テブフロキンを 0.698 mg/kg (700 g ai/ha 相当) の用量で埴壤土 (北海道) に処理し、最長 84 日間インキュベーションする好氣的

土壌運命試験が実施された。

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

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

テブフロキンは好氣的土壌において急速に M1 に分解後、M5 及び M7 を經由して、最終的に結合残留物を生成するほか、一部は CO₂ に無機化されるものと考えられた。

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

（3）嫌氣的土壌中運命試験（分解物 M1）

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

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

嫌氣的土壌中では、M1 は一部 M4 を經由して最終的には土壌有機物に結合するか、腐植成分に親和した形態になると考えられた。

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

（4）土壌吸着試験

① テブフロキンの土壌吸着試験

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

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

表 11 テブフロキンの土壌吸着試験結果概要

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

K_{ads} : Freundlich の吸着係数

K_{adsoc} : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

② 土壌吸着試験（分解物 M1）

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

表 12 分解物 M1 の土壌吸着試験結果概要

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

K_{ads} : Freundlich の吸着係数

K_{adsoc} : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験（緩衝液）

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

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

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

（2）水中光分解試験

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

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

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

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

テブフロキンは M14 又は M1 を生成し、最終的には CO₂ まで分解されると考えられた。（参照 14）

表 13 照射区における放射能分布及び分解物 (%TAR)

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

表 14 テブフロキンの推定半減期 (日)

試験水	緩衝液		田面水	
	照射区	対照区	照射区	対照区
キセノン光	2.8	33.4	1.4	2.4
太陽光換算*	8.4 ^{a)}	33.4 ^{b)}	9.4 ^{a)}	2.4 ^{b)}

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

^{b)}自然条件下での加水分解定数（暗所対照区の分解定数）

*：北緯 35 度（東京）、春（4～6 月）

(3) 水中光分解試験（分解物 M1）

滅菌緩衝液(pH 7 : NaOH-リン酸カリウム)に分解物 M1 を 1.0 mg/L となるように添加し、25±2℃で最長 24 時間、キセノン光（光強度：21.7 W/m²、波長：300～400 nm）を照射する水中光分解試験が実施された。

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

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

5. 土壌残留試験

沖積土・軽埴土（高知）、火山灰土・埴壤土（熊本）、沖積土・埴壤土（埼玉）及び火山灰土・壤土（茨城）を用いて、テブフロキン並びに分解物 M1 及び M14

を分析対象とした土壌残留試験（ほ場）が実施された。結果は表 15 に示されている。（参照 16、56）

表 15 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度（処理回数）	土壌	推定半減期 ³⁾ （日）
ほ場試験 ¹⁾ （水田）	800 g ai/ha （2回）	沖積土・軽埴土	1.9
		火山灰土・埴壤土	23.3
ほ場試験 ²⁾ （畑地）	600 g ai/ha （2回）	沖積土・軽埴土	51.2
		火山灰土・壤土	66.1

¹⁾顆粒水和剤（20.0%）使用。

²⁾顆粒水和剤（10.0%）使用。

³⁾推定半減期の数値は、テブフロキン、M1 及び M14 の含量値から求められた。

6. 作物等残留試験

（1）作物残留試験

水稲、茶等を用いてテブフロキン、代謝物 M1、M2 及びその抱合体、M3 及びその抱合体、M4 及びその抱合体並びに M8 及びその抱合体を分析対象とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

可食部におけるテブフロキンの最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したトマトの 0.24 mg/kg であった。M1、M2、M3、M4 及び M8 の最大残留値はそれぞれ、茶（荒茶）の 6.35 mg/kg、0.110 mg/kg、0.253 mg/kg、0.396 mg/kg 並びに水稲（玄米）、トマト及びはくさいの 0.031 mg/kg であった。また、テブフロキン及び代謝物の合算値の最大残留値は、可食部では最終散布 14 日後に収穫した茶（荒茶）の 2.58 mg/kg、非可食部では、稲わらの 10.2 mg/kg であった。（参照 17、57）

（2）魚介類における最大推定残留値

テブフロキン及び代謝物 M1 の公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

テブフロキン（代謝物 M1 を含む。）の水産 PEC は 0.78 µg/L、テブフロキン及び代謝物 M1 の BCF はそれぞれ 3 未満及び 21（試験魚種：コイ）、魚介類における最大推定残留値（テブフロキン+代謝物 M1）は 0.082 mg/kg であった。（参照 52）

（3）乳汁移行試験

ホルスタイン種、泌乳牛（2頭）に代謝物 M1（20 mg）、M2（4.68 mg）及び M8（7.04 mg）を 7 日間、カプセル経口投与し、乳汁移行試験が実施された。投与量は、各代謝物の稲わらの最大残留値の 2 倍量を含有する稲わら 2 kg を撰

