

(案)

農薬評価書

シエノピラフェン

(第2版)

2010年1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	8
(1) シエノピラフェン	8
(2) シエノピラフェン及び代謝物 B の比較代謝試験	15
2. 植物体内運命試験	17
(1) みかん	17
(2) なす	18
(3) いちご	19
3. 土壌中運命試験	20
(1) 好氣的土壌中運命試験	20
(2) 土壌表面光分解試験	20
(3) 土壌吸着試験	21
4. 水中運命試験	21
(1) 加水分解試験	21
(2) 水中光分解試験 (蒸留水)	22
(3) 水中光分解試験 (自然水)	22
5. 土壌残留試験	23
6. 作物等残留試験	23
(1) 作物残留試験	23
(2) 推定摂取量	24
7. 一般薬理試験	24
8. 急性毒性試験	25

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	25
10. 亜急性毒性試験	26
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	26
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	27
(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	27
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	28
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	29
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	32
12. 生殖発生毒性試験	33
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	33
(2) 発生毒性試験(ラット)	34
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	34
13. 遺伝毒性試験	35
14. その他の試験ーラットの子宮における催腫瘍性に関する検討	36
III. 食品健康影響評価	39
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	43
・別紙2: 検査値等略称	44
・別紙3: 作物残留試験成績	45
・別紙4: 推定摂取量	47
・参照	48

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 2007年 2月 23日 農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：かんきつ、りんご、なし等）
- 2007年 3月 5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0305002号）
- 2007年 3月 6日 関係書類の接受（参照1～56）
- 2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）（参照57）
- 2007年 5月 18日 第11回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照58）
- 2007年 8月 23日 追加資料受理（参照59）
- 2007年 11月 9日 第17回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照60）
- 2007年 12月 5日 第32回農薬専門調査会幹事会（参照61）
- 2007年 12月 13日 第219回食品安全委員会（報告）
- 2007年 12月 13日 より 2008年 1月 11日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 1月 15日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 1月 17日 第222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62）
- 2008年 11月 27日 残留農薬基準告示（参照63）

－第2版関係－

- 2009年 7月 27日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ネクタリン、ぶどう等）
- 2009年 8月 4日 厚生労働大臣より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0804第5号）、関係書類の接受（参照64～66）
- 2009年 8月 6日 第297回食品安全委員会（要請事項説明）（参照67）
- 2010年 1月 14日 第316回食品安全委員会（審議）

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2009年7月1日から)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄*	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

* : 2007年4月1日から

* : 2009年7月9日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2007年4月1日～2008年1月15日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根岸友恵
林 真 (座長代理*)	代田眞理子****	平塚 明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
石井康雄	玉井郁巳	細川正清
泉 啓介	田村廣人	松本清司
上路雅子	津田修治	柳井徳磨
臼井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬 眞	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋
太田敏博	中澤憲一	吉田 緑

大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

若栗 忍
*:2007年4月11日から
**:2007年4月25日から
***:2007年6月30日まで
****:2007年7月1日から

要 約

ピラゾール系殺虫剤(殺ダニ剤)であるシエノピラフェン(CAS No. 560121-52-0)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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(みかん、なす及びいちご)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、シエノピラフェン投与による影響は、主に肝臓、腎臓、子宮及び網膜に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで子宮腺癌の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の低値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験及びウサギを用いた発生毒性試験における5.1及び5 mg/kg 体重/日であったことから、これらを根拠として、最小値である5 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.05 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

殺虫剤（殺ダニ剤）

2. 有効成分の一般名

和名：シエノピラフェン

英名：cyenopyrafen（ISO名）

3. 化学名

IUPAC

和名：(E)-2-(4-tert-ブチルフェニル)-2-シアノ-1-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)ビニル=2,2-ジメチルプロピオナート

英名：(E)-2-(4-tert-butylphenyl)-2-cyano-1-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)vinyl 2,2-dimethylpropionate

CAS (No. 560121-52-0)

和名：(1E)-2-シアノ-2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1-(1,3,4-トリメチル-1H-ピラゾール-5-イル)エチニル=2,2-ジメチルプロパノアート

英名：(1E)-2-cyano-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-1-(1,3,4-trimethyl-1H-pyrazol-5-yl)ethenyl 2,2-dimethylpropanoate

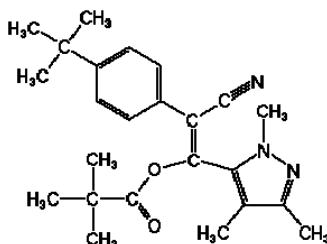
4. 分子式

C₂₄H₃₁N₃O₂

5. 分子量

393.52

6. 構造式



7. 開発の経緯

シエノピラフェンは、1998年に日産化学工業株式会社により開発されたピラゾール系殺虫剤（殺ダニ剤）である。作用機構は既存の殺ダニ剤と異なり、生体内で代謝により生成するシエノピラフェンの加水分解物がミトコンドリア電子伝達系複合体IIに作用し、コハク酸からコエンザイムQへの電子の流れを非拮抗的に阻害することにより、ハダニ類の細胞内呼吸を強く攪乱すると考えられている。

今回、日産化学工業株式会社より農薬取締法に基づく登録申請（適用拡大：ネクタリン、ぶどう等）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、シエノピラフェンのベンゼン環の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 $[\text{ben-}^{14}\text{C}]$ シエノピラフェン」という。）、ピラゾール環の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 $[\text{pyr-}^{14}\text{C}]$ シエノピラフェン」という。）及び代謝物 B（Z異性体）のベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 $[\text{ben-}^{14}\text{C}]$ B」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シエノピラフェンに換算した。代謝物/分解物及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) シエノピラフェン

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）に $[\text{pyr-}^{14}\text{C}]$ シエノピラフェン又は $[\text{ben-}^{14}\text{C}]$ シエノピラフェンをそれぞれ 10 mg/kg 体重（以下〔1.〕において「低用量」という。）又は 1,000 mg/kg 体重（以下〔1.〕において「高用量」という。）で単回強制経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿及び全血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

血漿中において、低用量群では投与 1～4 時間後に C_{max} (1.00～1.14 $\mu\text{g/g}$) に達し、 $T_{1/2}$ は 3.1～5.2 時間であった。高用量群では投与 3～6 時間後に C_{max} (11.9～20.5 $\mu\text{g/g}$) に達し、 $T_{1/2}$ は 5.8～9.9 時間であった。一方、全血中では、低用量投与 2～4 時間後、高用量投与 1～6 時間後で C_{max} (0.58～0.70 $\mu\text{g/g}$ 及び 6.72～10.7 $\mu\text{g/g}$) に達した。血漿中の平均放射能濃度は全血中の濃度よりも高かった。標識位置及び雌雄による差は認められなかった。（参照 2）

表 1 血漿及び全血中放射能濃度推移

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	$[\text{pyr-}^{14}\text{C}]$ シエノピラフェン			$[\text{ben-}^{14}\text{C}]$ シエノピラフェン		
			T_{max} (時間)	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	$T_{1/2}$ (時間)	T_{max} (時間)	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	$T_{1/2}$ (時間)
10	雄	血漿	2	1.05	3.1	1	1.14	4.4
		全血	2	0.58	4.0	2	0.70	11.4*
	雌	血漿	4	1.07	5.2*	2	1.00	4.7
		全血	4	0.60	5.0	2	0.65	19.2*
1,000	雄	血漿	4	11.9	9.9	3	16.0	5.9*
		全血	3	6.72	8.4	3	8.62	4.9*
	雌	血漿	6	13.5	—	6	20.5	5.8
		全血	1	7.63	8.7*	6	10.7	—

* : 各群の個別データのばらつきにより薬物動態解析のデータ処理で定義した許容範囲基準に適合していない。

— : 算出不可。

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④c.]における胆汁及び尿中排泄率並びに肝臓及びカーカス中放射能から算出された吸収率は、低用量群の雄で 65.9%、雌で 56.4%、高用量群の雄で 9.2%、雌で 10.2%であった。(参照 2)

② 分布

Wistar ラット（一群雌雄各 6 匹）に[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを低用量又は高用量で単回強制経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

低用量群の T_{max} 付近では、血漿より高い濃度を示す組織は消化管、肝臓、血球及び腎臓のみであった。投与 24 時間後には放射能濃度は減衰したが、消化管、肝臓、腎臓、脂肪、カーカス¹及び骨中の放射能濃度が高かった。

高用量群の T_{max} 付近では、血漿より高い濃度を示す組織は消化管、肝臓、血球のみであった。投与 24 時間後には放射能濃度は概ね減衰したが、消化管、肝臓及びカーカス中の放射能濃度が高かった。

組織中の放射能濃度は、いずれの投与量及び性別においても、内容物を含む消化管を除き、肝臓が最も高かった。標識位置及び性別による差は認められなかった。(参照 2)

表 2 主要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*	投与 24 時間後
10	雄	消化管(80.7)、肝臓(11.8)、血漿(1.18)	消化管(5.19)、肝臓(0.70)、腎臓(0.14)、脂肪(0.09)、甲状腺(0.06)、カーカス(0.05)、精巣上体(0.03)、血漿(0.03)
	雌	消化管(103)、肝臓(7.54)、腎臓(0.61)、血漿(0.50)	消化管(3.60)、肝臓(0.57)、カーカス(0.08)、骨(0.07)、腎臓(0.06)、脂肪(0.06)、膵臓(0.03)、血漿(0.02)
1,000	雄	消化管(8,480)、肝臓(70.4)、血漿(15.5)	消化管(236)、肝臓(15.8)、腎臓(3.39)、脂肪(3.05)、血漿(1.46)
	雌	消化管(10,300)、肝臓(94.4)、血漿(17.1)	消化管(498)、肝臓(29.5)、カーカス(5.99)、腎臓(3.08)、血漿(2.35)

*：低用量群では、雄で投与 2 時間後、雌で投与 4 時間後、高用量群では、雄で投与 4 時間後、雌で投与 6 時間後。

注) 消化管は内容物を含む。

③ 代謝

a. 尿及び糞中代謝物

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a. 及び b.]から得られた投与後 24 時間の尿及び投与後 48 時間の糞を用いた代謝試験が実施された。

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

尿及び糞中代謝物は表 3 に示されている。

尿中から親化合物は検出されなかった。主要代謝物は E であり、0.1～2.3%TAR であった。その他に F、G 及び R が 0.6%TAR 以下で検出された。糞中からは、低用量群では親化合物が 24.7～38.1%TAR 検出され、主要代謝物は R (42.9～44.7%TAR)、P (17.4～20.6%TAR)、O (12.0～12.2%TAR) 及び T (9.5～12.9%TAR) であった。高用量群では、ほとんどが親化合物 (85.0～91.6%TAR) であり、低用量群で検出された代謝物が 6.0%TAR 以下で検出された。

尿及び糞中ともに、代謝物プロファイルはいずれの用量でも質的に類似しており、性差は認められなかった。(参照 2)

