

## 農薬専門調査会における審議状況について

### 1. 審議状況

厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたジノテフランに係る食品健康影響評価（平成 16 年 4 月 28 日厚生労働省発食安第 0428001 号）については、平成 16 年 5 月 19 日に開催された第 11 回農薬専門調査会及び平成 17 年 1 月 12 日に開催された第 23 回農薬専門調査会（座長：鈴木勝士）において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

また、審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

### 2. ジノテフランに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

第 23 回農薬専門調査会の審議結果（案）を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。その際、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）も合わせて公開する。

#### 1) 募集期間

平成 17 年 5 月 12 日（木）開催の食品安全委員会（第 94 回会合）終了後、平成 17 年 6 月 8 日（水）までの 4 週間。

#### 2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

#### 3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

## ジノテフランに係る食品健康影響評価に関する審議結果について（案）

平成 16 年 4 月 28 日付け厚生労働省発食安第 0428001 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会委員長に意見を求められたジノテフランに係る食品健康影響評価について、農薬専門調査会において審議を行った結果は下記のとおりである。

なお、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を添付する。

### 記

ジノテフランの一日摂取許容量を 0.22 mg/kg 体重/日と設定する。

(案)

農薬評価書

ジノテフラン

2005年5月12日

食品安全委員会農薬専門調査会

# 目次

・ 目次	1
・ 検討の経緯	4
・ 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	5
・ 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
・ 試験結果概要	7
1. ラットにおける動物体内運命試験	7
(1) 吸収排泄・血中濃度・体内分布試験	7
(2) 排泄・胆汁排泄試験	9
(3) <i>in vitro</i> 代謝試験	9
2. 植物体内運命試験	10
(1) 水稲	10
(2) 水稲	10
(3) ナス	11
(4) キャベツ	12
(5) キュウリ	13
(6) インゲン	13
(7) イチゴ	14
(8) カブ	14
(9) ミカン	15
(10) ナシ	15
(11) リンゴ	16
(12) 代謝物 DN のキュウリ及びインゲンにおける植物体内運命試験	16
(13) 代謝物 UF のキュウリにおける植物体内運命試験	16
(14) 代謝物 MNG のキュウリにおける植物体内運命試験	16
(15) 代謝物 PHP 及び 446-DO のキュウリにおける植物体内運命試験	17
3. 土壌中運命試験	17

(1)	好氣的土壤	17
(2)	好氣的湛水土壤	17
(3)	嫌氣的土壤	18
(4)	分解物 DN の土壤中運命試験	18
(5)	分解物 UF の土壤中運命試験	18
(6)	分解物 MNG の土壤中運命試験	19
(7)	分解物 NG の土壤中運命試験	19
(8)	土壤吸着試験	19
(9)	土壤カラムリーチング試験	19
(10)	エイジドリリーチング試験	19
(11)	分解物 DN、UF 及び MNG の土壤カラムリーチング試験	20
(12)	鉛直浸透試験（水田圃場）	20
(13)	鉛直浸透試験（畑圃場）	21
(14)	土壤表面光分解試験	22
4.	加水分解試験	21
(1)	原体	21
(2)	原体（強アルカリ性を含む）	22
(3)	分解物 DN リン酸塩	22
(4)	分解物 MNG	22
(5)	分解物(BCDN 及び DN-2-OH)の水中安定性試験	22
5.	水中運命試験	23
(1)	水中光分解試験（精製水及び河川水）	23
(2)	分解物 DN リン酸塩の水中光分解試験	23
(3)	分解物 MNG の水中光分解試験	23
6.	その他の光分解試験	23
(1)	薄膜光分解試験	23
(2)	水中光分解試験（田面水、蒸留水）	24
(3)	分解物 DN 光分解試験（薄膜、田面水）	24
(4)	分解物 UF 光分解試験（薄膜、田面水）	25
(5)	分解物 MNG 光分解試験（薄膜、田面水）	25
(6)	分解物 PHP、446-DO、BCDN 及び DN-3-OH 光分解試験（蒸留水）	25
7.	土壤残留試験	26
8.	乳汁への移行試験	26
9.	作物残留試験	26
10.	急性毒性試験	27
(1)	急性毒性試験（経口/経皮/吸入：ラット、マウス及びモルモット）	27
(2)	急性神経毒性試験（ラット）	28
11.	眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	28

12. 亜急性毒性試験	28
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	28
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	28
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	29
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	29
13. 慢性毒性試験及び発がん性試験	29
(1) 52週間慢性毒性試験(イヌ)	29
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	29
(3) 18ヶ月間発がん性試験(マウス)	31
14. 生殖発生毒性試験	31
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	31
(2) 2世代繁殖試験(追加:ラット)	32
(3) 発生毒性試験(ラット)	32
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	32
15. 遺伝毒性試験	33
16. 一般薬理試験	36
・ 総合評価	38
・ 別紙1:代謝物/分解物略称	42
・ 別紙2:作物残留試験成績	43
・ 別紙3:推定摂取量	47
・ 別紙4:検査値等略称	48
・ 参照	49

< 検討の経緯 >

- 2002年 4月 24日 初回農薬登録
- 2004年 2月 25日 農薬登録申請(適用拡大：大豆、大根、メロン等)
- 2004年 4月 28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(参照1)
- 2004年 5月 13日 食品安全委員会第44回会合(要請事項説明)(参照2)
- 2004年 5月 19日 農薬専門調査会第11回会合(参照3)
- 2004年 11月 30日 追加資料提出
- 2005年 1月 12日 農薬専門調査会第23回会合(参照4)
- 2005年 5月 12日 食品安全委員会第94回会合

< 食品安全委員会委員 >

- 寺田雅昭(委員長)
- 寺尾允男(委員長代理)
- 小泉直子
- 坂本元子
- 中村靖彦
- 本間清一
- 見上彪

< 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員 >

- 鈴木勝士(座長)
- 廣瀬雅雄(座長代理)
- 石井康雄
- 江馬 眞
- 太田敏博
- 小澤正吾
- 高木篤也
- 武田明治
- 津田洋幸
- 出川雅邦
- 長尾哲二
- 林 眞
- 平塚 明
- 吉田 緑

## 要 約

殺虫剤である「ジノテフラン」( IUPAC : (RS)-1-メチル-2-ニトロ-3-(テトラヒドロ-3-フリルメチル)グアニジン)について、食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物代謝(ラット)、植物代謝(水稲、ナス、キャベツ、キュウリ、インゲン、イチゴ、カブ、ミカン、ナシ、リンゴ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス、ウサギ)、亜急性毒性(ラット、マウス、イヌ)、慢性毒性(ラット、イヌ)、発がん性(ラット、マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

本剤には発がん性、繁殖への影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験の無毒性量の最小値はイヌを用いた 52 週間慢性毒性試験の 22mg/kg 体重/日であった。一日摂取許容量(ADI)は無毒性量を安全係数 100 で除した 0.22 mg/kg 体重/日と設定した。

## ・評価対象農薬の概要

### 1．用途

殺虫剤

### 2．有効成分の一般名

和名：ジノテフラン

英名：dinotefuran (ISO 名)

### 3．化学名

IUPAC

和名：(RS)-1-メチル-2-ニトロ-3-(テトラヒドロ-3-フリルメチル)グアニジン

英名：(RS)-1-methyl-2-nitro-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)guanidine

CAS (No.248583-16-1)

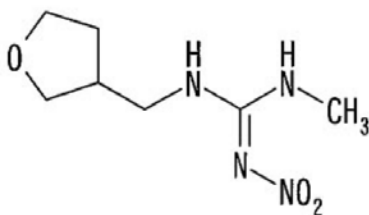
和名：N-メチル-N -ニトロ-N -[(テトラヒドロ-3-フラニル)メチル]グアニジン

英名：N-methyl-N -nitro-N -[(tetrahydro-3-furanyl)methyl]guanidine

4．分子式  $C_7H_{14}N_4O_3$

5．分子量 202.21

### 6．構造式



### 7．開発の経緯

ジノテフランは 1993 年に三井化学株式会社により発見されたテトラヒドロフリルメチル基を有する殺虫剤である。ニコチン性アセチルコリンレセプターに対する結合親和性が低いにもかかわらず、電気生理学的にはアゴニスト作用を示す特長を有する。

ジノテフランは韓国で稲、きゅうり等に登録されており、我が国では 2002 年 4 月 24 日に稲、野菜、果実等を対象に初めて登録され、原体ベースで 19.1 トン（平成 14 農薬年度）生産されている。（参照 5）

また、2004 年 2 月に三井化学株式会社（以下「申請者」という。）より農薬取締法に基づき、大豆、大根、メロン等への適用拡大登録申請がなされ、参照 6～120 の資料が提出されている。（参照 6）



ほとんどの組織において放射能濃度は血漿中濃度以下であったが、腸管、腎、胃、膀胱及び胃内容物では血漿中濃度を上回っていた。また、脳や脂肪の濃度は低かった。

表 2 主な組織中の残留放射能

		血漿中最高濃度到達時	投与 168 時間後
低 用 量	雄	腎(79.4)、胃(67.3)、膀胱(45.8)、血漿(40.6)、肝(36.3)、 全血(34.8)、腸管(34.3)、皮膚(33.9)、肺(32.9)、胸腺(32.6)	全ての組織で 0.052 以下
	雌	胃(171)、腎(72.4)、腸管(47.5)、血漿(41.4)、肝(37.6)、 全血(35.0)、肺(34.5)、下垂体(32.6)、胸腺(32.6)、子宮(33.5)	全ての組織で 0.021 以下
高 用 量	雄	胃(3850)、胃内容物(3540)、腎(470)、腸管(423)、膀胱(368)、 血漿(287)、全血(261)、前立腺(253)、副腎(252)、肝(244)	全ての組織で 0.692 以下
	雌	胃内容物(3630)、胃(3340)、膀胱(998)、腸管(867)、腎(673)、 血漿(492)、全血(450)、副腎(438)、肝(436)、下垂体(400)	全ての組織で 0.703 以下

低用量：投与 0.5 時間後 (T<sub>max</sub>)、高用量：投与 1.5 時間後 (T<sub>max</sub> 付近)

注) 残留放射能濃度はジノテフラン換算濃度 (μg/g)

低用量( )及び高用量( )で単回経口投与し、胆管挿管した SD ラット (一群雌雄各 3 匹) を用いた動物体内運命試験 (吸収・排泄) が実施された。

48 時間後、低用量、高用量ともに胆汁中への排泄は、投与放射能 (TAR) の 0.6 ~ 0.9% であり、その分布は、尿への排泄が 85 ~ 95%、糞への排泄が 1.1 ~ 1.3% であった。消化管吸収率は 99% であり、ほとんどの放射能が消化管から吸収されると考えられた。

低用量単回経口投与( )し、妊娠 18 日の SD ラット (一群雌 9 匹) を用いた胎盤移行試験が実施された。母動物と胎児ともに、全血試料の放射能濃度に差が認められず、ほとんどの組織で投与 0.5 時間後に最高濃度となり、以後速やかに減衰した。胎児への移行量は、投与後 0.5 時間で 0.13%TAR であった。

低用量単回経口投与( )し、出産後 15 日の SD ラット (一群雌 9 匹) を用いた乳汁移行試験が実施された。投与放射能は速やかに吸収され、乳汁での濃度は血漿中の濃度とほぼ同様に推移した。

低用量( )及び高用量( )で単回経口投与し、SD ラット (一群雌雄各 4 匹) を用いた全身オートラジオグラフィが実施された。定量的な組織内分布試験の結果と同様に、消化管からの速やかな吸収、全身への分布及び腎臓を経由した速やかな膀胱への排泄を示し、中枢神経系における分布は極めて少なかった。

尿中に排出された放射能の大部分はジノテフランで、74 ~ 93%TAR であり、代謝物としては 446-CO、446-DO 及び PHP-Ac が合わせて 1 ~ 3%TAR、PHP、UF-DM 及び 446-OH+COOH が合わせて 0.8 ~ 3%TAR 認められ、その他の物質はいずれも 0.5%TAR 以下であった。糞中に排出された放射能のうちジノテフランは 0.3 ~ 3%TAR であり、代謝物としては MNG 及び 446-DO-Ac が投与量に対して 0.005 未満 ~ 0.4%TAR、PHP、UF-DM 及び 446-OH+COOH が合わせて 0.01 ~ 0.3%TAR、446-CO、446-DO 及び

PHP-Ac が合わせて 0.03 ~ 0.3% TAR 認められ、その他の物質はいずれも 0.1% TAR 以下であった。

肝で認められた放射能(投与 1.5 時間後)の中で、最も多く認められたものはジノテフランであり、0.005%未満 ~ 1% TAR で最大であり、その他の物質はいずれも 0.2% TAR 以下であった。

腸管で認められた放射能(投与 1.5 時間後)の中で、最も多く認められたものは UF-DM、446-OH+COOH、446-CO、446-DO 及び PHP-Ac を含み、投与量の 0.005%未満 ~ 1% TAR であった。その他の物質はいずれも 0.2% TAR 以下であった。

胆汁中で認められた(低用量単回経口投与・投与 6 時間後まで)放射能の大部分はジノテフランで、0.46 ~ 0.52% TAR が検出された。その他、PHP 及び MNG 等が検出されたが 0.1% TAR 以下であった。

乳汁中で認められた(低用量単回経口投与・投与 1.5 時間後まで)放射能の大部分はジノテフランで、0.61% TAR が検出された。その他の物質はいずれも検出限界以下であった。

ジノテフランのラットにおける代謝経路は、脱ニトロ化、テトラヒドロフラン環の酸化的開裂、分子内環化、加水分解、グアニジン部及びテトラヒドロフラン環の開裂、脱メチル化又はニトロ基の還元が推測された。一部の代謝物は抱合化されと考えられた。(参照 7)

## (2) 排泄・胆汁排泄試験

Tf-<sup>14</sup>C-ジノテフラン又は Gu-<sup>14</sup>C-ジノテフランを 200mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与( )し、CD ラット(一群雄各 1 匹)を用いた排泄試験が実施された。

大部分は尿を通じて排泄され、投与 120 時間後までに 93% TAR 以上が尿中に排泄された。糞への排泄は 5% TAR で、標識位置による差は認められなかった。

Tf-<sup>14</sup>C-ジノテフラン又は Gu-<sup>14</sup>C-ジノテフランを 200mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与( )し、胆管挿管した CD ラット(一群雄各 3 匹)を用いた胆汁排泄試験が実施された。

投与 48 時間後までの胆汁への排泄は、0.6 ~ 0.8% TAR であり、排泄における胆汁経路の関与は僅かと考えられた。(参照 8)

## (3) *in vitro* 代謝試験

Gu-<sup>14</sup>C-ジノテフラン、主要代謝物 DN、UF 及び MNG の <sup>14</sup>C 標識体 0.1 及び 1ppm にラット肝ミクロゾーム S-9 分画を加えて *in vitro* 代謝試験が実施された。

ジノテフランは 24 時間後の各用量で 92%以上回収され、代謝物の同定は出来なかった。また、主要代謝物については、分解はほとんど認められなかったか、あるいは緩やかであり、投与 24 時間後の各用量で供試化合物の残存率は DN で 99.1 ~ 100%、UF で 89.8 ~ 92.4%、MNG で 93.7 ~ 93.9%であった。代謝物の同定は MNG のみで可能であり、NG 及び MG が添加量の 2 ~ 3%程度検出された。(参照 9)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稻

Tf-<sup>14</sup>C-ジノテフラン及び Gu-<sup>14</sup>C-ジノテフランの等量混合物を、水稻（品種：日本晴）の出穂 5 又は 20 日後に 400g ai/ha を 1 回散布又は土壌処理し、出穂 20 日後（5 日後、投与群のみ採取）及び出穂 67 日後（収穫期）に検体を採取し、イネにおける植物体内運命試験が実施された。

出穂 5 日後での土壌処理群の収穫期における放射能分布は、放射能処理量に対してもみに 1.6%、わらに 21%、根部に 3%及び土壌で 73%が検出され、出穂 20 日後の散布処理群の収穫期における放射能分布は、もみに 11%、わらに 58%、根部に 0.3%及び土壌で 5%が検出され、試料中の代謝物の構成は処理日や処理方法による差は認められなかった。

土壌処理区の試料中の放射能分布は、もみで 0.35 ~ 0.40mg/kg、玄米で 0.05 ~ 0.06mg/kg、わらで 1.3 ~ 1.8mg/kg であった。玄米中の放射能の化学形態として、ジノテフランが 0.014 ~ 0.015mg/kg [ 残存放射能 ( TRR ) の 26.2 ~ 26.3% ] その他、UF、DN、PHP 及び 446-DO が各 0.001 ~ 0.005mg/kg ( 2.26 ~ 8.57%TRR )、MNG、UF、PHP 及び 446-DO の抱合体が合わせて 0.008 ~ 0.009mg/kg ( 14.8 ~ 15.8%TRR ) 検出された。わら中の残留放射能はジノテフラン換算で 1.347 ~ 1.822mg/kg であり、そのうちジノテフラン ( 0.70 ~ 0.97mg/kg ) 及び UF ( 0.18 ~ 0.22mg/kg ) 等が検出された。