取すると想定し、設定された。

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

(4) 推定摂取量

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

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法から、テブフロキン及び代謝物 M1 が最大の残留を示す使用条件で適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 16 食品中より摂取されるテブフロキン及び代謝物 M1 の推定摂取量

作物名 等	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)
米 ^{注)}	0.117	164	19.2	85.7	10.0	105	12.3	180	21.1
ねぎ ^{注)}	0.023	9.4	0.22	3.7	0.09	6.8	0.16	10.7	0.25
トマト	0.319	32.1	10.2	19	6.06	32	10.2	36.6	11.7
茶 ^{注)}	6.35	6.6	41.9	1	6.35	3.7	23.5	9.4	59.7
魚介類	0.082	93.1	7.63	39.6	3.25	53.2	4.36	115	9.41
合計			79.2		25.8		50.5		102

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

- ・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照 59)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値から求めたテブフロキン及び代謝物 M1 の推定摂取量(μ g/人/日)
- ・ただし、はくさいのデータは定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。

7. 一般薬理試験

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

表 17 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体 重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用 量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 3	0、200、 600、2,000 (経口)	200	600	2,000 mg/kg 体重の雌 雄：警戒性鈍化、腹臥 位、針金後肢把握低下、 低体温、視覚位置反応 低下、受動性低下、疼 痛反応鈍化、歩行失調、 歩行不能、正向反射着 地不全、肢筋緊張度低 下等 雄：間代性痙攣、身も だえ、呼吸促進等 600 mg/kg 体重で体重 増加抑制傾向 2,000 mg/kg 体重で死 亡例（雌雄各 2 例）	
一般症状 (FOB)	Wistar ラット	雄 5	0、80、240、 800 (経口)	80	240	240 mg/kg 体重以上で 体重減少又は増加抑 制、腹臥位又は横臥位、 体温低下、呼吸不全、 歩行失調、移動性減少、 接近反応鈍化、正向反 射着地不全、腹筋及び 肢筋緊張度低下、前肢 及び後肢握力低下、覚 醒状態低下、接触反応 鈍化、着地時後肢開脚 値低下等 800 mg/kg 体重で死亡 例（4 例）	
中枢 神経系	自発運動量	Wistar ラット	雄 5	0、8、24、 80、240、 800 (経口)	24	80	80 mg/kg 体重以上で 自発運動量減少 800 mg/kg 体重で死亡 例(2 例)
	抗痙攣作用 (電撃痙攣)	ICR マウス	雄 8	0、200、 600、2,000 (経口)	200	600	2,000 mg/kg 体重で間 代性痙攣及び強直性伸 展痙攣抑制 600 mg/kg 体重で強直 性痙攣の抑制
循環 器系	血圧・心拍数	Wistar ラット	雄 5	0、8、24、 80、240、 800 (経口)	8	24	24 mg/kg 体重以上で 心拍数減少 800 mg/kg 体重で死亡 例（2 例）
腎機能	尿量・ 尿中電解質及 び尿浸透圧	Wistar ラット	雄 5	0、80、240、 800 (経口)	80	240	240 mg/kg 体重で尿量 増加、電解質排泄量及 び浸透圧減少 800 mg/kg 体重で Na ⁺ 排泄増加、K ⁺ 排泄減

							少、Na ⁺ /K ⁺ 比増加 800 mg/kg 体重で死亡 例 (1 例)
血液系	血液学検査 (投与 3 時間 後採血)	Wistar ラット	雄 5	0、8、24、 80、240、 800 (経口)	24	80	80 mg/kg 体重以上で 白血球数減少
	血液学検査 (投与 24 時間 後採血)	Wistar ラット	雄 5	0、8、24、 80 (経口)	80	—	影響なし

・溶媒は全て 0.5W/V%MC 水溶液が用いられた。
—：最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

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

表 18 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	Wistar ラット 雌 3 匹	/		円背位、起立不能、昏迷、 鎮静、自発運動量低下、 よろめき歩行、筋力低下、 呼吸緩徐 腺胃部の赤色又は黒色斑 散在、ガス貯留 (胃)、 小腸赤色化、口周囲部被 毛汚れ 2,000 mg/kg 体重で全例 死亡 300 mg/kg 体重では症状 及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸緩徐、呼吸異常音、 自発運動低下、眼周囲及 び鼻周囲赤色物附着、口 周囲赤色物附着、眼瞼閉 鎖、肝臓暗調化、肺赤色・ 黒色斑、肺白色斑、気管 泡沫液 全暴露群の雄で死亡例あり
		>5.24	>5.24	

*：溶媒は 0.5%MC 水溶液を用いた。

1)：毒性等級法により評価

マウスを用いた原体混在物 RS-3 及び RS-5 並びに代謝物/分解物 M1 及び M14
の急性経口毒性試験が実施された。結果は表 19 に示されている。(参照 23～26)

