

（案）

農薬・動物用医薬品評価書

ジフルベンズロン

【事務局より】

本剤は、幹事会（平成26年1月14日）での審議後に、動物用医薬品専門調査会で審議され、食品安全委員会での審議の準備がされておりましたが、急性参照用量（ARfD）を設定いただいていたため、改めて評価第二部会（平成27年4月15日）で審議の上ARfDを設定いただいたものです。本評価書（案）のARfDに関する部分以外については幹事会で既に御審議いただいておりますので、今回はARfDに関してのみ御審議をお願いします。

2015年5月15日

食品安全委員会農薬専門調査会

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

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

1	(3) 水中分解試験	37
2	(4) 水中光分解試験	37
3	5. 土壌残留試験	39
4	6. 作物等残留試験	39
5	(1) 作物残留試験	39
6	(2) 後作物残留試験	39
7	(3) 畜水産物残留試験（経口投与）	40
8	(4) 畜産物残留試験（経皮投与又は薬浴）	43
9	7. 一般薬理試験	46
10	8. 急性毒性試験	47
11	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	48
12	10. 亜急性毒性試験	49
13	(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）	49
14	(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）	49
15	(3) 13 週間亜急性毒性試験（ラット）	50
16	(4) 14 日間亜急性毒性試験（マウス）	51
17	(5) 14 週間亜急性毒性試験（マウス）	51
18	(6) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）	51
19	(7) 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）	52
20	(8) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）	52
21	(9) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）	53
22	(10) 28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）	53
23	(11) 代謝物 G の亜急性毒性試験	53
24	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	58
25	(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）	58
26	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	58
27	(3) 2 年間発がん性試験（ラット）	59
28	(4) 91 週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）	60
29	(5) 代謝物 G の慢性毒性・発がん性試験	61
30	12. 生殖発生毒性試験	63
31	(1) 3 世代繁殖試験（ラット）	64
32	(2) 2 世代繁殖試験（ラット）	64
33	(3) 1 世代繁殖試験（ラット）	65
34	(4) 発生毒性試験（ラット）①	66
35	(5) 発生毒性試験（ラット、限度試験）②	66
36	(6) 発生毒性試験（ウサギ）①	67
37	(7) 発生毒性試験（ウサギ、限度試験）②	67
38	13. 遺伝毒性試験	67

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

1 <審議の経緯>

- 1981年 6月 29日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
- 2010年 12月 10日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 1210 第 7号）、関係書類の
 接受（参照 2～13）
- 2010年 12月 16日 第 360 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 10月 18日 第 29 回農薬専門調査会評価第二部会
- 2013年 11月 15日 第 30 回農薬専門調査会評価第二部会
- 2014年 1月 14日 第 101 回農薬専門調査会幹事会
- 2014年 7月 25日 第 167 回動物用医薬品専門調査会
- 2015年 4月 15日 第 43 回農薬専門調査会評価第二部会
- 2015年 5月 15日 第 123 回農薬専門調査会幹事会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

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

* : 2009年 7月 9日から

* : 2011年 1月 13日から

4

5 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年 3月 31日まで)		
納屋聖人（座長） 林 真（座長代理） 相磯成敏 赤池昭紀 浅野 哲** 石井康雄 泉 啓介 上路雅子 臼井健二 太田敏博 小澤正吾 川合是彰 川口博明	佐々木有 代田眞理子 高木篤也 玉井郁巳 田村廣人 津田修治 津田洋幸 長尾哲二 永田 清 長野嘉介* 西川秋佳 布柴達男 根岸友恵	平塚 明 福井義浩 藤本成明 細川正清 堀本政夫 本間正充 増村健一** 松本清司 柳井徳磨 山崎浩史 山手丈至 與語靖洋 義澤克彦

桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

根本信雄
八田稔久

吉田 緑
若栗 忍

*：2011年3月1日まで

**：2011年3月1日から

***：2011年6月23日から

1

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人（座長）

西川秋佳*（座長代理）

三枝順三（座長代理**）

赤池昭紀

上路雅子

永田 清

長野嘉介

本間正充

松本清司

山手丈至**

吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子（座長）

赤池昭紀（座長代理）

相磯成敏

津田修治

福井義浩

堀本政夫

山崎浩史

義澤克彦

若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑（座長）

松本清司（座長代理）

泉 啓介

桑形麻樹子

腰岡政二

根岸友恵

藤本成明

細川正清

本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）

納屋聖人（座長代理）

浅野 哲

小野 敦

佐々木有

田村廣人

永田 清

八田稔久

増村健一

・評価第四部会

西川秋佳*（座長）

長野嘉介（座長代理*;
座長**）

山手丈至（座長代理**）

井上 薫**

川口博明

代田真理子

玉井郁巳

根本信雄

森田 健

與語靖洋

*：2013年9月30日まで

**：2013年10月1日から

2

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳（座長）

納屋聖人（座長代理）

赤池昭紀

浅野 哲

小澤正吾

三枝順三

代田真理子

永田 清

林 真

本間正充

松本清司

與語靖洋

上路雅子	長野嘉介	吉田 緑
・評価第一部会		
上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑（座長）	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友惠	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田 健
井上 薫	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

1

2 < 第 29 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿 >

小澤正吾 佐藤 洋

3

4 < 第 30 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿 >

小澤正吾 佐藤 洋

5

6 < 第 101 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿 >

小澤正吾 西川秋佳 林 真

7

8 < 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 >

（2013年10月1日から）

山手丈至（座長）	須永藤子	山崎浩史
小川久美子（座長代理）	辻 尚利	吉田和生
青木博史	寺岡宏樹	吉田敏則

青山博昭
石川さと子
石川 整
川治聡子

能美健彦
舞田正志
松尾三郎
宮田昌明

渡邊敏明

1
2
3

1 要 約

2
3 ベンゾイルフェニル尿素系殺虫剤である「ジフルベンズロン」（CAS No.
4 35367-38-5）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

5 評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、泌乳牛等）、植物体内運命（だ
6 いず、稲等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、亜急性神経毒
7 性（ラット）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット及びマウス）、発
8 がん性（ラット）、3世代繁殖（ラット）、2世代繁殖（ラット）、1世代繁殖（ラッ
9 ト）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

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

13 発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

14 各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をジフルベンズロン
15 （親化合物のみ）と設定した。

16 各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の2
17 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02
18 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

19 なお、代謝物 G/原体混在物であるパラクロロアニリンは、遺伝毒性があり、かつ
20 げっ歯類において発がん性があることから、リスク管理機関において引き続き関連情
21 報の収集に努め、混在量の低減に努めるべきと考える。

22 また、ラット及びイヌを用いた各種試験結果から、ジフルベンズロン投与により認
23 められたメトヘモグロビン血症は単回投与により生ずるとは考え難いと判断した。~~ま~~
24 ~~た、~~ジフルベンズロンの単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められな
25 かったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。西川専門委

26 員のコメントを踏まえ事務局修正

【西川専門委員コメント】

「また、」はない方が判り易いと思います。⇒食品健康影響評価の本文も同様に修正しまし
た。

27

28

1 **I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要**

2 **1. 用途**

3 殺虫剤、外部寄生虫駆除剤

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：ジフルベンズロン

7 英名：diflubenzuron (ISO名)

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

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

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

14 **CAS (No. 35367-38-5)**

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

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

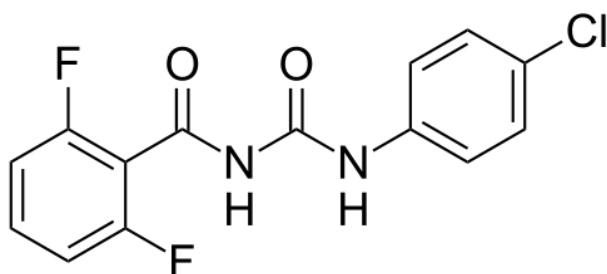
18 **4. 分子式**

$C_{14}H_9ClF_2N_2O_2$

19 **5. 分子量**

310.69

20 **6. 構造式**



23 **7. 開発の経緯**

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

27 国内では1981年に初回農薬登録された。海外では米国、韓国及びニュージーラ
28 ンドで登録されている。また、動物用医薬品として、国内では畜・鶏舎内及びその
29 周辺の衛生害虫（ハエ・カの幼虫）の駆除を目的とした殺虫剤が承認されている。