表 3 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	シエノ ピラフェン	代謝物
[pyr- ¹⁴ C] シエノ ピラフェン	10	雄	尿	—	E(0.6)、R(0.6)、G(0.4)、未知代謝物(1.1)
			糞	24.7	R(42.9)、T(12.9)、E(2.4)、F(0.8)、G(0.8)、未知代謝物(3.4)
		雌	尿	—	E(2.3)、R(0.4)、G(0.3)、F(0.2)、未知代謝物(1.2)
			糞	28.6	R(44.7)、T(9.5)、E(1.0)、F(0.8)、G(0.8)、未知代謝物(0.1)
	1,000	雄	尿	—	E(0.1)、R(0.2)、未知代謝物(0.3)
			糞	88.6	R(5.0)、E(1.4)、未知代謝物(0.5)
		雌	尿	—	E(0.6)、R(0.3)、未知代謝物(0.2)
			糞	91.6	R(6.0)、未知代謝物(0.4)
[ben- ¹⁴ C] シエノ ピラフェン	10	雄	尿	—	E(0.9)、G(0.5)、F(0.4)、未知代謝物(2.1)
			糞	32.5	P(20.6)、O(12.2)、E(4.8)、G(4.1)、未知代謝物(16.3)
		雌	尿	—	E(1.9)、G(0.3)、F(0.2)、未知代謝物(1.2)
			糞	38.1	P(17.4)、O(12.0)、G(4.0)、E(2.0)、未知代謝物(19.0)
	1,000	雄	尿	—	E(0.2)、G(0.1)、未知代謝物(0.4)
			糞	90.2	P(2.0)、O(1.6)、未知代謝物(2.0)
		雌	尿	—	E(0.7)、G(0.1)、未知代謝物(0.5)
			糞	85.0	P(2.9)、O(2.5)、未知代謝物(0.6)

b. 胆汁中代謝物

胆汁中排泄試験 [1. (1) ④c.] で得られた投与後 48 時間の胆汁を用いた代謝試験が実施された。また、それらについて、酵素処理 (β-グルクロニターゼ/スルファターゼ) による影響についても検討された。

胆汁中代謝物は表 4 に示されている。

胆汁中の代謝物プロファイルはいずれの用量でも質的に類似しており、親化合物は検出されず、性差は認められなかった。

低用量群における主要代謝物は成分 5 (11.0~20.0%TAR) 及び成分 11 (14.9~18.6%TAR) であり、これらは酵素又は酵素+阻害剤処理によって、成分 5 は E 抱合体 (V)、成分 11 は C 抱合体 (U) として同定された。その他に E、F、G 及び R が 4.3%TAR 以下で検出された。高用量群における主要代謝物は成分 11 (4.2~5.0%TAR) 及び成分 5 (1.5~2.2%TAR) であり、その他に E 及び G が 0.8%TAR 以下で検出された。(参照 2)

表 4 胆汁中代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	酵素 処理	シエノ ピラフェン	代謝物
[pyr- ¹⁴ C] シエノ ピラフェン	10	雄	無	—	V(20.0)、U(18.6)、G(4.3)、E(1.2)、F(0.4)
			有	—	E(26.5)、C(18.4)、G(4.9)、F(4.7)、R(2.0)
		雌	無	—	U(14.9)、V(11.0)、G(4.3)、E(2.9)、R(0.9)、 F(0.4)
			有	—	E(17.2)、C(11.8)、F(3.8)、G(3.5)、R(3.2)
	1,000	雄	無	—	U(4.2)、V(2.2)、G(0.6)、E(0.2)
			有	—	C(2.4)、U(1.7)、E(1.6)、V(0.9)、G(0.2)、 F(0.2)、R(0.1)
		雌	無	—	U(5.0)、V(1.5)、G(0.8)、E(0.2)
			有	—	U(4.2)、V(1.7)、C(0.7)、E(0.8)、G(0.5)、 F(0.2)、R(0.1)

c. 肝臓及び血漿中代謝物

体内分布試験[1. (1)②]における T_{max} 付近の肝臓及び血漿を用いた代謝試験が実施された。

肝臓及び血漿中代謝物は表 5 に示されている。

肝臓中、血漿中ともに、代謝物プロファイルはいずれの用量でも質的に類似しており、親化合物は検出されず、性差は認められなかった。

肝臓中では、低用量群における主要代謝物は R であり、55.6~72.1%TRR であった。その他に C (8.4~17.5%TRR)、E (8.7~14.7%TRR)、F、T 及び G (いずれも 4.3%TRR 以下) が検出された。高用量群における主要代謝物は R (16.6~49.4%TRR)、C (17.5~54.9%TRR) 及び E (9.8~23.1%TRR) であった。

血漿中では、低用量群における主要代謝物は C (61.3~74.4%TRR) であり、その他に E (6.5~11.9%TRR)、F、G 及び R (いずれも 3.7%TRR 以下) が検出された。高用量群における主要代謝物は C (79.8~82.6%TRR)

であり、他に E が検出された。

シエノピラフェンのラット体内における代謝経路として①エステル加水分解 (C の生成)、②ベンゼン環 *tert*-ブチル基の水酸化 (E の生成)、ピラゾール環 3 位メチル基の水酸化 (F の生成)、*tert*-ブチル基とメチル基の両方の水酸化 (G の生成)、③両環架橋の開裂 (O、P、R 及び T の生成)、④グルクロン酸抱合化 (U 及び V の生成) が考えられた。(参照 2)

表 5 肝臓及び血漿中代謝物 (肝臓又は血漿中放射能に対する割合、%TRR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	シエノ ピラフェン	代謝物 (T _{max} 付近 ¹⁾)
[pyr- ¹⁴ C] シエノ ピラフェン	10	雄	肝臓	—	R(72.1)、E(8.7)、C(8.4)、T(4.3)、F(0.5)、G(0.5)、未知代謝物(4.3)
			血漿	—	C(61.3)、E(11.9)、F(3.7)、G(1.4)、R(1.4)、未知代謝物(5.4)
		雌	肝臓	—	R(55.6)、C(17.5)、E(14.7)、T(1.9)、F(0.7)、未知代謝物(9.0)
			血漿	—	C(74.4)、E(6.5)
	1,000	雄	肝臓	—	R(49.4)、C(17.5)、E(9.8)、T(2.4)、未知代謝物(18.1)
			血漿	—	C(79.8)、E(7.1)
		雌	肝臓	—	C(54.9)、E(23.1)、R(16.6)、T(2.4)、F(1.5)、未知代謝物(1.9)
			血漿	—	C(82.6)、E(5.6)

1) 低用量群では、雄で投与 2 時間後、雌で投与 4 時間後、高用量群では、雄で投与 4 時間後、雌で投与 6 時間後。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄 (低用量)

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C]シエノピラフェン又は [ben-¹⁴C]シエノピラフェンを低用量で単回強制経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 24、48 及び 120 時間 (試験終了時) の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

尿及び糞中放射能の大部分は投与後 48 時間に排泄され、主要排泄経路は糞中であつた。標識位置及び性別による差は認められなかつた。

表 6 尿及び糞中排泄率（投与量に対する割合、%TAR）

標識体	[pyr- ¹⁴ C]シエノピラフェン				[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	2.6	63.5	4.3	60.8	4.0	81.1	3.5	80.4
投与後 48 時間	3.1	89.4	5.0	86.4	4.3	93.3	4.2	94.1
投与後 120 時間	3.2	92.1	5.1	89.6	4.5	93.8	4.4	94.8

また、投与 120 時間後の組織分布は表 7 に示されている。総残留放射能は 0.02~0.11%TAR 以下と低く、表に示した組織以外では定量限界未満であった。（参照 2）

表 7 主要組織の残留放射能濃度（投与 120 時間後、 $\mu\text{g/g}$ ）

[pyr- ¹⁴ C] シエノピラフェン	雄	消化管(0.011)、脂肪(0.010)、心臓(0.006)、肝臓(0.005)、腎臓(0.002)
	雌	脂肪(0.013)、肝臓(0.012)、消化管(0.011)
[ben- ¹⁴ C] シエノピラフェン	雄	肝臓(0.031)、骨(0.027)、皮膚(0.014)、脂肪(0.011)、腎臓(0.009)、消化管(0.005)、血球(0.005)、全血(0.002)
	雌	血球(0.149)、全血(0.055)、肝臓(0.047)、皮膚(0.023)、脂肪(0.013)、腎臓(0.011)、消化管(0.008)、膵臓(0.004)

注) 消化管は内容物を含む。

b. 尿及び糞中排泄（高用量）

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に [pyr-¹⁴C]シエノピラフェン又は [ben-¹⁴C]シエノピラフェンを高用量で単回強制経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 24、48 及び 120 時間（試験終了時）の尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

尿及び糞中放射能の大部分は投与後 48 時間に排泄され、主要排泄経路は糞中であつた。標識位置及び雌雄による差は認められなかった。

表 8 尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[pyr- ¹⁴ C]シエノピラフェン				[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	0.6	87.0	1.1	90.1	0.8	83.8	1.4	69.2
投与後 48 時間	0.8	96.7	1.3	98.7	1.1	97.1	2.1	91.8
投与後 120 時間	0.8	98.5	1.3	99.2	1.2	98.9	2.2	93.5

また、投与 120 時間後の組織分布は表 9 に示されている。総残留率は

0.07%TAR 以下と低く、表に示した組織以外では定量限界未満であった。(参照 2)

表 9 主要組織の残留放射能濃度 (120 時間後、 $\mu\text{g/g}$)

[pyr- ¹⁴ C] シエノピラフェン	雄	すべて定量限界未満
	雌	すべて定量限界未満
[ben- ¹⁴ C] シエノピラフェン	雄	皮膚(1.57)、肝臓(0.625)、消化管(0.308)、カーカス(0.255)
	雌	肝臓(3.18)、皮膚(2.40)、消化管(0.159)

注) 消化管は内容物を含む。

c. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C] シエノピラフェンを低用量又は高用量で単回強制経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

高用量群における胆汁排泄率は雌雄ともに低用量群より低く、主に糞中に排泄された。(参照 2)

表 10 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	64.1	51.5	8.4	9.2
尿	1.8	4.7	0.6	0.9
糞	33.5	41.7	87.0	89.8

⑤ 腸肝循環

ラットにおける主要排泄経路が胆汁であったため、腸肝循環試験が実施された。胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雄 2 匹) に [pyr-¹⁴C] シエノピラフェンを低用量で強制経口投与し、投与後 6 時間に排泄された胆汁を、胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雄 3 匹) の十二指腸内にそれぞれ約 1 g 注入して再吸収を検討した。

投与後 24 時間の排泄率及び投与 24 時間後の残存率は表 11 に示されている。投与後 24 時間までの胆汁中に 25.2%TAR が排泄され、尿及び糞中にはそれぞれ 7.1 及び 26.4%TAR が排泄された。胆汁及び尿中排泄、肝臓及びカーカス中残存の合計より、消化管からの [pyr-¹⁴C] シエノピラフェンの再吸収率は 35.9%TAR と計算された。

