

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

(案)

農薬評価書

トリルフルアニド

2008年3月7日

食品安全委員会農薬専門調査会

1	目 次	頁
○ 審議の経緯		3
○ 食品安全委員会委員名簿		3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿		3
○ 要約		4
I. 評価対象農薬の概要		5
1. 用途		5
2. 有効成分の一般名		5
3. 化学名		5
4. 分子式		5
5. 分子量		5
6. 構造式		5
7. 開発の経緯		5
II. 安全性に係る試験の概要		6
1. 動物体内運命試験		6
(1) 薬物動態(ラット)		6
(2) 排泄(ラット)		7
(3) 胆汁中排泄(ラット)		7
(4) 体内分布(ラット)		7
(5) 代謝物同定・定量(ラット)		8
(6) 畜産動物における動物体内運命試験		9
① ヤギ		9
② ニワトリ		9
2. 植物体内運命試験		10
3. 土壌中運命試験		10
(1) 好氣的土壌中運命試験		10
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験		11
(3) 土壌中光分解試験		11
(4) 土壌吸着試験		11
(5) 土壌浸透性試験		12
4. 水中運命試験		12
(1) 加水分解試験		12
(2) 水中光分解試験		12
5. 土壌残留試験		12
6. 作物残留試験		12
7. 一般薬理試験		12

8.	急性毒性試験	12
	(1) 急性毒性試験	12
	(2) 急性神経毒性試験	15
9.	眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	16
10.	亜急性毒性試験	17
	(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)①	17
	(2) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)②	17
	(3) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)①	19
	(4) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)②	19
	(5) 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)	19
	(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	20
	(7) 5 日間亜急性吸入毒性試験(ラット)	20
	(8) 28 日間亜急性吸入毒性試験(ラット)①	21
	(9) 28 日間亜急性吸入毒性試験(ラット)②	22
11.	慢性毒性試験及び発がん性試験	23
	(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)①	23
	(2) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)②	23
	(3) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)①	24
	(4) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)②	24
	(5) 2 年間発がん性試験(マウス)	26
12.	生殖発生毒性試験	28
	(1) 2 世代繁殖試験(ラット)①	28
	(2) 2 世代繁殖試験(ラット)②	29
	(3) 2 世代繁殖試験(ラット)③	29
	(4) 2 世代繁殖試験(ラット)④	30
	(5) 発生毒性試験(ラット)①	31
	(6) 発生毒性試験(ラット)②	32
	(7) 発生毒性試験(ウサギ)	32
13.	遺伝毒性試験	33
Ⅲ.	食品健康影響評価	37
	・ 別紙 1:代謝物/分解物及び原体混在物略称	44
	・ 別紙 2:検査値等略称	45
	・ 参照	46

1 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照1)
2007年 6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0605010号)、
関係書類の接受(参照2~5)
2007年 6月 7日 第193回食品安全委員会(要請事項説明)(参照6)
2008年 3月 7日 第12回農薬専門調査会確認評価第二部会(参照7)

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

見上 彪(委員長)
小泉直子(委員長代理)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

4

5 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

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

6

7

8

* : 2007年6月30日まで

** : 2007年7月1日から

1 要 約

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

フェニルスルファミド系殺菌剤である「トリルフルアニド」（CAS No.731-27-1）について、各種評価書（JMPR レポート、EPA レポート、EU レポート）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、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（りんご、ぶどう、いちご及びレタス）、土壌中運命、水中運命、急性毒性（マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ネコ及びヒツジ）、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。

試験結果から、トリルフルアニド投与による影響は主に骨、歯、腎臓及び肝臓に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫が認められたが、遺伝毒性試験において *in vivo* の試験ではすべて陰性の結果が得られており、ラットにおける甲状腺腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 3.6 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.036 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺菌剤

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：トリルフルアニド

7 英名：tolylfluanid (ISO名)

8

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：*N*-ジクロロフルオロメチルチオ-*N,N*-ジメチル-*N-p*-トリルスルファミド

12 英名：*N*-dichlorofluoromethylthio-*N,N*-dimethyl-*N-p*-tolylsulfamide

13

14 **CAS (No.731-27-1)**

15 和名：1,1-ジクロロ-*N*[(ジメチルアミノ)スルフォニル]-1-フルオロ-*N*-

16 (4-メチルフェニル)メタン sulfenamide

17 英名：1,1-dichloro-*N*[(dimethylamino)sulfonyl]-1-fluoro-*N*-

18 (4-methylphenyl)methanesulfenamide

19

20 **4. 分子式**

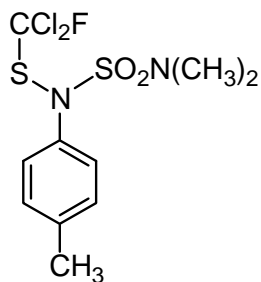
21 $C_{10}H_{13}Cl_2FN_2O_2S_2$

22

5. 分子量

347.3

23 **6. 構造式**



24

25

26 **7. 開発の経緯**

27 トリルフルアニドは、バイエル AG 社によって開発されたフェニルスルファミド
28 系殺菌剤である。SH 基酵素阻害剤として、菌の代謝を阻害することによって殺菌
29 作用を示す。

30 ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

1 II. 安全性に係る試験の概要

2 Jmpr レポート（2002 年）、米国 EPA レポート（2002 年）及び EU レポート
3 （2005、2004 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～6）

4
5 各種運命試験（II. 1～3）は、トリルフルアニドのジクロロフルオロメチル基
6 の炭素を ^{14}C で標識したもの（[dic- ^{14}C]トリルフルアニド）及びフェニル環の炭
7 素を均一に ^{14}C で標識したもの（[phe- ^{14}C]トリルフルアニド）を用いて実施され
8 た。また、標識位置が不明の場合は ^{14}C -トリルフルアニドと表記した。放射能濃
9 度及び代謝物濃度は特に断りがない場合トリルフルアニドに換算した。代謝物/
10 分解物等略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

11

12 1. 動物体内運命試験

13 (1) 血中濃度推移（ラット）

14 Wistar ラットに[phe- ^{14}C]トリルフルアニドまたは[dic- ^{14}C]トリルフルアニド
15 を単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

16 Wistar ラット（雌雄、匹数不明）に[phe- ^{14}C]トリルフルアニドを 2 または 100
17 mg/kg 体重で単回経口投与した場合、血漿中放射能濃度は投与 1 時間後に最高
18 濃度（ C_{\max} ）に達し、投与 24 時間後には、2 mg/kg 体重投与群では C_{\max} の 1/100、
19 100 mg/kg 体重投与群では C_{\max} の 1/10 に減少した。

20 Wistar ラット（雌雄、匹数不明）に[phe- ^{14}C]トリルフルアニドを 2 または 20
21 mg/kg 体重で投与した場合、血漿中放射能濃度は投与 1.5 時間後に C_{\max} に達し
22 た。

23 Wistar ラット（雄、匹数不明）に[dic- ^{14}C]トリルフルアニドを 5 mg/kg 体重
24 で投与した場合、血漿中放射能濃度は投与 1.5 時間後に C_{\max} （1.5 $\mu\text{g/g}$ ）に達し
25 た。消失は二相性を示し、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は、投与後 6～8 時間（分布相）
26 においては 2～3 時間であったが、その後の 3 日間（消失相）では $T_{1/2}$ は 40 時
27 間であった。（参照 2、3、4）（Jmpr：2 頁、EPA①：16～17 頁、EPA③：60135
28 頁）

29

30

1 (2) 排泄（ラット）

2 Wistar ラットに[phe-¹⁴C]トリルフルアニドまたは[dic-¹⁴C]トリルフルアニド
3 を経口投与して、排泄試験が実施された。

4 Wistar ラット（雌雄、匹数不明）に[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを 2 または 100
5 mg/kg 体重で単回経口投与し、また[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを 2 mg/kg 体重
6 で反復経口投与（非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与）した。
7 吸収及び排泄に投与量、投与方法、性別による差は認められず、投与後 48 時間
8 以内に総投与放射能（TAR）の 86～100 %が排泄された。主要排泄経路は尿中
9 であり、投与後 48 時間に尿中に 56～80%TAR、糞中に 12～36%TAR が排泄さ
10 れた。

11 Wistar ラット（雌雄、匹数不明）に[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを 2 または 20
12 mg/kg 体重で単回経口投与し、また[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを 2 mg/kg 体重
13 で反復経口投与（非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与）した。
14 投与後 48 時間に、尿中に 75～80%TAR が、糞中に 14～25%TAR が、呼気中に
15 0.06%TAR が排泄された。

16 Wistar ラット（雄、匹数不明）に[dic-¹⁴C]トリルフルアニドを 0.1、5 または
17 20 mg/kg 体重で投与した。投与後 48 時間に尿中に 50～60%TAR が、糞中に 20
18 ～30%TAR が排泄された。（参照 2、3、4、5）（JMPR：2 頁、EPA①：9、16～17
19 頁、EPA②：60135 頁、EFSA①：9 頁）

21 (3) 胆汁中排泄（ラット）

22 胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雄、匹数不明）に[dic-¹⁴C]トリル
23 フルアニドを 0.5 mg/kg 体重で十二指腸内投与して、胆汁中排泄試験が実施され、
24 約 6%TAR が胆汁中に排泄された。

25 また、胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雌雄、匹数不明）に[phe-¹⁴C]
26 トリルフルアニドを経口投与（投与量不明）して胆汁中排泄試験が実施され、総
27 排泄放射能の 14%が胆汁中に排泄された。（参照 2）（JMPR：2 頁）

29 (4) 体内分布（ラット）

30 Wistar ラットに[phe-¹⁴C]トリルフルアニドまたは[dic-¹⁴C]トリルフルアニド
31 を経口投与して、体内分布試験が実施された。

32 Wistar ラット（雌雄、匹数不明）に[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを 100 mg/kg
33 体重で単回経口投与した。投与 48 時間後の組織中の放射能濃度は低く、また組
34 織、器官への分布には性差が認められ、雌では赤血球、腎、脳及び皮膚で、雄で
35 は甲状腺で放射能濃度が高かった。