茎葉散布区の試料中の放射能分布は、もみで 5.1 ~ 5.8mg/kg、玄米で 0.34 ~ 0.61mg/kg、わらで 7.6 ~ 8.1mg/kg であった。可食部（玄米）中の放射能の化学形態については、ジノテフランが 0.18 ~ 0.20mg/kg ( 33.4 ~ 53.6%TRR )、その他、UF が 0.048 ~ 0.11mg/kg ( 14.1 ~ 17.2%TRR )、MNG、UF、PHP 及び 446-DO の抱合体が合わせて 0.030 ~ 0.104mg/kg ( 8.93 ~ 17.0%TRR )、DN、PHP 及び 446-DO が各 0.011 ~ 0.043mg/kg ( 3.31 ~ 7.05%TRR ) 検出された。わら中の放射能として、ジノテフラン ( 4.0 ~ 5.6mg/kg )、UF ( 0.72 ~ 1.2mg/kg ) 等が検出された。その他として、二酸化炭素など揮発性の成分が生成していると考えられた。( 参照 10 )

### (2) 水稻

Tf-<sup>14</sup>C-ジノテフラン又は Gu-<sup>14</sup>C-ジノテフランを用いて水稻（品種：コシヒカリ）の 4 葉期に 50 µg ai を葉面処理し、6、9 及び 21 日後に検体を採取、100 µg ai を田面水処理し、5、14 及び 21 日後に検体を採取し水稻の植物体内運命試験が実施された。

葉面処理では、処理 21 日後の放射能分布は、処理葉で 63 ~ 73%TAR、その他の地上部で 13 ~ 20%TAR、根部で 0.4 ~ 1%TAR であった。また、回収率の低下から二酸化炭素などの揮発性成分の生成が考えられた。処理 21 日後における放射能として、ジノテフランが 26.2 ~ 35.3%TRR、DN が 16.1 ~ 19.4%TRR、UF が 13.5 ~ 16.0%TRR、その他、MG、DN-2-OH 及び BCDN が 6%TRR 以下検出された。

田面水処理では、処理 21 日後の放射能分布は、地上部で 35 ~ 45%TAR、その他、根部で 3 ~ 4%TAR、土壌で 45 ~ 57%TAR であり、ジノテフランが 32.0 ~ 34.5%TRR、DN が 22.3%TRR、UF が 14.5 ~ 19.0%TRR、その他、MG、DN-2-OH 及び BCDN が 5%TRR

以下検出された。

水稲におけるジノテフランの主要代謝経路は、ニトロ基の脱離による DN の生成、テトラヒドロフラン環の水酸化と開環による DN-OH 及び 446-DO の生成、分子内環化による BCDN 及び PHP の生成、DN のニトロイミノ基の加水分解による UF の生成、グアニジンとテトラヒドロフラン部の開裂による MNG の生成であり、代謝物(UF、PHP あるいは 446-DO)の糖抱合体の生成、さらに代謝を受け二酸化炭素及びその他の揮発性成分にまで分解されると考えられた。(参照 11)

### (3) ナス

ナス(品種:千両2号)を用いて、植物体内運命試験が実施された。本試験で用いた、試験設計概要は表3のとおりである。

表3 ナスにおける植物体内運命試験の試験設計概要

標識体	Tf- <sup>14</sup> C-ジノテフラン又は Gu- <sup>14</sup> C-ジノテフラン				Tf及び Gu- <sup>14</sup> C- ジノテフラン の等量混合物
試験区分					
処理方法	葉面処理	土壌処理	葉面処理	植穴処理	果実処理
処理時の 植物体 ステージ	4葉期	2~3葉期	3葉期	2~3葉期	結実期
処理部位	3葉	土壌	2葉及び3葉	土壌	未熟果実
検体採取日	6、9、15	3、9、15	0~15	21	15
投与量 ( $\mu$ gai)	50	50	150	100	50

(葉面処理)、(土壌処理1)、(揮発性成分の捕集)、(土壌処理2)及び(果実処理)の条件で放射活性を測定した。

葉面処理( )では、処理15日後の放射能分布は、処理葉で87~91%TAR、その他の地上部で0.6~1.7%TAR、根部で0.1~0.2%TARであり、ジノテフランが19.3~19.6mg/kg(36.9~49.7%TRR)、DNが5.3~9.8mg/kg(13.5~18.8%TRR)、UFが2.9~4.3mg/kg(7.3~8.3%TRR)、BCDNが2.7~4.8mg/kg(6.9~9.2%TRR)、その他、MG、PHP及び446-DOが2.5mg/kg以下検出された。

土壌処理1( )では、処理15日後、処理放射能の約60%が植物に吸収され、その放射能分布は、地上部で処理量の58%、根部で1.3%TAR、土壌で33~35%TARであり地上部でジノテフランが1.09~1.48mg/kg(25.0~29.6%TRR)、DNが1.43~1.46mg/kg(28.6~33.4%TRR)、UFが0.67~0.79mg/kg(13.4~18.1%TRR)、その他、MG、PHP、MNG、446-DO及びBCDNが0.5mg/kg以下検出された。

揮発性成分の捕集 ( ) では、処理 15 日後における放射能回収率は 99% TAR、二酸化炭素が 0.2 ~ 0.6% TAR、その他の揮発性成分が 0.01% TAR 以下検出された。

果実処理 ( ) では、処理 15 日後の果実部における放射能回収率は 92% TAR であり、果実部でジノテフランが 0.69mg/kg ( 87.3% TRR )、UF が 0.03mg/kg ( 3.4% TRR )、DN が 0.02mg/kg ( 2.9% TRR ) 検出され、その他、PHP、BCDN、446-DO、MNG 及び MG が 0.01mg/kg 以下検出された。

土壌処理 2 ( ) では、処理 21 日後、処理量の 40% が植物体に吸収され、その放射能分布は、果実部で 1.3 ~ 1.6% TAR、地上部で 36.6 ~ 36.8% TAR、根部で 1.5 ~ 1.6% TAR、土壌で 47.5 ~ 47.6% TAR であり、処理 15 日後の放射能として、果実部でジノテフランが 0.95 ~ 1.26mg/kg ( 55.4 ~ 63.5% TRR )、MNG が 0.08mg/kg ( 4.5% TRR )、446-DO ( グルコース抱合体を含む ) が 0.04 ~ 0.07mg/kg ( 2.39 ~ 3.51% TRR )、PHP が 0.05mg/kg ( 1.8 ~ 2.8% TRR )、その他、UF 及び DN が 0.02mg/kg 以下検出された。

ジノテフランのナスにおける主たる代謝経路は、ニトロ基の脱離による DN の生成、ニトロイミノ基の加水分解による UF の生成、テトラヒドロフラン環の酸化による DN-2-OH や 446-DO の生成、それに引き続く分子内の閉環による BCDN や PHP の生成、テトラヒドロフラン環とグアニジン基の開裂による MNG の生成、メチル基の脱離による FNG の生成、さらに糖抱合体及び二酸化炭素の生成が起これと考えられる。

( 参照 12 )

#### ( 4 ) キャベツ

Tf-<sup>14</sup>C-ジノテフラン及び Gu-<sup>14</sup>C-ジノテフランの等量混合物を用いて、キャベツ ( 品種 : シキドリ ) に 50 µg ai を 4 ~ 5 葉期の葉面に塗布し、処理後 5、11 及び 19 日目に検体を採取 ( 葉面処理 )、2 ~ 3 葉期の栽培土壌に土壌散布し、処理後 11、28 及び 43 日目に検体を採取 ( 土壌処理 ) し、キャベツにおける植物体内運命試験が実施された。

葉面処理では、処理 19 日後の放射能分布は、処理葉で 81% TAR、その他の地上部で 1% TAR、根部で 0.1% TAR であり、その他に二酸化炭素等の揮発性成分の生成が考えられた。処理 19 日後の処理葉での放射能として、ジノテフランが 16.4mg/kg ( 29.8% TRR )、PHP が 5.3mg/kg ( 5.3% TRR )、BCDN が 5.6mg/kg ( 10.2% TRR )、DN が 4.3mg/kg ( 7.9% TRR )、その他、UF、DN-3-OH 及び DN-2-OH が 3mg/kg 以下検出された。

土壌処理では、処理 43 日後、処理放射能の 40% が植物体に吸収され、その放射能分布は、地上部で 38% TAR、根部で 1% TAR、土壌で 39% TAR であり、地上部では、ジノテフランが 0.38mg/kg ( 24.0% TRR )、MNG が 0.42mg/kg ( 26.5% TRR )、DN が 0.19mg/kg ( 11.9% TRR )、UF が 0.11mg/kg ( 7.26% TRR )、その他、PHP、BCDN 及び DN-3-OH が 0.1mg/kg 以下検出された。なお、地上部の代謝物として最も多かった MNG は、葉面散布では検出されていないことから土壌中で生成したものが吸収されたと考えられる。

( 参照 13 )

## (5) キュウリ

Tf-<sup>14</sup>C-ジノテフラン又は Gu-<sup>14</sup>C-ジノテフランを用いてキュウリ（品種：サガミハンシロ）に、50 µg ai を 3～4 葉期の葉面に塗布し、処理後 3、9 及び 15 日目に検体を採取（葉面処理）、50 µg ai を 3～4 葉期に栽培土壌に土壌散布し、処理後 6、10、15 及び 20 日目に検体を採取（土壌処理）、20 µg ai を結実期の未熟果実に塗布し、処理後 3 及び 7 日目に検体を採取（果実処理）して、キュウリにおける植物体内運命試験が実施された。

葉面処理では、処理 9 日後の放射能分布は、処理葉で 81～92%TAR、地上部で 3～6%TAR、根部で 0.3～0.5%TAR であり、処理葉での放射能として、ジノテフランが 15.1～30.1mg/kg (59.9～67.4%TRR)、DN が 3.4～4.0mg/kg (9.0～13.7%TRR)、抱合体を含む UF が合わせて 1.9～3.0mg/kg (6.7～7.6%TRR)、その他、PHD、446-DO 及び BCDN が 1.4mg/kg 以下検出された。

土壌処理では、処理 20 日後の放射能分布は、地上部で 28～36%TAR、根部で 0.2～0.6%TAR、土壌で 57～68%TAR であり、地上部での放射能として、ジノテフランが 0.61～0.85mg/kg (37.3～55.6%TRR)、DN が 0.16～0.29mg/kg (10.4～17.7%TRR)、抱合体を含む UF が合わせて 0.19mg/kg (11.8～12.4%TRR)、その他、446-DO（抱合体を含む）が 0.12～0.17mg/kg (7.1～11.1%TRR) 検出された。

果実処理では、処理 7 日後の果実部における放射能は、処理量の 93～95%であり、果実での放射能として、ジノテフランが 0.1～0.5mg/kg (91%TRR) 検出され、ほとんど代謝されなかった。（参照 14）

## (6) インゲン

インゲン（品種：グリーントップ）を用いて、植物体内運命試験が実施された。本試験で用いた、試験設計概要は表 4 のとおりである。

表 4 インゲンにおける植物体内運命試験の試験設計概要

標識体	Tf及び Gu- <sup>14</sup> C- ジノテフラン の等量混合物	Tf 及び Gu- <sup>14</sup> C-ジノテフラン			
試験区分					
処理方法	葉面処理	土壌処理	葉面処理	果実処理	茎部注入処理
処理時の 植物体 ステージ	4 葉期	2～3 葉期	3 葉期	結実期	結実期
処理部位	第 3 葉	土壌	第 2 葉	未熟果実	実に近い 茎部 2 箇所
検体採取日	10、20、27	22、40、55	11 日まで	11、25	11、25
投与量 (µg ai)	50	50	50	5	10

(葉面処理) (土壌処理) (揮発性成分の捕集) (果実処理)及び(茎部注入処理)の条件で放射活性を測定した。

葉面処理( )では、処理27日後の各検体における放射能分布は、豆で0.2%TAR、さやで1%TAR、葉で83%TAR、葉の脇葉で0.3%TAR、その他の地上部で0.8%TAR、根部で0.3%TAR、土壌で0.5%TARであり、処理葉での放射能として、ジノテフランが15.1mg/kg(21.2%TRR)、DNが7.9mg/kg(11.1%RR)、抱合体を含むPHPが8.0mg/kg(11.3%TRR)検出され、その他、446-DO、UF等が6mg/kg以下検出された。

土壌処理( )では、処理55日後の各検体における放射能分布は、豆で0.3%TAR、さやで1%TAR、地上部で13~23%TAR、根部で1%TAR、土壌で75~77%TARであり、地上部での放射能として、ジノテフランが0.04~0.09mg/kg(2.7~8.3%TRR)、抱合体を含むPHPが0.18~0.33mg/kg(16.1~20.6%TRR)、MNGが0.30mg/kg(18.4%TRR; Gu-標識体のみ)、その他、446-DO、MG及びDNが0.30mg/kg以下検出された。

揮発性成分の捕集( )では、処理11日後における放射能回収率は90~95%、二酸化炭素が0.1~0.2%、その他の揮発性成分が0.04~0.2%検出された。

可食部処理( )では、処理25日後の放射能分布は、豆で5~7%TAR、さやで60.6~72.2%TARであり、果実部での放射能として、ジノテフランが0.97mg/kg(67.4%TRR)、その他、PHP等が0.1mg/kg以下検出された。

茎部注入処理( )では、処理25日後の放射能分布は、豆で3~10%TAR、さやで32~44%TARであり、果実部での放射能として、ジノテフランが0.48~1.16mg/kg(68.6~73.6%TRR)、PHPが0.04~0.11mg/kg(6.1~7.1%TRR)、その他、UF及びFNG等が0.06mg/kg以下検出された。(参照15)

## (7) イチゴ

Tf-<sup>14</sup>C-ジノテフラン又はGu-<sup>14</sup>C-ジノテフランをイチゴ(品種:トヨノカ)に、50µg aiを苗の葉面に塗布し、処理後8、20及び29日目に検体を採取(葉面処理)、20µg aiを結実期の未熟果実に塗布し、処理後8及び14日目に検体を採取(可食部処理)して、イチゴにおける植物体内運命試験が実施された。

葉面処理では、処理29日後の放射能分布は、果実部で0.7~1%TAR、処理葉で84~86%TAR、その他の地上部で1%TAR、根部で0.04~0.1%TAR、土壌から0.2~0.3%TARであり、その他に二酸化炭素等の揮発性成分の生成が考えられた。処理29日後の処理葉での放射能として、ジノテフランが20.2~24.2mg/kg(42.4~45.7%TRR)、その他、UF、BCDN、DN及びMG等が4mg/kg以下検出された。

可食部処理では、処理14日後の果実部における放射能の回収率は、処理量の95~98%であり、果実での放射能として、ジノテフランが1.1~1.7mg/kg(89.0%TRR)、その他、UF及びDN等が0.1mg/kg以下検出された。(参照16)

## (8) カブ

Tf-<sup>14</sup>C-ジノテフラン又はGu-<sup>14</sup>C-ジノテフランを用いてカブ(品種:耐病ひかり)に、

50  $\mu\text{g ai}$  を 4 ~ 5 葉期の葉面に塗布し、処理後 10、14 及び 20 日目に検体を採取（葉面処理） Gu-<sup>14</sup>C-ジノテフランの 50  $\mu\text{g ai}$  を 2 ~ 3 葉期のカブ栽培土壌に土壌処理し、処理後 6、10、15 及び 30 日目に検体を採取（土壌処理）し、カブにおける植物体内運命試験が実施された。

葉面処理では、処理 20 日後の放射能分布は、主根部で 2 ~ 3% TAR、処理葉で 81 ~ 86%TAR、その他の地上部で 1 ~ 2%TAR、細根部で 0.1%TAR、土壌で 0.3 ~ 0.4%TAR であり、その他に二酸化炭素等の揮発性成分の生成が考えられた。処理 20 日後の処理葉での放射能として、ジノテフランが 1.62 ~ 1.78mg/kg ( 12.2 ~ 12.8%TRR ) DN が 3.22 ~ 3.36mg/kg ( 23.1 ~ 25.3%TRR ) その他、PHP 及びその抱合体、446-DO 及びその抱合体並びに UF が 1.3mg/kg 以下検出された。主根部で検出された放射能は 0.02mg/kg でその大部分が DN であった。

土壌処理では、処理 30 日後の放射能分布は、主根部で 2% TAR、地上部で 49% TAR、細根部で 0.6%TAR、土壌で 41%TAR であり、主根部での放射能として、ジノテフランが 0.02mg/kg( 35.8%TRR ) DN が 0.02mg/kg( 35.3%TRR ) その他、UF が 0.005mg/kg 以下検出された。地上部の主要代謝物は DN で 1.83mg/kg ( 30.4%TRR) であった。

( 参照 17 )

## ( 9 ) ミカン

Tf-<sup>14</sup>C-ジノテフラン及び Gu-<sup>14</sup>C-ジノテフランの等量混合物を用いて、みかん（品種：青島）に、50  $\mu\text{g ai}$  を苗の葉面に塗布し、処理後 14、37 及び 60 日目に検体を採取（葉面処理） Tf-<sup>14</sup>C-ジノテフラン又は Gu-<sup>14</sup>C-ジノテフランの 20  $\mu\text{g ai}$ 、結実期の未熟果実に塗布し、処理後 3、6、12 及び 16 週目に検体を採取（可食部処理）し、ミカンにおける植物体内運命試験が実施された。

葉面処理では、処理 60 日後の放射能分布は、処理葉で 84% TAR、周辺葉で 0.6% TAR であり、その他に二酸化炭素等の揮発性成分の生成が考えられた。処理 60 日後における処理葉での放射能として、ジノテフランが 10.6mg/kg ( 23.4%TRR ) その他、MNG、抱合体を含む PHP、抱合体を含む 446-DO 及び DN 等が 4.2mg/kg 以下検出された。