表 11 投与後 24 時間の排泄率及び投与 24 時間後の残存率 (%TAR)

試料	胆汁	尿	糞	肝臓	消化管	カーカス
排泄率又は残存率	25.2	7.1	26.4	0.6	39.6	3.0

胆汁、尿及び消化管における代謝物は表 12 に示されている。再吸収後の胆汁中に検出された代謝物は F、U、G 及び V であり、シエノピラフェン投与後の胆汁とほぼ同様であった。尿中からは E、G 及び R、消化管からは C、G、R、T、U 及び V が検出された。

ラットに経口投与されたシエノピラフェンは吸収後代謝を受け、主に胆汁中に U 及び V (ともにグルクロン酸抱合体) として排泄されるが、その約 36%が消化管より再吸収された後、再び主に胆汁中に排泄された。再吸収後の胆汁中代謝物は概ねシエノピラフェン投与後の胆汁中代謝物と類似していたが、C よりも代謝が進んだと考えられる成分 (E、G 等) の比率が増加していた。(参照 3)

表 12 胆汁、尿及び消化管中における代謝物 (%TAR)

試料	胆汁		尿	消化管
	シエノピラフェン投与時	再吸収時		
代謝物	V(11.9)、U(8.9)、G(4.9)、F(1.0)	V(12.2)、G(6.8)、U(3.2)、F(0.8)	R(4.8)、G(0.8)、E(0.4)	V(15.6)、U(11.3)、R(6.2)、G(5.4)、C(0.6)、T(0.6)

注) 尿：3 匹の平均値、消化管：代表的な 1 匹の値

(2) シエノピラフェン及び代謝物 B の比較代謝試験

Wistar ラット (一群雄 2~3 匹) に [ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は [ben-¹⁴C]B を低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。

① 吸収

a. 血中濃度推移

血漿中放射能濃度推移は表 13 に示されている。

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン投与では、投与 1 時間後に C_{max} (1.3 µg/g) に達し、T_{1/2} は 3.1 時間であった。[ben-¹⁴C]B 投与では、投与 3 時間後に C_{max} (0.72 µg/g) となり、T_{1/2} は 3.4 時間であった。(参照 4)

表 13 血漿中放射能濃度推移

検体	T _{max} (時間)	C _{max} (µg/g)	T _{1/2} (時間)
[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン	1.0	1.3	3.1
[ben- ¹⁴ C]B	3.0	0.72	3.4

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (2)④b.]における胆汁及び尿中排泄率並びに肝臓及びカーカス中放射能から算出された吸収率は、シエノピラフェンで 53.2%、代謝物 B で 32.9%であった。(参照 4)

② 分布

投与 72 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 14 に示されている。両検体とも投与 72 時間後における各組織の放射能レベルは低く、特異的な組織残留性は認められなかった。(参照 4)

表 14 投与 72 時間後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン	[ben- ¹⁴ C]B
肝臓(0.08)、膀胱(0.06)、腎臓(0.02)、他は定量限界未満	腎臓(0.02)、他は定量限界未満

③ 代謝

投与後 24 時間の尿及び糞中代謝物は表 15 に示されている。

尿中の主要代謝物は両検体ともに E であった。糞中の主要成分は、両検体ともに親化合物(シエノピラフェン及び B)であった。糞中の主要代謝物は、[ben-¹⁴C]シエノピラフェン投与では E (20.0%TAR) 及び P (14.0%TAR)、[ben-¹⁴C]B 投与では E (12.9%TAR) であった。[ben-¹⁴C]シエノピラフェン及び[ben-¹⁴C]B 投与後の糞及び尿中代謝物のプロファイルは、質的に類似していた。(参照 4)

表 15 投与後 24 時間の尿及び糞中代謝物 (%TAR)

[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン		[ben- ¹⁴ C]B	
尿	糞	尿	糞
E(1.8)、G(0.2)、F(0.1)	シエノピラフェン(24.0)、E(20.0)、P(14.0)、O(6.9)、C(6.3)、G(4.8)、F(3.3)	E(0.8)、G(0.1)	B(65.7)、E(12.9)、C(3.1)、P(1.1)、G(1.0)、O(0.3)、F(0.2)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

投与後 48 及び 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 16 に示されている。

主要排泄経路はともに糞中であり、[ben-¹⁴C]シエノピラフェン投与及び[ben-¹⁴C]B 投与の排泄プロファイルに大きな違いは認められなかった。(参照 4)

表 16 投与後 48 及び 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

検体 試料	[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン		[ben- ¹⁴ C]B	
	尿	糞	尿	糞
投与後 48 時間	3.1	93.4	1.8	97.1
投与後 72 時間	3.2	94.6	1.9	97.7

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雄 2 匹）における胆汁、尿及び糞中排泄率並びに体内残存率は表 17 に示されている。

[ben-¹⁴C]B 投与後 48 時間の胆汁中排泄率は、[ben-¹⁴C]シエノピラフェンに比べて低かった。主要成分は、両検体ともに胆汁中では U 及び V、糞及び消化管中ではともに親化合物（シエノピラフェン及び B）であった。（参照 4）

表 17 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率及び体内残存率 (%TAR)

検体	胆汁	尿	糞	肝臓	消化管	カーカス
[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン	49.7	3.4	46.7	<0.1	1.7	<0.1
[ben- ¹⁴ C]B	31.0	1.9	66.5	<0.1	2.5	<0.1

⑤ まとめ

以上の結果から、ラットにおけるシエノピラフェン及び B の代謝プロファイルは、吸収率の違いはあるものの、代謝の違いは認められず、エステル結合が加水分解されて C となり、その後、水酸化反応を中心とした代謝を受けると推定された。（参照 4）

2. 植物体内運命試験

(1) みかん

みかん（品種：青島温州）の果実及び葉に、[ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを含む 30%フロアブル製剤を水で希釈して 150 ppm 処理液（1,050 g ai/ha に相当）としたものを 1 回塗布し、処理直後、7、14 及び 28 日後（[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理区は処理 28 日後のみ）に採取された果実及び葉を試料とした植物体内運命試験が実施された。なお、一部の果実及び葉については、処理時にビニール袋で被覆保護し、非処理試料とした。

処理直後及び 28 日後（収穫期）のみかん試料中における放射能分布は表 18 に示されている。果実内の残留放射能は果皮部に残留し、果肉中からは放射能は検出されなかった。

表 18 処理直後及び 28 日後のみかん試料中における放射能分布 (%TRR)

試料		果実			葉		
		全体 ¹⁾	表面 洗浄液	果実内	全体 ¹⁾	表面 洗浄液	葉内
[ben- ¹⁴ C] シエノピラフェン	処理直後	100 (0.289)	98.4	1.6	100 (18.3)	98.7	1.3
	処理 28 日後	100 (0.164)	61.3	38.7	100 (14.9)	76.7	23.4
[pyr- ¹⁴ C] シエノピラフェン	処理 28 日後	100 (0.394)	87.1	12.9	100 (19.1)	90.6	9.4

1) () 内は残留放射能濃度 (mg/kg)。

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理直後の果実中において、親化合物は 98.5%TRR を占め、処理 28 日後には 68.6%TRR に減少した。処理後 7~28 日の間に代謝物 B が最大 4.4%TRR 検出された他、D 及び I が合計 0.4~1.6%TRR 検出された。処理 28 日後の果実からは V (E の糖抱合体) 及び W (P の糖抱合体) がそれぞれ 6.9 及び 0.2%TRR 検出された。処理葉における代謝物の種類並びに親化合物及び代謝物の存在割合は、果実と類似していた。

[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理 28 日後の果実及び葉では、親化合物がそれぞれ約 90%TRR を占め、代謝物は B、D 及び I が合計でそれぞれ 4.0 及び 4.1%TRR 検出された。

処理時に被覆された果実及び葉からは、放射能は検出されなかった。

シエノピラフェンは、光分解による異性化により B を、B の環化により D を、B の分子内転位とそれに引き続く酸化開裂により I を生成した。別の経路として、親化合物若しくは B のエステルの加水分解により C (非検出) を経て、末端が水酸化された E を生成し、E の抱合化により V を生成した。また、E の両環の架橋部分が開裂して P となり、P の抱合化により W を生成した。(参照 5)

(2) なす

人工照明付生育チャンバー内で栽培したなす (品種: Moneymaker) の植物全体に、[ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを含む 30%フロアブル製剤を水で希釈して 150 ppm としたものを、噴霧散布器を用いて散布 (散布量: 300 g ai/ha) し、散布直後、7 及び 14 日後に採取された果実及び葉を試料とした植物体内運命試験が実施された。なお、一部の果実については、散布時にビニール袋で被覆保護し、非処理試料とした。

散布直後及び 14 日後のなす試料中における放射能分布は表 19 に示されている。

表 19 散布直後及び 14 日後のなす試料中における放射能分布 (%TRR)

試料		果実			
部位		全体 ¹⁾	表面洗淨液	果皮	果肉
[ben- ¹⁴ C] シエノピラフェン	散布直後	100(0.053)	94.2	2.4	3.5
	散布 14 日後	100(0.065)	75.2	16.9	8.0
[pyr- ¹⁴ C] シエノピラフェン	散布直後	100(0.050)	94.3	2.2	3.5
	散布 14 日後	100(0.085)	47.7	23.8	28.5

1) () 内は残留放射能濃度 (mg/kg)。

散布 14 日後の果実において、親化合物は[ben-¹⁴C]シエノピラフェン及び [pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理区でそれぞれ 76.4%TRR (0.050 mg/kg) 及び 52.1%TRR (0.044 mg/kg) を占めた。代謝物は B、C、D、I が最大 2%TRR 検出された。葉においても、散布 14 日後の約 70%TRR が親化合物であり、果実と同じ代謝物が検出された。

散布 7 及び 14 日後の果皮、果肉及び葉の抽出液の水溶性画分からは、約 10～20%TRR の残留放射能が検出された。これらの果皮、果肉及び葉の水溶性画分の酵素及び酸加水分解物からは、少量 (1～6%TRR) の親化合物の他、微量 (<1.5%TRR) の代謝物 B、C 及び I が検出された。親化合物及びこれらの代謝物は抱合体として存在していたのではなく、抽出成分に付着していたと考えられた。なお、これらの測定値は上記のそれぞれの分析値に加算された。

散布時に被覆しておいた果実からは、散布 14 日後に 0.003～0.010 mg/kg の残留放射能が検出され、親化合物及び代謝物の移行性は少なかった。

シエノピラフェンは加水分解による C の生成以外に、直接表面上の光分解によって B (異性化反応)、D (環化反応) 及び I (環化/開裂/転位等) を生成後、多数の極性代謝物に代謝されると考えられた。(参照 6)

(3) いちご

温室内で栽培したいちご (品種: さちのか) の果実及び葉に、[ben-¹⁴C]シエノピラフェンを含む 30%フロアブル製剤を水で希釈して 150 ppm とした処理液 (450 g ai/ha 相当) を塗布し、処理直後、1、7 及び 14 日後に採取された果実並びに処理直後及び 14 日後に採取された葉を試料とした植物体内運命試験が実施された。なお、一部の果実については、処理時にビニール袋で被覆保護し、非処理試料とした。