36 Wistar ラット（雌雄、匹数不明）に[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを 2 または 20
37 mg/kg 体重で単回経口投与し、また[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを 2 mg/kg 体重
38 で反復経口投与（非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与）した。

1 総残留放射能は 0.07～2%TAR であり、肝及び腎で放射能濃度が高く（平均残留
2 濃度の 3～7 倍）、腎周囲脂肪、脳、性腺及び甲状腺で放射能濃度が低かった（平
3 均残留濃度の 3～9 分の 1）。

4 Wistar ラット（雄、匹数不明）に[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]トリルフルアニドを 5 mg/kg 体重
5 で投与した。残留放射能は、投与 8 時間後には 6%TAR（消化管を除く）、48 時
6 間後には 2%TAR、6 日後には 1%TAR、12 日後には 0.5%TAR であった。残留
7 濃度が最も高かったのは甲状腺であり、投与 1 日後に 5 $\mu\text{g/g}$ 、10 日後に 1 $\mu\text{g/g}$
8 であった。

9 いずれも、放射能は速やかに排泄され、組織への蓄積は認められなかった。

10 （参照 2、3、4、5）（JMPR：2 頁、EPA①：16～17 頁、EPA②：60135 頁、EFSA
11 ①：9 頁）

12 13 (5) 代謝物同定・定量（ラット）

14 Wistar ラットに[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]トリルフルアニドまたは[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]トリルフルアニド
15 を経口または静脈内投与して、代謝物同定・定量試験が実施された。

16 Wistar ラット（雌雄、匹数不明）に[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]トリルフルアニドを 2 または 100
17 mg/kg 体重で単回経口投与し、また[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]トリルフルアニドを 2 mg/kg 体重
18 で反復経口投与（非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与）した。
19 尿中に雌雄共通して存在した主要代謝物は、RNH0166 及び RNH0416 で、それ
20 ぞれ総残留放射能（TRR）の 68%及び 5%存在した。また 2 種の未同定化合物が
21 2.3%TRR 存在した。糞中の場合には、2 mg/kg 体重投与群（単回及び反復経
22 口投与）では、主成分は代謝物 DMST 及び RNH0166 であったが、100 mg/kg
23 体重投与群ではトリルフルアニドが 56%TRR 存在し、代謝物 DMST 及び
24 RNH0166 は合計で 20%TRR であった。また、ごく少量の RNH0416 も存在し
25 た。

26 Wistar ラット（雄、匹数不明）に[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]トリルフルアニドを 20 mg/kg 体重
27 で単回経口投与した場合、代謝物 RNH0166 が、尿中では 90%TRR、糞中では
28 70%TRR 存在した。この他に、少量の代謝物（6%TRR）が存在したが、同定さ
29 れなかった。

30 Wistar ラット（雄、匹数不明）に[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]トリルフルアニドを 5 または 10 mg/kg
31 体重で、単回経口または静脈内投与した。尿中の主要代謝物は代謝物 TTCA であ
32 り、経口投与群の尿中では 50～63%TRR、静脈投与 8 時間後の尿中では 74%TRR
33 存在した。尿中に親化合物は存在しなかった。

34 トリルフルアニドのラットにおける主要代謝経路は、*S*-ジクロロフルオロメチ
35 ル基の脱離による DMST の生成に続き、RNH0166 が生成され、RNH0166 は脱
36 メチル化され、少量代謝物 RNH0146 を生じるものと考えられた。また、[$\text{dic-}^{14}\text{C}$]
37 トリルフルアニドを用いた試験より、側鎖の開裂によって TCAA が生成される
38 代謝経路も存在すると考えられた。（専門委員修文）（参照 2、3、4、5）（JMPR：3

1 ~5頁、EPA①：9~10、16~17頁、EPA②：60135頁、EFSA①：9頁)

3 (6) 畜産動物における動物体内運命試験

4 ① ヤギ

5 泌乳期ヤギ(1頭、品種不明)に[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]トリルフルアニドを10 mg/kg体重で
6 3日間強制経口投与し、ヤギにおける動物体内運命試験が実施された。

7 血漿中放射能濃度は投与50分後に C_{\max} (2.2 $\mu\text{g/mL}$) に達した。 $T_{1/2}$ は、投与
8 後6時間までは1.6時間、それ以降は9.1時間と、二相性の減少を示した。排泄は、
9 尿中に49%TAR、糞中に10%TAR排泄され、乳汁中に存在した放射能は
10 0.24%TARであった。初回投与50時間後(最終投与2時間後)の各組織中濃度は、
11 腎(37.0 mg/kg)及び肝(20 mg/kg)で高く、脂肪(1.5 mg/kg)及び筋肉(0.53
12 mg/kg)では低かった。

13 腎、肝、脂肪、筋肉、乳汁及び尿中に親化合物は存在せず、すべての試料中に
14 存在した主要代謝物は、WAK6426(DMSTのグリシン抱合体)及びRNH0416
15 のグリシン抱合体であり、脂肪においてはDMSTも存在した。その他4種の少量
16 の代謝物が同定された。(参照2、3、5)(JMPR：3~4頁、EPA①：23頁、EFSA：
17 16頁)

19 ② ニワトリ

20 白色レグホン種ニワトリ(一群雌5羽)に[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]トリルフルアニドを5 mg/kg
21 体重で単回または3日間、強制経口投与し、ニワトリにおける動物体内運命試験
22 が実施された。

23 単回投与群では、投与3時間後に血漿中放射能濃度が C_{\max} (0.52 $\mu\text{g/mL}$) に達
24 し、投与24時間後には0.018 $\mu\text{g/mL}$ であった。血漿中 $T_{1/2}$ は、投与後6時間では1
25 時間、それ以降では12時間と、二相性に減少したの減少を示した。(専門委員修
26 文)

27 3日間投与群の、初回投与56時間後(最終投与8時間後)までに、84%TARの放
28 射能が尿及び糞中に排泄された。卵中の放射能は0.01%TAR未満であった。初回
29 投与56時間後の各組織中放射能濃度は、腎(0.47 mg/kg)及び肝(0.23 mg/kg)
30 で高く、卵、卵巣、皮膚、筋及び脂肪では0.019~0.048 mg/kgであった。

31 筋、卵、肝における主要代謝物はRNH0416であった。卵にはWAK6426が存
32 在したが、他の組織には存在しなかった。脂肪ではDMSTが主要代謝物
33 (66%TRR)であったが、卵及び筋でも少量存在した。

34 ヤギ及びニワトリにおけるトリルフルアニドの代謝経路は、トリルフルアニド
35 の加水分解によってDMSTが生成され、DMSTがさらに水酸化、脱メチル化、酸
36 化及び抱合化を受けるものと考えられた。

37 (参照2、5)(JMPR：3~4頁、EFSA①：16頁)

2. 植物体内運命試験

¹⁴C-トリルフルアニド（2 種類）を用い、りんご、ぶどう、いちご及びレタスにおける植物体内運命試験が実施された。

いずれの作物においても、放射性物質は、主として作物の果実あるいは葉の表面に存在した。りんご、いちご及びレタスでは残留放射能の大部分 (>65%TRR) が親化合物であり、主要代謝物のとしては DMST は存在した（最大で 15%TRR）存在した。散布後 14 日に収穫したいちごの果実と葉の洗浄液の残留放射能は、親化合物が 63%TRR、DMST が 6.2%TRR、WAK5818 が 0.8%TRR および WAK6550 が 1.0%TRR であった。果実中の残留放射能は、親化合物が 2.7%TRR、DMST が 8.7%TRR、WAK5818 が 2.1%TRR および WAK6550 が 5.6%TRR であった。

代謝速度はりんご及びレタスで非常に遅かったのに対し、ぶどうでは、速やかに代謝が進んだ。ぶどうの残留放射能は、散布直後の 4.0 mg/kg から収穫時には 1.83 mg/kg まで減少した。収穫時におけるぶどうの主要なにおける放射性成分としては、トリルフルアニド（13%TRR）の他、代謝物 WAK6550（46%TRR）及び WAK6676（13%TRR）が存在した。

植物におけるトリルフルアニドの代謝経路は、トリルフルアニドからジクロロスルフェニル側鎖の脱離による DMST のが生成され、さらに DMST のが 4-メチル基 およびフェニル環の水酸化とそれに伴う等による抱合を、脱メチル化及び糖による抱合化を受けるものと考えられた。（参照 3、5、6）（EPA②：22 頁、EFSA①：14～15 頁、EFSA②：81～82 頁）【専門委員修文】

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを 4 種類の土壌に、[dic-¹⁴C]トリルフルアニドを 2 種類の土壌(pH：5.5-7.5；粘土含量：8.3-13.2%；有機質炭素含量：0.9-2.5%)に添加し、22℃、暗所で 65～100 日間のインキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

[phe-¹⁴C]トリルフルアニド添加区では、試験終了時には CO₂ 生成量が 24.7～40.0%TAR であり、土壌に結合した放射能は 56.0～72.3%TAR であった。[dic-¹⁴C]トリルフルアニド添加区では試験終了時（試験開始 65 日後）の CO₂ 生成量が 64.8～76.7%TAR であり、土壌に結合した放射能は 7～23%TAR であった。土壌に結合した放射能は、humic (39-44%)、fulvic (35-37.5%) および humin(20-21%)に分画された。さらに、99 日後の非抽出画分の 50%は、結合型 DMST であった。

[phe-¹⁴C]トリルフルアニド添加区では、揮発性のジクロロフルオロメタンスルフェン酸の遊離による分解物として、DMST が試験開始 1 日後に最大 73.7%TAR 存在したが、試験終了時（99 日後）には DMST は 0.6～2.8%TAR に減少した。その他 10%TAR を超える分解物は存在しなかった。

1 [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]トリルフルアニド添加区における結果から、 20°C の条件下に換算した
2 推定半減期を算出した。トリルフルアニドの推定半減期は $0.5\sim 2.6$ 日、分解物
3 DMST の推定半減期は $1.3\sim 6.7$ 日と算出された。（参照 5）（EFSA①：17、50
4 ~ 51 頁） 【専門委員修文】