可食部処理では、処理 16 週後の放射能分布は、果実部で 87% TAR、周辺葉で 3 ~ 5%TAR であり、果実での放射能としては、ジノテフランが 0.05 ~ 0.07mg/kg ( 43.6 ~ 44.3% ) その他、MNG、抱合体を含む 446-DO 及び FNG 等が 0.01mg/kg 以下検出された。（参照 18）

## ( 10 ) ナシ

Tf-<sup>14</sup>C-ジノテフラン又は Gu-<sup>14</sup>C-ジノテフランを用いて結実期のナシ（品種：幸水）に、20  $\mu\text{g}$  を未熟果実に塗布し、処理後 4、9 及び 12 週目に検体を採取し、ナシにおける植物体内運命試験が実施された。

12 週後の放射能分布は、リンス部で 9 ~ 15%TAR、果皮で 34 ~ 36%TAR、果肉で 34 ~ 36%TAR であり、その他に二酸化炭素等の揮発性成分の生成が考えられた。処理 12

週後の果実部での放射能として、ジノテフランが 0.03mg/kg ( 32.3%TRR ) 抱合体を含む PHP が 0.01 ~ 0.02mg/kg ( 12.0 ~ 13.9%TRR ) MNG が 0.01mg/kg ( 10.3%TRR ) その他、抱合体を含む 446-DO、UF 及び DN 等が 0.01mg/kg 以下検出された。  
( 参照 19 )

### ( 1 1 ) リンゴ

Tf-<sup>14</sup>C-ジノテフラン又は Gu-<sup>14</sup>C-ジノテフランを用いてリンゴ( 品種 : 王林 ) に、50 µg を葉面処理し、処理後 20、30 及び 55 日目に検体を採取し、リンゴにおける植物体内運命試験が実施された。

処理 55 日後の放射能分布は、処理葉で 83 ~ 84%TAR、周辺葉で 1%TAR であり、その他に二酸化炭素等の揮発性成分の生成が考えられた。処理 55 日後の処理葉での放射能として、ジノテフランが 11.1 ~ 21.0mg/kg ( 27.9 ~ 30.8%TRR ) 抱合体を含む PHP が 0.89 ~ 4.9mg/kg ( 2.2 ~ 7.2%TRR ) 抱合体を含む 446-DO が 7.7 ~ 9.4mg/kg ( 11.4 ~ 23.6%TRR ) その他 UF が 2.4 ~ 3.6mg/kg ( 3.6 ~ 9.6%TRR ) DN が 3.7 ~ 5.4mg/kg ( 8.0 ~ 9.4%TRR ) 検出された。( 参照 20 )

### ( 1 2 ) 代謝物 DN のキュウリ及びインゲンにおける植物体内運命試験

キュウリ( 品種 : サガミハンシロ ) 及びインゲン( 品種 : グリーントップ ) に、50 µg の <sup>14</sup>C-DN を土壌、葉面、茎部注入( キュウリのみ ) し、処理 14 ~ 21 日後に検体を採取し、代謝物 DN の各植物体での植物体内運命試験が実施された。

各処理における放射能回収率は 82 ~ 95% であり、二酸化炭素などの揮発性成分が生成していると考えられた。検出物の多くは DN であり、土壌処理した DN はほとんど植物に吸収されず、また葉面塗布や茎部注入では DN は大半が処理部位にとどまった。代謝物については微量で同定には至らなかった。処理後 14 日のキュウリ及び 21 日のインゲンにおける DN の残存率は 89.5 ~ 96.9%TRR であり、DN の植物体での代謝は緩慢であるものと考えられる。( 参照 21 )

### ( 1 3 ) 代謝物 UF のキュウリにおける植物体内運命試験

キュウリ( 品種 : サガミハンシロ ) に、50 µg の <sup>14</sup>C-UF を葉面処理し、最長 22 日後に検体を採取し、代謝物 UF のキュウリにおける植物体内運命試験が実施された。

放射能回収率は 78% であり、揮発性成分として二酸化炭素が投与量の 1%TAR 生成していた。残留放射能について分析したところ UF が 13.2mg/kg ( 33.1%TRR ) UF-DM 及び UF の抱合体が 21.0mg/kg ( 52%TRR ) 検出された。

UF はメチル基の脱離などの代謝を受けるものと考えられる。( 参照 22 )

### ( 1 4 ) 代謝物 MNG のキュウリにおける植物体内運命試験

キュウリ( 品種 : サガミハンシロ ) に、50 µg の <sup>14</sup>C-MNG を栽培土壌に処理し、3 週後に検体を採取し、代謝物 MNG のキュウリにおける植物体内運命試験が実施された。

放射能回収率は 89%であり、地上部で 29%TAR、根部で 0.3%TAR が検出された。残留放射能について分析したところ、代謝物として MNG が 0.98mg/kg ( 65.5%TRR )、MG が 0.33mg/kg( 21.9%TRR )及び NG が 0.04mg/kg( 2.83%TRR )検出された。MNG はニトロ基及びメチル基の脱離などの代謝を受けるものと考えられる。(参照 23)

### ( 15 ) 代謝物 PHP 及び 446-DO のキュウリにおける植物体内運命試験

インゲン(品種:グリーントップ)に、50 µg の代謝物 PHP 及び 446-DO を葉面処理し、処理葉を 2 週後に採取し、PHP 及び 446-DO の代謝物の同定試験が実施された。

PHP の代謝物として 446-DO、DN-2-OH 及び BCDN が検出され、446-DO の代謝物として PHP、MG、DN-2-OH 及び BCDN が検出された。(参照 24)

## 3 . 土壌中運命試験

### ( 1 ) 好氣的土壌

Tf-<sup>14</sup>C-ジノテフラン又は Gu-<sup>14</sup>C-ジノテフランを、2 種類の埴壤土(茨城畑土壌、高知畑土壌)及び軽埴土(大阪畑土壌)に乾土当たり 1 µg/g の濃度で混和し、好氣的条件下、25 °C、インキュベーション時間は茨城畑土壌及び高知畑土壌については 16 週間、大阪畑土壌については 20 週間として、ジノテフランの土壌中運命試験が実施された。

ジノテフランの半減期は埴壤土で 5~6 週間、軽埴土で 10~11 週間であった。試験開始 12 週間後に、ジノテフランが 12.3~39.8%TAR、NG が 8.8~17.1%TAR、MNG が 11.7~15.0%TAR、UF (FNG を含む) が 0.26~0.60%TAR 検出された。試験開始後 16 週間の時点で、茨城土壌及び高知土壌で Tf-<sup>14</sup>C-ジノテフランで 56~62%TAR、Gu-<sup>14</sup>C-ジノテフランで 26~28%TAR の二酸化炭素が検出された。茨城土壌の 16 週後の抽出残渣は、18.60~22.50%TAR であり、50~60%TRR がフルボ酸、フミン酸及びフミンの土壌有機物に取り込まれた。これら抽出残渣放射能(RRR)の 33.4~49.2%が塩酸抽出部から抽出され、ジノテフランが 7.1~9.1%RRR、未同定分解物の UK1、NG、MNG 及び UF+FNG がそれぞれ 9.2~11.4、8.6、4.0、0.05%未満~1.5%RRR 検出された。

また、滅菌埴壤土を用いてジノテフランの代謝試験を行ったところ、ほとんど代謝が進まなかったため、ジノテフランの好氣的条件下での土壌代謝には微生物が関与しているものと考えられる。

ジノテフランの好氣性土壌における代謝経路は、テトラヒドロフラン部とグアニジン部の開裂による MNG の生成、MNG のメチル基の脱離による NG の生成及びニトロイミノ基の加水分解による UF の生成等であり、これらの代謝物はさらなる代謝を受けて二酸化炭素まで分解されるものと考えられる。(参照 25,26)

### ( 2 ) 好氣的湛水土壌

Tf-<sup>14</sup>C-ジノテフラン又は Gu-<sup>14</sup>C-ジノテフランを、軽埴土、砂質壤土及び灰色低地土壌に乾土当たり 0.4 µg/g の濃度で混和し、好氣的条件下、25 °C、16 週間インキュベーションし、ジノテフランの好氣的湛水土壌運命試験が実施された。

ジノテフランの半減期は各土壌で4~5週間であった。軽埴土中で放射能は抽出残渣に徐々に移行し、16週間後には57.1~65.4% TARが抽出残渣に移行した。二酸化炭素への移行は同時点で6.2~7.8% TARであった。16週間後には、ジノテフランが3.8~7.7% TAR、主要分解物としてDNが12.7~25.7% TAR、その他、UFが1.0~1.8% TAR 検出された。16週の青森土壌の抽出残渣の塩酸抽出により83.12~75.82% TARが可溶化し、その大半がDNであった。腐食に約20% TARが取り込まれていた。

また、滅菌埴壤土中ではジノテフランはほとんど分解が進まなかったため、ジノテフランの好氣的条件での土壌代謝には微生物が関与しているものと考えられる。

ジノテフランの好氣的湛水土壌における代謝経路は、脱ニトロ化、ニトロイミノ基の加水分解等であり、これらの代謝物はさらなる代謝を受けて二酸化炭素まで分解されるものと考えられる。(参照 27)

### (3) 嫌氣的土壌

Gu-<sup>14</sup>C-ジノテフランを、埴壤土(茨城)に乾土当たり0.4 µg/gの濃度で混和し、26週間インキュベーションして、ジノテフランの嫌氣的土壌における代謝試験を行った。

ジノテフランの半減期は約9週間であった。放射能は抽出残渣に徐々に移行し、26週間後に49.3% TARが抽出残渣に移行した。二酸化炭素への分解は同時点で1.2% TARであった。また、26週間後には、ジノテフランが17.8% TAR、主要分解物としてDNが27.3% TAR、その他、UFが4.2% TAR 検出された。16週間目の試料の抽出残渣に43.2% TARが存在し、その塩酸抽出液中に残渣中放射能の81%が検出され、そのほとんどがDNであった。

ジノテフランの嫌氣的土壌における代謝経路は、脱ニトロ化、ニトロイミノ基の加水分解等であるものと考えられる。(参照 28)

### (4) 分解物 DN の土壌中運命試験

<sup>14</sup>C-DNの好氣的土壌及び好氣的湛水土壌での代謝試験を行ったところ、半減期は好氣的土壌では16週間以上、好氣的湛水土壌では6週間であった。各試料中の主要成分はDNであり、微量代謝物は同定しなかった。二酸化炭素は16週間後に好氣的土壌で6% TAR、好氣的湛水土壌で15% TAR 検出された。(参照 29)

### (5) 分解物 UF の土壌中運命試験

<sup>14</sup>C-UFの好氣的土壌及び好氣的湛水土壌での代謝試験を行ったところ、半減期は好氣的土壌で約7日、好氣的湛水土壌では推定16週間であった。好氣的湛水土壌を用いた代謝試験では処理15週間後にUF(処理量の53.0%)及びUF-DM(2.1% TAR)が検出された。二酸化炭素は4週間後に好氣的土壌で71% TAR、処理15週間後に好氣的湛水土壌で26% TAR 検出された。(参照 30)

## ( 6 ) 分解物 MNG の土壤中運命試験

$^{14}\text{C}$ -MNG の好氣的土壤及び嫌氣的土壤での代謝試験を行ったところ、半減期は好氣的土壤で約 11 週間、嫌氣的土壤で約 3 週間であった。各試料中の主要成分は好氣的土壤では処理 16 週間後に NG ( 処理量の 16.8% ) 及び MNG ( 36.2% TAR )、嫌氣的土壤では処理 12 週間後に、MNG ( 4.9% TAR ) 及び MG ( 0.08% TAR ) であった。二酸化炭素は処理 16 週間後に好氣的土壤で 27.4% TAR、処理 12 週間後に嫌氣的土壤で 47.7% TAR 検出された。( 参照 31 )

## ( 7 ) 分解物 NG の土壤中運命試験

$^{14}\text{C}$ -NG の好氣的土壤及び嫌氣的土壤での代謝試験を行ったところ、半減期は好氣的土壤で約 3 日間、嫌氣的土壤で約 8 日間であった。各試料中の主要成分として、好氣的土壤では処理 20 日間後に NG ( 処理量の 0.7% )、嫌氣的土壤では処理 42 日間後に NG ( 1.31% TAR ) が認められた。二酸化炭素は、処理 20 日間後に好氣的土壤で 74.1% TAR、処理 42 日間後に嫌氣的土壤で 41.0% TAR 検出された。( 参照 32 )

## ( 8 ) 土壤吸着試験

ジノテフラン( 4 種類の国内土壤使用 )、代謝物 DN( 7 種類の外国土壤使用 ) 及び MNG ( 5 種類の外国土壤使用 ) の土壤吸着試験を行った。有機炭素含量を基にした吸着係数  $K_{\text{ads}_{\text{oc}}}$  はジノテフランで 23.3 ~ 33.6 であった。代謝物 DN の  $K_{\text{ads}_{\text{oc}}}$  は 58 ~ 2502 であった。代謝物 MNG の  $K_{\text{ads}_{\text{oc}}}$  は 8 ~ 31 であり、 $K_{\text{ads}_{\text{oc}}}$  が 12 ~ 28 であることから、MNG の吸着は可逆的であると考えられた。( 参照 33 ~ 35 )

## ( 9 ) 土壤カラムリーチング試験

Tf- $^{14}\text{C}$ -ジノテフラン又は Gu- $^{14}\text{C}$ -ジノテフランを用いて、2 種類の埴壤土( 茨城畑土壤、高知畑土壤 ) 及び砂質壤土( 千葉畑土壤 ) に乾土当たり 5.9mg/kg の濃度で添加した後、土壤層を 30cm としてカラムに充填した土壤に灌水液 ( 0.01M 塩化カルシウム水溶液 ) を 4 日間連続流下して、ジノテフランの土壤カラムリーチング試験が実施された。

放射能回収率は 96 ~ 99% であり、57 ~ 77% TAR が溶出液から検出された。溶出液中及び土壤層中の主成分はジノテフランであり、千葉土壤、茨城土壤、高知土壤で溶出液で処理量の 56 ~ 58、66 ~ 73、61 ~ 74% TAR が、土壤層中で 36、20 ~ 25、19 ~ 33% TAR が、溶出液及び中び土壤層中から、NG 及び MNG と推定される代謝物が僅かに検出された。( 参照 36 )

## ( 10 ) エイジドリーチング試験

好氣的条件下では、水分を最大溶水量の 60% に調整し 26 で 2 週間インキュベーションした埴壤土 ( 茨城畑土壤 ) に、好氣的潜水条件下では、蒸留水を加え水深を 4cm に調整した後、26 で 5 週間インキュベーションした壤土 ( 三重水田土壤 ) に、Tf- $^{14}\text{C}$ -ジノテフラン又は Gu- $^{14}\text{C}$ -ジノテフランを、乾土当たり 0.4mg/kg の濃度で混和した後、30

日間インキュベーションした。これらのエージングした土壌を当該土壌で作成した 30cm の土壌カラムの上に載せて灌水液（0.01M 塩化カルシウム水溶液）を 4 日間連続流下して、ジノテフランのエイジドリーチング試験が実施された。

好氣的条件下でのインキュベーション後の放射能回収率は 59~87%であり、ジノテフラン、MNG、NG 及び抽出残渣が 42~44、22、7 及び 11~14%TAR 検出された。好氣的湛水条件下でのインキュベーション後の放射能回収率は 91~95%であり、ジノテフラン、DN 及び抽出残渣が 60~62、11~12 及び 19~20%TAR 検出された。

土壌カラムリーチングでの放射能回収率は、好氣的条件下で 54~87%で、溶出液から 17~40%TAR が、好氣的湛水条件下の放射能回収率は 94~107%で、溶出液から 30~32%TAR が検出された。好氣的条件下の溶出液中で、ジノテフランが 15~17%TAR、MNG が 18%TAR 及び NG が 6%TAR、土壌層中で、ジノテフランが 21~26%TAR、MNG が 6%TAR 及び NG が 3%TAR 検出された。好氣的湛水条件下の溶出液中で、ジノテフランが 27~28%TAR、土壌層中で、ジノテフランが 32~38%TAR、DN が 15~19%TAR 検出された。なお、DN はその殆どが土壌層の 0~5cm 層で検出された。（参照 37）

#### （ 1 1 ）分解物 DN、UF 及び MNG の土壌カラムリーチング試験

<sup>14</sup>-C-DN、<sup>14</sup>-C-UF 及び <sup>14</sup>-C-MNG を、埴壤土（茨城畑土壌：DN、UF 及び MNG）及び砂質壤土（千葉畑土壌：DN）に乾土当たり各々 4.6、4.7 及び 2.8 µg/g の濃度で添加した後、土壌層を 30cm としてカラムに充填した各々の土壌に灌水液（0.01M 塩化カルシウム水溶液）を 4 日間連続流下して、代謝物 DN、UF 及び MNG の土壌カラムリーチング試験が実施された。

DN は処理量の 98~100%が土壌層から検出され、その殆どが 0~5cm から検出され、溶出液からは検出されなかった。土壌層中の主成分は DN で 72~89%TAR 検出された。

UF は処理量の 85%が溶出液中から検出され、溶出液中及び土壌層中の主成分は UF で、溶出液中から 83%TAR、土壌層中から 9%TAR が検出された。

MNG は処理量の 76%が溶出液中から検出され、溶出液中及び土壌層中の主成分は MNG で、溶出液中から 73%TAR、土壌層中から 13%TAR が検出された。（参照 38）