- 1 （参照 14）海外では、豪州等では牛や羊等の外部寄生虫の殺虫剤や畜鶏舎内及び
- 2 その周辺の衛生害虫の駆除に（参照 5、6、15）、欧州では大西洋さけの外部寄生
- 3 虫（サケジラミ(sea lice)) の駆除に使用されている。ポジティブリスト制度導入に
- 4 伴う暫定基準が設定されている。（参照 16、17）
- 5

1 **II. 安全性に係る試験の概要**

2 各種運命試験 [II.1~4] は、表 1 に示された標識体を用いて実施された。放射
 3 能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からジフ
 4 ルベンズロンに換算した値（mg/kg 又はµg/g）を示した。代謝物/分解物/原体混在
 5 物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

6

7

表 1 標識体の略称及び標識位置

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

8

【永田専門委員より】
 コメントはありません。

9 **1. 動物体内運命試験**10 **(1) ラット**

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

12

13

1 表 2 動物体内運命試験における試験群

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

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

4 *：II 群を除きジフルベンズロンの標識体

5
6 ① 吸収

7 a. 血中濃度推移

8 試験群 III より、血中濃度推移が検討された。

9 血中薬物動態学的パラメータは表 3 に示されている。（参照 2）

10
11 表 3 血中薬物動態学的パラメータ

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

12
13 b. 吸収率

14 胆汁中排泄試験[(1)④b.]で得られた投与後 72 時間における尿及び胆汁中へ
15 の排泄率からジフルベンズロンの吸収率は少なくとも 42.7%であると算出され
16 た。

② 分布

a. 分布①

試験群Ⅲ、Ⅳ及びⅤにより主要臓器及び組織中の分布が検討された。

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

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

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

表 4 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	72 時間後	168 時間後
5 (試験群Ⅲ)	雄	脂肪(4.96)、肝臓(2.09)、心臓(1.34)、腎臓(1.08)、肺(0.967)、脳(0.870)、脾臓(0.792)、血漿(0.695)、全血(0.604)、精巣(0.565)、赤血球(0.548)	肝臓(0.270)、赤血球(0.163)、全血(0.139)、肺(0.059)、腎臓(0.030)、脾臓(0.020)、心臓(0.016)、骨(0.011)、精巣(0.009)、脂肪(0.008)、血漿(0.008)	
	雌	脂肪(4.38)、卵巣(3.74)、肝臓(2.44)、心臓(1.35)、腎臓(1.32)、脳(1.10)、肺(0.932)、血漿(0.752)、全血(0.578)、脾臓(0.566)、赤血球(0.449)	赤血球(0.362)、肝臓(0.266)、全血(0.182)、肺(0.056)、腎臓(0.034)、脾臓(0.028)、心臓(0.025)、卵巣(0.025)、血漿(0.011)	
5 (試験群Ⅳ)	雄			肝臓(0.187)、赤血球(0.169)、全血(0.101)、肺(0.068)、心臓(0.019)、脾臓(0.014)、腎臓(0.014)、骨(0.003)、血漿(0.003)
	雌			赤血球(0.251)、全血(0.176)、肝臓(0.151)、肺(0.061)、脾臓(0.032)、心臓(0.024)、腎臓(0.023)、卵巣(0.012)、骨(0.005)、脳(0.003)、脂肪(0.003)、

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

* : 4 時間後

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14

b. 分布②（全身オートラジオグラフィー）

試験群VIIIにより全身オートラジオグラフィー試験が実施された。
放射能は投与後全身に分布し、消化管に最も高い放射能が認められた。投与後4時間に認められた骨中の放射能は経時的に減少した。（参照 2）

③ 代謝

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

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 5 に示されている。

試験群 I において、尿中の主要代謝物は D が 41～42%TRR（酵素処理後 41～43%TRR）及び B が 7～18%TRR（酵素処理後：34～47%TRR）であり、胆汁

1 中では代謝物 B が最大で 13%TRR (酵素処理後 : 25~30%TRR) 認められた。

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

4 試験群 IV、V 及び VII において、尿中代謝物は B2 が 2.8~13.9 (酵素処理後 :
5 14.8~19.5%TRR)、D が 21.4~30.2%TRR (酵素処理後 : 24.4~29.1%TRR)、
6 F+G が 5.2~16.3%TRR (酵素処理後 : 10.6~15.8%TRR)、E が 16.2~26.7%TRR
7 (酵素処理後 : 6.2~8.6%TRR) 及び B3+I が 0.2~6.1%TRR (酵素処理後 : 2.0
8 ~5.0%TRR) であり、未変化のジフルベンズロンは最大で 6.8%TRR (酵素処理
9 後 : 3.4~4.5%TRR) 認められた。高用量投与群では、低用量投与群に比べて、
10 代謝物 C 及び D の比率が高く、ほかの代謝物の比率はやや低かった。いずれの
11 試験群においても代謝物の種類及び構成比に性差は認められなかった。

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

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

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

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

29
30

1

表 5 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物（%TRR）

投与量 (mg/kg 体重) (試験群)	標識体	試料	性別	酵素 処理 ^{a)}	ジフルベンズ ロン	代謝物
投与量不明 (試験群 I)	[car- ¹⁴ C] ジフルベン ズロン	尿	雌	無	/	D(41)、B*(18)
				有	/	D(41)、B*(34)
0.95 (試験群 I)	[phe- ¹⁴ C] ジフルベン ズロン	尿	雌	無	/	B* (7)
				有	/	B* (47)
		胆汁	雄	無	/	B* (12)
				有	/	B* (27)
	胆汁	雌	無	/	D(5)	
			有	/	B* (25)、D(2)	
		尿	雌	無	/	D(42)、B* (7)
				有	/	D(43)、B* (39)
胆汁	雄	無	/	B* (13)、D(2)		
		有	/	B* (28)、D(2)		
	雌	無	/	D(4)、B* (1)		
		有	/	B* (30)、D(2)		
15 (試験群 II)	[¹⁴ C- ¹⁴ C]B1	尿	雌	/	/	B1(76.3)
		糞	雌	/	/	B1(93.8)
5 (試験群 IV)	[¹⁴ C- ¹⁴ C] ジフルベン ズロン	尿	雄	無	1.5	D(22.0)、E(19.0)、F+G(9.7)、 C(7.4)、B2(6.8)、B3+I(0.8)
				有	3.8	D(28.5)、B2(18.3)、F+G(10.6)、 C(7.4)、E(7.0)、B3+I(3.0)
			雌	無	0.4	D(21.4)、E(19.5)、F+G(9.9)、 C(8.7)、B2(7.7)、B3+I(1.0)
				有	4.0	D(27.1)、B2(17.0)、F+G(11.9)、 C(7.9)、E(6.7)、B3+I(3.6)
		糞	雄	無	100	—
				有	89.0	B2(7.1)、F+G(1.4)、B3+I(0.9)
			雌	無	100	—
				有	88.6	B2(6.7)、B3+I(1.8)、F+G(1.4)、 E(0.3)
100 (試験群 IV)	[¹⁴ C- ¹⁴ C] ジフルベン ズロン	尿	雄	無	—	D(30.2)、E(24.7)、C(8.5)、 F+G(5.5)、B2(4.4)、B3+I(0.6)
				有	4.3	D(28.1)、B2(14.9)、F+G(14.1)、 C(9.1)、E(6.6)、B3+I(5.0)
			雌	無	—	D(29.2)、E(26.7)、C(9.4)、 F+G(5.2)、B2(2.8)、B3+I(0.2)
				有	4.5	D(29.1)、B2(14.8)、F+G(11.7)、 C(9.8)、E(6.2)、B3+I(4.0)
		糞	雄	無 ^{d)}	77.7	B2(9.9)、F+G(3.5)、B3+I(2.6)、 D(1.1)、E(1.0)、C(0.7)