表 19 急性経口毒性試験概要（代謝物/原体混在物）

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

* : 溶媒は 0.5%MC を用いた。

** : 溶媒はコーン油を用いた。

1) : 毒性等級法により評価

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた、混餌（原体：0、100、300、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.72	17.3	57.7	122
	雌	6.74	20.3	66.9	134

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雄で軽度な前・後肢握力低下が認められたが、脳、脊髄、

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

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

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

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 前・後肢握力低下 赤色尿 尿中 RBC、WBC、潜血及びタンパク質増加 MCV 及び MCH 増加 Glu 減少 カリウム増加 クロール減少 膀胱粘膜上皮過形成 膀胱粘膜上皮内/粘膜下出血 膀胱粘膜上皮アポトーシス 膀胱粘膜上皮変性/好中球浸潤[§] 	<ul style="list-style-type: none"> 尿中 RBC 増加 MCV 及び MCH 増加 Lym 及び WBC 増加 ALT 及び GGT 増加 Glu、TP、Alb、A/G 比減少 I.Bil 増加 カリウム増加 クロール減少 膀胱粘膜上皮過形成 膀胱粘膜上皮内/粘膜下出血[§] 膀胱粘膜上皮アポトーシス 髄外造血亢進
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制及び摂餌量減少 尿比重低下 RBC 減少 網赤血球及び骨髓有核細胞数増加 PLT 増加 TG 減少 D.Bil 及び I.Bil 増加 無機リン増加 肝比重量²増加 脾絶対及び比重量増加 脾うっ血/充血及び褐色色素 (ヘモジデリン) 沈着 膀胱粘膜上皮過形成[§] 髄外造血亢進 骨髓 (胸骨及び大腿骨) 造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制及び摂餌量減少 尿比重低下 Ht、Hb 及び RBC 減少 網赤血球及び骨髓有核細胞数増加 AST 増加 T.Chol 及び TG 減少 T.Bil 及び D.Bil 増加 脾絶対及び比重量増加 肝絶対及び比重量増加 脾うっ血/充血及び褐色色素 (ヘモジデリン) 沈着 膀胱粘膜上皮過形成[§] 骨髓 (胸骨及び大腿骨) 造血亢進
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> Ht 及び Hb 減少 	300 ppm 以下毒性所見なし

² 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 減少 ・ T.Bil 増加 	
100 ppm	毒性所見なし	

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)

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

表22 90日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表23に示されている。

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

表23 90日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

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

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

§§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各4匹) を用いたカプセル経口 [原体: 0、2、12及び70 mg/kg 体重/日 (雌は投与後4週にわたり体重が減少したため、投与開始4週

後より 70 mg/kg 体重/日から 50 mg/kg 体重/日に変更した。70/50 mg/kg 体重/日と記載。)] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

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

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

表 24 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌*
雄 : 70 mg/kg 体重/日 雌 : 70/50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐 ・T.Chol 及び TG 増加 ・ALP、ALT、AST、及び GGT 増加[§] ・無機リン減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・胆のう膨満 ・び慢性肝細胞肥大 ・肝外胆管粘膜上皮過形成[§] ・単一細胞性肝細胞壊死[§] ・肝炎症性細胞浸潤[§] ・胆のう粘膜上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐 ・体重減少 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・肝外胆管粘膜上皮過形成[§] ・胆のう粘膜上皮過形成[§]
12 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

* : 投与開始 4 週後より 50 mg/kg 体重/日に変更された。

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)

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

表 25 1 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

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

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

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

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

表 26 1 年間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 尿潜血及び尿沈渣 RBC 増加 ・ 骨髓有核細胞数増加 ・ MCV 及び MCH 増加 ・ WBC、Lym 及び Neu 増加 ・ Glu 減少 ・ I.Bil 増加 ・ 無機リン及びカリウム増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 骨髓 (大腿骨、胸骨) 造血亢進 ・ 脾うっ血、髓外造血亢進 ・ 膀胱粘膜上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 後肢握力低下 ・ 皮膚 (眼周囲) 赤色物付着 ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 尿比重低下 ・ Ht、Hb、RBC 減少 ・ 網赤血球数増加 ・ MCV 及び MCH 増加 ・ PLT 増加 ・ Neu 増加 ・ APTT 延長 ・ ALT 増加、BUN 増加 ・ TP 減少 ・ D.Bil、I.Bil 及び T.Bil 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 赤色眼脂 ・ 骨髓 (大腿骨、胸骨) 造血亢進 ・ 脾うっ血 ・ 変異肝細胞巣 (好塩基細胞) ・ ハーダー腺単核細胞浸潤
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb 及び RBC 減少 ・ 網赤血球数増加 ・ PLT 増加 ・ TG 減少 ・ D.Bil 及び T.Bil 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 尿量増加 ・ Ht 減少 ・ Lym 及び WBC 増加 ・ AST 増加 ・ T.Chol 及び Glu 減少