6 (2) 好氣的湛水土壌中運命試験

7 [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]トリルフルアニドを 5 種類の堆積物/水水/底質系に処理し、 $20\sim 22^{\circ}\text{C}$
8 で 7 日（2 種類の水/底質堆積物/水系）または 120 日間（3 種類の水/底質堆積物/
9 水系）インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。底質の pH
10 は、 $5.4\sim 7.4$ であり、水の pH は、 $7.4\sim 8.0$ であった。

11 水相のトリルフルアニドは 3 日以内に完全に速やかに消失し、水相における推
12 定半減期 ($\text{DT}_{50(20^{\circ}\text{C})}$) は $1.4\sim 6.0$ 時間、底質での推定半減期 ($\text{DT}_{50(20^{\circ}\text{C})}$) は 2.6
13 ~ 4.8 時間、水/沈泥系底質系における推定半減期 ($\text{DT}_{50(20^{\circ}\text{C})}$) は $1.5\sim 5.0$ 時間で
14 あった。水相と底質の主要分解物として DMST が検出され、水相では試験開始
15 24 時間後に最大値 $66.0\sim 72.2\%$ TAR、沈泥相底質では試験開始 7 日後に最大値
16 $39.3\sim 41.3\%$ TAR 存在した。DMST の水相における推定半減期($\text{DT}_{50(20^{\circ}\text{C})}$)は 20.6
17 ~ 88.7 日、底質における推定半減期($\text{DT}_{50(20^{\circ}\text{C})}$)は 39.7 日 ~ 365 日以上、水/沈泥
18 系底質系における推定半減期($\text{DT}_{50(20^{\circ}\text{C})}$)は $51.0\sim 89.6$ 日であった。

19 試験開始 120 日後には CO_2 が $14.5\sim 32.7\%$ TAR 生成した。試験開始 120 日後
20 の非抽出性放射能は $24.2\sim 40.1\%$ TAR であった。（参照 5）（EFSA①：19、56
21 頁） 【専門委員修文】

23 (3) 土壌中光分解試験

24 [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]トリルフルアニドを用いて、土壌中光分解試験が実施された。（試験
25 条件不明）

26 試験開始 18 日後には、 2.8% TAR が CO_2 にまで無機化され、非抽出性放射能
27 は 39.3% TAR であった。

28 分解物としては、DMST が試験開始 3 日後に最大値 50.8% TAR となり、試験
29 開始 18 日後には 20.2% TAR となった。また RNH0166 が試験開始 18 日後に最
30 大 10.6% TAR となった。（参照 5）（EFSA①：50 頁）

32 (4) 土壌吸着試験

33 トリルフルアニドの、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は $2,200$
34 であり、土壌中の移動性は低いと考えられた。

35 また、DMST の有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は $56.1\sim 118$ 、
36 脱着係数 K_{dloc} は $110\sim 311$ であり、土壌中の移動性は中 \sim 高いと考え
37 られた。（参照 5）（EFSA①：17、51 頁） 【専門委員修文】

1 **(5) 土壌浸透性試験**

2 土壌浸透性試験が実施された。(試験条件不明)浸透水中の親化合物は、0.1%AR
3 未満であり、主要分解物は、DMST が 1.1%TAR、RNH0166 が 0.9%TAR、未同
4 定分解物が 3%TAR であった。(参照 5) (EFSA① : 19 頁)【専門委員修文】

5
6 **4. 水中運命試験**

7 **(1) 加水分解試験**

8 トリルフルアニドを pH 4、pH 7 及び pH 9 の各滅菌緩衝液（組成不明）に添
9 加し、加水分解試験が実施された。

10 トリルフルアニドの推定半減期は非常に短く、pH 9 (20℃) では算出できな
11 かった。pH 7 (20℃) では 42.5 時間、pH 4 (30℃) では 5.6 日と算出された。
12 pH 4 の、22℃条件下に換算した推定半減期は 12 日であった。

13 分解物 DMST の加水分解試験においては、pH 4、7 及び 9 いずれにおいても
14 安定であり、55℃の条件下で、推定半減期は 1 年以上と算出された。（参照 5）
15 (EFSA① : 19、33、55 頁)

16
17 **(2) 水中光分解試験**

18 トリルフルアニドは波長 290 nm 以上の光を吸収しないため光分解に対し安定
19 であった。

20 分解物 DMST について、北緯 30 度に換算した推定半減期は 56 日であった。
21 (参照 5) (EFSA① : 55 頁) 【専門委員修文】

22
23 **5. 土壌残留試験**

24 ~~土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。~~

25 [phe-¹⁴C]トリルフルアニド添加区における結果から、推定半減期を算出した。ト
26 リルフルアニドの推定半減期(DT_{50(20℃)})は 0.5~2.6 日、分解物 DMST の推定半減
27 期(DT_{50(22℃)})は 1.3~6.7 日と算出された。(参照 5) (EFSA① : 17、50~51 頁)
28 【専門委員修文】

29
30 **6. 作物残留試験**

31 国内における作物残留試験成績は提出されていない。

32
33 **7. 一般薬理試験**

34 一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

35
36 **8. 急性毒性試験**

37 **(1) 急性毒性試験**

38 <JMPPR、EFSA>

1 トリルフルアニド、代謝物 DMST、TTCA、WAK5818、WAK6550、WAK6676
 2 及び WAK6698 の急性毒性試験が実施された。結果は表 1 及び表 2 に示されて
 3 いる。トリルフルアニドの吸入毒性試験では、用いた検体の粒子の大きさによっ
 4 て毒性が異なり、粒子サイズの大きい検体を用いた試験では、毒性が低かった。
 5 (参照 2、5) (JMPR : 5~7、45~46 頁、EFSA① : 9、38、40 頁)

表 1 急性毒性試験結果概要(トリルフルアニド)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状 ¹⁾	実施年
		雄	雌		
経口	マウス	>1,000 ¹⁾			1964
	CF1 マウス	>1,000			1968
	ラット	>1,000			1964
	Wistar ラット	>1,000			1968
	ラット	>2,500			1967
	Wistar ラット		>5,000	非特異的行動障害、運動量低下	1983
	Wistar ラット	>5,000			1995
	ウサギ	>1,000			1964
	ウサギ	250~500		一般状態の悪化	1968
	モルモット	1000 ¹⁾			1964
	Pirbright モルモット		250-500	一般状態の悪化	1968
	ネコ	>1,000 ¹⁾			1964
	ネコ	>500		一般状態の悪化、嘔吐	1968
	ヒツジ	620~1200		食欲不振、四肢の脆弱化、軟便	1983
経皮	ラット	>500			1964
	Wistar ラット	>5,000			1983
	Wistar ラット	>5,000			1995
腹腔内	ラット	15			1964
	Wistar ラット	20	26		1968
	Wistar ラット	15	16	呼吸困難、行動障害、横転、よろめき歩行、痙性歩行、腹部膨満、局所炎症	1983
吸入		LC ₅₀ (mg/L)			
	Wistar ラット	0.26			1968

	ラット	0.26			1967
	Wistar ラット ²⁾	0.20	0.16	重度の呼吸困難、呼吸音、鼻部からの分泌物、チアノーゼ、死亡動物で呼吸器に形態異常	1996
	Wistar ラット ³⁾	>1		重度の呼吸困難、呼吸音、鼻部からの分泌物、チアノーゼ、死亡動物で呼吸器に形態異常	1997
	Wistar ラット ⁴⁾	0.38			2001

1 斜線：試験実施せず 空欄：資料に記載なし

2 1)雌雄不明

3 2)粒子直径 2.1~2.5 μm

4 3)粒子直径 16.8~19.8 μm

5 4)粒子直径 3.81~3.95 μm

6

7

8

表 2 急性毒性試験結果概要（代謝物 DMST）

投与経路	検体	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	DMST	Wistar ラット	6,100	1,600	
	TTCA		>1,000	>1,000	
	WAK5818	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	よろめき歩行、呼吸困難、活動性及び反応性の低下、眼瞼下垂。死亡例なし。

	WAK6550	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	WAK6676	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	活動性及び反応性の一時的 低下。死亡例なし
	WAK6698	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	よろめき歩行、運動性の低 下、呼吸困難。死亡例なし
経皮	DMST	Wistar ラット	>5,000		
吸入	DMST	Wistar ラット	LC ₅₀ (mg/L)		
			>0.16		

1 空欄：資料に記載なし

2

3

<EPA>

4

トリルフルアニドの急性経口 LD₅₀は 5,000 mg/kg 体重超、急性経皮 LD₅₀は
5,000 mg/kg 体重超、急性吸入 LC₅₀は 0.163mg/L 超であった。（参照 3）（EPA
①：10 頁）

6

7

8

9

（2）急性神経毒性試験[1994 年]

10

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、500、1,000
及び 2,000 mg/kg 体重、雌のみ 50 及び 150mg/kg 体重投与群も設定、溶媒：2%
クレモフォア EL 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

12

雄では、検体投与の影響は認められなかった。

14

2,000 mg/kg 体重投与群雌で、立毛、活動性の低下、歩行異常が認められた。
500 mg/kg 体重以上投与群雌で、用量相関性に体温低下が認められ、また運動量
及び自発運動量の低下が認められた。150 mg/kg 体重以上投与群で、後肢での起
立の減少が認められた。雌に認められたこれらの変化は、神経毒性影響ではなく、
一般毒性影響と考えられた。

16

本試験において、雄では検体投与の影響は認められず、雌では 150 mg/kg 体重
以上投与群で、後肢での起立の減少が認められたので、無毒性量は、雄で 2,000
mg/kg 体重、雌で 50 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は雌雄とも認め
られなかった。（参照 2、3、4）（JMPR：41～4354～55 頁、EPA①：16 頁、EPA
②：60134 頁）

23

1
2 **9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験**

3 <JMPR>

4 ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験、モルモットを用いた皮膚感
5 作性試験、マウスを用いた皮膚感作性試験が実施された。結果は表 3 に示されて
6 いる。