果実の残留放射能濃度は散布当日 2.62 mg/kg、その 97.7%TRR が表面洗淨液中に回収され、果実中に 2.3%TRR が分布した。全残留放射能のうち、98.5%TRR が親化合物であった。処理 14 日後、果実全体から 2.84 mg/kg の残留放射能が検出された。表面洗淨液中に 93.1%TRR が、果実中に 6.9%TRR

が分布した。全残留放射能のうち 95.1%TRR が親化合物で、代謝物として B、C、D、E 及び I が最大 1.7%TRR、合計約 3%TRR 検出された。

葉における総残留放射能は、処理直後に約 80.7 mg/kg であり、そのほぼ全量が洗浄液中に回収された。また、98.8%TRR が親化合物であった。処理 14 日後には 38.0 mg/kg の総残留放射能が検出され、96.8%TRR が親化合物であった。代謝物として B、D、E 及び I が合計 2%TRR 以下で検出された。

シエノピラフェンは、異性化 (B の生成)、環化 (D の生成)、転位とそれに続く酸化開裂 (I の生成)、エステルの加水分解 (C の生成) 及び *tert*-ブチル基の水酸化 (E の生成) により代謝されると考えられた。(参照 7)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを軽埴土(静岡)に 1.0 mg/kg (1,050 g ai/ha 相当) となるように添加し、25±2°Cの暗条件下で 189 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表 20 に示されている。

シエノピラフェンの土壌中における推定半減期は 123~154 日(平均 138 日)、DT₉₀は 409~511 日(平均 460 日)であった。

シエノピラフェンは、エステル加水分解により C へ変換され、C はさらに O 及び R へ変換され、R は一部がメチル化により S へと変換された。これらの分解物は両環ともに ¹⁴CO₂ へ無機化された。(参照 8)

表 20 好氣的土壌における放射能分布及び分解物 (%TAR)

処理後 経過日数	[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン					[pyr- ¹⁴ C]シエノピラフェン						
	シエノ ピラフェン	¹⁴ CO ₂	抽出 残渣	分解物		シエノ ピラフェン	¹⁴ CO ₂	抽出 残渣	分解物			
				C	O				S	R	C	未同定 ¹⁾
0 日	96.5	—	0.2	<0.1	<0.1	96.3	—	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
189 日	40.8	26.0	25.3	2.1	3.0	33.2	12.9	19.3	8.3	1.3	0.3	19.3

1) 4 種類の未同定分解物が各 1.8~8.6%TAR で認められた。

—: 分析せず。

(2) 土壌表面光分解試験

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンをガラス製容器に入れた軽埴土(静岡)に 1.0 mg/kg (1,050 g ai/ha 相当) となるように添加し、25±2°Cでキセノンランプ(光強度: 300 W/m²、波長: 300~800 nm)を 10 日間照射する土壌表面光分解試験が実施された。

処理 10 日後のシエノピラフェンの残存量は、光照射区で 63.2~71.8%TAR、暗所区で 87.0~93.3%TAR であった。光照射区の分解物として B、C、O、R 及び ¹⁴CO₂ (それぞれ、最大で 5.3、1.4、1.6、1.0 及び 3.4%TAR) が検

出された。暗所区では B、C、R 及び $^{14}\text{CO}_2$ が検出されたが、いずれも 1%TAR を超えることはなかった。

シエノピラフェンの推定半減期及び DT_{90} は、光照射区でそれぞれ 23.4 及び 77.7 日、暗所区でそれぞれ 91.2 及び 303 日であった。

シエノピラフェンは土壌表面で光分解を受け、その一部が異性化し、B が生成した。シエノピラフェン及び B はエステルの加水分解により C へと変換され、C はさらに O 及び R へと変換された。これらの分解物は両環ともに $^{14}\text{CO}_2$ へ無機化された。（参照 9）

（3）土壌吸着試験

4 種類の土壌 [壤土（埼玉県）、砂壤土（米国）、シルト質埴土（埼玉県）及び砂土（英国）] を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 84.6～462、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 4,730～16,900 であった。シエノピラフェンはシルト質埴土中では微移動性であったが、その他の土壌中では非移動性を示した。（参照 10）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

[ben- ^{14}C]シエノピラフェン又は[pyr- ^{14}C]シエノピラフェンを pH 4（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に 0.05 mg/L となるように添加した後、暗条件下、25℃で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

処理 30 日後の各緩衝液中における分解物は表 21 に示されている。

シエノピラフェンの加水分解速度は pH の上昇とともに速くなり、推定半減期は pH 4、7 及び 9 の緩衝液でそれぞれ 166、25.7 及び 0.9 日であった。10%TAR 以上検出された分解物は、いずれの緩衝液においても C のみであり、pH 9 を除いては処理 30 日後に最大となった。他に、[ben- ^{14}C]シエノピラフェンでは Q、[pyr- ^{14}C]シエノピラフェンでは R が検出された。その他の分解物はいずれも 1.6%TAR 以下であった。

緩衝液中において、エステルの加水分解により生成した C が主要な分解物であった。C は比較的安定であったが、徐々に分解し、二重結合の開裂に伴い Q 及び R が生成した。（参照 11）

表 21 処理 30 日後の各緩衝液中における分解物 (%TAR)

pH	[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン			[pyr- ¹⁴ C]シエノピラフェン		
	シエノピラフェン	分解物 C	分解物 Q	シエノピラフェン	分解物 C	分解物 R
4	85.4	11.1	0.2	89.7	10.6	0.4
7	42.0	53.8	1.9	41.8	56.9	2.3
9	0.1	93.9*	6.2	<0.1	93.7**	5.1

*：最大値は 101%TAR (処理 5 日後)。

**：最大値は 98.9%TAR (処理 14 日後)。

(2) 水中光分解試験 (蒸留水)

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを滅菌した蒸留水にそれぞれ 0.05 mg/L となるように加えた後、25±1℃で 10 日間、キセノンランプ照射 (光強度：300 W/m²、測波長：300～800 nm) する水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水中において、シエノピラフェンは光照射により速やかに減衰し、処理 4 時間後の残存率は[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理区で 0.8%TAR、[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理区で 0.4%TAR であった。両標識体ともに、主要分解物として、B、J、K、L、M、N 及び F69 (J 及び K の構造異性体) がそれぞれ最大で 19.6、10.1、24.9、28.6、17.5、12.7 及び 14.6%TAR 検出されたが、処理 10 日後にはすべて 4%TAR 未満まで減少した。これら以外に、C、O 及び R を含む多くの分解物が検出された。一方、暗所区におけるシエノピラフェンの分解速度は光照射区と比べると緩慢であり、処理 10 日後に親化合物は 70～90%TAR が残存した。

主要分解物として C が最大 22.3%TAR 検出された。蒸留水における推定半減期及び DT₉₀ は、それぞれ 0.02 及び 0.06 日 (24.4 及び 80.9 分) であり、春季東京 (北緯 35°) の太陽光下で換算した推定半減期は 0.05 日 (74.0 分) であった。(参照 12)

(3) 水中光分解試験 (自然水)

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを、滅菌した自然水 [河川水 (茨城県)] にそれぞれ 0.05 mg/L となるように加えた後、25±1℃で 10 日間、キセノンランプ照射 (光強度：300 W/m²、測波長：300～800 nm) する水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水においては、滅菌蒸留水中より速やかに減衰し、光照射区における処理 1 日後の親化合物残存率は、[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理区で 0.6%TAR、[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理区で 0.1%TAR であった。両標識体ともに、主要分解物として B 及び F24 (未同定分解物) がそれぞれ 17.9 及び 22.3%TAR 検出されたが、処理 10 日後にはそれぞれ 0.1%TAR 未満及び 19.0%TAR に減少した。これら以外に C、J、K、L、M、N、O、R 及び

F69 を含む多くの分解物が検出された。一方、暗所区では、処理 10 日後の親化合物は 2%TAR 以下であり、主要分解物として C が最大 95.0%TAR 検出された。自然水における推定半減期及び DT₉₀ は、それぞれ 0.02 及び 0.07 日 (31.8 及び 105.8 分) であり、春季東京 (北緯 35°) の太陽光下で換算した推定半減期は 0.07 日 (96.5 分) であった。

加水分解試験及び水中光分解試験 (蒸留水) [4. (1) 及び (2)] から、シエノピラフェンは光により異性化し B へ変換された後、次の異なる 2 通りの光環化反応を受けた。1 つは J、K 及び F69 への変換後、L へ変換される経路で、もう 1 つは N への変換後、M へ変換される経路であった。上記環化物以外にシエノピラフェンのエステルの加水分解により C が生成し、これは O 及び R へと変換された。生成した光分解物の消失は速く、最終的には極性化合物及び CO₂ へ変換された。(参照 12)

5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土 (高知) 及び火山灰土・軽埴土 (熊本) を用い、シエノピラフェン及び分解物 C を分析対象化合物とした土壌残留試験 (圃場及び容器内) が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 13)

表 22 土壌残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期 (日)	
			シエノピラフェン	シエノピラフェン + 分解物 C
圃場試験	300 g ai/ha	沖積土・埴壤土	5	5
		火山灰土・軽埴土	2~4	2~4
容器内試験	1.0 mg/kg	沖積土・埴壤土	3	8
		火山灰土・軽埴土	5	5

1) 圃場試験で 30%フロアブル剤、容器内試験で純品を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

果物、野菜及び茶を用いて、シエノピラフェン、代謝物 B、C、D 及び E を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されており、シエノピラフェンの最高値は、最終散布 7 日後に収穫した茶 (荒茶) の 50.5 mg/kg であったが、散布 21 日後には 0.2 mg/kg に減少した。代謝物の最高値は、散布 7 日後に収穫した茶 (荒茶) における C の 5.33 mg/kg であったが、散布 21 日後には 0.18 mg/kg に減少した。

(参照 14、64)

(2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、シエノピラフェンを暴露評価対象化合物として食品中から摂取される推定摂取量が表 23 に示されている(別紙 4)。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からシエノピラフェンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたネクタリン、小粒核果類、ぶどう、メロン、かんきつ及びいちごを含むすべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定のもとに行った。

表 23 食品中より摂取されるシエノピラフェンの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3kg)	小児(1～6歳) (体重：15.8kg)	妊婦 (体重：55.6kg)	高齢者(65歳以上) (体重：54.2kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	93	60	93	114

7. 一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 24 に示されている。(参照 15)

表 24 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
中枢 神経系	一般状態 (Irwin 法)	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
呼吸・ 循環 器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	ビーグル 犬	雄 3	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし

注) 溶媒には 0.5%MC 水溶液が用いられた。

—：最小作用量を設定できなかった。

8. 急性毒性試験

シエノピラフェン（原体）の急性毒性試験が実施された。結果は表 25 に示されている。（参照 16～18）

表 25 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌 3 匹	/		立毛 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		分泌物（色素涙及び赤色鼻汁）、 被毛の濡れ及び汚れ（白色） 死亡例なし
		>5.01	>5.01	