#### （ 1 2 ）鉛直浸透試験（水田圃場）

ジノテフランの 1%粒剤を 10a 当たり 4kg の割合（4 µg/cm<sup>2</sup>）で水田（軽埴土）に全面施用し、田面水、0~10cm の表層土及び深度 1m までの土を採土管で採取し、ジノテフラン粒剤の鉛直浸透試験が実施された。

田面水でのジノテフラン濃度は処理直後 0.5 µg/mL 検出されたが、処理 28 日後で 0.002 µg/mL に減少した。代謝物 MNG、UF 及び DN は処理 14 日後にいずれも最高濃度に達し、0.002、0.006 及び 0.004 µg/mL 検出されたが、処理 28 日後には全ての代謝物が検出限界以下となった。代謝物 BCDN、DN-3-OH 及び MG は、いずれも試験期間中で検出限界以下であった。

土壌層 0~10cm でのジノテフラン濃度は処理 1 日後に 0.048 µg/g 検出され、処理 14

日後に最高値の 0.110  $\mu\text{g/g}$  が検出され、処理 133 日後で 0.009  $\mu\text{g/g}$  に減少した。代謝物 DN は処理 49~161 日後まで 0.02  $\mu\text{g/g}$  検出され、10cm より下の土壌層においては、ともに検出限界以下であった。ジノテフランの推定半減期は 8 日、ジノテフラン及び代謝物(MNG、UF 及び DN)を合算した場合の推定半減期は 9 日であった。代謝物 BCDN、DN-3-OH 及び MG は、処理後 7 日目の土壌中 0~30cm において検出限界以下であった。(参照 39)

### ( 1 3 ) 鉛直浸透試験 (畑圃場)

ジノテフラン粒剤または水溶剤を 600g ai/ha で畑 (壤土) に全面施用し、深度 1m までの土及び土壌層 90~100cm の土壌から遠心分離により土壌水を採取し、ジノテフラン粒剤及び水溶剤の鉛直浸透試験が実施された。

ジノテフランは土壌層 0~10cm の処理直後において粒剤処理区及び水溶剤処理区でそれぞれ 1.12 及び 1.39  $\mu\text{g/g}$ 、処理 124 日後に 0.052 及び 0.024  $\mu\text{g/g}$  と経時的に減少した。試験期間中に粒剤処理区において土壌層 40~50cm で 0.006  $\mu\text{g/g}$ 、水溶剤処理区において土壌層 30~40cm で 0.007  $\mu\text{g/g}$  検出された。

DN は全ての土壌層において検出限界以下であった。UF は処理直後の土壌層 0~10cm で 0.02  $\mu\text{g/g}$  検出された。MNG は土壌層 0~10cm の処理直後において粒剤処理区、水溶剤処理区でそれぞれ 0.06 及び 0.09  $\mu\text{g/g}$ 、処理 124 日後に 0.02 及び 0.01  $\mu\text{g/g}$  と経時的に減少した。試験期間中に粒剤処理区において土壌層 30~40cm で 0.03  $\mu\text{g/g}$ 、水溶剤処理区において土壌層 20~30cm で 0.02  $\mu\text{g/g}$  検出された。NG は粒剤処理区及び水溶剤処理区ともに処理 77 日後に初めて検出され、粒剤処理区において土壌層 30~40cm で 0.02  $\mu\text{g/g}$  検出された。0~100cm の土壌層において、ジノテフランの半減期は粒剤処理区で 29 日、水溶剤処理区で 12 日であった。ジノテフラン及び代謝物(MNG、UF、DN 及び NG)を合算した場合の半減期は、粒剤処理区で 58 日、水溶剤処理区で 13 日であった。

土壌層 90~100cm の土壌水中のジノテフラン及び代謝物(MNG、UF 及び DN)は検出限界以下であった。(参照 40)

### ( 1 4 ) 土壌表面光分解試験

Tf-<sup>14</sup>C-ジノテフラン又は Gu-<sup>14</sup>C-ジノテフランを、乾土当たり 50  $\mu\text{g/g}$  の濃度 (600g ai/ha に相当) で土壌表面に処理し、26、30 日間メタルハライド光照射 [8.10W/m<sup>2</sup> (測定波長: 315~400nm)] し、ジノテフランの土壌表面光分解試験が実施された。

試験開始 30 日後に、ジノテフランは明条件で 64.6~70.0% TAR、暗条件で 93.0% TAR 検出された。推定半減期は、47~56 日、90%減衰期間は 172~202 日であった。分解物として、MNG、DN、BCDN、DN-3-OH、FNG、UF 及び PHP が検出されたが、いずれも処理量の 2%以下であった。揮発性成分は処理量の 14.5~16.0%であった。(参照 26,41)

## 4. 加水分解試験

### (1) 原体

ジノテフランを pH4.0、7.0 及び 9.0 の滅菌緩衝液に 5mg/L となるように加え、遮光下、25 又は 40 で 60 日後までインキュベーションし、ジノテフランの水中加水分解試験が実施された。

25 における各 pH の緩衝液でジノテフランはほとんど分解されなかった。40 における pH9.0 の緩衝液でのみ若干の分解が認められ、処理 60 日後の残存率は 78.3% TAR であった。UF を測定したところ、処理 60 日後で 0.07mg/L 検出された。40 条件下での推定半減期は、pH4.0 及び 7.0 で 1 年以上、pH9.0 では 170 日であると考えられる。(参照 26,42)

### (2) 原体 (強アルカリ性を含む)

ジノテフランを pH4.0、7.0、9.0、11.0 及び 13.0 の滅菌緩衝液に 0.01mol/L となるように加え、遮光下、50 で 170 時間インキュベーションし、ジノテフランの強アルカリ性を含む水中加水分解試験が実施された。

pH4.0、7.0 及び 9.0 の各緩衝液では、ほとんど分解されず、推定半減期は 1 年以上と考えられる。pH11.0 の緩衝液での推定半減期は 45 時間、pH13.0 の緩衝液での推定半減期は 4.2 時間と考えられる。分解物として UF が検出された。(参照 43)

### (3) 分解物 DN リン酸塩

DN リン酸塩を pH4.0、7.0 及び 9.0 の滅菌緩衝液に 0.9mg/L となるように加え、遮光下、50 で 5 日間インキュベーションし、代謝物 DN リン酸塩の加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液でもほとんど分解されず、推定半減期は 1 年以上と考えられ、DN リン酸塩は加水分解に安定と考えられる。(参照 26,44)

### (4) 分解物 MNG

MNG を pH9.0 の滅菌緩衝液に 0.4mg/L となるように加え、遮光下、50、63 及び 75 で 38 日間インキュベーションし、代謝物 MNG の水中加水分解試験が実施された。

pH4.0、7.0 における推定半減期は 1 年以上、pH9.0 における室温相当に外挿された半減期は 1050 日と考えられる。(参照 26,45)

### (5) 分解物 (BCDN 及び DN-2-OH) の水中安定性試験

BCDN 及び DN-2-OH の 100mg/L 緩衝溶液 (pH1、3、4、7 及び 9) を調製し、室温で BCDN は 11 日間、DN-2-OH は 4 日間放置し、代謝物 BCDN 及び DN-2-OH の水中安定試験が実施された。

BCDN と DN-2-OH は pH3~9 の範囲において水溶液中で平衡関係にあり、pH1~4 の範囲で BCDN の異性体が生成し、特に pH1 で生成量が多かったことから、pH1 では

BCDN、DN-2-OH 及び BCDN の異性体の 3 化合物間で平衡関係にあると考えられる。  
( 参照 46 )

## 5 . 水中運命試験

### ( 1 ) 水中光分解試験( 精製水及び河川水 )

ジノテフランを滅菌精製水及び河川水に濃度 5mg/L となるよう加え、25 、7 日間、キセノン光照射 [ 290nm 以下の波長を除去、400 ~ 416W/m<sup>2</sup> ( 測定波長 : 300 ~ 800nm ) ] し、ジノテフランの水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、滅菌精製水中、自然水中でいずれも 3.8 時間であった。暗所対照群ではほとんど分解は生じなかった。光分解生成物としては、DN、UF、MG、BCDN 及び DN-3-OH が検出された。( 参照 47 )

### ( 2 ) 分解物 DN リン酸塩の水中光分解試験

代謝物 DN リン酸塩を pH5.0、7.0 及び 9.0 のクエン酸緩衝液に 0.95mg/L となるよう加え、25 、15.1 日間、キセノン光を連続照射 [ 290 nm 以下の波長を除去、28W/m<sup>2</sup> ( 測定波長 : 300 ~ 400nm ) ] し、代謝物 DN リン酸塩の水中光分解試験が実施された。pH5.0 の緩衝液以外は、光照射に安定であった。pH5.0 における半減期は、23.8 日間であった。( 参照 48 )

### ( 3 ) 分解物 MNG の水中光分解試験

代謝物 MNG を pH7.0 の緩衝液に 1.7mg/L となるよう加え、25 、15.1 日間、キセノン光を連続照射 [ 290nm 以下の波長を除去、28W/m<sup>2</sup> ( 測定波長 : 300 ~ 400nm ) ] し、代謝物 MNG の水中光分解試験が実施された。

MNG は光照射下で経時的に減衰し、半減期は 1.2 日間であった。( 参照 49 )

## 6 . その他の光分解試験

### ( 1 ) 薄膜光分解試験

Tf-<sup>14</sup>C-ジノテフラン又は Gu-<sup>14</sup>C-ジノテフランを、アセトン溶液に 20 µg 加え、均一な薄膜を形成し、25 、168 時間メタルハライド光照射 [ 8.10W/m<sup>2</sup> ( 測定波長 : 315 ~ 400nm ) ] し、ジノテフランの薄膜光分解試験、25 、96 時間メタルハライド光照射 [ 13.1W/m<sup>2</sup> ( 測定波長 : 315 ~ 400nm ) ] し、揮発性成分の捕集試験がそれぞれ実施された。

薄膜光分解試験でのジノテフランの半減期は 40 ~ 43 時間であり、暗条件下ではほとんど減衰しなかった。主要分解物は、PHP、MG、DN-2-OH 及び BCDN であった。

揮発性成分の捕集試験では、96 時間後に二酸化炭素が 0.4~1%、その他の揮発性成分が 0.4~4% 検出された。

ジノテフランは、薄膜上で光により、ニトロ基の脱離、テトラヒドロフラン環の酸化、分子内環化、グアニジン部とテトラフドロフラン部の開裂及びニトロイミノ基の加水分

解糖を受け、さらに二酸化炭素及びその他の揮発性成分にまで分解されと考えられる。  
(参照 26,50)

## (2) 水中光分解試験(田面水、蒸留水)

Tf-<sup>14</sup>C-ジノテフラン又は Gu-<sup>14</sup>C-ジノテフランの 2mg/L 水溶液(濾過滅菌田面水)を用いて、25℃、15 日間メタルハライド光照射 [13.10W/m<sup>2</sup> (測定波長: 315~400nm)] し、ジノテフランの田面水中光分解試験、25℃、16 時間キセノン光照射 [600W/m<sup>2</sup> (測定波長: 300~800nm)] し、揮発性成分を捕集するためのトラップを設置した田面水中光分解試験(揮発性成分捕集試験)、25℃、16 日間メタルハライド光照射 [13.1W/m<sup>2</sup> (測定波長: 315~400nm)] し、蒸留水中光分解試験がそれぞれ実施された。

ジノテフランの半減期はメタルハライド光照射した田面水中光分解試験で 5 日、キセノン光照射した田面水中光分解試験で 3~4 時間(東京、春の屋外条件で 1 日)、蒸留水中光分解試験で 5~6 日であった。主要分解物は、田面水中光分解試験で MG、DN-2-OH、DN-3-OH、BCDN 及び DN であり、蒸留水中光分解試験で MG、DN-2-OH 及び BCDN であった。

ジノテフランは、水中において光により、ニトロ基の脱離、テトラヒドロフラン環の酸化、分子内環化、グアニジン部とテトラヒドロフラン部の開裂、ニトロイミノ基の加水分解及びメチル基の脱離を受け、さらに二酸化炭素及びその他の揮発性成分にまで分解されと考えられる。(参照 26,51)

## (3) 分解物 DN 光分解試験(薄膜、田面水)

<sup>14</sup>C-DN を用いて、代謝物 DN の薄膜光分解試験及び水中光分解試験が実施された。

<sup>14</sup>C-DN 20 µg をメタノール水溶液としてシャーレ上に広げて均一な薄膜を形成し、25℃ で 21 日間メタルハライド光照射 [8.10W/m<sup>2</sup> (測定波長: 315~400nm)] し、DN の薄膜光分解試験が実施されたところ、DN の半減期は約 11 日であり、暗条件においては、ほとんど分解されなかった。主要分解物として DN-2-OH、DN-CO 及び MG が検出された。

<sup>14</sup>C-DN の 2 µg/mL 水溶液(濾過滅菌田面水)を、25℃ で 16 日間キセノンランプ光照射 [250~765W/m<sup>2</sup> (測定波長: 300~800nm)] し、DN の水中光分解試験が実施されたところ、DN の推定半減期は約 47 日(東京、春の屋外条件で 300 日以上)であった。主成分は DN であり、主要分解物として MG 及び DN-CO が検出された。また、二酸化炭素及びその他の揮発性成分が僅かに検出された。

DN の光による主要分解経路は、テトラヒドロフラン環の酸化、分子内環化及びグアニジン部とテトラヒドロフラン部の開裂を受け、さらに二酸化炭素やその他の揮発性成分にまで分解されと考えられる。(参照 26,52)

#### (4) 分解物 UF 光分解試験 (薄膜、田面水)

<sup>14</sup>C-UF を用いて、代謝物 UF の薄膜光分解試験及び水中光分解試験が実施された。

<sup>14</sup>C-UF20 µg をアセトン溶液としてシャーレ上に広げて均一な薄膜を形成し、25 °C で 10 日間メタルハライド光照射 [ 8.10W/m<sup>2</sup> ( 測定波長 : 315 ~ 400 nm ) ] し、揮発性成分を捕集するためのトラップを接続して UF の薄膜光分解試験が実施されたところ、処理 10 日後に処理放射能の 16% がトラップとの接続部から検出された。主成分が UF であったことから、UF は揮発性を有すると考えられる。UF の処理 10 日後の残存量は 68% であった。主要分解物として UF-CO 及び UF-DM が検出された。また、二酸化炭素及びその他の揮発性成分が僅かに検出された。

<sup>14</sup>C-UF の 2 µg/L 水溶液 ( 濾過滅菌田面水 ) を、25 °C で 16 日間キセノンランプ光照射 [ 250 ~ 765W/m<sup>2</sup> ( 測定波長 : 300 ~ 800nm ) ] し、UF の水中光分解試験が実施されたところ、UF の推定半減期は約 18 日 ( 東京、春の屋外条件で 100 日以上 ) であった。主成分は UF であり、主要分解物として UF-DM 及び BCUF が検出された。また、二酸化炭素及びその他の揮発性成分の生成が僅かに検出された。

UF の光による主要分解経路は、テトラヒドロフラン環の酸化、分子内環化及びメチル基の脱離を受け、さらに二酸化炭素やその他の揮発性成分にまで分解されることが考えられる。(参照 26,53)

#### (5) 分解物 MNG 光分解試験 (薄膜、田面水)

<sup>14</sup>CMNG を用いて、代謝物 MNG の薄膜光分解試験及び水中光分解試験が実施された。

<sup>14</sup>C-MNG を、メタノール溶液として 20 µg をシャーレ上に広げて均一な薄膜を形成し、25 °C で 21 日間メタルハライド光照射 [ 8.10W/m<sup>2</sup> ( 測定波長 : 315 ~ 400nm ) ] し、MNG の薄膜光分解試験が実施されたところ、MNG の推定半減期は約 42 日であった。主要分解物として MG が検出された。また、二酸化炭素及びその他の揮発性成分が僅かに検出された。

<sup>14</sup>C-MNG の 2mg/L 水溶液 ( 濾過滅菌田面水 ) を、25 °C で 24 時間キセノンランプ光照射 [ 250 ~ 765W/m<sup>2</sup> ( 測定波長 : 300 ~ 800nm ) ] し、MNG の水中光分解試験が実施されたところ、MNG の推定半減期は約 5 時間 ( 東京、春の屋外条件で約 1 日 ) であった。主要分解物として MG が検出された。また、二酸化炭素及びその他の揮発性成分の生成が僅かに検出された。

MNG の光による主要分解経路は、ニトロ基及びメチル基の脱離を受け、さらに二酸化炭素やその他の揮発性成分にまで分解されることが考えられる。(参照 26,54)

#### (6) 分解物 PHP、446-DO、BCDN 及び DN-3-OH 光分解試験 (蒸留水)

各化合物の 10mg/L 水溶液を用いて、代謝物 PHP、446-DO、BCDN 及び DN-3-OH の水中光分解試験が実施された。

PHP 及び 446-DO 水溶液を、25 °C で 5 時間キセノン光照射 [ 250 ~ 765W/m<sup>2</sup> ( 測定波長 : 300 ~ 800nm ) ] し、PHP 及び 446-DO の水中光分解試験が実施されたところ、PHP