	<ul style="list-style-type: none"> ・クロール減少 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・Alb 及び A/G 比減少 ・TG 減少
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

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

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

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

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

表 27 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

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

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

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

(3) 2年間発がん性試験 (ラット)

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

表 28 2 年間発がん性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

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

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

表 29 2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 肝比重量増加 ・ 脾絶対及び比重量増加* ・ 脾うっ血 ・ 骨髄（大腿骨、胸骨）造血亢進 ・ クッパー細胞褐色色素沈着（ヘモジデリン） ・ 変異肝細胞巢（好酸性細胞） ・ 近位尿細管褐色色素沈着 ・ 神経根神経症（重篤化） ・ 坐骨神経神経線維変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼周囲赤色付着物、眼球退色 ・ 摂餌量減少 ・ 肝比重量増加 ・ Lym 及び WBC 増加 ・ 脾絶対[§]及び比重量増加 ・ 赤色眼脂 ・ 脾うっ血 ・ 骨髄（大腿骨、胸骨）造血亢進 ・ クッパー細胞褐色色素沈着（ヘモジデリン） ・ 変異肝細胞巢（好塩基細胞） ・ 近位尿細管褐色色素沈着 ・ 膀胱粘膜上皮過形成 ・ 神経根神経症（発生頻度増加） ・ 坐骨神経神経線維変性 ・ ハーダー腺単核細胞浸潤
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 膀胱粘膜上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 神経根神経症（重篤化）
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

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

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（４）18 か月間発がん性試験（マウス）

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

表 30 18 か月発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 31 に示されている。
 腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。
 本試験において、1,250 ppm 投与群の雌雄とも体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：26.6 mg/kg 体重/日、雌：26.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 36）

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

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

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

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

表 32 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

1,000 ppm 投与群の P 世代雌、F₁ 世代雄に肝比重量の増加が認められたが、病理組織学的検査において異常は認められず、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、親動物では 200 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加が、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められ、児動物では 1,000 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は、親動物の雄で 200 ppm（13.7 mg/kg 体重/日）、雌で 50 ppm（4.13 mg/kg 体重/日）、児動物で雌雄とも 200 ppm（雄：14.8 mg/kg 体重/日、雌：16.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 37）

表 33 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

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

(2) 発生毒性試験（ラット）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

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

本試験において、母動物では 20 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児では 80 mg/kg 体重/日投与群で胎児体重の低下及び骨格変異（過剰肋骨を伴う仙椎前椎骨数増加）の増加が認められたことから、無毒性量は、母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 38）

表 34 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

（3）発生毒性試験（ウサギ）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、母動物では 25 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ、胎児では 150 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 39）

表 35 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

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

1 3. 遺伝毒性試験

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

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

表 36 遺伝毒性試験概要（テブフロキン）

試験	対象	処理濃度・投与量*	結果
<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①0.76～5,000 µg/7° レート (+/-S9) ②4.9～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性

	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	① 59.0~144 µg/mL (-S9) ② 73.7~180 µg/mL (+S9) (処理 6 時間、回復 18 時間) ③ 11.3~90 µg/mL (-S9) (処理 24 時間、回復なし) ④ 5.6~45 µg/mL (-S9) (処理 48 時間、回復なし)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	① 125、250、500mg/kg 体重 (単回強制経口投与 24 時間後) ② 500 mg/kg 体重 (単回強制投与 48 時間後)	陰性

* : 被験物質は DMSO に溶解して用いた。
+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下
-S9 : 代謝活性系非存在下
+S9 : 代謝活性系存在下

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

表 37 遺伝毒性試験概要 (代謝物/原体混在物)

被験物質*	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
M1	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	① 39.1~5,000 µg/プレート (-S9)	陰性
M14				② 313~5,000 µg/プレート (+S9)	
原体混在物 RS-3			<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	① 2.4~5,000 µg/プレート (-S9)	陰性
原体混在物 RS-5				② 39.1~5,000 µg/プレート (+S9)	
				9.8~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

* : 被験物質は DMSO に溶解して用いた。
+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下
-S9 : 代謝活性系非存在下
+S9 : 代謝活性系存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「テブフロキン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（だいず、ねぎ等）及び土壌残留試験の成績等が新たに提出された。

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

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

テブフロキン並びに代謝物 M1、M2 及びその抱合体、M3 及びその抱合体、M4 及びその抱合体、M8 及びその抱合体を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。可食部においてテブフロキンの最大残留値はトマトの 0.24 mg/kg であった。また M1、M2、M3、M4 及び M8 の最大残留値はそれぞれ、茶（荒茶）の 6.35、0.110、0.253、0.396 並びに水稲（玄米）、トマト及びはくさいの 0.031 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値（テブフロキン+代謝物 M1）は 0.082 mg/kg であった。