				有	93.3	B2(0.5)
			雌	無	94.0	B2(2.0)、F+G(1.9)、B3+I(1.2)
				有	99.3	B2(0.4)
5 (試験群V)	[¹⁴ C- ¹⁴ C] ジフルベンズロン	尿	雄	無	0.3	D(22.3)、E(20.5)、B2(11.5)、C(10.8)、F+G(8.1)、B3+I(6.1)
				有	4.0	D(27.5)、B2(16.7)、F+G(13.1)、E(7.1)、C(6.6)、B3+I(4.4)
			雌	無	0.6	D(25.4)、E(19.9)、B2(11.8)、C(8.3)、F+G(8.2)、B3+I(2.6)
				有	4.4	D(24.5)、B2(18.5)、F+G(13.7)、E(8.6)、C(7.9)、B3+I(4.1)
		糞	雄	無	95.9	B2(1.9)、F+G(0.8)、B3+I(0.3)
				有	97.6	B2(1.6)、F+G(0.1)、B3+I(0.1)
			雌	無	93.7	B2(3.2)、F+G(0.8)、B3+I(0.8)、E(0.1)
				有	95.4	B2(3.1)、F+G(0.7)、B3+I(0.2)、E(0.1)
112 (試験群VI)	[phe- ¹⁴ C] ジフルベンズロン	尿	雄			F6(44.6)、F8(13.1)、F16(3.24)、F14RT23(1.39)、F9RT8.5(1.22)、F2RT12(1.21)、ほか1%TRR未満
		糞	雄		92.1	—
5 (試験群VII)	[¹⁴ C- ¹⁴ C] ジフルベンズロン	尿	雄	無	2.1	D(22.4)、E(16.2)、B2(13.9)、F+G(9.6)、C(5.3)、B3+I(3.9)
				有	3.4	D(24.4)、B2(19.5)、F+G(15.8)、E(6.5)、B3+I(3.9)、C(3.2)
			雌	無	6.8	D(24.7)、F+G(16.3)、E(18.4)、B2(4.8)、C(4.3)、B3+I(2.7)
				有	3.4	D(27.1)、B2(15.0)、E(7.0)、C(3.0)、B3+I(2.0)
		糞	雄	無	100	—
				有	98.7	B2(0.3)、E(0.1)
			雌	無	100	—
				有	97.8	B2(1.2)、D(0.1)、E(0.1)
5 (試験群VII)	[¹⁴ C- ¹⁴ C] ジフルベンズロン	胆汁	雄	無	6.8	E+F+G ^{b)} (76.8)、C+D ^{c)} (5.9)、B2(4.7)、B3+I(3.9)
				有	6.4	E+F+G ^{b)} (59.6)、B2(19.3)、B3+I(7.6)、C+D ^{c)} (7.2)
			雌	無	—	E+F+G ^{b)} (79.1)、C+D ^{c)} (7.6)、B3+I(6.4)、B2(5.8)
				有	8.3	E+F+G ^{b)} (57.6)、B2(18.5)、B3+I(7.3)、C+D ^{c)} (6.9)

- 1 * : B1~B3の合計値を示す。
2 a) : β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼによる加水分解処理の有無
3 b) : 代謝物E、F及びG以外に未同定R3及びR4が含まれる。
4 c) : 代謝物C及びB以外に未同定R2が含まれる。
5 d) : 試料を対照群の尿中で磨砕し、可溶性成分を全て溶解したうえでHPLCに直接注入した。

1 - : 未検出、/: 該当なし

2
3 **④ 排泄**

4 **a. 尿及び糞中排泄**

5 試験群 I、II、IV、V及びVIにより、尿及び糞中排泄が検討された。

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

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

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

12 ジフルベンズロンは主に糞中に排泄されると考えられた。（参照 2）

13
14 **表 6 試験群IV、V及びVIの尿及び糞中排泄率（%TAR）**

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

15 /: 該当なし

16
17 **b. 胆汁中排泄**

18 試験群 I 及びVIIにより、胆汁中排泄が検討された。

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

21
22 **表 7 投与後 24 時間及び 72 時間における胆汁中排泄率**

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

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

1 /: 該当なし

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

4 *: 2 匹の腸管運動に変化がみられ、糞量が少なかった。

5

6 (2) 畜水産動物（経口投与）

7 ① 牛①

8 泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 4～5 頭）に [¹⁴C-¹⁴C]ジフルベンズロンを 28
9 日間、カプセル経口（0, 0.05, 0.5 及び 5.0 mg/kg 飼料: 0.001, 0.01 及び 0.1 mg/kg
10 体重/日）投与し、又は非標識のジフルベンズロンを 25 及び 250 mg/kg 飼料（0.5
11 及び 5 mg/kg 体重/日）の用量でカプセル経口投与し、投与 1, 18 及び 28 日後又
12 は投与終了後 7 及び 14 日にと殺して、動物体内運命試験が実施された。乳汁は
13 28 日間投与された動物から 4 日間ごと、250 mg/kg 飼料投与群の 2, 4, 5, 6 及
14 び 7 日後に採取され、腿肉、腰肉、脂肪、肝臓及び腎臓が採取された。

15 0.05 及び 0.5 mg/kg 飼料投与群の乳汁中には残留放射能は認められなかった。
16 5.0 mg/kg 飼料投与群の乳汁中に平均 0.0091 µg/g 認められ、4～7 日後に定常状
17 態となった。投与終了 4 日後には乳汁中の残留放射能は検出されなかった。250
18 mg/kg 飼料投与群においては、投与 2 日後に 0.20 µg/g で定常状態となった。乳
19 汁中の残留放射能（61～72%TRR）は未変化のジフルベンズロンではなく、未同
20 定代謝物に認められた。

21 0.05, 0.5 及び 5 mg/kg 飼料投与群の筋肉、脂肪、腎臓及び血液中に残留放射
22 能は認められなかった。肝臓においてのみ用量相関のある残留が認められ、全て

1 の投与群において投与 18 日後に定常状態となった。投与終了 7 日後においても
 2 実質的な減少は認められず、肝臓中の残留放射能濃度は、0.05、0.5 及び 5 mg/kg
 3 飼料投与群でそれぞれ 0.0084 µg/g (18 及び 28 日後)、0.077 µg/g 及び 0.54 µg/g
 4 認められた。250 mg/kg 飼料投与群は投与 7 日後の残留放射能は腎臓及び肝臓に
 5 1.0 及び 6.0 µg/g 認められたが、筋肉及び脂肪では検出限界 (0.04 µg/g) 未満で
 6 あった。

7 250 mg/kg 飼料投与群の肝臓には、代謝物 D (13~20%TRR、0.81~1.2 µg/g)、
 8 未変化のジフルベンズロン (3.7~5.9%TRR、0.22~0.36 µg/g)、代謝物 F
 9 (0.2%TRR、0.12 µg/g) 及び代謝物 G (1.4%TRR、0.085 µg/g) が認められた。
 10 (参照 5、6)

11 ② 牛②

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

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

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

24 投与 1~3 日後の糞中での主要成分は未変化のジフルベンズロンで、44.4~
 25 60.3% TAR 認められた。ほかにも B1 が 24.8~36.1% TAR、H が 1.2~3.5% TAR
 26 認められた。

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

29 泌乳牛における主要推定代謝経路は 2,6-ジフルオロベンゾイル基の 3 位及び 4
 30 位の水酸化であり、ほかにもカルボニル基及びアミノ基の間の開裂による D、E、
 31 G 及び F の生成であると考えられた。(参照 2、5、6)

32 ③ 羊

33 胆管カニューレを挿入若しくは未挿入の羊 (雑種、一群雄 1 頭) に [¹⁴C-¹⁴C]
 34 ジフルベンズロンを 10 又は 500 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、動物
 35 体内運命試験が実施された。両群とも、尿、糞及び胆汁が 24 時間ごとに採取さ
 36