の主要分解物として DN-2-OH、BCUF 及び DN-CO が、446-DO の主要分解物として DN-2-OH が検出された。

BCDN 及び DN-3-OH 水溶液を、16 時間、中心波長 290 ~ 320nm の光を照射し、代 BCDN 及び DN-3-OH の水中光分解試験が実施されたところ、BCDN の分解物として DN-CO が、DN-3-OH の分解物として MG が検出された。(参照 26,55)

## 7. 土壌残留試験

火山灰壤土及び沖積土を用いてジノテフラン及び分解物 (MNG、UF 及び DN) を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) を水田状態及び畑状態で実施された。その結果は表 5 のとおりであり、ジノテフランの推定半減期は 2 ~ 24 日、ジノテフランと分解物の合計で 2 ~ 120 日以上であった。(参照 56)

表 5 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	土壌	ジノテフラン		ジノテフラン + 分解物	
		水田状態	畑状態	水田状態	畑状態
容器内試験	火山灰土	6 日	7 日	120 日以上	45 日
	沖積土	5 日	7 日	120 日以上	44 日
圃場試験	火山灰土	2 日	24 日	2 日	38 日
	沖積土	8 日	14 日	120 日以上	22 日

ジノテフラン、MNG、UF 及び DN の合計

## 8. 乳汁への移行試験

ホルスタイン種の泌乳牛 (一群各 2 頭) を用いて、ジノテフラン (3、12 及び 48mg/頭/日) の 7 日間連続経口投与による乳汁移行試験が実施された。

投与開始 1 日後から最終投与 7 日後まで、搾乳した試料からジノテフラン、代謝物 MNG、UF 及び DN は検出されなかった。(参照 57,58)

## 9. 作物残留試験

稲、果樹及び野菜を用いてジノテフラン及び代謝物 MNG、UF 及び DN を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果は別紙 2 のとおりであり、ジノテフランの最大残留値は、200g ai/ha で 2 回散布し、最終散布後 7 日目に収穫した茶 (荒茶) の 19.7mg/kg であったが、14 日目、21 日目にはそれぞれ 5.10mg/kg、1.64mg/kg と減衰した。代謝物 MNG、UF 及び DN はそれぞれ最大 0.17mg/kg (ウメ)、0.32mg/kg (ウメ)、0.22mg/kg (稲わら) であった。(参照 26,59 ~ 61)

上記の作物残留試験に基づき、ジノテフラン (親化合物のみ) を暴露評価対象化合物として国内で登録又は申請されている農産物から摂取される推定摂取量を表 6 に示す (別紙 3 参照)。なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法のうちジノテフランが最大の残留を示す使用条件で、全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仮定の下に行った。

表 6 ジノテフランの推定摂取量

	国民平均	小児 (1～6歳)	妊婦	高齢者 (65歳以上)
推定摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	263.4	140.6	239.5	285.4

## 10. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験(経口/経皮/吸入: マウス、ラット及びモルモット)

ジノテフランのSDラット及びICRマウスを用いた急性経口毒性試験、SDラットを用いた急性経皮毒性試験及びWIラットを用いた急性吸入毒性試験が実施された。

急性経口LD<sub>50</sub>はラット雄で2804mg/kg体重、雌で2000mg/kg体重、マウスの雄で2450mg/kg体重、雌で2275mg/kg体重、経皮LD<sub>50</sub>はラットの雌雄で2000mg/kg体重超、吸入LC<sub>50</sub>はラットの雌雄で4.09mg/L超であった。(参照62～65)

代謝物PHP、446-DO、UF、DN-3-OH、BCDN及びDNについてICRマウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。代謝物A-2(NG)、A-3(MNG)、A-9(MG)および混在物ジクロロメタン、酢酸エチルについては、急性経口毒性に関する文献が報告されている。結果は表7のとおりであった。(参照26,66～79)

表 7 急性経口毒性試験結果概要(代謝物・混在物)

被験物質	被験動物	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
PHP	ICR マウス	雄 : 3560
		雌 : 3190
446-DO		雌雄 : >5000
UF		雌雄 : >5000
DN-3-OH		雌雄 : >5000
BCDN		雌雄 : >5000
DN		雌雄 : >5000
NG	ラット	10200
	マウス	3850
	モルモット	3120
MNG	F344 ラット	雌雄 : >1000
	ICR マウス	雌雄 : >1538
MG	マウス	680
ジクロロメタン	ラット	1680
酢酸エチル	マウス	4100
	モルモット	5500

雌雄についての記載なし

## (2) 急性神経毒性試験(ラット)

CDラット(一群雌雄各10匹)を用いた単回強制経口(原体:0、325、750及び1500mg/kg体重)投与し、15日間観察して急性神経毒性試験が実施された。神経毒性に関連する所見は得られなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄で1500mg/kg体重であると考えられる。(参照80,81)

### 1.1. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

ニュージーランド白色ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験が実施された。皮膚及び眼に対する軽度の刺激性を認めた。(参照82,83)

ハートレイ系雄モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization法)が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照84)

### 1.2. 亜急性毒性試験

#### (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌雄10匹)を用いた混餌[原体:0、500、5000、25000及び50000ppm(雄:0、34、336、1623及び3156、雌:0、38、384、1871及び3616mg/kg体重/日に相当)]投与による13週間の亜急性毒性試験が実施された。

50000ppm投与群の雄でPTT<sup>2</sup>の減少、リンパ球数比の増加、血清中グルコース濃度、総蛋白質及びグロブリンの減少、尿素窒素の増加及び副腎皮質球状帯空胞化が、雌で副腎比重量の減少が、25000ppm以上投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量の減少並びにMCHの増加が、雌で副腎皮質球状帯空胞化が、5000ppm以上投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。また、25000ppm以上投与群の雌雄で検体の忌避作用によると考えられる飼料の掻き出しが認められるとともに、25000ppm以上投与群の雄及び全投与群の雌に摂取量の減少が認められた。

本試験における無毒性量は、雄で5000ppm(336mg/kg体重/日)、雌で500ppm(38mg/kg体重/日)であると考えられる。(参照85)

#### (2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)

ICRマウス(一群雌雄各10匹)を用いた混餌[原体:0、500、5000、25000及び50000ppm(雄:0、81、844、4442及び10635、雌:0、102、1064、5414及び11560mg/kg体重/日に相当)]投与による13週間の亜急性毒性試験が実施された。

50000ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び脳比重量増加が、雄でアルブミン量の増加が、雌で尿pH低下が認められた。検体投与に関連する病理所見は認められなかった。

本試験の無毒性量は、雌雄で25000ppm(雄:4442mg/kg体重/日、雌:5414mg/kg体重/日)であると考えられる。(参照86)

<sup>2</sup> : 検査値等の略称は別紙4を参照(以下同じ)。

### (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)を用いた混餌[原体:0、1600、8000及び24000<sup>3</sup>ppm(雄:0、58、307及び862、雌:0、58、323及び950mg/kg体重/日に相当)]投与による13週間の亜急性毒性試験が実施された。

高用量投与群では忌避作用による摂餌量の著しい減少が見られたため検体濃度を変更した。40000又は30000ppm(最終24000ppm投与群)の投与期間中、3例から黒色便が認められたが、これは著しい摂餌量の減少に伴うストレス性の胃腸粘膜の出血に起因すると考えられた。

24000ppm投与群の雌雄で摂餌量の減少、雄で体重増加抑制、摂餌量低下及び飲水量低下が、1600ppm以上投与群の雌で体重増加抑制が認められた。検体投与に関連する病理所見は認められなかった。

検体投与に関連する病理所見は認められなかった。

本試験の無毒性量は、雄で8000ppm(307mg/kg体重/日)、雌で1600ppm(58mg/kg体重/日)未満であると考えられる。(参照87,88)

### (4) 亜急性神経毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌[原体:0、500、5000及び50000ppm(雄:0、33、327及び3413、雌:0、40、400及び3806mg/kg体重/日に相当)]投与による13週間の亜急性神経毒性試験が実施された。

50000ppm投与群の雌雄で体重減少及び摂餌量低下が認められた。検体投与に関連する機能観察総合試験結果や病理所見は認められなかった。

本試験の無毒性量は雌雄で5000ppm(雄327mg/kg体重/日、雌400mg/kg体重/日)であると考えられる。神経毒性は認められない。(参照81,89)

## 13. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 52週間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌[原体:0、640、3200及び16000ppm(雄:0、20、111及び559、雌:0、22、108及び512mg/kg体重/日に相当)]投与による52週間の慢性毒性試験が実施された。

16000ppm投与群の雌で好中球率減少、血清中アルブミン、カリウム増加及び尿pH上昇、3200ppm以上投与群の雌で体重増加抑制、卵巣及び子宮比重量増加が認められた。

本試験の無毒性量は、雄で16000ppm(559mg/kg体重/日)、雌で640ppm(22mg/kg体重/日)であると考えられる。(参照90)

### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

SDラット[一群雌雄各90匹(対照群及び20000ppm投与群は雌雄各100匹)]を用

<sup>3</sup>:高用量群については、忌避作用による摂餌量の減少がみられたため、初日から4日までは40000ppm、5~11日目は30000ppm、12日目から24000ppmと投与濃度を変更した。

いた混餌 [原体：0、60、200、2000 及び 20000ppm (雄：0、2.98、9.89、99.7 及び 991、雌：0、3.81、12.5、127 及び 1330mg/kg 体重/日に相当)] 投与による 2 年間の慢性毒性 / 発がん性併合試験が実施された。

20000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量低下が、雄で MCV、白血球数及び分葉核好中球数の減少、クレアチニン増加、腎盂鉍質沈着、腎リンパ組織球系細胞浸潤、腎盂拡張、腎盂潰瘍及び前立腺の慢性活動性炎症が、雌で MCH、MCHC の増加、単球、血清中総蛋白、アルブミン、カルシウム及びカリウムの減少、リンパ節肥大、下垂体赤色点/斑増加及び子宮腫瘍増加が認められた。全ての投与群の雌で尿 pH の低下が認められた。

腎盂拡張については腎臓の鉍質沈着増加に関連した変化であると考えられ、ジノテフラン投与による変化である可能性は低いと考えられた。

前立腺の慢性活動性炎症については同系統の老齢ラットによく見られる自然発生病変である。本試験においてリンパ球系細胞浸潤あるいは化膿性炎症の前立腺も観察されており、これらを合計した発生頻度には有意な差異は認められないことから、この変化を検体投与によるものとは考えられなかった。

子宮腫瘍に対応すると考えられる子宮内膜間質ポリープについては、有意な増加は認められず背景データの範囲内であることから、検体投与との関連性はないと考えた。

腫瘍性病変では、20000ppm 投与群の雄で甲状腺 C 細胞腺腫増加が認められた(表 8)。腫瘍が増加する際に認められる C 細胞過形成病変の増加が見られなかったこと、C 細胞腺腫と C 細胞癌の合計が有意に増加していないことから、甲状腺 C 細胞腺腫が検体投与によるものとは考えられなかった。

また、20000ppm 投与群の雌で肺に転移性癌が認められたが、その原発部位の内訳は、乳腺、胸腺、皮膚、甲状腺及び腎であり、特段の偏在は認められなかった。

表 8 甲状腺 C 細胞腺腫及び癌発生率

投与量(ppm)	雄					雌				
	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
検査動物数	99	89	90	88	100	100	90	90	89	100
C 細胞腺腫 所見数	8	12	10	12	17*	12	11	12	5	13
C 細胞癌 所見数	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1
合計	9	12	10	12	17	12	11	13	6	14
C 細胞過形成	28	30	24	26	28	27	38*	45**	43**	22

Fisher-Irwin の直接確率計算法、\* : p<0.05、\*\* : p<0.01

本試験の無毒性量は、雌雄で 2000ppm (雄：100 mg/kg 体重/日、雌：127mg/kg 体重/日) であると考えられる。発がん性は認められない。(参照 91,92)

### (3) 18ヶ月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄 70 匹)を用いた混餌[ 原体: 0、25、250、2500 及び 25000ppm (雄: 0、3.35、34.1、345 及び 3690、雌: 0、4.38、45.1、441 及び 4730 mg/kg 体重/日に相当) ] 投与による 18 ヶ月間の発がん性試験が実施された。

25000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が、雄で骨髄色素沈着、副腎皮質細胞肥大及びハーダー腺リンパ形質細胞性細胞湿潤増加が、雌で子宮腫瘍、腎盂拡張及び卵巣傍性のう胞増加が認められた。

腎盂拡張については腎及び尿路系に一時的な病変の増加は認められなかったことから、ジノテフラン投与による変化である可能性は低いと考えられた。

卵巣におけるのう胞は同系統の老齢マウスで頻繁に認められる変化である。

病理組織学的検査により子宮の腫瘍性病変に差が観察されなかったことから、肉眼的に観察された子宮腫瘍については検体投与と関連性は認められない。

本試験の無毒性量は雌雄共に 2500ppm (雄: 345mg/kg 体重/日、雌: 441mg/kg 体重/日) であると考えられる。発がん性は認められない。(参照 81,92,93)

## 14. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験(ラット)

SD ラット[ 一群雌雄各 30 (P)、25 (F<sub>1</sub>) 匹]を用いた混餌(原体: 0、200、2000 及び 20000ppm: 表 9 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 9 ラットの 2 世代繁殖試験投与量一覧 (mg/kg 体重/日)

投与量	世代	雄	雌
200 ppm	P	16.2	18.4
	F <sub>1</sub>	21.4	21.9
2000 ppm	P	164	190
	F <sub>1</sub>	210	220
20000 ppm	P	1690	1840
	F <sub>1</sub>	2170	2230

親動物では、20000ppm 投与群で体重増加抑制 (P 雌雄、F<sub>1</sub> 雌雄)、摂餌量低下 (P 雌、F<sub>1</sub> 雌雄)、下垂体絶対及び比重量減少 (P 雌)、胸腺絶対及び比重量減少 (P 雌、F<sub>1</sub> 雌)、心臓絶対及び比重量減少 (F<sub>1</sub> 雌) が認められた。乳頭部の石灰化及び線維化並びに尿路上皮の剥離及び過形成、腎盂の出血が検体投与群で高頻度に観察された。

児動物では 20000ppm 投与群で哺育期間中の体重増加抑制 (F<sub>1</sub> 雌雄、F<sub>2</sub> 雌雄)、胸腺及び脾臓絶対重量減少 (F<sub>1</sub> 雌雄)、脾臓比重量減少 (F<sub>1</sub> 雄、F<sub>2</sub> 雌) が認められた。

本試験の無毒性量は、親動物及び児動物の雌雄で 2000ppm (P 世代: 雄 164mg/kg 体重/日、雌 190mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 世代: 雄 210mg/kg 体重/日、雌 220mg/kg 体重/日) で

あると考えられる。繁殖に対する影響は認められなかった。（参照 94）

## （2）2世代繁殖試験（追加：ラット）

泌尿器系への影響を検討するために、SDラット（一群雌雄10匹）を用いて混餌（原体：0、2000及び20000ppm：表10参照）投与による2世代繁殖試験の追加試験が実施された。

表10 ラットの2世代繁殖試験（追加）投与量一覧（mg/kg体重/日）

投与量	世代	雄	雌
2000 ppm	P	147	180
	F <sub>1</sub>	198	211
20000 ppm	P	1390	1690
	F <sub>1</sub>	2040	2180

親動物では20000ppm投与群（P雌雄、F<sub>1</sub>雌）および2000ppm以上投与群（F<sub>1</sub>雄）で体重増加抑制及び摂餌量低下（P雌雄、F<sub>1</sub>雌）が認められた。児動物では20000ppm投与群で体重増加抑制が認められた。

泌尿器系に対して、検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で2000ppm（P世代：雄147mg/kg体重/日、雌180mg/kg体重/日、F<sub>1</sub>世代：雄198mg/kg体重/日、雌211mg/kg体重/日）であると考えられる。繁殖に対する影響は認められなかった。（参照 81,95）

## （3）発生毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌24匹）の妊娠6～15日に強制経口（原体：0、100、300及び1000mg/kg体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物の1000mg/kg体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量低下及び飲水量増加が認められた。胎児では本薬投与の影響によると考えられる所見は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物で300mg/kg体重/日、胎児で1000mg/kg体重/日であると考えられる。催奇形性は認められなかった。（参照 81,96）

## （4）発生毒性試験（ウサギ）

ニュージーランド白色ウサギ（一群雌22匹）の妊娠6～18日に強制経口（原体：0、52、125及び300mg/kg体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物の300mg/kg体重/日投与群で自発運動低下、腹臥姿勢、浅速呼吸、鼻・耳介の潮紅、振戦、摂餌量低下及び飲水量減少が、125mg/kg体重/日以上投与群で体重増加抑制、肝褐色化及び胃粘膜灰白色斑が認められた。胎児では本薬投与の影響によると考えられる所見は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物で52mg/kg体重/日、胎児で300mg/kg体重/日であると考え

えられる。催奇形性は認められない。(参照 81,97)

### 15. 遺伝毒性試験

ジノテフラン(原体)の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養試験を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、試験結果は全て陰性であった(表 11)。ジノテフランには遺伝毒性はないものと考えられる。(参照 98~101)

表 11 遺伝毒性試験結果概要(原体)

試験	対象	投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験(±S9) <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株, <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	270,540,1080mg/kg 体重/日 (2日間連続強制経口投与)	陰性
	染色体異常試験(±S9) チャイニーズハムスター肺由来細胞株(CHL/IU)		陰性
	DNA 修復試験 <i>B. subtilis</i> H17, M45 株		陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 BDF1 マウス雄各 6 匹	270,540,1080mg/kg 体重/日 (2日間連続強制経口投与)	陰性