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

発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

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

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

各試験における無毒性量等は表 38 に示されている。

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

ADI

0.041 mg/kg 体重/日

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

表 38 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/ 日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/ 日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、300、 1,000、2,000 ppm 雄：0、5.72、17.3、 57.7、122 雌：0、6.74、20.3、 66.9、134	雄：5.72 雌：20.3	雄：17.3 雌：66.9	雄：Ht、Hb 減少等 雌：肝絶対及び比重量増加 等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、50、150、500、 1,500 ppm 雄：0、2.05、6.15、 20.4、62.6 雌：0、2.62、7.74、 26.1、79.1	雄：6.15 雌：7.74	雄：20.4 雌：26.1	雄：Ht、Hb、RBC 減少等 雌：尿量増加、Ht 減少等
	2 年間 発がん性 試験	0、150、500、1,500 ppm 雄：0、5.33、18.3、 55.1 雌：0、6.92、23.3、 72.4	雄：5.33 雌：6.92	雄：18.3 雌：23.3	雄：膀胱粘膜上皮過形成等 雌：体重増加抑制、神経根 神経症増加等 (発がん性は認められな い)
	2 世代 繁殖試験	0、50、200、1,000 ppm P 雄：0、3.43、 13.7、69.2 P 雌：0、3.94、 15.9、78.3 F ₁ 雄：0、3.75、 14.8、78.2 F ₁ 雌：4.13、16.9、 85.7	親動物及び 児動物 P 雄：13.7 P 雌：15.9 F ₁ 雄：14.8 F ₁ 雌：4.13	親動物及び 児動物 P 雄：69.2 P 雌：78.3 F ₁ 雄：78.2 F ₁ 雌：16.9	親動物 雄：体重増加抑制、髄外造 血亢進等 雌：肝絶対及び比重量増加 等 児動物：体重増加抑制、胸 腺絶対及び比重量増加等 (繁殖能に対する影響は 認められない)
	発生毒性 試験	0、5、20、80	母動物：5 胎児：20	母動物：20 胎児：80	母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異(過剰肋骨 等)増加等 (催奇形性は認められな い)
マウス	90 日間 亜急性毒 性試験	0、50、300、2,000 ppm 雄：0、6.71、40.4、 270 雌：0、7.92、47.7、 318	雄：40.4 雌：7.92	雄：270 雌：47.7	雄：肝小葉中心性肝細胞肥 大、肝小肉芽腫等 雌：肝小肉芽腫、膀胱粘膜 固有層単核細胞集簇増加 等
	18 か月 発がん性 試験	0、50、250、1,250 ppm 雄：0、5.4、26.6、 141、	雌雄：26.6	雄：141 雌：148	雌雄：体重増加抑制、膀胱 粘膜上皮過形成等 (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)	最小毒性量 (mg/kg 体重/ 日)	備考 ¹⁾
		雌：0、5.3、26.6、 148			
ウサギ	発生毒性 試験	0、5、25、150	母動物：5 胎児：25	母動物：25 胎児：150	雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雄：0、2、12、70 雌：0、2、12、 70/50*	雄：12 雌：12	雄：70 雌：70/50	雄：肝絶対及び比重量増 加、び慢性肝細胞腫大等 雌：摂餌量減少
	1年間 慢性毒性 試験	0、2、10、50	雄：10 雌：10	雌雄：50	雄：ALP 増加等 雌：摂餌量減少、ALP 増 加等