7 また、代謝物 DMST に関して、NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験、眼刺激
8 性試験が実施された。DMST は皮膚に対し刺激性はなかったが、眼に対しては軽
9 度の刺激性を示した。（参照 2）（JMPR：7～9、46 頁）

10
11 **表 3 皮膚刺激性試験、眼刺激性試験及び皮膚感作性試験試験結果概要（原体）**

試験の種類	動物種、性別	結果	試験実施年
皮膚刺激性（24 時間）	ウサギ	刺激性なし	1964
皮膚刺激性（24 時間）	NZW ウサギ、雌雄	刺激性なし	1983
皮膚刺激性（4 時間）	NZW ウサギ	刺激性なし	1984
皮膚刺激性（4 時間）	NZW ウサギ	重度の刺激性	1994
皮膚刺激性（4 時間）*	NZW ウサギ	刺激性なし	1994
眼刺激性	ウサギ	刺激性なし	1964
眼刺激性	NZW ウサギ、雌雄	重度の刺激性	1983
眼刺激性	NZW ウサギ	高度の刺激性	1984
眼刺激性	NZW ウサギ	中等度の刺激性	1994
眼刺激性*	NZW ウサギ	刺激性なし	1994
皮膚感作性 （Maximization 法）	Pirbright モルモット、 雄	感作性あり	1983
皮膚感作性 （Buehler 法）	DHPW モルモット、雄	感作性なし	1990
皮膚感作性 （Klecak open epicutaneous 法）	DHPW モルモット、雄	感作性あり	1991
皮膚感作性 （局所リンパ節法）	NMRI マウス、雌	感作性のある可 能性がある	2001

皮膚感作性 (局所リンパ節法)	NMRI マウス、雌	感作性あり	2002
--------------------	------------	-------	------

* : 検体としてトリルフルアニド 1%水溶液を使用

<EPA>

トリルフルアニドは、眼に対し重度の刺激性を示したが、皮膚に対し刺激性は示さなかった。また皮膚感作性が認められた。(参照 3) (EPA① : 10 頁)

<EFSA>

トリルフルアニドは眼及び皮膚に対し刺激性を示した。また、皮膚感作性試験 (Maximization 法) で、皮膚感作性を示した。

代謝物 DMST は、眼及び皮膚に対し刺激性を示さなかった。(参照 5) (EFSA ① : 9、12、38 頁)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①[1976 年]

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、150、500、1,500 及び 4,500 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

4,500 ppm 投与群雌及び 1,500 ppm 以上投与群雄で肝比重量¹増加、1,500 ppm 以上投与群雌で腎比重量増加、500 ppm 以上投与群雌で副腎比重量増加が認められたが、いずれも関連した臨床生化学的及び病理組織学的変化が認められなかったため、生物学的意義はないと考えられた。

本試験における無毒性量は雌雄とも 4,500 ppm (雄 : 400 mg/kg 体重/日、雌 : 510 mg/kg 体重/日) であると考えられた (参照 2) (JMPR : 9 頁)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②[1995 年]

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,650 及び 9,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。0 及び 9,000 ppm 投与群は回復群を設け、4 週間の回復期間を設定した。

各投与群に認められた毒性所見は表 4 に示されている。

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)

1 9,000 ppm 投与群雌雄で T.Chol 増加が、9,000 ppm 投与群雄及び 300 ppm 以
 2 上投与群雌で Cre 減少増加が一過性に認められたが、肝機能の変化と関連したも
 3 のと考えられた。

4 肝に関連した酵素の変化、甲状腺に関連したホルモン濃度等の変化及び肝比重
 5 量の変化は、回復期間後には回復した。しかし、T4 結合能のみ、9,000 ppm 投
 6 与群雄で回復期間後も対照群より高かった。

7 本試験において、1,650 ppm 以上投与群雄及び 9,000 ppm 投与群雌で、T4 結
 8 合能低下等が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm (20 mg/kg 体重/日)、
 9 雌で 1,650 ppm (130 mg/kg 体重/日) であると考えられた (参照 2、3、4) (JMPR:
 10 10～12 頁、EPA① : 10 頁、EPA② : 60131 頁)

11
 12 表 4 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
9,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (軽度)、食餌効 率低下 ・ 肝比重量増加 ・ AST、ALP 減少、GLDH 増加 ・ T4 減少、TSH 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (軽度)、食餌効 率低下 ・ AST、ALP 減少 ・ T.Chol 増加 ・ T4 減少、TSH 増加 ・ T4 結合能低下
1,650 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT 減少 ・ T3 減少、T4 結合能低下 	1,650ppm 以下毒性所見なし
300 ppm	毒性所見なし	

13

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①[1974 年]

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、330、1,000 及び 3,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

3,000 ppm 投与群では粗毛化、活動低下、衰弱が認められた。同群雌雄とも体重増加抑制、摂餌量減少、ALP 増加が認められた。また同群では肝重量増加、肝細胞の PAS 染色性の増加 (肝細胞グリコーゲンの増加) が認められた。3,000 ppm 投与群では腎、脾、甲状腺及び副腎重量増加が認められたが、用量相関性が認められなかった。

本試験における無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄 : 31 mg/kg 体重/日、雌 : 32 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、5) (JMPR : 20 頁、EFSA ① : 10、13、38 頁)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②[1974 年]

ビーグル犬 (雌雄匹数不明) を用いた混餌 (原体 : 0、400、1,000 及び 3,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

3,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、肝の構造及び機能の変化が認められた。

本試験における無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄 : 25.0 mg/kg 体重/日、雌 : 23.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、4) (EPA① : 10 頁、EPA ② : 60131 頁)

(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) [1995 年]

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,650 及び 9,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

検体投与に関連した死亡、臨床症状、行動の変化は認められず、機能観察総合評価 (FOB) においても、投与の影響は認められなかった。

9,000 ppm 投与群雌雄で、体重増加抑制、摂餌量及び飲水量の増加が認められた。

本試験における一般毒性の無毒性量は、雌雄とも 1,650 ppm (雄 : 110 mg/kg 体重/日、雌 : 130 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 2、5) (JMPR : 43~44 頁、EFSA① : 12 頁)

< EPA >

1,650 ppm 投与群雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は 300 ppm

1 (25 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照
2 3、4) (EPA① : 16 頁、EPA② : 60135 頁)

3

4 (6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) [1995 年]

5 NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、1、30 及び 300 mg/kg
6 体重/日、6 時間/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。0 及
7 び 300 mg/kg 体重/日投与群は別に回復群を設け、21 日間の投与後の 28 日間を
8 回復期間とした。

9 検体投与に関連した全身的な影響は、300mg/kg 体重/日投与群でも認められな
10 かった。300mg/kg 体重/日投与群で投与部位において痂皮、創傷が、同群雄で皮
11 膚の肥厚化が、1mg/kg 体重/日投与群以上雌雄で、皮膚の発赤、紅斑、病理組織
12 学的変化 (炎症、浸潤、棘細胞症、過角化症) が、同群雌で皮膚の肥厚化が認め
13 られた。【専門委員より修文】

14 本試験において、全身的な影響に対する無毒性量は雌雄とも 300mg/kg 体重/
15 日と考えられた。皮膚に対する無毒性量は設定できなかった。(参照 2、5)
16 (JMPR : 18~19 頁、EFSA① : 10 頁)

17

18 (7) 5 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) [1996 年]

19 Wistar ラット (一群雌雄 10 匹) を用いた吸入 (原体 : 0、0.0016、0.014 及
20 び 0.12 mg/L、平均粒子直径 : 1.6~2.6 µm、鼻のみ 6 時間/日暴露) 投与による
21 5 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

22 0.12 mg/L 投与群の雄 6 例及び雌 9 例が、3 回目の暴露までに死亡したため、
23 この投与量での試験は中止した。同群では臨床症状として、呼吸緩徐、重篤な呼
24 吸困難、チアノーゼ、漿液性あるいは血液用分泌物、流涎、活動性の低下、立毛、
25 虚脱、振戦、跛行等が認められた。これらの臨床症状は投与中断後 8 日間で回復
26 した。また同群では体重増加抑制、低体温が雌雄で認められた。0.014mg/kg 体
27 重/日以下投与群では、死亡例及び臨床症状は認められなかった。

28 死亡例においては、肺の暗赤色化、スポンジ状化、気管内の白色泡沫泡状物質
29 の存在、肝の蒼白化、肝小葉像境界の明瞭化、胸腺の赤色域の出現が認められた。

30 0.014 mg/L 投与群雌で肝絶対重量の減少が、0.0016 mg/L 以上投与群雄で、
31 肝絶対及び比重量減少が認められた。【専門委員修文】

32 本試験において、0.0016 mg/L 以上投与群雄で肝絶対及び比重量の減少が、

1 0.014 mg/L 投与群雌で肝絶対重量の減少が認められたので、無毒性濃度は雄で
 2 は 0.016 mg/L 未満、雌では 0.016 mg/L であると考えられた。（参照 2）（JMPR：
 3 13～14 頁）

4
 5 **（8）28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）①[1997 年]**

6 Wistar ラット（一群雌雄 10 匹）を用いた吸入（原体：0、0.0002、0.0015、
 7 0.0098 及び 0.05 mg/L、平均粒子直径：1.6～2.6 μm、鼻のみ 6 時間/日、5 日/
 8 週暴露）投与による 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。0.0098 mg/L 投
 9 与群は回復群（一群雌雄各 5 匹）を設け、5 週間の回復期間を設定した。

10 各投与群に認められた毒性所見は表 5 に示されている。

11 0.05 mg/L 投与群では、雌雄とも試験開始 13 日後までに 12 例が死亡したため、
 12 14 日に生存個体もすべてと殺した。

13 ~~眼科検査で、全投与群で角膜形成異常が認められたが、投与に関連した異常と~~
 14 ~~は考えられなかった。~~【専門委員より修文】

15 0.0098 mg/L 投与群で認められた臨床症状及び体重増加抑制は、回復期間終了
 16 時には回復した。同群では鼻腔の前領域で過角化症が認められたが、試験終了に
 17 は回復した。