注) ±S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

ジノテフランの代謝物 NG、MNG、PHP、446-DO、UF、MG、DN-3-OH、BCDN 及び DN の細菌を用いた復帰突然変異試験は表 12 のとおり全て陰性であった。

(参照 102~111)

表 12 遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	結果
NG	復帰突然 変異試験 (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA97,TA98,TA100,TA102, TA1535,TA1537,TA1538 株	陰性
MNG		<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537,TA1538 株	陰性
PHP		<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	陰性
446-DO			陰性
UF			陰性
FNG			陰性
MG			陰性
DN-3-OH			陰性
BCDN			陰性
DN			陰性

注) ±S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

ジノテフランの混在物 2-MTI-446、FMPZ、FPZ、ジクロロメタン、酢酸エチルの細菌を用いた復帰突然変異試験は、ジクロロメタンを除き全て陰性であった。ジクロロメタンの細菌（TA100、TA102、TA97 及び TA98 株）を用いた復帰突然変異試験に関する文献が提出されており、S9mix の存在の有無にかかわらず TA98 及び TA100 株で陽性であったが、ジクロロメタンは原体中 0.2%以下と微量であるため特に問題になるとは考えられなかった。

FPZ については、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成（UDS）試験が実施され、表 13 のとおり染色体異常試験を除き、全て陰性であった。*in vitro* 染色体異常試験で陽性反応が認められたが、*in vivo* 小核試験が陰性であったことから生体において特に問題となるような毒性が発現するとは考えられなかった。（参照 112～119）

表 13 混在物の遺伝毒性試験結果概要

被験物質	試験		対象	投与量 (mg/kg 体重)	結果
2-MTI-446	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験 (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株		陰性
FMPZ					陰性
FPZ					陰性
FPZ	<i>in vitro</i>	染色体 異常試験	チャイニーズハムス タ - 肺細胞株 (CHL/IU)		陽性
FPZ	<i>in vivo</i>	小核試験	ddY 系マウス (一群雄 6 匹)	125、250、500 (2 回腹腔内投与)	陰性
FPZ	<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット (一群雄 3 匹)	2500、5000 (単回強制経口 投与)	陰性
ジクロロメタン	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験 (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA97,TA98,TA100, TA102 株		陽性 (±S9 : TA98, TA100)
酢酸エチル					<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株

注) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

## 16. 一般薬理試験

マウス、ラット、モルモット又はウサギを用いた一般薬理試験が実施された。表 14 にその総括を示す。(参照 81,120)

表 14 一般薬理試験

試験の種類	供試生物	一群あたり供試数	投与量 (mg/kg 体重)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	概要	
中枢神経	一般状態	マウス	雌雄 5 匹	0, 550, 850, 1300, 2000, 2600	550	850	2600mg/kg 体重投与群で雌雄それぞれ 4 及び 3 例が死亡。2000mg/kg 体重以上投与群で振戦、痙攣、皮膚蒼白、腹這い姿勢、外刺激に対する反応低下、発声及び眼瞼下垂、1300mg/kg 体重以上投与群で立毛、体温低下、850mg/kg 体重以上投与群で自発運動低下及び群居性低下が認められた。
	自発運動量	マウス	雄 10 匹	0, 850, 1300, 2000	1300	2000	2000 mg/kg 体重で顕著な自発運動量の低下が認められた。
	睡眠増強作用	マウス	雄 10 匹	0, 850, 1300, 2000	2000	>2000	影響なし
	痙攣誘発作用 (電撃痙攣)	マウス	雄 10 匹	0, 850, 1300, 2000	2000	>2000	2000 mg/kg 体重投与群で死亡例の増加傾向が認められたが、有意ではなかった。
	鎮痛作用 (酢酸 writhing 法)	マウス	雄 10 匹	0, 550, 850, 1300, 2000	550	850	850 mg/kg 体重以上投与群で用量相関的に writhing 回数が減少した。
	体温	ラット	雄 6 匹	0, 550, 850, 1300, 2000	550	850	850 mg/kg 体重以上投与群で体温の低下が認められた。2000 mg/kg 体重投与群で 2 例死亡。
	脳波	ウサギ	雄 3 匹	0, 10, 30, 100	100	>100	影響なし
呼吸・循環器	呼吸数・血圧、血流量、心拍数、心電図	イヌ	雄 3 匹	0, 10, 30, 100	100	>100	影響なし
自律神経	瞳孔径	ラット	雄 5 匹	0, 850, 1300, 2000	850	1300	1300 mg/kg 体重以上投与群で縮瞳が認められた。
	摘出輸精管収縮 (マグヌス管)	ラット <i>in vitro</i>	雄 3 匹	0, 10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> , 10 <sup>-3</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL	10 <sup>-3</sup> g/mL	10 <sup>-3</sup> g/mL で電気刺激による筋収縮増大が認められた。

試験の種類		供試生物	一群あたり供試数	投与量 (mg/kg 体重)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	概要
消化器	炭末輸送能	マウス	雄 10 匹	0, 850, 1300, 2000	2000	>2000	影響なし
	摘出回腸 (マグヌス管)	ラット <i>in vitro</i> (Krebs-Henseleite 液)	雄 4 匹	0, 10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> , 10 <sup>-3</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL	10 <sup>-3</sup> g/mL	10 <sup>-3</sup> g/mL でヒスタミン収縮を抑制したが、アセチルコリン、バリウム収縮に対して影響なし。
骨格筋	懸垂時間 (Courvoisier 法)	マウス	雄 10 匹	0, 850, 1300, 2000	2000	>2000	影響なし
	腓骨神経-前脛骨筋収縮 (麻酔下)	ウサギ	雄 4 匹	0, 10, 30, 100	100	>100	影響なし
	摘出横隔膜神経筋収縮 (マグヌス管)	ラット <i>in vitro</i> (Krebs-Henseleite 液)	雄 4 匹	0, 10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> , 10 <sup>-3</sup> g/mL	10 <sup>-3</sup> g/mL	>10 <sup>-3</sup> g/mL	影響なし
腎機能	ラット	雌雄 5 匹	雌雄 : 0, 360, 550, 850, 1300 雄 : 2000	雄 : 550 雌 : 850	雄 : 850 雌 : 1300	1300 mg/kg 体重以上投与群で尿電解質濃度の上昇が認められた。雄の 850 mg/kg 体重以上投与群で尿量増加が認められた。	
血液	血液凝固 PT、APTT、RBC、WBC、Ht、Hb	ウサギ	雄 3 匹	0, 10, 30, 100	100	>100	影響なし
受容体	受容体結合試験	マウス、ラット、モルモット ( <i>in vitro</i> )	-	10 <sup>-4</sup> M	-	-	末梢性ヒスタミン H1 受容体及び中枢性、筋肉性ニコチン N 受容体との結合を抑制、ヒスタミン H2 受容体との結合を増大した。

・ウサギを用いた脳波試験 (静注) 腓骨神経-前脛骨筋収縮試験 (静注) 摘出横隔膜神経筋収縮 (*in vitro*) 摘出輸精管収縮 (*in vitro*)、呼吸・循環器試験 (静注) 摘出回腸試験 (*in vitro*) 血液系試験 (静注) 受容体試験 (*in vitro*) 以外は全て強制経口投与した。

・全試験で検体はジノテフラン原体を用いた。

## ・総合評価

別添に挙げた資料を用いて「ジノテフラン」の評価が実施された。

ラットを用いた動物体内運命試験が実施されたところ、血漿中濃度は単回投与の低用量投与群で 0.3～0.6 時間後、高用量投与群で 2 時間後に最高に達し、 $C_{max}$  はそれぞれ 41～46  $\mu\text{g/g}$  及び 471～566  $\mu\text{g/g}$  であり、 $T_{1/2}$  は 4～8 時間及び 14～15 時間であった。主な排泄経路は尿中であった。組織内濃度は、胃、腎臓、腸管及び膀胱で高かった。尿中に排泄された放射能の大部分はジノテフランであり、主要代謝物は 446-CO、446-DO 及び PHP-Ac であった。糞中からはジノテフランが僅かに検出され、代謝物として MNG、446-DO-Ac などが僅かに検出された。主要代謝経路は、脱ニトロ化、テトラヒドロフラン環の酸化、分子内環化、加水分解、グアニジン部及びテトラヒドロフラン環の開裂、脱メチル化又はニトロ基の還元と考えられる。

水稻、ナス、キャベツ、キュウリ、インゲン、イチゴ、カブ、ミカン、ナシ及びリンゴを用いた植物体内運命試験が実施されたところ、ジノテフランを葉面処理した場合、水稻で移行が認められたが、その他の植物では処理葉以外への移行は少なく、可食部への移行は僅かであった。土壌処理した場合、植物体に容易に吸収され、地上部全体に移行したが、果実部及び根部での分布は僅かであった。結実期の果樹において未成熟果実に処理した場合、処理放射能のほとんどが処理部にとどまり、果実内部への移行が認められたが、濃度は低かった。主要代謝物として、UF、DN 及び MNG が認められ、その他、PHP、446-DO、MG、DN-2-OH、DN-3-OH 及び BCDN が検出された。主要代謝物である UF、MNG 及び DN の代謝試験の結果から、UF 及び MNG は植物体で代謝され減衰し、UF については抱合体を生成した。DN は葉面及び植物体中で代謝を受けたが、その減衰は緩慢であり、また土壌から植物体には吸収されなかった。

土壌中運命試験が実施されたところ、土壌中半減期はジノテフランで好氣的条件下の埴壌土で 5～6 週間、軽埴土で 10～11 週間、好氣的湛水条件下で 4～5 週間、嫌氣的条件下で 9 週間であり、代謝物 DN は好氣的条件下で 16 週間以上、好氣的湛水条件下で 6 週間、代謝物 UF は好氣的条件下で 7 日、好氣的湛水条件下で 16 週間、代謝物 MNG は好氣的条件下で 11 週間、嫌氣的土壌で 3 週間、代謝物 NG は好氣的土壌で 3 日、嫌氣的土壌で 8 日であった。土壌中移行試験が実施されたところ、ジノテフラン及び代謝物 NG、MNG 及び UF は水で溶脱されやすく、下方への移行性が認められたが、DN では認められなかった。鉛直浸透移行試験が実施されたところ、ジノテフランの到達深度は、畑圃場で 30～50cm、水田圃場で 10cm 以下であり、ジノテフラン及び代謝物を合算した半減期は、畑圃場で 13～58 日、水田圃場で 9 日であった。

水中加水分解試験が実施されたところ、ジノテフランは pH9 では 40 で、pH11 及び 13 では 50 で分解が認められ半減期はそれぞれ 170 日、45 及び 4.2 時間であった。また、代謝物 MNG の pH9 における室温相当に外挿された半減期は 1050 日であった。

水中光分解試験が実施されたところ、ジノテフランは速やかに分解され自然水での半減期は 3.8 時間であった。また、代謝物 DN 及び MNG の水中光分解試験での半減期は、それぞれ 23.8 時間 (pH5) 及び 1.2 日 (pH7) であった。その他の光分解試験として薄膜及び田面水中光分解試験が実施されたところ、田面水中でのジノテフラン、代謝物 DN、UF 及び MNG

の半減期は東京の春の屋外条件でそれぞれ 1 日、300 日以上、100 日以上及び 1 日であり、ジノテフラン及び代謝物はそれぞれ二酸化炭素及びその他の揮発性成分にまで分解された。

稲、果樹及び野菜を用いてジノテフラン及び代謝物 MNG、UF、DN を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されたところ、ジノテフランの最大残留値は、200 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布後 7 日目に収穫した茶（荒茶）の 19.7mg/kg であったが、14 日目、21 日目にはそれぞれ 5.10、1.64mg/kg と減衰した。代謝物 MNG、UF 及び DN は多くの作物ではほとんど検出限界以下か、0.12mg/kg 体重以下（稲わら及びうめを除く）であった。

ホルスタイン種の泌乳牛を用いて、7 日間連続経口投与による乳汁試験が実施されたところ、乳汁からジノテフラン、代謝物 MNG、UF 及び DN は検出されなかった。

火山灰壤土、沖積土を用いてジノテフラン及び代謝物（分解物 MNG、UF 及び DN）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）を水田状態及び畑状態で実施されたところ、ジノテフランの推定半減期は 2～24 日、ジノテフランと代謝物の含量としては 2～120 日以上であった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジノテフラン（親化合物のみ）と設定した。

本剤の急性経口 LD<sub>50</sub> はラット雄で 2804mg/kg 体重、雌で 2000mg/kg 体重、マウス雄で 2450mg/kg 体重、雌で 2275mg/kg 体重、経皮 LD<sub>50</sub> はラットの雌雄で 2000mg/kg 体重超、吸入 LC<sub>50</sub> はラットの雌雄で 4.09mg/L であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、マウスで 4442mg/kg 体重/日、ラットで 38mg/kg 体重/日、イヌで 58mg/kg 体重/日未満であった。イヌを用いた亜急性毒性試験で無毒性量が得られていないが、慢性毒性試験で 22mg/kg 体重/日の無毒性量が得られていることから、特に再試験の必要はないと考えた。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、マウスで 345mg/kg 体重/日、ラットで 100mg/kg 体重/日、イヌで 22mg/kg 体重/日であると考えられる。発がん性は認められない。

繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで 147mg/kg 体重/日であった。繁殖に対する影響は認められない。

催奇形性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 300mg/kg 体重/日、胎児で 1000mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 52mg/kg 体重/日、胎児で 300mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験は、ジノテフラン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が行われており、いずれも陰性であった。遺伝毒性は認められなかった。

代謝物（NG、MNG、PHP、446-DO、UF、MG、DN-3-OH、BCDN 及び DN）の細菌を用いた復帰突然変異試験において、試験結果は陰性であった。遺伝毒性は認められなかった。

ジノテフランの混在物 2-MTI-446、FMPZ、酢酸エチルの細菌を用いた復帰突然変異試験は、全て陰性であった。混在物ジクロロメタンの細菌（*S. typhimurium* TA100、TA102、TA97 及び TA98 株）を用いた復帰突然変異試験に関する文献が提出されており、S9mix の存在の有無にかかわらず TA98 及び TA100 株で陽性であったが、ジクロロメタンは原体中 0.2%以下と微量であるため特に問題になるとは考えられなかった。

また、混在物 FPZ については、細菌を用いた復帰突然変異試験は陰性で、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験が実施され、染色体異常試験を除き、全て陰性であった。*in vitro* 染色体異常試験で陽性反応が認められたが、*in vivo* 小核試験が陰性であったことから生体において特に問題となるような毒性が発現するとは考えられなかった。

ウサギの発生毒性試験において認められた神経毒性症状と疑われる所見については、一般薬理試験において動物の中樞神経抑制作用と自律神経興奮作用が示唆されており、これらの結果と矛盾しないと考えられる。しかし動物代謝試験の結果から、ジノテフランが速やかに代謝を受けて排泄されることが示されており、蓄積効果による毒性症状の持続はないと推察された。また、認められた神経毒性を示唆する所見は、いずれも ADI 設定根拠の無毒性量よりも遥かに高用量でしか観察されなかった。

各試験における無毒性量は表 15 のとおりである。なお、イヌの 90 日間亜急性毒性試験において雌で 58mg/kg 体重/日未満と無毒性量が設定できなかったが、より長期のイヌの慢性毒性試験の雌の無毒性量が 22mg/kg 体重/日と求められており、この値を ADI 設定の根拠に採用することは妥当であると判断した。

表 15 各試験における無毒性量

動物種	試験	無毒性量	備考
マウス	90 日間亜急性毒性試験	雄 : 4442mg/kg 体重/日 雌 : 5414mg/kg 体重/日	
	18 ヶ月間発がん性試験	雄 : 345mg/kg 体重/日 雌 : 441mg/kg 体重/日	発がん性は認められない
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄 : 336mg/kg 体重/日 雌 : 38mg/kg 体重/日	
	13 週間亜急性神経毒性試験	雄 : 327mg/kg 体重/日 雌 : 400mg/kg 体重/日	神経毒性は認められない
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	雄 : 100mg/kg 体重/日 雌 : 127mg/kg 体重/日	発がん性は認められない
	2 世代繁殖試験	親動物、児動物： P 雄 : 164mg/kg 体重/日 P 雌 : 190mg/kg 体重/日 F <sub>1</sub> 雄 : 210mg/kg 体重/日 F <sub>1</sub> 雌 : 220mg/kg 体重/日	繁殖への影響は認められない
	2 世代繁殖試験（追加）	親動物、児動物： P 雄 : 147 mg/kg 体重/日 P 雌 : 180 mg/kg 体重/日 F <sub>1</sub> 雄 : 198 mg/kg 体重/日 F <sub>1</sub> 雌 : 211 mg/kg 体重/日	繁殖への影響は認められない
	発生毒性試験	母動物 : 300 mg/kg 体重/日 胎 児 : 1000 mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない
ウサギ	発生毒性試験	母動物 : 52 mg/kg 体重/日 胎 児 : 300 mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	雄 : 307mg/kg 体重/日 雌 : 58mg/kg 体重/日未満	
	52 週間慢性毒性試験	雄 : 559mg/kg 体重/日 雌 : 22mg/kg 体重/日	