代謝物 B、C、D、E 及び I の急性経口毒性試験が実施された。結果は表 26 に示されている。（参照 19～23）

表 26 急性毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
代謝物 B	SD ラット 雌 6 匹	>2,500	症状及び死亡例なし
代謝物 C	SD ラット 雌 6 匹	約 2,000	円背位、嗜眠、運動失調、呼吸数減少、 呼吸困難、立毛、四肢蒼白及び下痢 2,000 mg/kg 体重投与群で 3 例死亡
代謝物 D	SD ラット 雌 6 匹	>2,500	症状及び死亡例なし
代謝物 E	SD ラット 雌 6 匹	>2,500	症状及び死亡例なし
代謝物 I*	ICR マウス 雌 5 匹	>300	症状及び死亡例なし

*：代謝物 I については、光分解物の中でも合成が極めて困難であり、マウスで急性毒性が実施されたが、限界投与量 2,000 mg/kg 体重での試験を実施できるほどの検体量は確保できなかった。

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。軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。（参照 24、25）

Hartley モルモット（雌）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は陽性と判断された。（参照 26）

CBA/Ca マウス（雌）を用いた局所リンパ節による皮膚感作性試験が実施さ

れた。皮膚感作性は陽性と判断された。(参照 27)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、500、5,000 及び 20,000 ppm:平均検体摂取量は表 27 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	39.5	409	1,660
	雌	46.2	465	1,820

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

血液生化学的検査において、雌の全投与群で Glu が減少したが、500 ppm 投与群においては背景データを下回るものは 1 例のみであり、本群の平均値は背景データの平均値と類似していたことから、検体投与による影響とは考えられなかった。雌の全投与群でカリウムの増加が認められたが、背景データの範囲内であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査において、雌の全投与群で尿 pH が低下したが、5,000 及び 500 ppm 投与群では、変化は軽微であり、用量相関が認められなかったため、検体投与による影響とは考えられなかった。また、雌の 20,000 ppm 投与群で尿蛋白が減少したが、この変化と関連する病理組織学的所見が認められなかったため検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量測定において、20,000 ppm 投与群で認められた雄の心比重量²の増加及び雌の脳、卵巣及び脾絶対重量の減少は、いずれも最終体重の減少による二次的变化と考えられた。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雄で肝及び甲状腺/上皮小体比重量増加、雌で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄:39.5 mg/kg 体重/日、雌:46.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 28)

² 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

表 28 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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少（2 週目まで） ・ 食餌効率低下 ・ Glu 減少、リン増加 ・ 尿 pH 低下 ・ 腎比重量増加、甲状腺/上皮小体絶対重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 削瘦 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率低下 ・ TG 減少、リン増加 ・ 尿 pH 低下 ・ 腎比重量増加
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝及び甲状腺/上皮小体比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Glu、T.Chol 及びカルシウム減少 ・ 肝比重量増加 ・ 腎尿細管褐色色素（リポフスチン）沈着
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）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、10、100 及び 300 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

雌雄の全投与群において、投与 1 週時に体重増加抑制がみられ、雌では有意差も認められたが、2 週時以降は対照群と同等に増加したことから、この変化に毒性学的意義はないと考えられた。摂餌量において、300 mg/kg 体重/日投与群の雌では投与 2 週時まで減少傾向が認められたが、3 週時以降は対照群と同等であった。したがって、90 日間の平均摂餌量はやや低値を示したものの、この変化に毒性学的意義はないと考えられた。

血液学的検査及び血液生化学的検査において、統計学的有意差のみられた項目が認められたが、用量相関がないこと、投与前の傾向を反映していること、又は一過性の変化であることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

300 mg/kg 体重/日投与群の雌で胸腺の比重量が増加したが、関連する病理組織学的変化は認められなかった。また、病理組織学的検査において、300 及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雄で胸腺のろ胞明瞭化が有意に増加したが、胸腺の毒性を示唆する血液学的変化は認められなかった。したがって、これらの変化に毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は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 300 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 29）

（3）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた閉塞貼付（原体：0、100、300 及

び 1,000 mg/kg 体重/日) による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制及び食餌効率減少が認められた。雌では検体投与による影響は認められなかった

病理組織学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で投与部位の皮膚に痂皮、過角化症、表皮過形成等が認められたが、これらの変化は対照群にも認められたことから、投与方法に起因した変化であり、検体による毒性影響とは考えられなかった。したがって、投与部位の皮膚に、検体投与による局所刺激は認められなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制等が認められ、雌では検体投与による影響が認められなかったので、無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 30)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、2、20、200 及び 400 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 29 に示されている。

血液生化学的検査において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で Glu の増加及び T.Chol の減少、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で尿素の減少が認められたが、これらに対応する病理組織学的変化又は検査時期における一貫性が認められなかったことから検体投与の影響ではないと考えられた。

尿検査において、400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で尿比重の増加、400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雌で尿蛋白の減少、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で尿 pH の上昇が認められたが、腎毒性を示唆する病理組織学的所見が認められなかったことから、検体又は代謝物の排泄に対する腎臓の適応性応答と考えられた。

臓器重量測定において、400 mg/kg 体重/日投与群の雄で心比重量、雌で甲状腺比重量、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で腎比重量が増加したが、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化であると考えられた。200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で下垂体絶対重量が増加したが、比重量に変化はなかったため、生物学的変動と考えられた。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても検体投与の影響が認められず、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/日、雌で 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 31)

表 29 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
400 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Ht、Hb 及び RBC 減少
200 mg/kg 体重/日以下		毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット [一群雌雄各 70 匹（うち、発がん性群：雌雄各 50 匹、慢性毒性群：雌雄各 20 匹）] を用いた混餌 [原体：0、20、100（慢性毒性群のみ）、2,000、10,000（発がん性群のみ）及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照] 投与による 2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 30 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)		20	100	2,000	10,000	20,000	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	慢性毒性群 (1~52 週)	雄	1.0	5.1	104	/	1,050
		雌	1.3	6.9	140	/	1,390
	発がん性群 (1~104 週)	雄	0.92	/	91	460	967
		雌	1.2	/	124	641	1,540

/：投与群が設定されていない。

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 31、子宮内膜過形成、腺腫及び腺癌の発生頻度は表 32 に示されている。

血液学的検査において、20,000 及び 2,000 ppm 投与群の雌では投与 13 週時に APTT が短縮し、投与 26 週時にも 100 ppm 以上投与群の雄で同様の変化が認められたが、雌雄で一貫性がないこと及び投与 52 週時に同様の変化が認められなかったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。その他にも、Hb、MCH、MCHC、WBC、Neu、Lym 等の変化が認められたが、投与量との関連が認められず、雌雄及び検査時期で一貫性が認められないことから、いずれも検体投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査において、TG が投与 52 週時に雌の全投与群で有意に低い値を示したが、投与 26 週時では認められず、また、いずれの動物の個体別値にも異常が認められなかったので、投与に起因するものとは考えられず、対照群の雌 2 匹で個体別値が高値を示したことが一因と考えられた。カルシウムに関しては、投与 26 週時に 20,000 ppm 投与群の雌で、投与 52 週時に 20,000 ppm 投与群の雌雄及び 2,000 ppm 投与群の雌に認められた低値以外にも、投与 26 及び 52 週時に有意な低値が認められたが、上記群では背景デー

タの範囲を外れる低値が認められたのに対し、その他の群ではいずれも範囲内の軽微な変動であったので、毒性学的意義のない変化と考えられた。

尿検査において、尿蛋白の減少が 2,000 ppm 以上の投与群の雄（投与 25 及び 51 週時）及び 100 ppm 以上の投与群の雌（投与 25 及び 51 週時）で認められたが、これらの変化に関連すると思われる病理組織学的所見が腎臓に認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

腫瘍性病変について、10,000 ppm 以上投与群の雌において、子宮内膜腺癌の発生頻度が増加し、背景データ（0～8.3%）の範囲を超えていた。これらの群では子宮内膜腺腫が各 2 例認められ、子宮内膜腺腫及び腺癌の発生頻度の合計が、10,000 ppm 以上の投与群で有意に高かった。また、前腫瘍性病変と考えられる子宮内膜過形成の発生頻度が 10,000 ppm 以上の投与群で有意に増加した。

上記の腫瘍以外に、20,000 ppm 投与群の雄において甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度が有意に増加したが、背景データ（4.0～13.6%）の範囲内であり、また、10,000 ppm 投与群の雌では子宮内膜間質ポリープが有意に増加したが、用量相関性が認められなかったことから、これらは検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で腎及び肝比重量増加等、雌で甲状腺ろ胞上皮細胞過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：5.1 mg/kg 体重/日、雌：6.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（参照 32）

表 31 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

試験群	投与群	雄	雌
慢性毒性群	20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ T.Chol、カルシウム、TP、Alb 減少 ・ 尿 pH 低下 ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 腎皮質尿細管褐色色素沈着 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ 尿 pH、尿比重 ・ 腎比重量増加、肝比重量増加、甲状腺絶対重量増加 ・ 子宮嚢胞 ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大(2匹) ・ 腎皮質尿細管褐色色素沈着 ・ 子宮腺腔拡張
	2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ TG 減少 ・ 腎及び肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PT 延長 ・ T.Chol、カルシウム減少 ・ 甲状腺比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成
	100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
発がん性群	20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 食餌効率低下 ・ 腎暗調化、子宮腔内液貯留、子宮腺癌腹腔内転移巣、 ・ 膣及び子宮頸部粘液細胞層減少
	10,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 腎皮質尿細管褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 腎、肝及び甲状腺比重量増加、子宮絶対及び比重量増加 ・ 子宮腫瘤増加 ・ 子宮内膜過形成 ・ 眼球網膜萎縮 ・ 腎皮質尿細管褐色色素沈着
	2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 32 子宮内膜過形成、腺腫及び腺癌の発生頻度

投与群 (ppm)	0	20	2,000	10,000	20,000
検査動物数	50	50	50	50	50
子宮内膜過形成	3	6	6	12↑	16↑
子宮内膜腺腫	0	0	0	2	2
子宮内膜腺癌	1	1	4	5	16↑*
子宮内膜腺腫及び腺癌の合計	1	1	4	7↑*	18↑*

Fisher 直接確率法；↑：p<0.05、↑↑：p<0.01、Peto 検定；↑*：p<0.05、↑↑*：p<0.01

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、80、800、4,000 及び 8,000 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 33 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	800 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.3	92.5	465	938
	雌	11.9	110	581	1,230

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

血液塗沫検査 (0 及び 8,000 ppm 投与群のみ実施) において、8,000 ppm 投与群の雌雄で投与 52 週時に認められた Neu 比の減少及び Lym 比の増加は、78 週時には同様の変化が認められず、また、同群の雄で認められた Eos 比率の増加は、雌では認められなかったため、いずれも偶発的変化と考えられた。