18 本試験において、0.0098 mg/L 以上投与群雌雄で体重増加抑制が認められたの
 19 で、無毒性量は雌雄とも 0.0015 mg/L であると考えられた。（参照 2）（JMPR：
 20 14～16 頁）

21
 22 **表 5 28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
0.05 mg/L	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡（5 例） ・ 重度の呼吸困難、チアノーゼ、 眼の赤色痂皮、運動性の低下、 行動の鈍重化、虚脱、毛繕いの 減少、立毛 ・ MCV 増加 ・ 分葉好中球比増加 ・ 肺絶対及び比重量増加 ・ 肺の退色、無気肺 ・ 前鼻腔扁平上皮化生、過角化症 ・ 喉頭扁平上皮化生 ・ 気管上皮剥離及び円形細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡（7 例） ・ 重度の呼吸困難、チアノーゼ、 眼の赤色痂皮、運動性の低下、 行動の鈍重化、虚脱、毛繕いの 減少、立毛 ・ MCV 増加 ・ 分葉好中球比増加 ・ 肺絶対及び比重量増加 ・ 肺の退色、無気肺 ・ 前鼻腔扁平上皮化生、過角化症 ・ 喉頭扁平上皮化生 ・ 気管上皮剥離及び円形細胞浸潤

	<ul style="list-style-type: none"> ・気管支粘液分泌亢進 ・肺線維化 	<ul style="list-style-type: none"> ・気管支粘液分泌亢進 ・肺線維化
0.0098 mg/L 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・呼吸緩徐、努力性呼吸、異常呼吸音、鼻部からの分泌、鼻部の赤色痂皮 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・呼吸緩徐、努力性呼吸、異常呼吸音、鼻部からの分泌、鼻部の赤色痂皮
0.0015 mg/L 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1

2

3 **(9) 28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）②[2002 年]**

4 Wistar ラット（一群雌雄 10 匹）を用いた吸入（原体：0、0.0012、0.004 及
5 び 0.011 mg/L、平均粒子直径：3.5～4.0 μm、6 時間/日、5 日/週暴露）投与によ
6 る 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

7 各投与群に認められた毒性所見は表 6 に示されている。

8 死亡例は認められなかった。0.011 mg/L 投与群全個体で呼吸に関連した臨床
9 症状が認められた。

10 本試験において、0.0012 mg/L 以上投与群雌雄で体重増加抑制が認められたの
11 で、無毒性量は雌雄とも 0.0012 mg/L 未満であると考えられた。（参照 2）
12 (JMPR：16～18 頁)

13

14

表 6 28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
0.011 mg/L	<ul style="list-style-type: none"> ・頻呼吸、不規則呼吸 ・気管支周囲性線維化 	<ul style="list-style-type: none"> ・頻呼吸、不規則呼吸 ・肝 TG 減少 ・肺比重量増加
0.004 mg/L 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・胸腺絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 減少 ・胸腺絶対重量減少 ・気管支周囲性線維化
0.0012 mg/L 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・T.Chol 減少 ・肺比重量増加 ・喉頭腔粘液及び細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・喉頭腔粘液及び細胞増加 ・喉頭局所炎症、喉頭上皮扁平上皮化生

	<ul style="list-style-type: none"> ・喉頭局所炎症、喉頭上皮扁平上皮化生 ・気管支周囲性細胞浸潤 ・肺上皮変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・肺上皮変化
--	---	--

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

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）①[1986年]

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、2.5、12 及び 62² 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。

死亡例は認められなかった。62 mg/kg 体重/日投与群雌雄で体重増加抑制が認められた。62 mg/kg 体重/日投与群では、ALT、GLDH 増加、ALP 減少、Ure 及び Cre 増加、尿糖及び尿タンパクが認められた。62 mg/kg 体重/日投与群の全個体で、腎皮質尿細管の軽度の変化（拡張、上皮の扁平化等）が認められた。

本試験において、62 mg/kg 体重/日投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3、4）（JMPR：20～21 頁、EPA①：12 頁、EPA②：60132 頁）

(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）②[1997、1998年]

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、5、20 及び 80 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。

死亡例は認められなかった。80 mg/kg 体重/日投与群雄及び 20mg/kg 体重/日投与群雌で骨におけるフッ素濃度増加が、80 mg/kg 体重/日投与群雄及び 5 mg/kg 体重/日以上投与群雌で歯におけるフッ素濃度増加が認められた。

本試験における無毒性量は、雄で 20 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 2）（JMPR：21～22 頁）

<EFSA>

骨におけるフッ素濃度が、80 mg/kg 体重/日投与群雄及び 20 mg/kg 体重/日投与群雌で有意に増加し、歯におけるフッ素濃度が 80 mg/kg 体重/日投与群雄及び 5 mg/kg 体重/日投与群雌で有意に増加した。フッ素濃度は個体差が大きく、5 mg/kg 体重/日投与群雌では、特に高値を示した 2 例のため、平均濃度が増加したと考えられた。トリルフルアニドによる、骨及び歯のフッ素濃度増加が明らかに認められたのは、雌雄とも 80 mg/kg 体重/日投与群であったので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日投与群であると考えられた。（参照 6）（EFSA②：74 頁）

² 最高用量群は、試験 1～33 週は 62 mg/kg 体重/日、34 週以降は 120 mg/kg 体重/日で投与した。

1
2 **(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①[1982年]**

3 Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,500 及び
4 7,500 ppm）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。

5 7,500 ppm 投与群で、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。1,500ppm
6 以上投与群雌雄で骨の異常（肋骨及び頭蓋骨の骨硬化症）が、雄で上顎切歯の伸
7 長が認められた。

8 300 ppm 以上投与群雌で、子宮悪性腫瘍の発生頻度が対照群に比べ有意に増加
9 したが、これは対照群の腫瘍発生頻度が異常以上に低かったためと考えられた。

10 本試験において、1,500 ppm 以上投与群雌雄で骨の異常（過骨症あるいは骨肥
11 大:hyperostosis）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄:20 mg/kg
12 体重/日、雌:20 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められな
13 かった。（参照 2）（JMPR：25～26 頁）

14
15 <EPA>

16 高用量雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の発生が増加した。1,500 ppm 投与群
17 雌雄で骨硬化症が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄:20 mg/kg
18 体重/日、雌:20 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4）（EPA①:12
19 頁、EPA②:60132 頁）

20
21 **(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②[1996、1997年]**

22 Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、60、300、1,500
23 及び 7,500 ppm）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。

24 各投与群で認められた毒性所見は表 7 に、甲状腺ろ胞細胞のにおける過形成及
25 び腫瘍の発生頻度は表 8 に示されている。対照群と投与群で死亡率に差は認めら
26 れなかった。

27 生存率に、対照群と投与群で有意な差は認められなかった。7,500 ppm 投与群
28 雌雄で、他の群に比べ、切歯をより頻繁に切断する必要性が生じた。これは、フッ
29 素沈着の増加により、歯の強度が増して摩耗しにくくなったためと考えられた。

30 7,500ppm 投与群雌雄で、甲状腺ろ胞細胞の過形成及び腺腫の発生増加が認め
31 られた。これは、TSH 濃度の上昇及び甲状腺のフィードバック機能と関連して
32 いると考えられた。

1 本試験において、300 ppm 以上投与群雌雄で歯のフッ素濃度増加等が認められ
 2 たので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm（雄：3.6 mg/kg 体重/日、雌：4.2 mg/kg
 3 体重/日）であると考えられた。（参照 2）（JMPR：26～30 頁）

4
 5 表 7 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験試験（ラット）②で認められた毒性所見
 6 （非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
7,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切歯切断頻度増加 ・体重増加抑制 ・尿比重減少、尿量増加、尿中カリウム及びクロール濃度増加 ・頭蓋骨の退色（白色化） ・頭蓋骨局所的過骨症骨硬化症 ・胸骨骨化石症 ・腎乳頭鉍質沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・切歯切断頻度増加 ・体重増加抑制 ・尿比重減少、尿量増加、尿中カリウム及びクロール濃度増加 ・頭蓋骨の退色（白色化） ・歯の退色 ・頭蓋骨局所的過骨症骨硬化症 ・甲状腺ろ胞細胞の鉍質沈着 ・胸骨骨化石症 ・腎尿細管色素沈着 ・肝細胞変異、空胞化、 ・肝脂肪変性
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・骨フッ素濃度増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・骨フッ素濃度増加
300ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・歯フッ素濃度増加 ・歯の退色 	<ul style="list-style-type: none"> ・歯フッ素濃度増加
60ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

7

8

9

表 8 甲状腺における過形成及び腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	60	300	1,500	7,500	0	60	300	1,500	7,500
甲状腺ろ胞細胞過形成	2	1	0	0	7	1	0	1	0	7

甲状腺ろ胞細胞腺腫	0	1	1	1	5	0	0	0	0	5
甲状腺ろ胞細胞癌	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0

1

2

3

<EPA>

4

5

6

7

高用量雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の発生が増加した。1,500 ppm 投与群雌雄で骨の異常が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 18.1 mg/kg 体重/日、雌: 21.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、4) (EPA①: 12 頁、EPA②: 60132 頁)

8

9

<EFSA>

10

11

12

13

14

15

16

17

18

高用量でフッ素濃度増加、肝重量増加、肝酵素活性の軽度の上昇及び甲状腺への影響が認められた。7,500 ppm 投与群雌雄で頭蓋骨の骨硬化症及び胸骨の骨化石症が認められたが、1,500ppm 雌 2 例でも頭蓋骨の骨硬化症が認められた。頭蓋骨及び骨の退色は主として 7,500 ppm 投与群で認められたが、1,500 及び 300 ppm 投与群でも数例に認められた。7,500 ppm 投与群で肝 (肝細胞変化)、腎 (乳頭鉍質沈着) 及び甲状腺 (ろ胞細胞過形成) への影響が認められた。無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 18.1 mg/kg 体重/日、雌: 21.1 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 5、6) (EFSA①: 39 頁、EFSA②: 75~76 頁)