¹⁾：備考に最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

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

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

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

— : 該当せず

<別紙2：検査値等略称>

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

T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)												含量*
					テブフロキン		M1		M2 ¹⁾		M3 ¹⁾		M4 ¹⁾		M8 ¹⁾		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 (露地) [玄米] 2008年	800 ^{DL}	1	2	14	<0.01	<0.01	0.047	0.047	0.022	0.022	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.11
				21	<0.01	<0.01	0.047	0.047	0.033	0.033	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.011	0.011	0.12
				28	<0.01	<0.01	0.035	0.029	0.022	0.022	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.011	0.011	0.09
	800 ^{DL}	1	2	14	<0.01	<0.01	0.094	0.094	0.055	0.055	0.011	0.011	<0.011	<0.011	0.021	0.016	0.20
				21	<0.01	<0.01	0.023	0.023	0.033	0.033	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.011	0.011	0.10
				27	<0.01	<0.01	0.023	0.023	0.033	0.033	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.021	0.021	0.11
水稲 (露地) [稲わら] 2008年	800 ^{DL}	1	2	14	<0.04	<0.04	2.41	2.36	0.429	0.424	0.275	0.270	0.286	0.280	0.593	0.588	4.0
				21	<0.04	<0.04	2.16	2.14	0.528	0.522	0.187	0.182	0.209	0.209	0.395	0.390	3.5
				28	<0.04	<0.04	0.620	0.614	0.198	0.192	0.176	0.176	0.154	0.154	0.354	0.348	1.5
	800 ^{DL}	1	2	14	<0.04	<0.04	5.85	5.66	1.29	1.27	0.484	0.484	0.979	0.957	1.83	1.76	10.2
				21	<0.04	<0.04	1.84	1.78	0.583	0.566	0.253	0.248	0.429	0.412	1.03	0.994	4.0
				27	<0.04	<0.04	2.53	2.48	0.792	0.786	0.374	0.368	0.594	0.594	1.19	1.17	5.4
水稲 (露地) [玄米] 2008年	800 ^{DL}	1	2	14	<0.01	<0.01	0.05	0.04	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.2
				21	<0.01	<0.01	0.04	0.03	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.2
				28	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.2
	800 ^{DL}	1	2	14	<0.01	<0.01	0.08	0.08	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.02	0.2
				21	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.2
				27	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.2
水稲 (露地) [稲わら] 2008年	800 ^{DL}	1	2	14	<0.04	<0.04	2.33	2.30	0.54	0.52	0.15	0.14	0.21	0.20	0.26	0.26	3.5
				21	<0.04	<0.04	1.93	1.86	0.46	0.46	0.08	0.08	0.19	0.18	0.21	0.21	2.8
				28	<0.04	<0.04	0.46	0.44	0.17	0.17	0.10	0.10	0.18	0.18	0.28	0.27	1.2
	800 ^{DL}	1	2	14	<0.04	<0.04	5.32	5.18	0.95	0.94	0.26	0.26	0.64	0.64	0.89	0.86	7.9
				21	<0.04	<0.04	2.59	2.58	0.78	0.76	0.18	0.18	0.48	0.48	0.54	0.53	4.6
				27	<0.04	<0.04	2.41	2.38	0.76	0.76	0.28	0.28	0.54	0.53	0.71	0.71	4.7
水稲 (露地) [玄米] 2008年	300 ^{WDG}	1	2	14	<0.01	<0.01	0.059	0.059	0.033	0.033	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.011	0.011	0.14
				21	<0.01	<0.01	0.059	0.059	0.044	0.044	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.011	0.011	0.15
				28	<0.01	<0.01	0.047	0.047	0.044	0.038	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.011	0.011	0.13
	300 ^{WDG}	1	2	14	<0.01	<0.01	0.105	0.105	0.077	0.077	0.022	0.022	0.011	0.011	0.021	0.021	0.25
				21	<0.01	<0.01	0.035	0.035	0.055	0.055	0.011	0.011	<0.011	<0.011	0.031	0.026	0.15
				27	<0.01	<0.01	0.023	0.023	0.055	0.055	0.011	0.011	<0.011	<0.011	0.021	0.021	0.13