1 れた。10 mg/kg 体重投与群は投与 4 日後にと殺され、脳、肝臓、腎臓、筋肉及
2 び脂肪が採取された。

3 胆管カニューレ未挿入動物においては、投与後 4 日に 10 mg/kg 体重投与群で、
4 尿及び糞中にそれぞれ 41 及び 42%TAR 排泄され、500 mg/kg 体重投与群で、尿
5 及び糞中に 10 及び 79%TAR 排泄された。胆管カニューレ挿入動物については、
6 10 mg/kg 体重投与群の尿、糞及び胆汁中に 24、32 及び 36%TAR、500 mg/kg
7 体重投与群の尿、糞及び胆汁中に 7、74 及び 5%TAR 排泄された。

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

11 10 mg/kg 体重投与群の胆管カニューレ未挿入動物における糞中の主要成分は
12 未変化のジフルベンズロンで 40%TRR、代謝物として代謝物 B1 が 0.4%TRR、
13 代謝物 B2 が 0.8%TRR、代謝物 B3 が 0.4%TRR 認められた。尿中には、未変化
14 のジフルベンズロンは認められず、主要代謝物は代謝物 D が 27%TRR、代謝物
15 C が 22%TRR であり、ほかに代謝物 B1 及び B2 がそれぞれ 1.4 及び 0.2%TRR
16 認められた。

17 同投与群の胆管カニューレ挿入動物では、糞中の主要成分は未変化のジフルベ
18 ンズロンで 98%TRR 認められ、代謝物は認められなかった。尿及び胆汁中には
19 未変化のジフルベンズロンは認められず、主要代謝物として代謝物 C 及び D が
20 30 及び 15%TRR 認められた。尿中には、ほかに代謝物 B1、B2 及び B3 が 1.2、
21 0.3 及び 0.4%TRR 認められた。胆汁中には、代謝物 B1、B2 及び B3 が合わせ
22 て 5%TRR 未満認められた。（参照 4、5）

23
24 **④ 山羊**

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

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

31 未変化のジフルベンズロンは主に糞中に排泄された。

32 0.1 及び 2.5 mg/kg 体重/回投与群において、肝臓における主要代謝物は代謝物
33 F であった。乳汁中には 8 種類の成分が認められたが、同定するには至らなかつ
34 た。（参照 5、6）

35
36 表 8 尿、糞、乳汁及び主要臓器中の残留放射能

投与群	0.1 mg/kg 体重/回		2.5 mg/kg 体重/回	
	%TAR	µg/g	%TAR	µg/g
試料				

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

／：該当せず、NQ：定量限界未満

1
2
3

表 9 各試料中代謝物

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

*：250 mg/kg 飼料投与群で認められた。

4
5

⑤ 鶏①

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

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

排泄物中の代謝物は表 10 に示されている。

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

16
17

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

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

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

10
11 表 10 排泄物中の代謝物 (%TAR)

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

12 — : 未検出

13
14 ⑥ 鶏②

15 産卵鶏（品種不明、一群雌 22 羽）に [¹⁴C-¹⁴C]ジフルベンズロンを 0、0.05、
16 0.5 及び 5 ppm（0、0.003、0.03 及び 0.3 mg/kg 体重/日）の用量で、28 日間混
17 餌投与し、動物体内運命試験が実施された。卵は毎日採取し、各群 2 羽が投与 1、
18 3、7、10、14、17、24 及び 28 日後並びに投与終了 7 及び 14 日後にと殺され、
19 脂肪、腿筋、胸筋、肝臓及び腎臓が採取された。5 ppm 投与群の 4 羽は投与 7
20 日後にと殺され代謝物の同定が実施された。

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

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

25 腎臓、肝臓及び脂肪においては用量と残留放射能濃度に直線相関性、卵におい
26 ては定常状態での用量と残留放射能濃度に対数相関性があると考えられた。投与
27 終了 7 日後にはいずれの臓器、組織及び卵中とも残留放射能は検出限界未満と
28 なった。

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

1
2

表 11 各臓器、組織及び卵中の残留放射能分布 (µg/g)

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

3 a : と殺時に汚染された可能性がある。
4

5

表 12 各臓器、組織及び卵中の代謝物 (%TRR)

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

6
7

⑦ 鶏③

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

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

14 放射能の排泄は速やかで 1 mg/kg 体重/日投与群では約 85%、8 mg/kg 体重/日
15 投与群では約 87%が排泄され、試験期間中一定であった。1 及び 8 mg/kg 体重/
16 日投与群において、臓器及び組織において 4.0 及び 4.3% TAR、卵黄に 0.36 及び
17 0.34% TAR 認められ、卵黄中の放射能は 15 回投与後に 0.82 及び 7.3 µg/g で定
18 常状態となった。食用部位で、脂肪、肝臓及び未成熟卵に多くの残留放射能が認
19 められた。

20 卵白を除き各臓器、組織及び卵黄における主要成分は未変化のジフルベンズロ
21 ンであった。主要代謝物は、卵白以外は代謝物 F であり、卵白では代謝物 H で
22 あった。代謝物 G が肝臓及び腎臓に認められた。(参照 5)
23

1 表 13 各臓器、組織及び未成熟卵における放射能分布（ $\mu\text{g/g}$ ）

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

2

3

表 14 各臓器、組織及び卵中の代謝物（%TRR）

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

4

*：投与終了後、ND：検出限界未満

5

() 内： $\mu\text{g/g}$

6

7

⑧ 豚①

8

豚（Poland-China Duroc 種、雌 1 頭）に $[^{14}\text{C}-^{14}\text{C}]$ ジフルベンズロンを 5 mg/kg 体重の用量でカプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。尿及び糞は 12 時間ごとに採取され、投与 11 日後にと殺され、肝臓、腎臓、大網脂肪、皮下脂肪、背最長筋及び広背筋が採取された。

12

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

13

14

15

糞中における放射性成分は全て未変化のジフルベンズロンであり、尿中では未

1 変化のジフルベンズロンが 7.5%TRR、代謝物 G が 17%TRR、代謝物 E が
2 14%TRR、代謝物 F が 14%TRR、代謝物 D が 4.8%TRR 認められた。(参照 5)

4 ⑨ 豚②

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

16 最終投与後 7 日に 88~92%TAR が排泄され、69~79%TAR は糞中、8.6~
17 10%TAR は尿中に排泄された。臓器及び組織中の最大残留放射能は最終投与 6
18 時間後の肝臓に 0.11 µg/g 認められ、血漿濃度がピークとなる時点で比較的高濃
19 度の放射能が胆汁に認められた。最終投与 7 日後までに肝臓以外の臓器及び組織
20 で検出又は定量限界未満となり、投与終了 14 日後には肝臓においても定量限界
21 未満となった。

22 糞中のほぼ全ての放射性成分は未変化のジフルベンズロンであった。尿中では、
23 未変化のジフルベンズロンが 1~2%TRR 認められ、主要代謝物として D が
24 55%TRR、ほかに代謝物 C が 20%TRR、F が 10%TRR、E が 5%TRR 認められ
25 た。

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

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

31 ⑩ さけ①

32 水温 8°C の条件下で大西洋さけ (Atlantic salmon、尾数不明) に^[14C]ジフルベ
33 ンズロンを単回投与 (75 mg/kg 体重、推奨用量の 25 倍)、若しくは水温 6°C 条
34 件下で単回血管内又は経口投与 (3 mg/kg 体重、推奨用量) し、動物体内運命試
35 験が実施された。

36 75 mg/kg 体重投与群では投与後 12 時間で投与量の 3.7% が吸収され、ジフル
37 ベンズロンは僅かに消化管から吸収された。3 mg/kg 体重/日投与群では、水温 6°C
38 条件下における生物学的利用率は 31% と算出された。これらのことから、ジフル

1 ベンズロンの吸収は用量依存性であり、対象動物における飽和性があると考えら
2 れた。

3 水温 6°C 条件下の経口投与時におけるジフルベンズロンの動態は、一次吸収過
4 程と一次消失過程の間に 3.5 時間の時間差を伴う 1 コンパートメントモデルに
5 従っていた。血漿中 T_{max} は 24 時間で、 C_{max} は 0.141 $\mu\text{g/mL}$ であった。