食品安全委員会農薬専門調査会は、以上の評価から以下のとおり一日摂取許容量（ADI）を設定した。

ADI 0.22 mg/kg 体重/日

（ADI 設定根拠資料） 慢性毒性試験  
 （動物種） イヌ  
 （期間） 52 週間  
 （投与方法） 混餌投与  
 （無毒性量） 22 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
2-MTI-446	1-methyl-2-nitro-3-(tetrahydro-2-furylmethyl)guanidine
446-CO	1-methyl-2-nitro-3-(2-oxotetrahydro-3-furylmethyl)guanidine
446-DO	1-[4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)butyl]-3-methyl-2-nitroguanidine
446-DO-Ac	1-[4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)butyl]-3-methyl-2-nitroguanidine acetyl conjugate
446-DO-gul	1-[4-( $\beta$ -D-glucosyloxy)-2-(hydroxymethyl)butyl]-3-methyl-2-nitro-guanidine 1-[2-( $\beta$ -D-glucosyloxymethyl)-4-hydroxybutyl]-3-methyl-2-nitro-guanidine
446-OH +COOH	3-hydroxymethyl-4-(3-methyl-2-nitroguanidine)butyric acid 2-(2-hydroxyethyl)-3-(3-methyl-2-nitroguanidino)propionic acid
BCDN	3-(methylamino)-9-oxa-2,4-diazabicyclo[4,3,0]non-3-ene
DCM	methylene dichloride
DN	1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)guanidine
DN-2-OH	1-(2-hydroxytetrahydro-3-furylmethyl)-3-methylguanidine
DN-3-OH	1-(3-hydroxytetrahydro-3-furylmethyl)-3-methylguanidine
EtOAc	acetic acid ethyl ester
FMPZ	1-methyl-5-(1-methylethyl)-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)-1,3,5-triazinane-2-ylidene- <i>N</i> -nitroamine
FNG	2-nitro-1-(tetrahydro-3-furylmethyl)guanidine
FPZ	5-(1-methylethyl)-1-(tetrahydro-3-furylmethyl)-1,3,5-triazinane-2-ylidene- <i>N</i> -nitroamine
MG	1-methylguanidine
MNG	1-methyl-2-nitroguanidine
NG	nitroguanidine
PHP	6-hydroxy-5-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-1,3-diazinane-2-ylidene- <i>N</i> -nitroamine
PHP-Ac	6-hydroxy-5-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-1,3-diazinane-2-ylidene- <i>N</i> -nitroamine acetyl conjugate
PHP-gul	6-hydroxy-5-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-1,3-diazinane-2-ylidene- <i>N</i> -nitroamine <i>S</i> -glucose conjugate
UF	1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)urea
UF-DM	1-(tetrahydro-3-furylmethyl)urea
UF-gul	1-methyl-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)urea <i>S</i> -glucose conjugate

<別紙2：作物残留試験成績>

作物名 (部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ジノテフラン		MNG		UF		DN	
					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 (玄米) 1998年	2	1g ai/箱 <sup>a</sup> 150 <sup>b</sup> × 3	4	7	0.134	0.096	<0.01	<0.01	0.02	0.01	0.01	0.01
			4	14	0.099	0.089	<0.01	<0.01	0.03	0.03	0.01	0.01
			4	21	0.102	0.072	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.01	0.01
水稲 (玄米) 1999年	2	1g ai/箱 <sup>a</sup> 400 <sup>a</sup> × 1 150 <sup>b</sup> × 2	4	7	0.128	0.084	<0.01	<0.01	0.03	0.02	0.01	0.01
			4	14	0.116	0.062	<0.01	<0.01	0.02	0.01	0.01	0.01
			4	21	0.068	0.051	<0.01	<0.01	0.03	0.02	0.01	0.01
水稲 (玄米) 2001年	2	1g a.i./箱 <sup>a</sup> 400 <sup>a</sup> × 3	4	7	0.02	0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			4	14	0.05	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			4	21	0.04	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水稲 (玄米) 2001年	2	1g ai/箱 <sup>a</sup> 150 <sup>c</sup> × 3	4	7	0.29	0.26						
			4	14	0.51	0.44						
			4	21	0.45	0.42						
			4	28	0.32	0.20						
水稲 (玄米) 2002年	2	1g ai/箱 <sup>a</sup> 150 <sup>d</sup> × 3	4	7	0.24	0.20						
			4	14	0.25	0.23						
			4	19-21	0.38	0.33						
			4	28	0.23	0.13						
水稲 (稲わら) 1998年	2	1gai/箱 <sup>a</sup> 150 <sup>b</sup> × 3	4	7	0.30	0.21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.13	0.09
			4	14	0.13	0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.15	0.08
			4	21	0.06	0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.15	0.09
水稲 (稲わら) 1999年	2	1g ai/箱 <sup>a</sup> 400 <sup>a</sup> × 1 150 <sup>b</sup> × 2	4	7	1.11	0.74	<0.05	<0.05	0.06	0.05	0.22	0.12
			4	14	1.08	0.57	<0.05	<0.05	0.08	0.06	0.13	0.12
			4	21	0.32	0.15	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.17	0.10
水稲 (稲わら) 2001年	2	1g ai/箱 <sup>a</sup> 400 <sup>a</sup> × 3	4	7	0.98	0.59	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	<0.05	<0.05
			4	14	0.36	0.21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05
			4	21	0.28	0.15	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05
水稲 (稲わら) 2001年	2	1g ai/箱 <sup>a</sup> 150 <sup>c</sup> × 3	4	7	0.84	0.53						
			4	14	0.38	0.24						
			4	21	0.25	0.15						
			4	28	0.12	0.10						
水稲 (稲わら) 2002年	2	1g ai/箱 <sup>a</sup> 150 <sup>d</sup> × 3	4	7	1.55	0.99						
			4	14	0.54	0.42						
			4	19-21	0.21	0.15						
			4	28	0.06	0.05						
大豆 (乾燥子実) 2000年	2	600 <sup>a</sup> × 1 250-300 <sup>c</sup> × 2	3	7	0.008	0.006						
			3	14	0.015	0.009						
			3	21	0.014	0.009						
			3	28	0.007	0.006						
ばいしよ (塊茎) 2001年	2	600 <sup>a</sup> × 1 300-400 <sup>c</sup> × 2	3	7	0.03	0.02						
			3	13-14	0.03	0.02						
			3	28	0.02	0.02						
			3	42	0.01	0.01						
てんさい (根部) 2001年	2	120 <sup>c</sup> × 1 300-600 <sup>c</sup> × 2	3	6-7	0.04	0.02						
			3	13-14	0.02	0.01						
			3	21-22	0.02	0.02						
だいこん (根) 1999年	2	600 <sup>a</sup> × 1	1	50-56	0.014	0.011	0.03	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	57-63	0.026	0.015	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	64-70	0.012	0.009	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (根) 2001年	2	600 <sup>a</sup> × 2 400 <sup>c</sup> × 2	4	7	0.12	0.09						
			4	14	0.07	0.05						
			4	21	0.08	0.06						
だいこん (葉) 1999年	2	600 <sup>a</sup>	1	50-56	0.065	0.04	<0.04	0.03	<0.04	0.03	<0.04	0.03
			1	57-63	0.042	0.03	<0.04	0.03	<0.04	0.03	<0.04	0.03
			1	64-70	0.030	0.02	<0.04	0.03	<0.04	0.03	<0.04	0.03
だいこん (葉) 2001年	2	600 <sup>a</sup> × 2 400 <sup>c</sup> × 2	4	7	1.52	1.29						
			4	14	0.56	0.37						
			4	21	0.15	0.11						

作物名 (部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)								
					ジノテフラン		MNG		UF		DN		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
はくさい (茎葉) 2000年	2	0.03g ai/株 <sup>a</sup> 200-300 <sup>c</sup> × 2	3	3	0.436	0.306							
			3	7	0.310	0.213							
			3	14	0.169	0.126							
			3	21	0.094	0.070							
キャベツ (葉球) 1998年	2	0.03g/株 <sup>a</sup> 200 <sup>c</sup> × 2	3	3	0.823	0.700	0.02	0.01	0.08	0.05	0.09	0.06	
			3	7	0.924	0.603	0.02	0.01	0.08	0.05	0.11	0.07	
			3	14	0.776	0.418	0.02	0.02	0.06	0.05	0.12	0.09	
キャベツ (葉球) 2003年	2	2g ai/箱 <sup>c</sup> 200 <sup>c</sup> × 2 0.03g/株 <sup>d</sup>	4	3	0.28	0.18							
			4	7	0.20	0.14							
			4	14	0.18	0.12							
ブロッコリー (花蕾) 2001年	2	0.02g ai/株 <sup>a</sup> 200 <sup>c</sup> × 2	3	3	0.68	0.35							
			3	7	0.31	0.20							
			3	14	0.04	0.04							
			3	21	0.04	0.02							
結球レタス (茎葉) 2000年	2	0.02g ai/株 <sup>a</sup> 200-300 <sup>c</sup> × 2	3	3	1.01	0.732							
			3	7	0.942	0.537							
			3	14	0.520	0.324							
			3	21	0.307	0.217							
結球レタス (茎葉) 2002年	2	2g ai/箱 <sup>c</sup> 200-202 <sup>c</sup> × 2 0.03g/株 <sup>a</sup>	4	3	2.61	2.00							
			4	7	1.51	1.35							
			4	14	1.37	0.99							
ねぎ (茎葉) 2001年	2	600 <sup>a</sup> × 2 400 <sup>c</sup> × 2	4	3	0.85	0.71							
			4	7	0.87	0.73							
			4	14	1.01	0.60							
			4	21	0.69	0.39							
らっきょう (鱗茎) 2002年	2	400-600 <sup>c</sup> × 3	3	1	0.27	0.20							
			3	3	0.21	0.16							
			3	7	0.26	0.19							
			3	14	0.21	0.19							
トマト (果実) 1998年	2	0.02g ai/株 <sup>a</sup> 200-300 <sup>c</sup> × 2	3	1	0.256	0.173	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	
			3	3	0.349	0.200	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
			3	7	0.252	0.159	0.03	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
ピーマン (果実) 2000年	2	0.02g/株 <sup>a</sup> 200 <sup>c</sup> × 2	3	1	1.18	0.763							
			3	3	1.09	0.576							
			3	7	0.851	0.549							
			3	14	0.693	0.379							
ピーマン (果実) 2002年	2	0.02g ai/株 × 3	3	1	0.08	0.07							
			3	3	0.10	0.08							
			3	7	0.09	0.07							
なす (果実) 1998年	2	0.02g ai/株 <sup>a</sup> 250 <sup>c</sup> × 2	3	1	0.529	0.343	<0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01	<0.01	
			3	3	0.497	0.305	<0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01	<0.01	
			3	7	0.400	0.213	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	
なす (果実) 2001年	2	0.02g ai/株 <sup>a</sup> × 2 157-200 <sup>c</sup> × 2	4	1	0.49	0.41							
			4	3	0.39	0.30							
			4	7	0.23	0.18							
なす (果実) 2002年	2	0.02g ai/株 <sup>a</sup> × 3	3	1	0.06	0.05							
			3	3	0.07	0.05							
			3	7	0.08	0.06							
			3	14	0.07	0.05							
きゅうり (果実) 1998年	2	0.02g ai/株 <sup>a</sup> 200 <sup>c</sup> × 2	3	1	0.51	0.42	<0.01	<0.01	0.05	0.03	0.02	0.01	
			3	3	0.53	0.45	<0.01	<0.01	0.04	0.03	0.03	0.02	
			3	7	0.50	0.39	<0.01	<0.01	0.07	0.05	0.03	0.02	
きゅうり (果実) 2001年	2	0.02g ai/株 × 2 200-250 <sup>c</sup> × 2	4	1	0.60	0.47							
			4	3	0.66	0.46							
			4	7	0.40	0.23							
すいか (果実) 2001年	2	0.05g ai/株 <sup>a</sup> 0.02g ai/株 <sup>a</sup> 200-250 <sup>c</sup> × 2	4	7	0.12	0.08							
			4	14	0.16	0.11							
			4	21	0.20	0.15							
			4	28	0.17	0.12							
メロン (果実) 1999年	2	0.02g ai/株 <sup>a</sup>	1	80-85	0.021	0.013	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	87-92	0.030	0.016	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	94-99	0.022	0.012	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

作物名 (部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ジノテフラン		MNG		UF		DN	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
えだまめ (さや) 2000年	2	600 <sup>a</sup> × 1 200-220 <sup>c</sup> × 2	3	7	0.704	0.508						
			3	14	0.537	0.356						
			3	21	0.502	0.300						
			3	28	0.133	0.108						
温州みかん (果肉) 2000年	2	800 <sup>c</sup>	2	7-8	0.184	0.138						
			2	14	0.221	0.174						
			2	28	0.588	0.475						
			2	42	0.487	0.338						
			2	49-56	0.497	0.373						
温州みかん (果皮) 2000年	2	800 <sup>c</sup>	2	7-8	3.47	2.54						
			2	14	3.49	2.36						
			2	28	1.51	1.25						
			2	42	0.85	0.61						
			2	49-56	0.87	0.48						
夏みかん (果肉) 1998年	2	1000 <sup>c</sup>	2	7	0.021	0.010	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	14	0.035	0.018	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	21	0.033	0.016	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
夏みかん (果皮) 1998年	2	1000 <sup>c</sup>	2	7	1.00	0.78	<0.04	0.03	<0.04	0.03	0.05	0.03
			2	14	1.36	1.01	<0.04	0.03	<0.04	0.03	<0.04	0.03
			2	21	0.98	0.68	<0.04	0.03	<0.04	0.03	<0.04	0.03
夏みかん (全果実) 1998年	2	1000 <sup>c</sup>	2	7	0.24	0.21	<0.04	0.03	<0.04	0.03	<0.04	0.03
			2	14	0.50	0.32	<0.04	0.03	<0.04	0.03	<0.04	0.03
			2	21	0.24	0.19	<0.04	0.03	<0.04	0.03	<0.04	0.03
すだち (果実) 1998年	1	1000 <sup>c</sup>	2	7	1.12	1.04	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02
			2	14	0.80	0.76	0.01	0.01	0.01	0.01	0.03	0.03
			2	21	0.58	0.54	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02
かぼす (果実) 1998年	1	1500 <sup>c</sup>	2	7	0.84	0.83	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.03	0.02
			2	14	0.56	0.54	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01
			2	21	0.59	0.58	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02
りんご (果実) 1998年	2	1000-1200 <sup>c</sup>	2	7	0.279	0.219	<0.01	<0.01	0.03	0.02	0.02	0.01
			2	14	0.202	0.167	<0.01	<0.01	0.03	0.02	0.01	0.01
			2	21	0.187	0.144	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.01	0.01
なし (果実) 1999年	2	800-1000 <sup>c</sup>	2	7	0.748	0.572	0.04	0.03	0.01	0.01	0.04	0.02
			2	14	0.603	0.402	0.05	0.03	0.01	0.01	0.03	0.02
			2	21	0.444	0.391	0.07	0.05	0.02	0.02	0.05	0.03
			2	28	0.397	0.315	0.07	0.05	0.01	0.01	0.02	0.02
もも (果肉) 1999年	2	400-450 <sup>c</sup>	2	7	0.477	0.301	0.01	0.01	0.03	0.02	<0.01	<0.01
			2	14	0.368	0.239	0.01	0.01	0.04	0.03	<0.01	<0.01
			2	20-21	0.305	0.188	0.01	0.01	0.03	0.02	<0.01	<0.01
			2	26-27	0.169	0.097	0.01	0.01	0.02	0.01	<0.01	<0.01
もも (果皮) 1999年	2	400-450 <sup>c</sup>	2	7	1.92	1.47	<0.04	0.03	0.10	0.06	0.15	0.08
			2	14	1.22	0.90	<0.04	0.03	0.10	0.06	0.14	0.07
			2	20-21	0.80	0.50	<0.04	0.03	0.06	0.04	0.09	0.05
			2	26-27	0.33	0.24	<0.04	0.03	<0.04	0.03	<0.04	0.03
うめ (果実) 1999年	2	400 <sup>c</sup>	2	7	1.97	1.44	0.08	0.07	0.32	0.13	0.13	0.07
			2	14	1.00	0.842	0.14	0.08	0.23	0.14	0.10	0.07
			2	21	0.804	0.734	0.17	0.11	0.20	0.15	0.10	0.07
おうとう (果実) 2002年	2	800-1000 <sup>c</sup> × 2	2	7	1.55	1.08						
			2	14	2.72	1.86						
			2	21	2.78	1.81						
			2	28	0.84	0.73						
いちご (果実) 1999年	2	0.01g ai/株 <sup>a</sup> 200-201 <sup>c</sup> × 2	3	1	2.28	1.76	0.01	0.01	0.07	0.07	0.02	0.02
			3	3	2.42	1.76	0.02	0.02	0.10	0.09	0.03	0.02
			3	7	2.12	1.48	0.02	0.02	0.12	0.11	0.03	0.02
ぶどう (果実) 1999年	2	560-800 <sup>c</sup>	2	7	3.52	2.66	0.02	0.02	0.08	0.05	0.05	0.03
			2	14	3.22	2.72	0.03	0.02	0.09	0.06	0.04	0.03
			2	21	2.40	1.94	0.03	0.03	0.10	0.07	0.05	0.03
			2	28	2.42	1.99	0.03	0.03	0.12	0.08	0.05	0.03
かき (果実) 2001年	2	600-626 <sup>c</sup>	2	7	0.63	0.50						
			2	14	0.72	0.42						
			2	20-21	0.54	0.42						