臓器重量測定において、8,000 ppm 投与群の雌で腎比重量の増加が認められたが、絶対重量の増加はなく、腎重量の変化に関連すると思われる病理組織学的所見が腎臓に認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

検体投与に関連して増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、4,000 ppm 以上投与群の雄及び 8,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたため、無毒性量は雄で 800 ppm (92.5 mg/kg 体重/日)、雌で 4,000 ppm (581 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 33)

表 34 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝門脈周囲性炎症/壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・脾髄外造血
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週) ・肝絶対及び比重量増加 ・腸間膜リンパ節うっ血 ・唾液腺線条部上皮過形成 	4,000 ppm 以下毒性所見なし
800 ppm 以下	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 ラット (P 世代：一群雌雄各 28 匹、F₁ 世代：一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体：0、60、300、1,500 及び 7,500 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 35 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	300 ppm	1,500 ppm	7,500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	4.9	24.2	122	620
		雌	5.4	27.4	138	697
	F ₁ 世代	雄	5.8	28.4	147	—
		雌	6.2	30.9	155	—

—：算出せず。

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

親動物では、7,500 ppm 投与群で交尾までの日数が長い雌が多かった。剖検及び病理組織学的所見に検体投与の影響は認められなかった。

7,500 ppm 投与群の P 世代では、F₁ 動物の離乳後成長障害、重篤な臨床症状及び体重増加量の著明な減少が認められたため、F₁ 動物は途中殺された。そのため、7,500 ppm 投与群の F₁ 世代以降の評価はできなかった。

1,500 ppm 以下の投与群では、F₁ 及び F₂ 動物の成長及び発育に検体投与の影響は認められなかった。1,500 ppm 投与群の F₁ 雌において、胸腺の比重量が対照群と比較して低値であったが、F₂ 世代で同様の所見が再現されなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、親動物では 7,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、1,500 ppm 投与群の雌で副腎絶対及び比重量増加が認められ、児動物では 7,500 ppm 投与群で同腹児数減少等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 1,500 ppm (P 雄：122 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：147 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (P 雌：27.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：30.9 mg/kg 体重/日)、児動物で 1,500 ppm (P 雄：122 mg/kg 体重/日、P 雌：138 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：147 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：155 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 34)

表 36 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	7,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 脱毛 ・ 妊娠期間短縮 ・ 着床数減少 ・ 卵巣絶対及び比重量減少 		
	1,500 ppm 以上	1,500 ppm 以下 毒性所見なし	副腎絶対及び比重量増加	1,500 ppm 以下 毒性所見なし	1,500 ppm 以下 毒性所見なし
	300 ppm 以下		毒性所見なし		
児動物	7,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 同腹児数減少 ・ 出生時低体重 ・ 体重増加抑制 ・ 包皮分離遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 同腹児数減少 ・ 出生時低体重 ・ 体重増加抑制 		
	1,500 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 ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、検体投与による影響は認められなかった。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄の胎児体重が有意に低かった。胎児の外表、内臓及び骨格所見に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では検体投与による影響は認められず、胎児では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重がみられたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 100 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 35）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、5、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

50 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物において、妊娠 6～29 日に体重増加抑制が認められた。妊娠子宮重量による体重増加の補正值は 100 mg/kg 体重/日投与群で低かった。

胎児には、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物で 50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ、胎児でいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 100 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 36）

1 3. 遺伝毒性試験

シエノピラフェンの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験、マウスを用いた小核試験、ラット子宮及び肝細胞を用いたコメットアッセイが実施された。

結果は表 37 に示されているとおり、すべて陰性であったことから、シエノピラフェンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 37～42）

表 37 遺伝毒性試験結果概要（原体）

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> (WP2uvrA 株)	5～5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y)	5～65 µg/mL (-S9) 10～125 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験 ヒト末梢血リンパ球	51.5～250 µg/mL (+/-S9) 1.89～30.0 µg/mL (-S9) 18.9～300 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験 SD ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	600, 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 7 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	コメットアッセイ Wistar ラット (子宮細胞) (一群雌 4 匹)	500, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	コメットアッセイ Wistar ラット (肝細胞) (一群雌 4 匹)	500, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 (B、C、D、E 及び I) の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスの小核試験が実施された。結果は表 38 に示されているとおり、いずれの試験結果も陰性であった。（参照 43～51）

表 38 遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雄 7 匹）	2,000 mg/kg 体重 （単回強制経口投与）	陰性
代謝物 C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雄 7 匹）	350、700、1,400 mg/kg 体重 （単回強制経口投与）	陰性
代謝物 D	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雄 7 匹）	2,000 mg/kg 体重 （単回強制経口投与）	陰性
代謝物 E	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雄 7 匹）	2,000 mg/kg 体重 （単回強制経口投与）	陰性
代謝物 I	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1 4. その他の試験—ラットの子宮における催腫瘍性に関する検討

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]で認められた子宮における催腫瘍性の作用機序解明のため、以下の試験が実施された。

① 遺伝子傷害性に関する検討試験

遺伝子障害性について検討するため、ラットの肝臓及び子宮を用いたコメットアッセイが実施された。

結果は表 37（遺伝毒性試験[13.]参照）に示されている。

追加実施されたコメットアッセイで陰性であり、その他の変異原性試験においても陰性であったことから、本剤には遺伝子傷害作用のないことが確認された。（参照 42）

② 非遺伝子傷害性に関する検討試験

非遺伝子障害性について検討するため、子宮肥大試験、ホルモン測定、肝臓及び子宮薬物代謝酵素誘導試験が実施された。試験概要は表 39 に示されている。

表 39 非遺伝子傷害性に関する検討試験概要

試験の種類 (期間・投与方法)	供試動物 (匹/群)	投与量 (mg/kg 体重)	結果概要及び 無毒性量(mg/kg 体重)
子宮肥大試験 (3日間・経口)	Wistar ラット 雌 6 匹	0、250、 500、1,000	1,000 mg/kg 体重/日群で体重増加抑制。 子宮内膜上皮及び膣粘膜上皮細胞丈、子宮内 膜上皮細胞増殖活性 (RDS 誘発率) (抗 PCNA 抗体免疫染色標本にて観察) に影響なし。 子宮肥大作用 (エストロゲン作用) なし。
ホルモン測定 (28日間・混餌)	Wistar ラット 雌 8 匹	0、20,000 ppm ----- 0、1,685	20,000 ppm 投与群で、体重増加抑制、摂餌 量減少及び食餌効率低下。 エストラジオール及びプロジェステロン、プ ロラクチン濃度、エストラジオール/プロジェ ステロン比には、検体投与による影響なし。
肝薬物代謝 酵素誘導 (28日間・混餌)	Wistar ラット 雌 4 匹	0、100、 20,000 ppm ----- 0、9.65、 1,810	20,000 ppm 投与群で、脱毛 (2 匹)、体重 増加抑制及び摂餌量減少。肝臓及び子宮の絶対 重量減少。 エストラジオール水酸化活性 (2 位及び 4 位)、EROD (CYP1A1/1A2/1B1)、PROD (CYP2B)、MROD (CYP1A2) 及び T-6-OH (CYP3A) 活性増加。CYP1A1 及び CYP1B1 mRNA 発現率の増加。 無毒性量：9.65 mg/kg 体重/日
子宮薬物代謝酵 素誘導 (28日間・混餌)	Wistar ラット 雌 20 匹	0、20,000 ppm ----- 0、1,160	20,000 ppm 投与群において、死亡 (1 匹： 削瘦及び鼻汁が認められた)、削瘦 (2 匹) 及 び脱毛 (1 匹)、体重減少及び摂餌量減少、肝 臓の絶対重量、卵巣及び子宮の絶対及び比重量 の減少。子宮エストラジオール水酸化活性 (2 位及び 4 位) 及び CYP1B1 mRNA 誘導なし。

子宮肥大試験においてエストロゲン作用は認められず、28 日間投与試験では性ホルモンへの影響も認められなかった。一方、肝薬物代謝酵素誘導試験において各種 CYP の誘導が認められ、これに起因すると思われるエストラジオール水酸化活性の有意な増加が認められた。子宮には、CYP1B1 誘導能及びエストラジオール水酸化活性は認められなかった。

③ まとめ

以上の結果から、本剤には遺伝子傷害性、直接的なエストロゲン作用及び

性ホルモンへの影響が認められなかった。一方、反復投与により肝薬物代謝酵素の誘導及びエストラジオール水酸化活性の増加が確認されたが、子宮における薬物代謝酵素誘導及びエストラジオール水酸化活性の増加は認められなかった。特に、エストラジオールの4位水酸化により生成され、エストラジオールよりも強い発がん物質である4-水酸化エストラジオールの増加が認められたことから、腫瘍発現メカニズムの一要因として肝臓におけるエストロゲン代謝活性の亢進、特に4-水酸化エストラジオールの関与が示唆された。（参照 52～55）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「シエノピラフェン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したシエノピラフェンを用いた動物体内運命試験において、ラットに経口投与されたシエノピラフェンの血漿中濃度は低用量（10 mg/kg 体重）単回投与群で投与 1～4 時間後、高用量（1,000 mg/kg 体重）単回投与群で投与 3～6 時間後に最高濃度に達した。吸収率は低用量投与で約 60%、高用量投与で約 10%であった。主要排泄経路は糞中であり、投与後 48 時間に低用量群で 86%**TAR** 以上、高用量群で 91%**TAR** 以上が排泄された。また、腸肝循環が示唆され、胆汁中への排泄率は 8.4～64.1**TAR**、再吸収率は約 36%**TAR** であった。組織中の放射能濃度は、消化管を除くと、いずれの性別及び投与量でも概して肝臓及び腎臓で高かった。組織蓄積性は低く、投与 120 時間後の総残留率は 0.11%以下であった。組織分布に性差及び標識間の差は認められなかった。尿中から親化合物は検出されず、代謝物として E、F、G、R 及び T が検出された（いずれも 2.3%**TAR** 以下）。糞中からは、低用量群で親化合物が 25～38%**TAR**、主要代謝物として O（12%**TAR**）、P（17～21%**TAR**）、R（約 44%**TAR**）及び T（10～13%**TAR**）が検出された。シエノピラフェンのラット体内における代謝経路として①エステルの加水分解（C の生成）、②ベンゼン環 *tert*-ブチル基の水酸化（E の生成）、ピラゾール環 3 位メチル基の水酸化（F の生成）、*tert*-ブチル基とメチル基の両方の水酸化（G の生成）、③両環架橋の開裂（O、P、R 及び T の生成）、④グルクロン酸抱合化（U 及び V の生成）が考えられた。

みかん、なす及びいちごを用いた植物体内運命試験において、果実及び葉に処理された放射能の多くは表面に残留（48%**TRR** 以上）し、経時的に抽出画分中放射能の増加がみられたが、処理部位から非処理部位への移行性はほとんどみられなかった。果実及び葉中の主要放射能成分は親化合物であり、代謝物として B、C、D、E、I、V 及び W が果実中に認められ、そのうち V が最大で 6.9%**TRR** 検出された。主要代謝経路は、加水分解、光分解（異性化/開裂/転移）及び酵素反応（水酸化/抱合化）であった。