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

12 13 ⑪ さけ②

14 水温 15°C の条件下でさけに標識ジフルベンズロン (標識部位不明) を単回投
15 与 (単回投与試験) 又は非標識ジフルベンズロンを 13 日間反復混餌投与後に標
16 識ジフルベンズロン (標識部位不明) を単回経口投与し (反復投与試験)、代謝
17 試験が実施された。投与量はいずれも 3 mg/kg 体重/日であった。

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

21 筋肉では、3 種類の化合物が検出され、主要成分はジフルベンズロンであった。
22 反復投与試験における最終投与 1、4 及び 7 日後ではそれぞれ 98.75%TRR、
23 99.16%TRR 及び 99.47%TRR、単回投与試験における投与 1 日後では
24 97.39%TRR がジフルベンズロンであった。また、代謝物 F が、最終投与 4 日後
25 に 0.23 ng/g で最大を示した。残りの化合物は同定されなかった (7 ng/g 未満)
26 が、保持時間は代謝物 G と同じ範囲であった。

27 肝臓では 5 種類の化合物が検出され、そのうち 3 種類はジフルベンズロン、F
28 (9 ng/g 未満) 及び代謝物 G (3 ng/g 未満) であった。残りの 2 種類の未同定代
29 謝物はジフルベンズロンの一水酸化物と考えられた。(参照 16、17)

30 31 ⑫ さけ③

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

37 肝臓及び皮付き筋肉中の総残留放射能及びジフルベンズロン濃度は表 15 に示
38 されている。

1 皮付き筋肉では定量されたジフルベンズロンの総残留放射能に対する放射能
2 は高い値を示しており、大西洋さけにおけるジフルベンズロンの代謝能は低いと
3 考えられた。（参照 16、17）

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

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

6 () : TRR に対するジフルベンズロンの放射能の割合

8 (3) 畜産動物（経皮投与、薬浴）

9 ① 牛①

10 カテーテルを挿管した牛（品種不明、雌 1 頭、体重 525 kg）の体表側面（20
11 × 20 cm²）に 5 mL の [¹⁴C-¹⁴C]ジフルベンズロンを混じた製剤（1%水和剤）を
12 塗布（0.125 mg/cm²、ジフルベンズロンとして 50 mg に相当）し、動物体内運
13 命試験が実施された。投与後 3 日間、24 時間間隔で尿及び糞を採取し、投与 3
14 日後に被毛及び皮膚をアセトンで洗浄し、塗布部位の洗浄液を得た。

15 ジフルベンズロンは皮膚を通しての有意な吸収はみられなかった。投与後 3 日
16 間の尿中からは残留放射能は検出されなかった（検出限界不明）。糞中に
17 2.1% TAR が検出されたが、これは、糞が 24 時間間隔で採取されるまでその場所
18 に放置されたことから、体表から剥がれ落ちたものによる、又はその他の外的移
19 行によるコンタミネーションと考えられた。投与 3 日後の塗布部位の洗浄液から
20 68% TAR が回収され、ジフルベンズロンが唯一の放射標識化合物であった。（参
21 照 5）

23 ② 牛②

24 去勢牛（Black Angus 種、3 頭、体重 300～400 kg）の体表側面（20×20 cm²）
25 に 5 mL の [¹⁴C-¹⁴C]ジフルベンズロンを混じた製剤（1%水和剤又は 1%油性剤）
26 を塗布（0.125 mg/cm²、ジフルベンズロンとして 50 mg に相当）し、動物体内
27 運命試験が実施された。被験動物は塗布後、放牧地に移された。投与 1、2 及び
28 4 週間後の被毛及び皮膚、並びに不特定多数の組織を採取した。また、被毛及び
29 皮膚をアセトンで洗浄し、塗布部位の洗浄液を得た。

30 被毛及び皮膚の %TAR 及び残留放射能濃度は表 16 に示されている。

31 残留放射能は投与後速やかに消失した。塗布部位の洗浄液では、ジフルベンズ
32 ロンが唯一の放射標識化合物であった。塗布部位及びその周辺の被毛及び皮膚試

1 料を除き、他の組織試料からは残留放射能は検出されなかった（検出限界不明）。
 2 （参照 5）
 3

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

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

5
 6 **【上路専門委員より】**
 7 コメント等ありません。

8 **2. 植物体内運命試験**

9 **（1）稲及び小麦**

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

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

15 稲において、葉では未変化のジフルベンズロンが 0.02 mg/kg 以下、代謝物 F
 16 が 0.04~0.18 mg/kg 認められ、土壌中には未変化のジフルベンズロンが 0.001
 17 ~0.005 mg/kg 認められた。小麦においては、葉には未変化のジフルベンズロン
 18 が 0.01 mg/kg 未満、代謝物 F が 0.20 mg/kg 認められ、土壌中には未変化のジフ
 19 ルベンズロンが 0.001~0.002 mg/kg、代謝物 F が 0.020~0.030 mg/kg 認められ
 20 た。（参照 2）

21
 22 **（2）稲**

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

29 通常処理区及び過剰処理区における成熟期の各試料中の残留放射能分布及び
 30 代謝物は表 17 に示されている。

31 残留放射能濃度は、通常処理区及び過剰処理区で処理 0 日後に 133 及び 755

1 mg/kg、処理 30 日後においては 0.901 及び 16.6 mg/kg 認められ、成熟期の穀粒
 2 においては 0.091 及び 0.663 mg/kg、茎部においては 1.05 及び 9.00 mg/kg であっ
 3 った。成熟期における茎部の残留放射能は穀粒の約 10～15 倍であり、処理された
 4 放射能の少量が茎葉から穀粒に移行すると考えられた。

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

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

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

13 通常処理区における茎部中の主要成分は未変化のジフルベンズロンで
 14 36.0%TRR 認められ、代謝物 F が 26.4%TRR 認められた。

15 過剰処理区における茎部中の主要成分は未変化のジフルベンズロンで
 16 41.9%TRR 認められ、代謝物 F が 28.6%TRR 認められた。ほかに代謝物 G、D-
 17 抱合体及び F-抱合体が認められたが、いずれも 2.5%TRR 以下であった。

18 穀粒中の非抽出性残渣を加水分解処理した結果、14～57%TRR が遊離したが、
 19 有機溶媒可用性可溶性の化合物は認められず、穀粒中のグルコース等に同化され
 20 たと考えられた。 與語専門委員修文

21 稲におけるジフルベンズロンの推定代謝経路は、尿素結合の開裂による代謝物
 22 F 及び D の生成並びにその抱合体の形成であると考えられた。（参照 2）
 23

24 表 17 通常処理区及び過剰処理区における成熟期の各試料中の残留放射能分布及び
 25 代謝物 (mg/kg)

試料		総残留放射能	ジフルベンズロン	代謝物				
				F	G	D-抱合体	F-抱合体	
通常処理区 a)	穀粒	抽出性	0.024 (26.4)	<0.001 (0.2)	0.015 (16.8)	/	/	/
		分離しない領域	0.005 (6.0)	/	/	/	/	/
		非抽出性	0.062 (67.9)	/	/	/	/	/
	茎部	抽出性	0.744 (71.0)	0.377 (36.0)	0.276 (26.4)	/	/	/
		分離しない領域	0.048 (4.6)	/	/	/	/	/
		非抽出性	0.193 (18.4)	/	/	/	/	/

過剰処理区	穀粒	抽出性	0.209 (31.5)	0.002 (0.3)	0.146 (22.0)			
		分離しない領域	0.037 (5.7)			0.010 (1.5)	0.020 (3.0)	0.005 (0.9)
		非抽出性	0.401 (60.5)					
	茎部	抽出性	7.30 (81.1)	3.77 (41.9)	2.59 (28.6)			
		分離しない領域	0.589 (6.5)			0.098 (1.1)	0.196 (2.1)	0.221 (2.5)
		非抽出性	1.54 (17.1)					

1 a) : 通常処理区の分離しない領域の酸処理による分析は未実施。

2 / : 該当なし

3 () : %TRR

4

5 **(3) だいず**

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

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

13 F 及び G とと思われる代謝物が微量確認された。（参照 2）

14

15 **(4) だいず、とうもろこし及びばれいしょ**

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

24 のコメントを踏まえ事務局修文

【**與語専門委員コメント**】

網掛け部分について、だいずととうもろこしについては移植となっているので、だいず
もとうもろこしも 3 週間栽培した（幼）植物と理解してよいか？また、以下は「植付」
とあるが、移植も含めていることがわかるようにした方がよい。