19

20

(5) 2 年間発がん性試験 (マウス) [1996 年]

21

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、60、300、1,500

1 及び 7,500 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。
 2 各投与群に認められた毒性所見は表 9 に示されている。対照群と投与群で死亡
 3 率に差は認められなかった。
 4 検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。
 5 本試験において、300 ppm 以上投与群雌雄で骨のフッ素濃度増加等が認められ
 6 たので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雄：15.3 mg/kg 体重/日、雌：24.5 mg/kg
 7 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。
 8 (参照 2、6) (JMPR：22～25 頁、EFSA②：76～77 頁)

10 表 9 2 年間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 歯の退色 ・ 立毛 ・ 摂餌量、飲水量増加 ・ TP、T.Chol、Glu 減少 ・ 頭蓋骨退色 ・ 骨退色及び肥厚化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 歯の退色 ・ 立毛 ・ 飲水量増加 ・ 肝重量増加 ・ 頭蓋骨退色 ・ 腎乳頭鉍質沈着 ・ 胆管変性
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ ALP 増加 ・ 腎重量増加 ・ 頭蓋骨骨硬化症過骨症 ・ 大腿骨海綿化症 ・ 腎尿細管上皮空胞化 ・ 腎乳頭鉍質沈着 ・ 小葉中心性肝肥大 ・ 肝細胞核内封入体 ・ 肝単細胞壊死 ・ 水晶体変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 歯フッ素濃度増加 ・ 肝リンパ組織浸潤 ・ 頭蓋骨、鼻腔及び脊椎椎骨硬化症過骨症 ・ 小葉周辺性肝肥大
300ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 骨及び歯フッ素濃度増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 骨フッ素濃度増加 ・ 骨退色及び肥厚化 ・ 胸骨骨硬化症過骨症
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

11 < EPA >

12 1,500 ppm 以上投与群雌雄で骨格、肝及び腎の変化が認められたので、無毒性
 13 量は雌雄とも 300 ppm (雄：76.3mg/kg 体重/日、雌：124mg/kg 体重/日) であ
 14

1 ると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 3、4）（EPA①：12 頁、
2 EPA②：60132 頁）

3

4 1 2. 生殖発生毒性試験

5 (1) 2 世代繁殖試験（ラット）①[1980 年]

6 Long Evans ラット（一群雄 10 匹、雌 20 匹）を用いた混餌（原体：0、300、
7 1,500 及び 7,500 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代では 2
8 回交配、出産させ（児動物 F_{1a} 及び F_{1b}）、F_{1a} を F₁ 世代の親動物とした。F₁ 世
9 代も 2 回交配、出産させた（児動物 F_{2a} 及び F_{2b}）。

10 親動物では、7,500 ppm 投与群雌雄（P 及び F_{1b}）及び 1,500 ppm 投与群雄（P）
11 で体重増加抑制が認められた。

12 児動物では、7,500 ppm 投与群で生時体重の減少（F_{1a}、F_{1b}、F_{2a} 及び F_{2b}）、
13 出生後 5 日生存率の減少（F_{1b}、F_{2b}）及び出生後 4 週生存率の減少（F_{1a}、F_{2a} 及
14 び F_{2b}）が、1,500 ppm 投与群で出生後 4 週生存率の減少（F_{2b}）が認められた。

15 本試験における無毒性量は、親動物、児動物で雌雄とも 300 ppm（15 mg/kg
16 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。

17 （参照 2）（JMPR：33 頁）

18

19 <EPA>

20 親動物では、7,500 ppm 投与群の両世代で体重増加抑制が認められ、児動物で
21 は 7,500 ppm 投与群で低体重及び生存率の低下が認められた。本試験における
22 無毒性量は、親動物、児動物で雌雄とも 75 mg/kg 体重/日であると考えられた。
23 繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 3、4）（EPA①：12 頁、EPA
24 ②：60132 頁）

25

1 (2) 2 世代繁殖試験（ラット）②[1989 年]

2 Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,200 及び
3 4,800 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代では 2 回交配、出
4 産させ（児動物 F_{1a} 及び F_{1b}）、F_{1a} を F₁ 世代の親動物とした。F₁ 世代も 2 回交
5 配、出産させた（児動物 F_{2a} 及び F_{2b}）。

6 親動物では、4,800 ppm 投与群雌雄で歯の伸長及び頭蓋骨骨硬化症が、1,200
7 ppm 以上投与群雌雄（P 及び F_{1b}）で体重増加抑制が認められた。4,800 ppm 投
8 与群で、平均産子数の減少が認められたが、減少の程度は軽度であり、また他の
9 世代では認められなかったことから、生物学的意義はないと考えられた。

10 児動物では、4,800 ppm 投与群で出生後 4 週生存率（F_{2a} 及び F_{2b}）の低下が、
11 4,800 ppm 投与群（F_{1b}、F_{2a} 及び F_{2b}）及び 1,200 ppm 投与群（F_{1a}）で生時の
12 低体重及び体重増加抑制が認められた。

13 本試験における無毒性量は、親動物、児動物で雌雄とも 300 ppm（23 mg/kg
14 体重/日）であると考えられた。繁殖能に関する影響は認められなかった。（参照
15 2）（JMPR：33～35 頁）

16 <EPA>

17 親動物では、1,200 ppm 投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は
18 300 ppm（20.1～26.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

19 4,800ppm 投与群で平均産子数の減少が認められたので、繁殖能に関する無毒
20 性量は 1,200ppm（83.4～110 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

21 児動物では、1,200 ppm 投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は、
22 親動物、300ppm（20.1～26.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

23 （参照 3、4）（EPA①：11 頁、EPA②：60132 頁）

24 (3) 2 世代繁殖試験（ラット）③[1995 年]

25 Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、100、700 及び
26 4,900 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代では 2 回交配、出
27 産させ（児動物 F_{1a} 及び F_{1b}）、F_{1b} を F₁ 世代の親動物とした。F₁ 世代も 2 回交
28 配、出産させた（児動物 F_{2a} 及び F_{2b}）。

29 各投与群に認められた毒性所見は表 10 に示されている。

30 本試験において、親動物では、700 ppm 以上投与群雌雄で臨床症状が、同群雌
31 で体重増加抑制が、児動物では、700 ppm 以上投与群で臨床症状及び生存率低下
32 が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で雌雄とも 100 ppm（P 雄：7.9
33 mg/kg 体重/日、P 雌：9.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：9.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：10
34 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。

35 （参照 2）（JMPR：35～38 頁）

1 <EPA>

2 親動物及び児動物に関する無毒性量は 100 ppm（雄：7.9 mg/kg 体重/日、雌：
3 10.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。700 ppm 以上投与群で平均産子数の
4 減少が認められたので、繁殖能に関する無毒性量は 100 ppm であると考えられ
5 た。（参照 3、4）（EPA①：11 頁、EPA②：60132 頁）

6
7 表 10 2 世代繁殖試験（ラット）③で認められた毒性所見

	投与群	親 P、児：F _{1a} 、F _{1b}		親：F _{1b} 、児：F _{2a} 、F _{2b}	
		雄	雌	雄	雌
親動物	4,900 ppm	・歯及び頭蓋骨退色	・切歯伸長 ・肝比重量減少、 腎比重量増加 ・歯及び頭蓋骨退色	・切歯伸長 ・歯及び頭蓋骨退色	・切歯伸長 ・腎比重量増加 ・歯及び頭蓋骨退色
	700 ppm 以上	・鼻周囲の血液付着	・鼻周囲の血液付着 ・体重増加抑制	・鼻周囲の血液付着	・鼻周囲の血液付着
	100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	4,900 ppm	・生存率低下			
	700 ppm 以上	・小型化、冷感、蒼白化、努力性呼吸		・生存率低下 ・小型化、冷感、蒼白化、努力性呼吸	
	100 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

8
9 (4) 2 世代繁殖試験（ラット）④[2004 年]

10 Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、100、200、800
11 及び 4,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。各世代とも交配、出
12 産は 1 回ずつ実施した。

13 各投与群に認められた毒性所見は表 11 に示されている。

14 本試験において、親動物では、4,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、摂餌量
15 減少等が、児動物では、800 ppm 以上投与群で低体重、脾絶対重量の低下等が認
16 められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも 800 ppm（雄：46.8 mg/kg 体重/日、
17 雌：72.3 mg/kg 体重/日）、児動物で雌雄とも 200 ppm（雄：12.0 mg/kg 体重/
18 日、雌：18.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認め
19 られなかった。（参照 5、6）（EFSA①：39 頁、EFSA②：69～73 頁）

1 表11 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	4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加、腎絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加、腎絶対重量増加
	800 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
児動物	4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・包皮分離、膣開口遅延 		<ul style="list-style-type: none"> ・死産（4,000 ppm12例） ・低体重、体重増加抑制 ・脳比重量増加（雌）、胸腺絶対重量増加（雄）、脾絶対及び比重量増加（雌雄） 	
	800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重、体重増加抑制 ・脳比重量増加 ・脾絶対及び比重量増加（雌雄） 		<ul style="list-style-type: none"> ・死産（800 ppm6例） ・脳比重量増加（雄） 	
	200 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

2

3 (5) 発生毒性試験（ラット）①[1976年]

4 Long-Evans ラット（一群雌 22～24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：
5 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：不明）投与し、発生毒性試験が実
6 施された。

7 母動物では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

8 胎児では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児重量減少が認められた。

9 本試験の無毒性量は、母動物及び胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられ
10 た。催奇形性は認められなかった。（参照 2）（JMPR：38 頁）

11

12 <EPA>

13 母動物では、300mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。胎児
14 には投与の影響は認められなかった。本試験の無毒性量は母動物で 100mg/kg 体
15 重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、4）（EPA①：
16 11 頁、EPA②：60131 頁）

1 (6) 発生毒性試験（ラット）②[1995年]

2 SDラット（一群雌30匹）の妊娠6～15日に強制経口（原体：0、100、300及
3 び1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Alkamuls EL-719水溶液）投与し、発生毒
4 性試験が実施された。