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)												合量*	
					テブフロキン		M1		M2 ¹⁾		M3 ¹⁾		M4 ¹⁾		M8 ¹⁾			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
水稲 (露地) [稲わら] 2009年	300WDG	1	2	14	<0.04	<0.04	2.84	2.80	0.484	0.478	0.231	0.231	0.231	0.226	0.447	0.442	4.2	
				21	<0.04	<0.04	1.30	1.29	0.297	0.292	0.132	0.132	0.143	0.143	0.281	0.276	2.2	
				28	<0.04	<0.04	0.655	0.650	0.165	0.165	0.099	0.099	0.099	0.099	0.208	0.208	1.3	
	300WDG	1	2	14	<0.04	<0.04	3.28	3.22	0.847	0.842	0.352	0.346	0.715	0.715	1.57	1.56	6.7	
				21	<0.04	<0.04	1.52	1.48	0.616	0.616	0.319	0.314	0.506	0.506	1.38	1.38	4.3	
				27	<0.04	<0.04	1.61	1.56	0.605	0.578	0.341	0.336	0.473	0.462	1.27	1.26	4.2	
水稲 (露地) [玄米] 2009年	300WDG	1	2	14	<0.01	<0.01	0.06	0.06	0.03	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.2	
				21	<0.01	<0.01	0.05	0.04	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.2
				28	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.2
	300WDG	1	2	14	<0.01	<0.01	0.11	0.10	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.02	0.2	
				21	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.02	0.2	
				27	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.02	0.2	
水稲 (露地) [稲わら] 2009年	300WDG	1	2	14	<0.04	<0.04	3.14	3.11	0.64	0.63	0.23	0.23	0.34	0.33	0.58	0.58	4.9	
				21	<0.04	<0.04	1.38	1.36	0.33	0.32	0.12	0.12	0.22	0.22	0.21	0.20	2.3	
				28	<0.04	<0.04	0.50	0.49	0.14	0.14	0.08	0.08	0.13	0.13	0.15	0.14	1.0	
	300WDG	1	2	14	<0.04	<0.04	2.34	2.31	0.51	0.5	0.19	0.18	0.48	0.48	0.77	0.76	4.3	
				21	<0.04	<0.04	1.02	1.00	0.45	0.45	0.14	0.14	0.35	0.34	0.73	0.72	2.7	
				27	<0.04	<0.04	1.12	1.12	0.37	0.37	0.21	0.20	0.41	0.40	0.80	0.80	2.9	
水稲 (露地) [玄米] 2011年	225SC	1	2	14	<0.01	<0.01	0.094	0.094	0.033	0.033	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.17	
				21	<0.01	<0.01	0.070	0.070	0.033	0.033	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.011	0.011	0.15	
				28	<0.01	<0.01	0.070	0.070	0.033	0.033	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.011	0.011	0.15	
	225SC	1	2	14	<0.01	<0.01	0.117	0.117	0.077	0.077	0.022	0.022	<0.011	<0.011	0.031	0.031	0.27	
				21	<0.01	<0.01	0.070	0.070	0.077	0.077	0.022	0.022	<0.011	<0.011	0.031	0.031	0.22	
				28	<0.01	<0.01	0.035	0.035	0.044	0.044	0.011	0.011	<0.011	<0.011	0.021	0.021	0.13	
水稲 (露地) [稲わら] 2011年	225SC	1	2	14	<0.05	<0.05	3.07	3.04	0.671	0.671	0.506	0.506	0.275	0.275	1.03	1.03	5.6	
				21	<0.05	<0.05	2.97	2.96	0.495	0.484	0.374	0.363	0.253	0.242	0.822	0.822	4.9	
				28	<0.05	<0.05	1.67	1.66	0.319	0.319	0.308	0.308	0.165	0.165	0.645	0.645	3.1	
	225SC	1	2	14	<0.05	<0.05	0.573	0.562	0.165	0.165	0.297	0.286	0.176	0.176	1.03	1.02	2.3	
				21	<0.05	<0.05	0.351	0.339	0.099	0.099	0.308	0.308	0.176	0.176	0.905	0.894	1.9	
				28	<0.05	<0.05	0.211	0.199	0.066	0.066	0.143	0.132	0.099	0.088	0.395	0.385	0.9	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)												含量*	
					テブフロキン		M1		M2 ¹⁾		M3 ¹⁾		M4 ¹⁾		M8 ¹⁾			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
茶 (露地) [荒茶] 2011年	600 ^{SC}	1	2	14	<0.05	<0.05	3.26	3.23	0.110	0.110	0.187	0.187	0.396	0.396	<0.052	<0.052	4.0	
				21	<0.05	<0.05	1.79	1.78	0.066	0.066	0.176	0.176	0.341	0.330	<0.052	<0.052	2.5	
				28	<0.05	<0.05	1.01	1.01	<0.055	<0.055	0.253	0.253	0.605	0.605	<0.052	<0.052	2.0	
	600 ^{SC}	1	2	14	<0.05	<0.05	6.35	6.20	0.110	0.110	0.132	0.132	0.154	0.154	<0.052	<0.052	6.7	
				21	<0.05	<0.05	1.66	1.65	<0.055	<0.055	<0.055	<0.055	<0.055	<0.055	<0.052	<0.052	1.9	
				28	<0.05	<0.05	0.339	0.339	<0.055	<0.055	<0.055	<0.055	<0.055	<0.055	<0.052	<0.052	0.6	
茶 (露地) [浸出液] 2011年	600 ^{SC}	1	2	14	<0.01	<0.01	1.50	1.47	0.066	0.066	0.077	0.077	0.220	0.220	<0.011	<0.011	1.85	
				21	<0.01	<0.01	0.854	0.819	0.044	0.044	0.088	0.088	0.198	0.198	<0.011	<0.011	1.17	
				28	<0.01	<0.01	0.421	0.351	0.022	0.022	0.099	0.099	0.286	0.286	<0.011	<0.011	0.78	
	600 ^{SC}	1	2	14	<0.01	<0.01	2.28	2.27	0.088	0.088	0.077	0.066	0.132	0.132	<0.011	<0.011	2.58	
				21	<0.01	<0.01	0.515	0.515	0.022	0.022	0.022	0.022	0.044	0.044	<0.011	<0.011	0.62	
				28	<0.01	<0.01	0.105	0.105	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.16	
だいず (露地) [種実] 2008年	300 ^{WDG}	1	2	14	<0.01	<0.01	<0.012	<0.012	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.07	
				21	<0.01	<0.01	<0.012	<0.012	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.07
				28	<0.01	<0.01	<0.012	<0.012	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.07
	400 ^{WDG}	1	2	14	<0.01	<0.01	<0.012	<0.012	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.07
				21	<0.01	<0.01	<0.012	<0.012	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.07
				28	<0.01	<0.01	<0.012	<0.012	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.07
だいず (露地) [種実] 2008年	300 ^{WDG}	1	2	14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.2	
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.2
				28	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.2
	400 ^{WDG}	1	2	14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.2	
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.2
				28	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.2
ねぎ (露地) [茎葉] 2008年	400 ^{WDG}	1	2	14	<0.01	<0.01	0.023	0.023	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.022	0.022	<0.011	<0.011	0.09	
				21	<0.01	<0.01	0.012	0.012	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.011	0.011	<0.011	<0.011	0.07	
				28	<0.01	<0.01	<0.012	<0.012	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.07	
	300 ^{WDG}	1	2	14	<0.01	<0.01	0.023	0.023	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.08	
				21	<0.01	<0.01	<0.012	<0.012	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.07	
				28	<0.01	<0.01	<0.012	<0.012	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.07	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												含量*
					テブフロキン		M1		M2 ¹⁾		M3 ¹⁾		M4 ¹⁾		M8 ¹⁾		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
ねぎ (露地) [茎葉] 2008年	400WDG	1	2	14	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.2
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.2
				28	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.2
	300WDG	1	2	14	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.2
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.2	
				28	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.2	
トマト (施設) [果実] 2011年	444WDG	1	2	1	0.12	0.12	0.199	0.187	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.35
				3	0.07	0.06	0.140	0.140	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.011	0.011	0.24
				7	0.03	0.03	0.023	0.023	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.022	0.022	0.021	0.021	0.12
				14	0.02	0.02	0.023	0.023	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.022	0.022	0.031	0.021	0.11
	560WDG	1	2	1	0.19	0.19	0.070	0.070	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.30
				3	0.24	0.23	0.070	0.070	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.022	0.022	0.011	0.011	0.36
				7	0.13	0.12	0.047	0.047	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.022	0.022	0.021	0.021	0.23
				14	0.10	0.10	0.035	0.035	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.022	0.022	0.031	0.021	0.20
はくさい (露地) [茎葉] 2011年	494~ 505WDG	1	2	14	<0.01	<0.01	<0.012	<0.012	0.044	0.044	0.077	0.077	<0.011	<0.011	0.031	0.031	0.19
				21	<0.01	<0.01	<0.012	<0.012	0.022	0.022	0.055	0.055	<0.011	<0.011	0.031	0.021	0.13
				28	<0.01	<0.01	<0.012	<0.012	<0.011	<0.011	0.033	0.033	0.022	0.022	0.021	0.021	0.11
	600WDG	1	2	14	<0.01	<0.01	<0.012	<0.012	<0.011	<0.011	0.033	0.033	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.09
				21	<0.01	<0.01	<0.012	<0.012	<0.011	<0.011	0.022	0.022	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.08
				28	<0.01	<0.01	<0.012	<0.012	<0.011	<0.011	0.022	0.022	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.08