【事務局より】

だいたず及びとうもろこしは 3 週間栽培後移植していますので、だいたず及びとうもろこしは「移植」とし、ばれいしょについては「植付」としました。

1
2 土壌中に処理された [^3H - ^{14}C]ジフルベンズロンは 8 週間後には検出限界以下とな
3 った。だいたず子実、とうもろこし雌穂及びばれいしょ塊茎中の残留放射能濃度
4 はだいたず子実で ^{14}C が 0.07 mg/kg 及び ^3H が 0.02 mg/kg 検出されたが、とうも
5 ろこし雌穂及びばれいしょ塊茎では検出限界以下であった。

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

10 TLC 分析により代謝物 F がだいたず及びとうもろこしの葉に認められたが、だ
11 いたず子実、とうもろこし雌穂及びばれいしょ塊茎には認められなかった。(参照
12 2)

13 14 (5) わた

15 ① わたの葉における移行試験

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

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

21 22 ② わたにおける植物体内運命試験

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

26 6 回及び 10 回処理区における散布終了後に展開した新葉への移行は処理葉の 1
27 ~2%であり、種子内部の残留量は 0.01 mg/kg 未満、種子全体で 0.02 mg/kg で
28 あった。(参照 2)

29 30 ③ 太陽光分解試験

31 温室栽培したわた(品種: Stoneville)の葉上に 500 mg/L の用量で [^{14}C - ^{14}C]
32 ジフルベンズロンを塗布し、野外で最長 28 日間太陽光に暴露し、0、7、14 及び
33 28 日後に葉を採取し、太陽光による分解試験が実施された。

34 わた葉の葉面上における太陽光による分解は少なく、28 日後で
35 55.7%~~TRR~~TAR 残留し、葉の組織中への移行は 28 日後で 6.8%~~TRR~~TAR であっ
36 た。(参照 2) 輿語専門委員のコメントを踏まえ事務局修正

【與語専門委員コメント】

網掛け部分について、TAR ではないか？

【事務局より】

報告書 M-9 に「% of dose」と記載されていますので、TAR に修正しました。

1
2
3 (6) [phe-¹⁴C]F のトマト及びそらまめにおける代謝（取り込み及び移行）

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

10 トマトにおいて、栄養液中の残留放射能は、0 日の 0.69 mg/L から 6 日後に 0.50
11 mg/L に減少し、木質部汁液中の残留放射能は 1 日後の 0.01 mg/L から 6 日後に
12 0.36 mg/L に増加した。

13 そらまめにおいて、浸漬 7 日後には栄養液からの取り込み量は 59% で、茎葉に
14 おける残留放射能は根部の 3～5 倍であった。3 日以降 [phe-¹⁴C]F を含まない栄
15 養液に 3 日間浸漬した区では栄養液からの取り込み量は 17% であった。

16 代謝物 F の想定代謝物である代謝物 G は茎葉及び根部には認められなかった。
17 (参照 2)

18
19 (7) [car-¹⁴C]D のトマトにおける代謝（根からの吸収）

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

23 処理 0 日後には栄養液中の残留放射能は 1.78 mg/L であったが、6 日後には
24 0.87 mg/L となった。木質部汁液中の残留放射能は、処理 6 日後には 0.01 mg/L
25 から 0.03 mg/L に増加した。

26 処理 6 日後に CO₂は~~植物浸漬区では~~ 34.7% TRR 認められ、[car-¹⁴C]D は植物
27 により脱炭酸されることが考えられた。與語専門委員修文 (参照 2)

28
29 3. 土壌中運命試験

30 (1) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験

31 7 種類の畑地土壌（2 種類の砂壤土、2 種類の砂土、シルト質埴壤土、埴土及
32 び泥炭土、いずれもオランダ）に標識ジフルベンズロンを 1 mg/kg 土壌添加し、
33 20±1℃の暗所条件下（試験期間不明）で、好氣的土壌中運命試験が実施された。
34 また、1 種類の畑地土壌（砂壤土、オランダ）を窒素で密封した土壌及び 3 種の
35 湛水土壌（泥炭土、埴土及び砂壤土、いずれもオランダ）に標識ジフルベンズロ

1 ンを 1 mg/kg 土壌添加し、20±1℃の暗所条件下で嫌氣的土壌中運命試験が実施
2 された。

3 各土壌における半減期は表 18 に示されている。

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

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

表 18 各土壌における半減期

試験	標識体	濃度	平均粒子径 (μ)	土壌の種類	半減期
好氣的土壌 中運命試験	[phe- ¹⁴ C]ジフルベンズロン + [ben- ³ H]ジフルベンズロン (1 : 1 混合)	1 mg/kg 土壌	2	砂壤土 I	3 日
				シルト質埴壤土	≤4 日
				砂土 I	≤4 日
	[phe- ¹⁴ C]ジフルベンズロン	1 mg/kg 土壌	2	砂壤土 II	4 日
				砂土 II	3 日
	[car- ¹⁴ C]ジフルベンズロン	1 mg/kg 土壌	10	砂土 I	約 16 週間
埴土				約 12 週間	
泥炭土				約 8 週間	
嫌氣的土壌 中運命試験	[phe- ¹⁴ C]ジフルベンズロン + [ben- ³ H]ジフルベンズロン (1 : 1 混合)	1 mg/kg 土壌	2	砂壤土 I	≤4 日
				[phe- ¹⁴ C]ジフルベンズロン + [ben- ³ H]ジフルベンズロン (1 : 1 混合)	1 mg/kg 土壌
	埴土	≤4 日			
	砂壤土	≤3 日			

13
14 **(2) 好氣的土壌中運命試験**

15 壤土（埼玉）を 25±2℃の暗所条件下で 2 週間馴化後、[phe-¹⁴C]ジフルベンズ
16 ロンを 0.912 mg/kg 乾土又は[ben-¹⁴C]ジフルベンズロンを 0.913 mg/kg 乾土と
17 なるように添加し、非滅菌条件下では最長 120 日間、滅菌条件下では最長 30 日
18 間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

19 各試料中及び分解物の残留放射能は表 19、半減期は表 20 に示されている。

20 [phe-¹⁴C]ジフルベンズロン処理区において、非滅菌土壌の主要分解物は分解物

F で 30 日後に最大 64.3% TAR 認められた。¹⁴CO₂ は 120 日後に 11.2% TAR 認められた。滅菌土壌においては、主要成分は未変化のジフルベンズロンであり、30 日後で ~~98.8~~92.2% TAR 認められた。 與語専門員修文

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

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

表 19 各試料中及び分解物の残留放射能 (%TAR)

標識体	試料採取日数(日)	抽出液	残留物	ジフルベンズロン	F	G	D	¹⁴ CO ₂
[phe- ¹⁴ C] ジフルベンズロン (非滅菌)	0	99.4	1.3	98.0	ND	ND		
	7	94.2	6.0	63.8	30.3	ND		0.9
	14	84.2	11.3	34.9	47.9	ND		1.8
	30	75.9	16.5	12.1	59.7	ND		3.6
	60	69.1	19.8	1.1	64.3	ND		6.8
	90	53.7	32.0	2.4	50.1	0.5		9.7
	120	55.0	31.7	1.4	51.7	0.8		11.2
[phe- ¹⁴ C] ジフルベンズロン (滅菌)	0	98.6	0.6	97.4				
	30	94.9	1.2	92.2				
[ben- ¹⁴ C] ジフルベンズロン (非滅菌)	0	101	1.1	101			ND	
	7	58.6	17.7	55.1			1.3	19.3
	14	45.4	24.2	37.8			3.7	30.9
	30	22.4	24.5	13.0			1.6	48.3
	60	10.9	24.3	3.1			ND	62.2
	90	8.9	26.3					68.9
	120	7.4	26.1					71.7
[ben- ¹⁴ C] ジフルベンズロン (滅菌)	0	101	0.6	101			ND	
	30	101	0.9	98.8			0.020	