5 母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重増加抑制及び摂餌量減少
6 が認められた。

7 胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

8 本試験の無毒性量は、母動物では100 mg/kg 体重/日未満、胎児で1,000 mg/kg
9 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照2、3、4）
10 (JMPR：38～39頁、EPA①：11頁、EPA②：60131頁)

11
12 (7) 発生毒性試験（ウサギ）[1991年、1994年]

13 ヒマラヤンウサギ（一群雌15匹）の妊娠6～18日に強制経口（原体：0、10、25
14 及び70 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%クレモホアEL水溶液）投与し、発生毒性
15 試験が実施された。また、70 mg/kg 体重/日投与群のみ同条件で追加試験を実施
16 した（一群雌5匹）。

17 母動物では70 mg/kg 体重/日投与群で、体重減少、胎盤病変（壊死性病変及び
18 蒼白または灰白色斑点）が認められた。追加試験では、70 mg/kg 体重/日投与群
19 で体重減少、摂餌量減少、GLDH及びTGの増加、消化管内容物及びガス貯留、
20 肝分葉明瞭化、肝脂肪変性、クッパー細胞増殖巣、単細胞壊死等が認められた。

21 胎児では、70 mg/kg 体重/日投与群で、胎児死亡増加、後期胚吸収増加が認め
22 られた。また、同群で、網膜皺壁、小眼窩、前肢中手骨の骨化進行度などの所見
23 骨化不全発生率の低下等の変異が認められた。前肢関節拘縮が対照群に比べ有意
24 に増加したが、同じ研究機関における背景データの範囲内であった。

25 本試験の無毒性量は、母動物及び胎児で25 mg/kg 体重/日であると考えられた。
26 母動物に毒性が発現しない用量では催奇形性は認められなかった。（参照2、3、4、
27 5）（JMPR：39～41頁、EPA①：11頁、EPA②：60131頁、EFSA：39頁）

1
2 **1 3. 遺伝毒性試験[1994～1997 年、GLP]**

3 トリルフルアニドの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター
4 V79 細胞、及び卵巣由来細胞及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試
5 験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験、チャイニーズハムスター
6 V79 細胞及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット肝初代培養細胞を用
7 いた不定期 DNA 合成試験、マウス及びチャイニーズハムスターの骨髄細胞を用
8 いた小核試験、NMRI マウスを用いた生殖細胞変異試験、チャイニーズハムスタ
9 ー骨髄細胞を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター精原細胞を用いた
10 変異試験、NMRI マウスを用いた優性致死試験及び姉妹染色分体交換試験、劣性
11 遺伝子変異試験及び DNA アダクト形成試験が実施された。

12 結果は表 12 に示されており、細菌を用いた復帰突然変異試験の一部、マウス
13 リンパ腫細胞を用いた前進遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスターV79 細
14 胞及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で陽性であったが、*in vitro* の他の
15 試験及び *in vivo* の試験が全て陰性であったことから、生体において問題となる
16 遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、3、4、5、6) (JMPR : 30～33 頁、EPA
17 ① : 12～16 頁、EPA② : 60132～60134 頁、EFSA① : 10、39 頁、EFSA② :
18 65 頁)

19
表 12 遺伝毒性試験概要（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、TA1535、TA 1537 株、 TA100 株)	0～2,500 µg/plate ①0～2,500 µg/plate ②0～400 µg/plate	陰性 TA100 株のみ 弱陽性 (1979)
		<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	①0～2,500 µg/plate ②0～400 µg/plate	弱陽性 (1979)

		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株、 TA1535、TA 1537 株)*	5~160 µg/plate (+S9) 1.25~40 µg/plate (-S9) 16~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性 (1994)
		<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (S138、S211α株)*	S138 株 : 1~12.5、10~50、 50~200 µg/mL (+S9) 1~12.5、10~100、 10~50 µg/mL (-S9) S211α株 1~12.5、10~50、 30~80 µg/mL (+S9) 1~12.5 µg/mL (-S9)	陰性 (1984)
遺伝子突然 変異試験		チャイニーズハムスターV79 細胞* (HGPRT 遺伝子)	300~3,000 ng/mL(+S9) 4~40 ng/mL(-S9)	陰性 (1987)
		チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞 (CHO-K1-BH4) * (HGPRT 遺伝子)	3~30 µg/mL(+S9) 0.5~6.0 µg/mL(-S9)	陰性 (1987)
遺伝子突然 変異試験前 進突然 変異試験		マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	500~7,500 µg/mL(+S9) 25~300 µg/mL(-S9)	陽性 (1985) (1987)
		マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) ** 【専門委員より】 この2つの試験は同じものだ と思いますが、JMPR と EPA で用量が違うので、同じ年に 別の試験がなされたのかもしれ ません。	25~60 ng/mL(+S9) 50~12,500 ng/mL(-S9)	陽性 (1985)
染色体異常 試験		チャイニーズハムスターV79 細胞*	2~20 µg/mL(+S9) ----- 0.1~1 µg/mL(-S9)	弱陽性 陰性 (1996)
		ヒトリンパ球*	0.1~10 µg/mL(+/-S9)	陽性 (1984、 2000)
不定期 DNA 合成 (UDS) 試験		ラット肝初代培養細胞*	2.5~20 µg/mL	陰性 (1995)
in vivo	小核試験	NMRI マウス(骨髄細胞)	250、500 mg/kg 体重 二回経口投与	陰性 (1980)
		チャイニーズハムスター (骨髄細胞)*	4,000 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性 (1983、 2000)
	生殖細胞 変異試験	NMRI マウス	0、500、1,650、5,000 mg/kg 体重	陰性 (1988)
	染色体異常 試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞)*	4,000 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性 (1990)
マウス(雄)(骨髄細胞)		16 mg/kg 体重 単回腹腔内投与	陰性 (2004)	

精原細胞 染色体異常 試験	チャイニーズハムスター (精原細胞) *	250、500 mg/kg 体重 二回経口投与	陰性 (1984)
	NMRI マウス (精原細胞) **	500、1,500 mg/kg 体重/日	陰性 (1988)
優性致死 試験	NMRI マウス*	4,000、8000 mg/kg 体重 単回二回経口投与	陰性 (1986)
姉妹染色分 体交換試験	NMRI マウス*	0、500、1,670、5,000 mg/kg 体重	陰性 (1988)
劣性遺伝子 変異試験	C57B16J×T マウス	0、1,750、3,500、7,000 mg/kg 体重/日、 妊娠 10 日に単回経口投与	陰性 (1988)
DNA アダク ト形成試験	Wistar ラット (肺、肝、甲状 腺)	0、1,500、7,500 ppm 21 日間混餌投与	陰性 (1997)

1 注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

2 * : JMPR 及び EPA 資料に記載 ** : EPA 資料に記載 無印 : JMPR 資料に記載

3
4
5
6
7
8
9

代謝物 DMST、WAK5818、WAK6550、WAK6676、WAK6698 の遺伝毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。代謝物 DMST を用いた染色体異常試験で、陽性の結果が得られたほかは、試験結果は全て陰性であった。(参照 2、3、4) (JMPR : 47 頁、EPA① : 12~13 頁、EPA② : 60133 頁)

表13 遺伝毒性試験概要(代謝物)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
DMST	染色体異常試験	チャイニーズハムスターV79細胞	450 mg/mL(+S9) 800 mg/mL(-S9)	陽性 (2002)
WAK5818	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537株)	16~5,000 µg/plate(+/-S9)	陰性 (1994, 1995)
WAK6550				
WAK6676				
WAK6698				
WAK6698	遺伝子突然変異試験 前進突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	1.95~1,000 µg/plate(+/-S9)	陰性 (1995)

1 注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

2

1 III. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて、農薬「トリルフルアニド」の食品健康影響評価を実
3 施した。

4 動物体内運命試験の結果、トリルフルアニドの吸収、排泄は速やかであり、投与
5 後 48 時間以内に総投与量の 80%以上が排泄された。排泄経路は、尿中に約 60%TAR
6 以上、糞中に 10～40%TAR が排泄された。体内では腎、肝及び甲状腺への分布が
7 認められたが、いずれも速やかに排泄され、組織への蓄積は認められなかった。主
8 要代謝経路は、加水分解による DMST 及び RNH0166 の生成に続く脱メチル化に
9 による RNH0146 の生成と考えられた。

10 植物体内運命試験の結果、トリルフルアニドの植物における主要代謝経路は、ジ
11 クロロスルフェニル側鎖の脱離による DMST の生成、さらに DMST の 4-メチル基
12 およびフェニル環の水酸化とそれに伴う糖による抱合 DMST の生成に続く水酸化、
13 脱メチル化及び糖による抱合化であると考えられた。植物のみに存在する代謝物と
14 して DMST の 4-メチル基およびフェニル環の水酸化体とそのグルコース抱合体が
15 検出された。

16 各種毒性試験結果から、トリルフルアニド投与による影響は、主に骨、歯、肝臓
17 及び腎臓に観察された。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題とな
18 る遺伝毒性は認められなかった。

19 発がん性試験において、ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫が認められたが、遺伝毒性
20 試験において *in vivo* の試験ではすべて陰性の結果が得られており、ラットにおけ
21 る甲状腺腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設
22 定することが可能であると考えられた。(植物のみに存在する代謝物の毒性は、親
23 化合物と同等またはそれ以下であった。)

24 各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をトリルフルアニド（親化合物
25 のみ）と設定した。(農産物中の暴露評価対象物質をトリルフルアニド、DMST、
26 DMST の 2 と 3 位水酸化体および 4-ヒドロキシメチル体と設定した。)

27 各試験における無毒性量等は表 14 に示されている。

28 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラット
29 を用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②の 3.6 mg/kg 体重/日であったので、
30 これを根拠として安全係数 100 で除した 0.036 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量
31 (ADI) と設定した。

32

33

ADI	0.036 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	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)	3.6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

1

2

3

<JMPR>

4

5

6

7

8

各試験で得られた無毒性量の最小値が、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 3.6 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、また、トリルフルアニド投与による骨及び歯におけるフッ素沈着に関して、種差が少なかったことから、安全係数は 50 とした。以上より、3.6 mg/kg 体重/日を安全係数 50 で除した 0.08 を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