果実、野菜及び茶を用いて、シエノピラフェン、代謝物 B、C、D 及び E を分析対象化合物として、作物残留試験が実施された。シエノピラフェンの最高値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 50.5 mg/kg であったが、最終散布 21 日後には 0.2 mg/kg に減少した。代謝物の最高値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）における C の 5.33 mg/kg であったが、散布 21 日後には 0.18 mg/kg に減少した。

各種毒性試験結果から、シエノピラフェン投与による影響は、主に肝臓、腎臓、子宮及び網膜に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、10,000 ppm 以

上投与群の雌で子宮の腺癌の発生頻度増加が認められたため、催腫瘍性の機序解明のため、ラットの子宮及び肝臓を用いたコメントアッセイ、子宮肥大試験、ホルモン測定、肝臓及び子宮薬物代謝酵素誘導試験が実施された。その結果、本剤には子宮での遺伝子傷害性、直接的なエストロゲン作用及び性ホルモンへの影響は認められなかった。一方、反復投与により肝薬物代謝酵素の誘導及びエストラジオール水酸化活性の増加が確認された。エストラジオールの4位水酸化により生成される4-水酸化エストラジオールはエストラジオールよりも強い発がん物質であることから、腫瘍発現メカニズムの一要因として、肝臓におけるエストロゲンの代謝活性亢進による4-水酸化エストラジオール増加が示唆された。

以上のメカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、本剤による発がんの機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、閾値が設定できると判断された。

各種試験結果から農産物中の暴露評価対象物質をシエノピラフェン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表40に示されている。

表40 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (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, 500, 5,000, 20,000 ppm 雄：0, 39.5, 409, 1,660 雌：0, 46.2, 465, 1,820	雄：39.5 雌：46.2	雄：409 雌：465	雄：肝及び甲状腺/上皮小体比重量増加 雌：体重増加抑制等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	慢性毒性群 0, 20, 100, 2,000, 20,000 ppm 雄：0, 1.0, 5.1, 104, 1,050 雌：0, 1.3, 6.9, 140, 1,390	雄：5.1 雌：6.9	雄：104 雌：140	雄：腎及び肝比重量増加等 雌：甲状腺ろ胞上皮細胞過形成等 (雌で子宮内膜腺癌が増加)
		発がん性群 0, 20, 2,000, 10,000, 20,000 ppm 雄：0, 0.92, 91, 460, 967 雌：0, 1.2, 124, 641, 1,540			
2世代 繁殖試験	0, 60, 300, 1,500, 7,500 ppm P雄：0, 4.9, 24.2, 122, 620 P雌：0, 5.4, 27.4, 138, 697 F ₁ 雄：0, 5.8, 28.4, 147 F ₁ 雌：0, 6.2, 30.9, 155	親動物 P雄：122 P雌：27.4 F ₁ 雄：147 F ₁ 雌：30.9 児動物 P雄：122 P雌：138 F ₁ 雄：147 F ₁ 雌：155	親動物 P雄：620 P雌：138 F ₁ 雄：— F ₁ 雌：155 児動物 P雄：620 P雌：697 F ₁ 雄：— F ₁ 雌：—	親動物 雄：体重増加抑制等 雌：副腎絶対及び比重量増加 児動物：同腹児数減少等	

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⁾
	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：100	母動物：－ 胎児：1,000	母動物：毒性所見なし 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
マウス	18 カ月間 発がん性 試験	0、80、800、4,000、8,000 ppm 雄：0、9.3、92.5、465、938 雌：0、11.9、110、581、1,230	雄：92.5 雌：581	雄：465 雌：1,230	雌雄：肝絶対及び比重 量増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、5、50、100	母動物：5 胎児：100	母動物：50 胎児：－	母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (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、100、300	雄：300 雌：300	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし
	1 年間 慢性毒性 試験	0、2、20、200、400	雄：400 雌：200	雄：－ 雌：400	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の低値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験及びウサギを用いた発生毒性試験における5.1及び5 mg/kg 体重/日であったので、これらを根拠として³⁾、最小値である5 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

³⁾ 発生毒性試験のみでも、ADIの設定根拠となるが、本剤に関しては、慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量の最小値と発生毒性試験で得られた無毒性量の最小値がほとんど一緒であった。

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料②)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	23日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

略称	化学名
B	(<i>Z</i>)-2-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-2-cyano-1-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)vinyl 2,2-dimethylpropionate
C	(<i>E</i>)-2-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-3-hydroxy-3-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)prop-2-enenitrile
D	8-(<i>tert</i> -butyl)-5-cyano-1,3-dimethyl-benzo[e]1 <i>H</i> -indazol-4-yl 2,2-dimethylpropionate
E	(<i>E</i>)-3-hydroxy-2-[4-(2-hydroxy- <i>tert</i> -butyl)phenyl]-3-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)prop-2-enenitrile
F	(<i>E</i>)-2-[4-(<i>tert</i> -butyl)phenyl]-3-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-1,4-dimethylpyrazol-5-yl)prop-2-enenitrile
G	(<i>E</i>)-3-hydroxy-2-[4-(2-hydroxy- <i>tert</i> -butyl)phenyl]-3-(3-hydroxymethyl-1,4-dimethylpyrazol-5-yl)prop-2-enenitrile
I	4- <i>tert</i> -butyl-2-(1,3,4-trimethyl-5-oxo-2-pyrazolin-4-yl)benzoic acid
J	(5 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-8- <i>tert</i> -butyl-5-cyano-3a-hydroxy-1,3,9b-trimethyl-4,5,3a,9b-tetrahydro-3 <i>H</i> -benzo[e]indazol-4-yl 2,2-dimethylpropionate
K	(4 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *)-8- <i>tert</i> -butyl-5-cyano-3a-hydroxy-1,3,9b-trimethyl-4,5,3a,9b-tetrahydro-3 <i>H</i> -benzo[e]indazol-4-yl 2,2-dimethylpropionate
L	8- <i>tert</i> -butyl-1,4-dihydroxy-3,3a,9b-trimethyl-3a,9b-dihydro-3 <i>H</i> -benzo[e]indazole-5-carbonitrile
M	8- <i>tert</i> -butyl-1,3-dimethyl-3 <i>H</i> -benzo[e]indazole-5-carbonitrile
N	8- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxy-1,3-dimethyl-3 <i>H</i> -benzo[e]indazole-5-carbonitrile
O	4- <i>tert</i> -butylbenzoic acid
P	4-(2-hydroxy- <i>tert</i> -butyl)benzoic acid
Q	2-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)ethanenitrile
R	1,3,4-trimethylpyrazole-5-carboxylic acid
S	Methyl 1,3,4-trimethylpyrazole-5-carboxylate
T	3-(hydroxymethyl)-1,4-dimethylpyrazole-5-carboxylic acid
U	(<i>E</i>)-2-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-3-hydroxy-3-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)prop-2-enenitrile, <i>O</i> -conjugate
V	(<i>E</i>)-3-hydroxy-2-[4-(2-hydroxy- <i>tert</i> -butyl)phenyl]-3-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)prop-2-enenitrile, <i>O</i> -conjugate
W	4-(2-hydroxy- <i>tert</i> -butyl)benzoic acid, <i>O</i> -conjugate
F24	未同定
F69	J 及び K の構造異性体

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
C _{max}	最高濃度
CYP	チロクローム P450
DT ₉₀	90%が分解するのに要した日数
EROD	エトキシレゾルフィン- <i>O</i> -デエチラーゼ
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
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MROD	メトキシレゾルフィン- <i>O</i> -デメチラーゼ
Neu	好中球数
PCNA	増殖性細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゾルフィン- <i>O</i> -デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RDS	複製 DNA 合成
T _{1/2}	消失半減期
T-6-OH	テストステロン-6β-水酸化
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高血中薬物濃度到達時間
TP	総タンパク
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
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	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	シエノピラフェン		B		E		C		D	
					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
なす (施設) 果実 2005年	2	375	1	1	0.22	0.14	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	3	0.23	0.11	0.02	0.012*	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	7	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
すいか (施設) 果実 2005年	2	300	1	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
メロン (施設) 果実 2006年	2	375	1	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
			1	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
みかん (施設) 果肉 2004年	2	1,116 ~750	1	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
みかん (施設) 果皮 2004年	2	1,116 ~750	1	7	4.17	2.96	0.18	0.132	<0.07	<0.07	0.10	0.085	0.06	0.06
			1	14	3.84	2.32	0.16	0.102	0.10	0.078*	0.08	0.07*	0.07	0.06*
			1	21	2.48	1.68	0.13	0.078*	<0.07	<0.07	<0.07	<0.07	0.08	0.07*
みかん (施設) 果肉 2007年	2	1,050	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
			2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
みかん (施設) 果皮 2007年	2	1,050	2	7	6.50	3.59	0.19	0.12	0.16	0.10*				
			2	14	5.44	3.12	0.21	0.12	0.23	0.12*				
			2	21	4.29	2.51	0.17	0.10	0.17	0.12*				
なつみかん (露地) 果実 2004年	2	900	1	7	0.34	0.405	<0.03	0.022*	<0.037	<0.031	<0.039	<0.032	<0.032	<0.022
			1	14	0.33	0.282	0.02	0.02*	<0.037	<0.031	<0.039	<0.032	<0.032	<0.022
			1	28	0.18	0.120	<0.03	<0.018	<0.037	<0.031	<0.039	<0.032	<0.032	<0.022
			1	56	0.20	0.108	<0.03	<0.018	<0.037	<0.031	<0.039	<0.032	<0.032	<0.022
なつみかん (露地) 果実 2006年	2	742 ~2,876	2	7	0.91	0.605	0.03	0.018*	<0.013	<0.013				
			2	14	0.91	0.460	0.03	0.018*	<0.013	<0.013				
			2	28	0.36	0.215	0.02	0.012*	<0.013	<0.013				
			2	56	0.32	0.205	0.01	0.01*	<0.013	<0.013				
すだち (露地) 果実 2004年	1	750	1	7	0.13	0.13	0.01	0.01	0.024	0.024	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	14	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.024	0.024	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.024	0.024	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.024	0.024	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
すだち (露地) 果実 2006年	1	1,050	2	7	0.32	0.32	0.02	0.02	0.097	0.091				
			2	14	0.12	0.12	<0.01	<0.01	0.109	0.103				
			2	28	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.097	0.097				
			2	56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.061	0.061				
かぼす (露地) 果実 2004年	1	960	1	6	0.23	0.22	0.02	0.02	0.024	0.024	<0.013	<0.013	0.021	0.021
			1	14	0.06	0.06	<0.01	<0.01	0.024	0.024	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.024	0.024	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.013	0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
かぼす (露地) 果実 2006年	1	1,200	2	7	0.27	0.26	0.01	0.01	0.048	0.048				
			2	14	0.07	0.07	<0.01	<0.01	0.036	0.036				
			2	28	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.036	0.036				
			2	56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.048	0.048				
りんご (露地) 果実 2004年	2	900 ~750	1	1	0.76	0.505	0.06	0.035	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	0.042	0.024
			1	3	0.41	0.255	0.03	0.018*	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	0.021	0.016
			1	7	0.22	0.122	0.04	0.025*	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	0.052	0.032
			1	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011