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

*：含量値は平均値から算出

WDG：顆粒水和剤、DL：DL粉剤、SC：フロアブル剤

1)：抱合体を含む

<参照>

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

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

- 研究所、2009年、未公表
- 44 原体混在物 AF02-RS5 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2009年、未公表
 - 45 AF02-M1 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2009年、未公表
 - 46 AF02-M14 の細菌を用いる復帰当然変異試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2009年、未公表
 - 47 食品健康影響評価について(平成 22 年 6 月 18 日付け厚生労働省発食安 0618 第 4 号)
 - 48 食品健康影響評価に係る追加資料の提出 (要望事項に対する回答資料) [テブフロキン] : Meiji Seika ファルマ株式会社、2011 年、未公表
 - 49 農薬抄録 テブフロキン (AF-02) (殺菌剤) (平成 23 年 7 月 22 日改訂) : Meiji Seika ファルマ株式会社、一部公表
 - 50 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 24 年 3 月 1 日付け府食第 227 号)
 - 51 食品健康影響評価について(平成 24 年 6 月 25 日付け厚生労働省発食安 0625 第 1 号)
 - 52 テブフロキンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
 - 53 食品衛生法施行規則の一部を改正する省令及び食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 25 年厚生労働省告示第 45 号)
 - 54 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 24 年 8 月 6 日付け府食第 716 号)
 - 55 農薬抄録 テブフロキン (AF-02) (殺菌剤) (平成 25 年 9 月 2 日改訂) : Meiji Seika ファルマ株式会社、一部公表予定
 - 56 土壌残留性試験成績、Meiji Seika ファルマ株式会社、2009 年
 - 57 作物残留試験成績、Meiji Seika ファルマ株式会社、2008-2011 年
 - 58 食品健康影響評価について(平成 26 年 1 月 30 日付け厚生労働省発食安 0130 第 3 号)
 - 59 平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)