ND: 検出されず
/: 該当なし

表 20 ジフルベンズロン及び分解物 F の半減期

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

/：該当なし

（3）土壤中の分解試験

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

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

（4）土壤吸着試験

4 種類の土壤 [灰色低地軽埴土・（高知）、淡色黒ボク土・シルト質埴壤土（茨城）、灰色低地土・軽埴土（和歌山）及び砂丘未熟土・砂土（宮崎）] にジフルベンズロンを添加して土壤吸着試験が実施された。[與語専門委員修文]

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

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験①

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

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

pH 9 における推定半減期は 32.5 日と考えられた。

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

1 (2) 加水分解試験②

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

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

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

8 (参照 2)

9
10 (3) 水中分解試験

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

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

16
17 (4) 水中光分解試験

18 滅菌緩衝液（酢酸緩衝液、pH 5）及び滅菌自然水 [湖水、pH 8.1 (米国)]
19 に [phe-¹⁴C]ジフルベンズロン又は [ben-¹⁴C]ジフルベンズロンを 0.040 又は
20 0.041mg/L となるように添加し、無菌条件下、25±2°Cで最長 9 日間、キセノン
21 ランプ光 [光強度：49.5 W/m² (波長範囲：300～400 nm)、290 nm 未満の波
22 長をカット] を照射し、水中光分解試験が実施された。なお、暗所対照区が設け
23 られた。

24 水中における光分解物は表 21、ジフルベンズロンの半減期は表 22 に示されて
25 いる。

26 滅菌緩衝液において、9 日後には未変化のジフルベンズロンは 24.4～
27 32.1% TAR、¹⁴CO₂は 4.3～26.2% TAR 認められた。[ben-¹⁴C]ジフルベンズロン
28 処理区において、分解物 D 及び E が最大 1.5 及び 54.3% TAR 認められた。暗所
29 対照区においては、未変化のジフルベンズロンが 99.5～98.0% TAR 認められた。

30 滅菌自然水において、9 日後には未変化のジフルベンズロンは 4.5～
31 8.9% TAR、¹⁴CO₂は 13.6～28.2% TAR 認められた。[ben-¹⁴C]ジフルベンズロン
32 処理区においては、分解物 D 及び E が最大 6.7 及び 33.2% TAR 認められた。暗
33 所対照区では未変化のジフルベンズロンが 91.6～92.6% TAR、~~[phe-¹⁴C]ジフルベ~~
34 ~~ンズロン処理区では分解物 F が最大 5.1% TAR、[ben-¹⁴C]ジフルベンズロン処理~~
35 ~~区では分解物 D が最大 6.4% TAR~~ 認められた。 與語専門委員修文

【與語専門委員コメント】

大幅に削除したので抄録を確認すること。

【事務局より】

農薬抄録では、暗所対照区において、各標識体の分解物として F 及び D が認められています。

1
2 ジフルベンズロンの水中における主要な推定光分解経路は、尿素の C-N 結合
3 の開裂による E の生成及び加水分解による D の生成であると考えられた。また、
4 ジフルベンズロン及び/又はその分解物の光分解により多数の極性分解物が生成
5 され、それらの酸化による二酸化炭素の生成が考えられた。クロロフェニル基の
6 分解はきわめて急速であると考えられた。（参照 2）
7
8

表 21 水中における光分解物（%TAR）

供試水	標識体	光照射時間(日)	ジフルベンズロン	分解物			
				極性物質	D	E	¹⁴ CO ₂
滅菌緩衝液	[phe- ¹⁴ C] ジフルベンズロン	0	98.4	ND	/	/	/
		1	92.7	ND	/	/	1.4
		3	56.1	29.6	/	/	7.9
		5	43.6	36.1	/	/	14.8
		9	24.4	45.9	/	/	26.2
	[ben- ¹⁴ C] ジフルベンズロン	0	99.5	ND	ND	ND	/
		1	86.1	ND	ND	12.8	0.2
		3	69.3	ND	ND	26.3	1.2
		5	51.7	ND	ND	43.0	2.2
		9	32.1	5.7	1.5	54.3	4.3
滅菌自然水	[phe- ¹⁴ C] ジフルベンズロン	0	96.9	ND	/	/	/
		1	89.8	ND	/	/	0.5
		3	39.6	20.7	/	/	5.9
		5	21.0	29.0	/	/	14.2
		9	4.5	47.5	/	/	28.2
	[ben- ¹⁴ C] ジフルベンズロン	0	99.7	ND	ND	ND	/
		1	80.5	3.8	ND	12.2	0.3
		3	41.5	14.4	6.7	23.6	2.1
		5	21.0	25.9	6.4	33.2	5.2
		9	8.9	37.9	6.7	27.5	13.6

9 / : 該当なし、ND : 検出せず

10
11 表 22 ジフルベンズロンの半減期（滅菌緩衝液及び滅菌自然水）

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

a：東京の春の太陽光下での推定値

5. 土壌残留試験

腐植質埴壤土（岩手）、火山灰壤土（長野）、火山灰壤土（岩手）及び鉍質壤土（長野）を用いてジフルベンズロンを分析対象とした土壌残留試験が実施された。結果は表 23 に示されている。（参照 2）

表 23 土壌残留試験成績

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

a：ほ場試験では 23.5%水和剤、容器内試験は純品を用いた。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

果実、野菜等を用いてジフルベンズロン並びに代謝物 F 及び G を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 及び別紙 4 に示されている。

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

(2) 後作物残留試験

① たまねぎ、キャベツ及び小麦

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

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

② 小麦、コラード、はつかだいこん及びぶちいんげんまめ

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

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

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

(3) 畜水産物残留試験（経口投与）

① 牛①

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

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

② 牛②

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

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

③ 牛③

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

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

④ 牛④

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

1 あった。（参照 5）

2
3 **⑤ 羊**

4 羊（Columbia-Rambouillet 種、雌雄、匹数不明）にジフルベンズロンを 100
5 mg/kg 飼料の用量で混餌投与し、畜産物残留試験が実施された。ジフルベンズロ
6 ンは、交配前 1 か月から出産後 1～2 か月まで投与され、雌は投与終了 1、3、4、
7 5、6 及び 9 か月後、雄は投与終了後 7 か月にと殺され、肝臓、腎臓、筋肉及び
8 脂肪が採取された。乳汁は授乳開始 0、2、4、5、6 及び 8 週間後に採取された。
9 母動物には児動物が離乳した時点でジフルベンズロンを含まない飼料が給餌さ
10 れ、1、2 及び 4 週間後にと殺され、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して、ジ
11 フルベンズロンの組織中の消長が検討された。児動物にはジフルベンズロンを
12 12.5、25、100 及び 250 mg/kg 飼料の用量で 4 又は 10 週間投与した後と殺され、
13 肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪が採取された。

14 雌では投与終了 9 か月後の筋肉に 0.05 未満～0.26 µg/g、肝臓に 0.08～0.25
15 µg/g、腎臓に 0.05～0.33 µg/g 及び脂肪に 0.26～1.7 µg/g のジフルベンズロンが
16 認められた。

17 児動物では 100 mg/kg 飼料で 4 週間投与された筋肉（0.14 µg/g）を除けば、
18 250 mg/kg 飼料の用量で 10 週間投与後のジフルベンズロンの残留値がいずれの
19 臓器・組織でも最大となり、筋肉中に 0.07 µg/g、肝臓中に 0.47 µg/g、腎臓中に
20 0.75 µg/g 及び脂肪中に 2.4 µg/g 認められた。

21 乳汁中には授乳開始 2 週間後で 0.23～0.44 µg/g、4 週間後で 0.13～0.42 µg/g、
22 8 週間後で 0.32～0.37 µg/g 認められた。（参照 5、8）