作物名 (栽培形態) 分析部位 実施年	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	シエノピラフェン		B		E		C		D	
					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
日本なし (露地) 果実 2005年	2	1,050 ~750	1	1	0.72	0.385	0.05	0.035	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	3	0.34	0.192	0.04	0.018*	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	7	0.33	0.175	0.04	0.025*	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	14	0.08	0.068	0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
もも (露地) 果皮 2005年	2	1,050 ~600	1	1	6.04	5.05	0.62	0.518	<0.07	<0.07	0.11	0.105	0.09	0.09
			1	3	5.00	3.52	0.81	0.522	<0.07	<0.07	0.16	0.145	0.29	0.19
			1	7	2.02	1.10	0.43	0.238	<0.07	<0.07	0.09	0.08*	0.28	0.17
			1	14	0.56	0.298	0.14	0.088	<0.07	<0.07	<0.07	<0.07	0.23	0.165
もも (露地) 果肉 2005年	2	1,050 ~600	1	1	0.02	0.015	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	3	0.02	0.012	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
ネクタリン (露地) 果実 2006年	2	600 ~750	1	1	0.37	0.28	0.02	0.015*	<0.013	<0.013				
			1	3	0.21	0.20	0.02	0.015	<0.013	<0.013				
			1	7	0.08	0.07	0.01	0.01*	<0.013	<0.013				
			1	14	0.11	0.07	0.01	0.01*	<0.013	<0.013				
すもも (露地) 果実 2006年	2	750 ~1,050	1	1	0.04	0.025*	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
			1	3	0.04	0.025*	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
			1	7	0.01	0.025*	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
			1	14	0.03	0.020*	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
うめ (露地) 果実 2006年	2	375 ~720	1	1	1.65	1.05	0.06	0.035	<0.013	<0.013				
			1	3	0.77	0.62	0.02	0.015	<0.013	<0.013				
			1	7	0.28	0.23	0.01	0.01*	<0.013	<0.013				
			1	14	0.24	0.19	0.01	0.01*	<0.013	<0.013				
おうとう (施設) 果実 2005年	2	900 ~750	1	1	0.36	0.35	0.02	0.02	<0.013	<0.013				
			1	3	0.36	0.35	0.02	0.02	<0.013	<0.013				
			1	7	0.54	0.425	0.03	0.02	<0.013	<0.013				
			1	14	0.20	0.175	0.01	0.01*	<0.013	<0.013				
いちご (施設) 果実 2004年	2	375	1	1	0.92	0.72	0.06	0.045	<0.013	<0.013	0.038	0.032	0.011	0.011*
			1	3	0.65	0.482	0.05	0.035	0.024	0.014*	0.038	0.032	0.021	0.016
			1	7	0.36	0.29	0.04	0.022	0.024	0.016	0.038	0.026	0.021	0.021
いちご (施設) 果実 2006年	2	300 ~450	2	1	1.31	1.04	0.05	0.058	0.036	0.022*				
			2	3	0.96	0.75	0.07	0.048	0.036	0.023*				
			2	7	0.50	0.42	0.03	0.022	0.036	0.022*				
巨峰 (施設) 果実 2006年	1	750	1	14	0.09	0.060	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
			1	21	0.09	0.065	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
			1	28	0.03	0.020	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
			1	42	0.03	0.030	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
デラウェア (施設) 果実 2006年	1	750 ~960	1	14	1.96	1.30	0.07	0.05	<0.013	<0.013				
			1	21	2.82	1.68	0.12	0.08	<0.013	<0.013				
			1	28	0.80	0.74	0.03	0.03	<0.013	<0.013				
			1	42	0.90	0.78	0.03	0.03	0.024	0.022				
茶 (露地) 荒茶 2004- 2005年	4	600	1	7	50.5	19.6	2.6	1.18	3.51	1.71	5.33	2.64	1.25	0.962
			1	14	2.9	1.1	0.2	0.138	0.85	0.40	0.38	0.222*	0.42	0.212*
			1	21-22	0.2	0.125	<0.1	<0.1	0.48	0.18*	<0.13	<0.13	0.11	0.11*
茶 (露地) 浸出液 2004- 2005年	4	600	1	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	3.15	1.37	2.29	1.27	<0.11	<0.11
			1	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.48	0.30	0.25	0.16*	<0.11	<0.11
			1	21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.24	0.158*	<0.13	<0.13	<0.11	<0.11

注) ・散布には30%フロアブル剤を使用した。

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。

・複数の試験機関で、定量限界が異なる場合の最高値は、大きい値を用いた。

・すべてのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3kg)		小児（1~6歳） (体重：15.8kg)		妊婦 (体重：55.6kg)		高齢者(65歳以上) (体重：54.2kg)	
		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)
なす	0.14	4.0	0.056	0.9	0.126	3.3	0.462	5.7	0.789
なつみかん	0.605	0.1	0.060	0.1	0.060	0.1	0.060	0.1	0.060
その他の かんきつ	0.32	0.4	0.128	0.6	0.192	0.1	0.032	0.1	0.032
りんご	0.505	35.3	17.8	36.2	18.3	30.0	15.1	35.6	18.0
なし	0.385	5.2	2.00	4.5	1.73	5.4	2.08	3.2	1.23
もも	5.05	0.5	2.52	0.7	3.54	4.0	2.02	0.1	0.50
ネクタリン	0.28	0.1	0.028	0.1	0.028	0.1	0.028	0.1	0.028
すもも	0.025	0.2	0.005	0.1	0.003	1.4	0.035	0.2	0.005
うめ	1.05	1.1	1.16	0.3	0.315	1.4	1.47	1.6	1.68
おうとう	0.425	0.1	0.042	0.1	0.042	0.1	0.042	0.1	0.042
いちご	1.04	0.3	0.312	0.4	0.416	0.1	0.104	0.1	0.104
ぶどう	1.68	5.8	9.74	4.4	7.39	1.6	2.69	3.8	6.38
茶	19.6	3.0	58.8	1.4	27.4	3.5	68.6	4.3	84.3
みかんの皮	3.59	0.1	0.359	0.1	0.359	0.1	0.359	0.1	0.359
合計			93		60		93		114

注) ・残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数 of シエノピラフェンの平均残留値のうち最大のものをを用いた（別紙 3 参照）。

- ・ ff：平成 10～12 年の国民栄養調査（参照 68～70）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）
- ・ 摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたシエノピラフェンの推定摂取量（ μ g/人/日）
- ・ すいか、メロン及びみかん（果肉）は全データが定量限界未満であったため、摂取量の計量はしていない。
- ・ その他のかんきつにはすだちの値、ぶどうにはデラウェアの値を用いた。

<参照>

- 1 農薬抄録シエノピラフェン：日産化学工業株式会社、2007年、一部公表
(URL：<http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/cyenopyrafen/index.htm>)
- 2 ラット体内における代謝試験（単回投与試験）（GLP 対応）：Huntington Life Sciences Ltd.、2005年、未公表
- 3 ラットにおける腸肝循環：日産化学工業株式会社、2006年、未公表
- 4 シエノピラフェン及び BP2 の比較代謝試験：日産化学工業株式会社、2006年、未公表
- 5 温州みかんにおける代謝試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2005年、未公表
- 6 なすにおける代謝試験（GLP 対応）：Huntington Life Sciences Ltd.、2005年、未公表
- 7 いちごにおける代謝試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2006年、未公表
- 8 好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2005年、未公表
- 9 土壌表面光分解運命試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2006年、未公表
- 10 シエノピラフェンの土壌吸脱着試験（GLP 対応）：Huntington Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 11 加水分解運命試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2005年、未公表
- 12 水中光分解運命試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2006年、未公表
- 13 土壌残留試験結果：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2004、2005年、未公表
- 14 作物残留試験結果：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2004、2005年、未公表
- 15 ラット及びイヌを用いた生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：(財)食品農医薬品安全性評価センター、2005年、未公表
- 16 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Huntington Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 17 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Huntington Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 18 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Huntington Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 19 代謝物 B のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories Ltd.、2005年、未公表

- 20 代謝物 C のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
- 21 代謝物 D のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
- 22 代謝物 E のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
- 23 代謝物 I のマウスを用いた急性経口毒性試験 : 日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
- 24 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 25 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 26 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : (株)ボゾリサーチセンター、2004 年、未公表
- 27 マウスを用いた局所リンパ節による皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 28 ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 29 イヌを用いたカプセル投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 30 ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
- 31 イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2006 年、未公表
- 32 ラットを用いた 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2006 年、未公表
- 33 マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2006 年、未公表
- 34 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2006 年、未公表
- 35 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
- 36 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
- 37 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 38 マウス L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2004 年、未公表

- 39 ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2004 年、未公表
- 40 ラットを用いた *in vivo-in vitro* 肝・不定期 DNA 合成(UDS)試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、2006 年、未公表
- 41 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、2004 年、未公表
- 42 ラットを用いたコメットアッセイ—子宮、肝臓—: 日産化学工業株式会社、2006 年、未公表
- 43 代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
- 44 代謝物 C の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
- 45 代謝物 D の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
- 46 代謝物 E の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
- 47 代謝物 I の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
- 48 代謝物 B のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
- 49 代謝物 C のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
- 50 代謝物 D のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
- 51 代謝物 E のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
- 52 ラットを用いた子宮肥大確認試験 : 日産化学工業株式会社、2006 年、未公表
- 53 ラットを用いたホルモン測定試験 : 日産化学工業株式会社、2006 年、未公表
- 54 ラットを用いた 4 週間反復投与による肝酵素活性影響試験 : 日産化学工業株式会社、2006 年、未公表
- 55 ラットを用いた 4 週間反復投与による子宮酵素活性影響試験 : 日産化学工業株式会社、2006 年、未公表
- 56 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-cyenopyrafen-190306.pdf>)
- 57 第 181 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/index.html>)
- 58 第 11 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai11/index.htm)

- 59 シエノピラフェンの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について：日産化学工業株式会社、2007年、未公表
- 60 第17回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai17/index.htm)
- 61 第32回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kannjikai_dai32/index.htm)
- 62 食品健康影響評価の結果の通知について
(URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-cyenopyrafen_k_200117.pdf)
- 63 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成20年11月27日付、厚生労働省告示第529号）
- 64 農薬抄録シエノピラフェン：日産化学工業株式会社、2009年、一部公表予定
- 65 作物残留試験成績：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2006,2007年、未公表
- 66 食品健康影響評価について
(URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-cyenopyrafen_k-210804.pdf)
- 67 第297回食品安全委員会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai297/index.html>)
- 68 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000年
- 69 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001年
- 70 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年