作物名 (部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ジノテフラン		MNG		UF		DN	
					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 (荒茶) 1999年	2	200 <sup>c</sup>	2	7	19.7	13.9						
			2	14	5.10	4.81						
			2	21	1.64	1.10						

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用 - 収穫間隔日数

- ・一部に検出限界以下 (<0.005、<0.01、<0.02、<0.04 及び <0.05) を含むデータの平均値は 0.005、0.01、0.02、0.04 及び 0.05 として計算し、< を付した。
- ・異なる検出限界値を含み、全て検出限界以下の場合、最高値には大きい方の検出限界値を、平均値には異なる検出限界値の平均を計算し、< を付した。
- ・ a: 粒剤、b: 粉剤、c: 水溶剤、d: 液剤

<別紙3：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均		小児(1~6歳)		妊婦		高齢者(65歳以上)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
米	0.44	185.1	81.4	97.7	43.0	139.7	61.5	188.8	83.1
大豆	0.009	56.1	0.50	33.7	0.30	45.5	0.41	58.8	0.53
ばれいしょ	0.02	36.6	0.73	21.3	0.43	39.8	0.80	27.0	0.54
てんさい	0.02	4.5	0.09	3.7	0.074	3.4	0.068	4.0	0.08
だいこん類(根)	0.09	45.0	4.05	18.7	1.68	28.7	2.58	58.5	5.27
だいこん類(葉)	1.29	2.2	2.84	0.5	0.65	0.9	1.16	3.4	4.39
はくさい	0.306	29.4	9.00	10.3	3.15	21.9	6.70	29.9	9.15
きゃべつ	0.700	22.8	16.0	9.8	6.86	22.9	16.0	23.1	16.2
ブロッコリー	0.35	4.5	1.58	2.8	0.98	46.7	16.3	4.1	1.44
レタス	2.00	6.1	12.2	2.5	5.00	6.4	12.8	4.2	8.4
ねぎ	0.73	11.3	8.25	4.5	3.29	8.2	5.99	11.5	8.40
その他の ゆり科野菜	0.20	2.5	0.50	0.8	0.16	0.8	0.16	2.5	0.50
トマト	0.200	24.3	4.86	16.9	3.38	24.5	4.90	18.9	3.78
ピーマン	0.763	4.4	3.36	2.0	1.53	1.9	1.45	3.7	2.82
ナス	0.41	4.0	1.64	0.9	0.37	3.3	1.35	5.7	2.34
きゅうり	0.47	16.3	7.66	8.2	3.85	10.1	4.75	16.6	7.80
スイカ	0.15	0.1	0.015	0.1	0.015	0.1	0.015	0.1	0.015
メロン類	0.016	0.4	0.006	0.3	0.005	0.1	0.002	0.3	0.005
えだまめ	0.508	0.1	0.051	0.1	0.051	0.1	0.051	0.1	0.051
みかん	0.475	41.6	19.8	35.4	16.8	45.8	21.8	42.6	20.2
その他の かんきつ	1.04	2.5	2.60	1.5	1.56	3.5	3.64	2.3	2.39
りんご	0.219	35.3	7.73	36.2	7.93	30.0	6.57	35.6	7.80
日本なし	0.572	5.1	2.92	4.4	2.52	5.3	3.03	5.1	2.92
もも	0.301	0.5	0.15	0.7	0.21	4.0	1.20	0.1	0.03
ウメ	1.44	1.1	1.58	0.3	0.432	1.4	2.02	1.1	1.58
おうとう	1.86	0.1	0.19	0.1	0.19	0.1	0.19	0.1	0.19
イチゴ	1.76	0.3	0.53	0.4	0.70	0.1	0.18	0.3	0.53
ぶどう	2.72	5.8	15.8	4.4	12.0	1.6	4.35	3.8	10.3
かき	0.5	31.4	15.7	8.0	4.00	21.5	10.8	49.6	24.8
茶	13.9	3.0	41.7	1.4	19.5	3.5	48.7	4.3	59.8
合計			263.4		140.6		239.5		285.4

注)・残留値は、登録又は申請されている使用時期・使用回数による各試験区のうち最大の残留を示す試験区の平均残留値を合計したものをを用いた(参照 別紙2)

- ・「ff」:平成10年~12年の国民栄養調査(参照121~123)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」:残留値及び農産物残留量から求めたジノテフランの推定摂取量(μg/人/日)
- ・みかん以外のかんきつには、夏みかん、カボス、スタチが含まれるが、残留値の最も高かったスタチの1.04mg/kgを用いた。

<別紙 4 : 検査値等略称>

略称	名称
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
Hb	ヘモグロビン量
Ht	ヘマトクリット値
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PT	プロトロンビン時間
PTT	部分トロンボプラスチン時間
RBC	赤血球数
WBC	白血球数

< 参照：試験一覧表 >

- 1 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 44 回会合資料 1-1  
(HP：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai44/dai44kai-siryou1-1.pdf>)
- 2 「ジノテフラン」の食品衛生法（昭和 22 年法律第 2 3 3 号）第 1 1 条第 1 項の規定  
に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について：食品安全委員会  
第 44 回会合資料 1-2(HP：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai44/dai44kai-siryou1-2.pdf>)
- 3 食品安全委員会農薬専門調査会第 11 回会合  
( HP：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai11/index.html> )
- 4 食品安全委員会農薬専門調査会第 23 回会合  
( HP：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai23/index.html> )
- 5 農薬要覧：日本植物防疫協会、2003 年
- 6 農薬抄録ジノテフラン（殺虫剤）（平成 16 年 4 月 7 日改訂）：三井化学株式会社、  
2004 年、一部公表予定(HP：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02>)
- 7 <sup>14</sup>C 標識ジノテフラン(MTI-446)を用いたラット体内における代謝試験-1（GLP 対  
応）：Covance Laboratories Inc.、2000 年、未公表
- 8 <sup>14</sup>C 標識ジノテフラン(MTI-446)を用いたラット体内における代謝試験-2：三井化学  
（株）、2000 年、未公表
- 9 *in vitro* 代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 10 水稲における代謝試験-1（GLP 対応）：Ricerca Inc.、2000 年、未公表
- 11 水稲における代謝試験-2：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 12 ナスにおける代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 13 キャベツにおける代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 14 キュウリにおける代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 15 インゲンにおける代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 16 イチゴにおける代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 17 カブにおける代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 18 ミカンにおける代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 19 ナシにおける代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 20 リンゴにおける代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 21 DN のキュウリおよびインゲンにおける代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 22 UF のキュウリにおける代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 23 MNG のキュウリにおける代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 24 PHP および 446-DO のインゲンにおける代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公  
表
- 25 好氣的土壌代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 26 ジノテフランの農薬抄録について：三井化学（株）、2005 年、未公表
- 27 好氣的湛水土壌代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 28 嫌氣的土壌代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公表

- 29 DN 土壤代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 30 UF 土壤代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 31 MNG 土壤代謝試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 32 NG 土壤代謝試験：三井化学（株）、2001 年、未公表
- 33 ジノテフランの土壤吸着係数試験（GLP 対応）：（株）化学分析コンサルタント、  
2000 年、未公表
- 34 代謝物 DN リン酸塩の土壤吸着係数試験（GLP 対応）：RCC Ltd.、2001 年、未公表
- 35 代謝物 MNG の土壤吸着係数試験（GLP 対応）：RCC Ltd.、2001 年、未公表
- 36 土壤カラムリーチング試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 37 エイジドリリーチング試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 38 DN、UF、MNG の土壤カラムリーチング試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 39 鉛直浸透試験（水田圃場）：三井化学（株）、2001 年、未公表
- 40 鉛直浸透試験（畑圃場）：三井化学（株）、2001 年、未公表
- 41 土壤表面光分解試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 42 ジノテフランの加水分解性試験（GLP 対応）：（株）化学分析コンサルタント、2000  
年、未公表
- 43 ジノテフランの加水分解性試験（強アルカリ性を含む）（GLP 対応）：Huntingdon  
Life Sciences Ltd.、1998 年、未公表
- 44 代謝物 DN リン酸塩の加水分解性試験（GLP 対応）：RCC Ltd.、2001 年、未公表
- 45 代謝物 MNG の加水分解性試験（GLP 対応）：RCC Ltd.、2001 年、未公表
- 46 代謝物の水中安定性試験（BCDN、DN-2-OH）：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 47 ジノテフランの水中光分解試験（GLP 対応）：（株）化学分析コンサルタント、2000  
年、未公表
- 48 代謝物 DN リン酸塩の水中光分解試験（GLP 対応）：RCC Ltd.、2001 年、未公表
- 49 代謝物 MNG の水中光分解試験（GLP 対応）：RCC Ltd.、2001 年、未公表
- 50 薄膜光分解試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 51 水中光分解試験：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 52 DN 光分解試験（薄膜、水中）：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 53 UF 光分解試験（薄膜、水中）：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 54 MNG 光分解試験（薄膜、水中）：三井化学（株）、2000 年、未公表
- 55 PHP、446-DO、BCDN、DN-3-OH 光分解試験（水中）：三井化学（株）、2000 年、  
未公表
- 56 ジノテフランの土壤残留試験成績；（財）化学物質評価研究機構、2003 年、未公表
- 57 乳汁中のジノテフラン濃度：（財）畜産生物科学安全研究所、1999 年、未公表
- 58 乳汁中のジノテフラン及び主要代謝物の濃度：（財）畜産生物科学安全研究所、三井  
化学（株）、2000 年、未公表
- 59 ジノテフランの作物残留試験成績：日本食品分析センター、2003 年、未公表
- 60 ジノテフランの作物残留試験成績：三井化学（株）、2003 年、未公表

- 61 ジノテフランの作物残留試験成績：化学分析コンサルタント、2003年、未公表
- 62 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：  
Corning Hazleton（米国）、1997年、未公表
- 63 ジノテフラン原体(MTI-446)のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：  
Corning Hazleton（米国）、1997年、未公表
- 64 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットにおける急性経皮毒性試験（GLP対応）：  
Corning Hazleton（米国）、1997年、未公表
- 65 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットにおける急性吸入毒性試験（GLP対応）：  
Covance Laboratories Inc.（英国）、1999年、未公表
- 66 代謝物（植物、土壌）A-2（NG）の急性経口毒性：Hygiene and Sanitation Vol.45,  
No.1,pp.18-20,1980年
- 67 代謝物（動物、植物、土壌、光分解）A-3（MNG）の急性経口毒性：Toxicology and  
Industrial Health, Vol.9,No.3,pp.457-477,1993年
- 68 代謝物（動物、植物、光分解）A-9（MG）の急性経口毒性：Cesko-Slovenska Farmacie.  
Vol.1,pp.434,1952年
- 69 代謝物（動物、植物、光分解）A-4（PHP）のマウスを用いた急性経口毒性試験（GLP対  
応）：ボゾリサーチセンター、2000年、未公表
- 70 代謝物（動物、植物）A-5（446-DO）のマウスを用いた急性経口毒性試験（GLP対  
応）：ボゾリサーチセンター、2000年、未公表
- 71 代謝物（動物、植物、土壌、光分解）A-6（UF）のマウスを用いた急性経口毒性試験（GLP  
対応）：ボゾリサーチセンター、2000年、未公表
- 72 代謝物（動物、植物、光分解）A-11（DN-3-OH）のマウスを用いた急性経口毒性試験（GLP  
対応）：ボゾリサーチセンター、2000年、未公表
- 73 代謝物（動物、植物、光分解）A-12（BCDN）のマウスを用いた急性経口毒性試験（GLP  
対応）：ボゾリサーチセンター、2000年、未公表
- 74 代謝物（動物、植物、土壌、光分解）A-13（DN）のマウスを用いた急性経口毒性試験  
（GLP対応）：ボゾリサーチセンター、2000年、未公表
- 75 ジクロロメタンの急性経口毒性、1970年、公表（*FAO Nutrition Meetings Report  
Series. 48A, 94, (1970)*）
- 76 酢酸エチルの急性経口毒性、1983年、公表（*Hygiene and Sanitation.48, No.4,  
66-67,(1983)*）
- 77 代謝物（植物、土壌）A-2（NG）の急性経口毒性、1980年、公表（*Hygiene and  
Sanitation.45, No.1, 18-20,(1980)*）
- 78 代謝物（動物、植物、土壌、光分解）A-3（MNG）の急性経口毒性、1993年、公表  
（*Toxicology and Industrial Health. 9, No.3, 457-477, (1993)*）
- 79 代謝物（動物、植物、光分解）A-9（MG）の急性経口毒性、1952年、公表  
（*Cesko-Slovenska Farmacie. 1, 434 (1952)*）

- 80 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた急性経口神経毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、2001年、未公表
- 81 ジノテフランの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について : 三井化学株式会社、2004年、未公表
- 82 ジノテフラン原体(MTI-446)のウサギを用いた眼一次刺激性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、1998年、未公表
- 83 ジノテフラン原体(MTI-446)のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、1998年、未公表
- 84 ジノテフラン原体(MTI-446)のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、1997年、未公表
- 85 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた混餌投与による 13 週間亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Corning Hazleton. (米国)、1997年、未公表
- 86 ジノテフラン原体(MTI-446)のマウスを用いた混餌投与による 13 週間亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Corning Hazleton. (米国)、1997年、未公表
- 87 ジノテフラン原体(MTI-446)のイヌを用いた混餌投与による 13 週間亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、1999年、未公表
- 88 ジノテフランの安全性評価資料 - 回答資料(2001年10月18日) - : 三井化学(株)、2001年、未公表
- 89 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた混餌投与による 13 週間亜急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、2001年、未公表
- 90 ジノテフラン原体(MTI-446)のイヌを用いた混餌投与による 52 週間慢性毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、1999年、未公表
- 91 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた飼料混入投与による 104 週間慢性毒性・発がん性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、2000年、未公表
- 92 ジノテフランの安全性評価資料 - 回答資料(2001年6月22日) - : 三井化学(株)、2001年、未公表
- 93 ジノテフラン原体(MTI-446)のマウスを用いた混餌投与による 78 週間発がん性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、2001年、未公表
- 94 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた繁殖試験 (GLP 対応) : (株)実医研、2000年、未公表
- 95 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた繁殖試験追加試験 (GLP 対応) : (株)実医研、2000年、未公表
- 96 ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : (株)実医研、1998年、未公表
- 97 ジノテフラン原体(MTI-446)のウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : (株)実医研、1998年、未公表

- 98 ジノテフラン原体(MTI-446)の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : オリンパス光学工業株式会社染色体研究センター(CRC)、1996年、未公表
- 99 ジノテフラン原体(MTI-446)の CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : オリンパス光学工業株式会社染色体研究センター (CRC)、1996年、未公表
- 100 ジノテフラン原体(MTI-446)の細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : ビー・エム・エル、1996年、未公表
- 101 ジノテフラン原体(MTI-446)のげっ歯類を用いた小核試験 (GLP 対応) : (財)食品農医薬品安全性評価センター、1995年、未公表
- 102 代謝物 (植物、土壌)A-2 (NG)の細菌を用いた復帰突然変異試験 : Letterman Army Institute of Research, San Francisco, CA Technical Report, No.260 Toxicology Series 107,1988年、公表
- 103 代謝物 (動物、植物、土壌、光分解)A-3 (MNG)の細菌を用いた復帰突然変異試験 : Final Report for the Period 11 June 1991 to 12 November 1991 AL-TR-1991-0161,Armstrong Laboratory,1991年、公表
- 104 代謝物(動物、植物、光分解)A-4(PHP)の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応) : 新日本科学、2000年、未公表
- 105 代謝物 (動物、植物)A-5(446-DO)の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 新日本科学、2000年、未公表
- 106 代謝物 (動物、植物、土壌、光分解)A-6 (UF)の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
- 107 混在物、代謝物 (動物、植物、土壌、光分解)A-7(FNG)の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 新日本科学、1999年、未公表
- 108 代謝物(動物、植物、光分解)A-9(MG)の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応) : 新日本科学、2000年、未公表
- 109 代謝物(動物、植物、光分解)A-11(DN-3-OH)の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応) : 新日本科学、2000年、未公表
- 110 代謝物 (動物、植物、光分解)A-12 (BCDN)の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 新日本科学、2000年、未公表
- 111 代謝物(動物、植物、土壌、光分解)A-13(DN)の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
- 112 混在物 (2-MTI-446)の細菌を用いた復帰突然変異試験 : ボゾリサーチセンター(GLP 対応)、1999年、未公表
- 113 混在物 (FMPZ)の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 新日本科学、1999年、未公表
- 114 混在物 (FPZ)の細菌を用いた復帰突然変異試験 : 新日本科学、1999年、未公表
- 115 混在物 (FPZ)の CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験(GLP 対応) : ビー・エム・エル、1997年、未公表

- 116 混在物 (FPZ)のラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験(GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、1997 年、未公表
- 117 混在物 (FPZ)のげっ歯類を用いた小核試験(GLP 対応) : オリンパス光学工業株式会社染色体研究センター(CRC)、1996 年、未公表
- 118 混在物 (ジクロロメタン)の細菌を用いた復帰突然変異試験 : 微生物を用いる変異原性データ集 (エル・アイ・シー社)、1991 年
- 119 混在物 (酢酸エチル)の細菌を用いた復帰突然変異試験 : Food Chemistry and Toxicology, Vol.22, No.8, pp623-636、1984 年
- 120 ジノテフラン原体 (MTI-446) の薬理試験 : 実医研、1999 年、未公表
- 121 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
- 122 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
- 123 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