9

ADI	0.08 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合②
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3.6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 2) (JMPR : 50 頁)

10

11

<EPA>

12

13

14

15

16

本剤は、甲状腺ホルモンに関して影響が認められたが、成体と幼弱個体における影響を比較した試験が実施されなかったため、データの不足があるとして、不確実係数は 300 とした。各試験で得られた無毒性量の最小値が、ラットを用いた 2 世代繁殖試験③の 7.9 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、不確実係数 300 で除した 0.026 を慢性参照用量 (cRfD) と設定した。

17

18

19

cRfD	0.026 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	2 世代繁殖試験③
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	7.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	300

(参照 3) (EPA① : 5、18~19 頁)

1

2 <EFSA>

3 各試験で得られた無毒性量の最小値が、ラットを用いた 2 世代繁殖試験④の 12
4 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg
5 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

6

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	2 世代繁殖試験④
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	12 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 5) (EFSA① : 13 頁)

7

8

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

1 表14 各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験①	0, 150, 500, 1,500, 4,500 ppm 雄：0, 13, 46, 130, 400 雌：0, 18, 60, 180, 510	雄：400 雌：510 毒性所見なし			雄：400 雌：510 毒性所見なし
	90日間 亜急性 毒性試験②	0, 300, 1,650, 9,000 ppm 雄：0, 20, 110, 640 雌：0, 23, 130, 740	雄：20 雌：130 雌雄：T4 結合能低下等	雄：20 雌：130 雌雄：肝及び甲状腺に関連 した血液生化学的变化		雄：20 雌：130 雌雄：T4 結合能低下等
	90日間 亜急性 神経毒性試 験	0, 300, 1,650, 9,000 ppm 雄：0, 20, 110, 620 雌：0, 25, 130, 770	雄：110 雌：130 雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認められな かった)	雄： 雌：25 雌：体重増加抑制 (神経毒性は認められな かった)	雄：110 雌：130 雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認められな かった)	
	2年間 慢性毒性/ 発がん性併 合試験①	0, 300, 1,500, 7,500 ppm 雄：0, 20, 80, 430 雌：0, 20, 110, 580	雄：20 雌：20 雌雄：骨の異常 (発がん性は認められな かった)	雄：20 雌：20 雌雄：骨の異常 甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌 の発生		雄：20 雌：20 雌雄：骨の異常)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性併 合試験②	0, 60, 300, 1,500, 7,500 ppm 雄：0, 3.6, 18.1, 90.1, 504.2 雌：0, 4.2, 21.1, 105.2, 584.4	雄：3.6 雌：4.2 雌雄：歯のフッ素濃度増加 甲状腺腺腫発生増加	雄：18.1 雌：21.1 雌雄：骨の異常 甲状腺ろ胞細胞腺腫及び 癌の発生増加	雄：18.1 雌：21.1 雌雄：骨の異常 (発がん性は認められない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会
	2 世代繁殖 試験①	0, 300, 1,500, 7,500 ----- ppm	親動物及び児動物：15	親動物及び児動物：75	/	
		0, 15, 75, 380	親動物：体重増加抑制 児動物：生時体重減少等 (繁殖能に対する影響なし)	親動物：体重増加抑制 児動物：低体重		
	2 世代繁殖 試験②	0, 300, 1,200, 4,800 ----- ppm	親動物及び児動物：23	親動物及び児動物： 20.1～26.3		
		0, 23, 97, 420	親動物及び児動物： 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響なし)	繁殖能：83.4～110 親動物：体重増加抑制 繁殖能：平均産子数の減少 児動物：体重増加抑制		
2 世代繁殖 試験③	0, 100, 700, 4,900 ----- P 雄:0, 7.9, 58, 450 P 雌:0, 9.5, 75, 570 F1 雄:0, 9.1, 70, 480 F1 雌:0, 10, 78, 620	親動物及び児動物 P 雄：7.9 P 雌：9.5 F1 雄：9.1 F1 雌：10 親動物：臨床症状及び体重 増加抑制 児動物：臨床症状及び生存 率低下 (繁殖能に対する影響なし)	親動物：7.9～10.5 繁殖能：7.9～10.5 児動物：7.9～10.5 親動物：体重増加抑制等 繁殖能：平均産子数の減少 児動物：低体重等	/		
2 世代繁殖 試験④	0, 100, 200, 800, 4,000 ppm ----- 雄：0, 5.8, 12.0, 46.8, 237 雌：0, 9.0, 18.4, 72.3, 353	/	/	親動物： 雄：46.8 雌：72.3 児動物： 雄：12.0 雌：18.4 親動物：体重増加抑制等	親動物： 雄：46.8 雌：72.3 児動物： 雄：12.0 雌：18.4 親動物：体重増加抑制等	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会
			/	/	児動物：低体重等 (繁殖能に対する影響なし)	児動物：低体重等 (繁殖能に対する影響なし)
	発生毒性試験①	0、100、300、1,000	母動物及び胎児：100 母動物：体重増加抑制等 児動物：胎児重量減少 (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制等 胎児：影響なし (催奇形性は認められない)	/	/
	発生毒性試験②	0、100、300、1,000	母動物：－ 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制 胎児：影響なし (催奇形性は認められない)	母動物：－ 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制 胎児：影響なし (催奇形性は認められない)	/	/
マウス	2年間 発がん性試験	0、60、300、1,500、 7,500ppm ----- 雄：0、15.3、76.3、 376、2,310 雌：0、24.5、124、 611、2,960	雄：15.3 雌：24.5 雌雄：骨のフッ素濃度増加等 (発がん性は認められない)	雄：76.3 雌：124 雌雄：骨格、肝及び腎の変化 (発がん性は認められない)	雄：15.3 雌：24.5 雌雄：骨のフッ素濃度増加等 (発がん性は認められない)	/
ウサギ	発生毒性試験	0、10、25、70	母動物及び胎児：25 母動物：体重減少等 胎児：死亡増加、後期胚吸収増加 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：25 母動物：体重減少等 胎児：死亡増加、後期胚吸収増加 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：25 母動物：体重減少等 胎児：死亡増加、後期胚吸収増加 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：25 母動物：体重減少等 胎児：死亡増加、後期胚吸収増加 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性 毒性試験①	0、330、1,000、3,000 ppm ----- 雄：0、11、31、90 雌：0、11、32、98	雄：31 雌：32 雌雄：体重増加抑制等	/	雄：31 雌：32 雌雄：体重増加抑制等	雄：31 雌：32 雌雄：体重増加抑制等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会
	90 日間亜急性毒性試験②	0、400、1,000、3,000 ppm 雄：0、8.24、25.0、69.4 雌：0、8.0、23.1、67.2		雄：25 雌：23.1 雌雄：体重増加抑制等		
	1 年間慢性毒性試験①	0、2.5、12、62/120	雌雄：12 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：12.5 雌雄：体重増加抑制		雌雄：12 雌雄：体重増加抑制等
	1 年間慢性毒性試験②	0、5、20、80	雄：20 雌：－ 雌雄：歯におけるフッ素濃度増加等		雌雄：20 雌雄：骨及び歯のフッ素濃度増加	
ADI			NOAEL：3.6 SF：50 ADI：0.08	NOAEL：7.9 UF：300 cRfD：0.026	NOAEL：12 SF：100 ADI：0.1	NOAEL： UF： ADI：
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②	ラット 2 世代繁殖毒性試験	ラット 2 世代繁殖毒性試験	

- 1 SF：安全係数 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量
- 2 1)無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。
- 3 2)8,000ppm は雌のみで試験を実施
- 4

1 <別紙1：代謝物/分解物及び原体混在物略称>

略称、記号	化学名
DMST (WAK5506)	Dimethylaminosulfotoluidine
4-Hydroxymethyl-DMST (WAK5818)	N,N-dimethyl-N'-[4-(hydroxymethyl)phenyl]sulfamide
3-Hydroxyphenyl-DMST	N,N-dimethyl-N'-[3-hydroxy-4-methylphenyl]sulfamide
2-Hydroxyphenyl-DMST (WAK6698)	N,N-dimethyl-N'-[2-hydroxy-4-methylphenyl]sulfamide
RNH0166	4-[[[(dimethylamino)sulfonyl]-amino]benzoic acid
RNH0416	4-methylaminosulfonyl aminobenzoic acid
WAK6426	N-[4-(dimethylaminosulfonyl-amido)benzoyl]glycine
WAK6550	(4-Hydroxymethyl-DMST の糖抱合体)
WAK6676	(2-Hydroxyphenyl-DMST の糖抱合体)
TTCA	Thiazolidine-2-thione-4-carboxylic acid

2

1 <別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
CMC	カルボキシメチルセルロース
FOB	機能観察総合評価
GLDH	グルタミン酸デヒドロゲナーゼ
Glu	グルコース (血糖)
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCV	平均赤血球容積
PAS	過ヨウ素酸-シッフ (染色)
T _{1/2}	消失半減期
T3	トリヨードサイロニン
T4	サイロキシン
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
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
Ure	尿素

2

- 1 <参照>
2 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正
3 する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
4 2 JMPR : Pesticide residues in food－2002-Joint FAO/WHO Meeting on
5 Pesticide Residues TOLYLFLUANID（2002）
6 3 US EPA : Tolyfluanid in/on Imported Apples, Grapes, Hops and
7 Tomatoes. Health Effects Division(HED) Risk Assessment.（2002）
8 4 US EPA : Federal Register/Vol. 67, No. 186 (2002)
9 5 EU EFSA : Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk
10 assessment of the active substance tolyfluanid（2005）
11 6 EU EFSA : TOLYLFLUANID volume 3 ANNEX B Summary, Scientific
12 Evaluation and Assessment (2004)
13 7 食品健康影響評価について
14 (URL: http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-tolyfluanid_190605.pdf)
15 8 第 193 回食品安全委員会
16 (URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/index.html>)
17 9 第 12 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会
18 (URL: http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai12/index.html)
19