23
24 **⑥ 鶏①**

25 産卵鶏〔WL 種及び Black Sexlinked Cross 種（以下「BSC 種」という。）
26 雌各 8羽〕に 0.56～0.61 mg/kg 体重/日の用量でジフルベンズロンを 15 週間混
27 餌投与し、畜産物残留試験が実施された。最初の 21 日間は毎日採卵し、その後
28 1 回/週の頻度で採卵した。11 週間後に全ての産卵鶏に 4 週間にわたって 1 回/週
29 の頻度で人工授精し、毎日採卵した。15.5 週後にと殺され、胸筋、肝臓及び内臓
30 脂肪が採取された。

31 2 週～9 週後の卵、肝臓及び内臓脂肪中の残留値は WL 種の方が BSC 種より
32 高値であった。投与開始 4 日後から卵への蓄積が認められた。（参照 5、8）

33
34 **⑦ 鶏②**

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

38 2.5 mg/kg 飼料投与群では胸筋、腿筋、肝臓及び脂肪に最高で 0.24、0.30、0.43

及び 5.1 µg/g 認められた。

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

ジフルベンズロンは脂肪に多くの残留が認められた。（参照 5、8）

⑧ 鶏③

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

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

⑨ さけ①

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

各試料中のジフルベンズロンの残留量は表 24 に示されている。

残留量は個体により大きな差がみられたが、これは各個体の体重が異なったこと及び自由摂餌のためジフルベンズロンの摂取量が異なったことによると考えられた。（参照 16、17）

表 24 肝臓及び筋肉中のジフルベンズロン残留量 (ng/g) ①

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

定量限界：50 ng/g、

上段数値：10 尾の平均値、下段（ ）内数値：残留量の範囲

⑩ さけ②

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

各試料中のジフルベンズロンの残留量は表 25 に示されている。

残留量は個体により大きな差がみられたが、これは自由摂餌のためジフルベンズロンの摂取量が異なったことによると考えられた。（参照 16、17）

表 25 肝臓、筋肉及び皮膚中のジフルベンズロン残留量（ng/g）②

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

定量限界：50 ng/g、

上段：平均値（尾数不明）、下段（ ）：濃度範囲

（４）畜産物残留試験（経皮投与又は薬浴）

① 牛①（ポアオン²投与）

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

ジフルベンズロンは定量限界以下であった。（参照 15）

② 牛②（ポアオン投与）

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

ジフルベンズロンは、2 試験ともにいずれの時点においても検出限界未満であった。（参照 15）

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

③ 羊①（ポアオン投与）

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

各試料中のジフルベンズロン残留値は表 26 に示されている。

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

表 26 ポアオン投与後の羊の各組織中ジフルベンズロン濃度①（µg/g）

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

定量限界：0.02 µg/g

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

④ 羊②（ポアオン投与）

羊（メリノ種、一群 5 頭、体重 16.0～24.0 kg）の頸基部から臀部までの背中線の両側にジフルベンズロン製剤（25.0 g/L）を 1 頭あたり 51 mL（両側に各 17 mL、クラッチ³の周辺部に 17 mL の計 51 mL。ジフルベンズロンとして 51.0～75.0 mg ai/kg 体重に相当）の用量でポアオン投与し、投与 1、3、7、14、21

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

1 及び 42 日後にと殺して、腎周囲脂肪、前大腿脂肪及び腰部脂肪を採材し、畜産
2 物残留試験が実施された。

3 各試料中のジフルベンズロンの残留値は表 27 に示されている。

4 ジフルベンズロンは、投与 1～21 日後までランダムに検出され（<0.02～0.13
5 $\mu\text{g/g}$ ）、投与 42 日後には前大腿脂肪及び腰部脂肪の各 1 例（それぞれ別の動物）
6 から検出された（それぞれ 0.04 $\mu\text{g/g}$ ）。（参照 5、8）
7

8 表 27 ポアオン投与後の羊の脂肪中ジフルベンズロン残留値②（ $\mu\text{g/g}$ ）

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

9 定量限界：0.02 $\mu\text{g/g}$

10
11 ⑤ 羊③（ポアオン投与）

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

18 各試料中のジフルベンズロンの残留値は表 28 に示されている。

19 ジフルベンズロンは、脂肪で最大残留値（投与 3 日後に 0.28 $\mu\text{g/g}$ ）を示し、
20 次いで筋肉で 0.17 $\mu\text{g/g}$ がみられた。投与 10 日後以降の筋肉及び脂肪、並びに投
21 与 3 日後以降の肝臓及び腎臓では定量限界（0.05 $\mu\text{g/g}$ ）未満であった。（参照 5、
22 8）
23

24 表 28 ポアオン投与後の羊の各組織中ジフルベンズロン濃度③（ $\mu\text{g/g}$ ）

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

25 定量限界：0.05 $\mu\text{g/g}$ （全組織）

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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

⑥ 羊④（浸漬/薬浴）

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

肝臓及び腎臓中のジフルベンズロンは検出されなかった（0.03 µg/g 未満）。他の組織については測定されなかった。（参照 5、8）

【三枝専門委員より】
異議・コメントはありません。

【松本専門委員より】
特段のコメントはございません。

【長野専門委員より】
資料を確認し、コメントはありません。

【吉田専門委員より】
コメントはありません。

【浅野専門委員より】
異論はありません。

11
12
13
14
15

7. 一般薬理試験

ジフルベンズロンのラット、マウス、ウサギ、モルモット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 29 に示されている。（参照 2）

表 29 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢 神経 系	一般症状	ddY マウス	雄 5	1,000、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
	チオペン タール 麻酔作用	ddY マウス	雄 5	1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
	抗電撃 痙攣作用	ddY マウス	雄 5	1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
	抗レセルピ ン作用	ddY マウス	雄 5	1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
	鎮痛作用	ddY マウス	雄 5	1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
呼 吸・ 循環	呼吸、血圧、 心拍数、頸 動脈血流量	ビーグル犬	雌雄 3	1,000 (十二指腸)	1,000	—	影響なし

器系	及び股動脈 血流量						
自律 神経 系	摘出回腸 自動運動に 対する作用	日本白色種 ウサギ	匹数・ 性別不 明	10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻³	—	影響なし
	摘出回腸収 縮抑制作用	Hartley モルモット	雄 3	10 ⁻³ (<i>in vitro</i>)	10 ⁻³	—	影響なし
泌尿 器系	尿量、Na ⁺ 及びK ⁺	ddY マウス	雄 5	1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
消化 器系	胃液分泌量	ドンリュウ ラット	雄 5	1,000 (十二指腸)	1,000	—	影響なし
体性 神経 系	局所麻酔作 用	Hartley モルモット	雄 5	1%	1%	—	影響なし
炎症	カラゲニン 浮腫に対す る作用	Wistar ラット	雄 5	1,000	1,000	—	影響なし

— : 最少作用量は求められなかった。

8. 急性毒性試験

ジフルベンズロン原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 30 に示されている。（参照 2）

表 30 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>8,100	>8,100	雄：2,800 (1 例) 及び 4,800 mg/kg 体重 (1 例) で死亡例 雌：死亡例なし
経口 ^a	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>8,100	>8,100	症状及び死亡例なし
経皮 ^a	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,400	>5,400	症状及び死亡例なし
経皮 ^b	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮 ^a	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>6,200	>6,200	症状及び死亡例なし
皮下 ^a	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>3,400	>3,400	雄：2,600 mg/kg 体重で死亡例 (1 例) 雌：死亡例なし
皮下 ^a	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>4,000	>4,000	死亡例なし

吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		暴露中の呼吸困難 死亡例なし
		>35	>35	

a : 1.5% CMC、b : アセトン
/ : 該当なし

代謝物/原体混在物を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 31 に示されている。(参照 9、10、11、12)

表 31 急性毒性試験概要 (代謝物/原体混在物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 D	経口	ラット (系統等 詳細不明)	4,640		軽微な中枢神経症状:興奮、 筋緊張増加
代謝物 F	経口 ^a	Fischer ラット (雄、匹数不明)	1,080	1,210	220、230 mg/kg 体重:著 しい中枢神経系抑制 (不活 発、運動失調、正向反射喪 失) 190 mg/kg 体重:軽度の中 枢神経抑制 全動物:色素涙 死亡例なし
代謝物 G/原体混 在物	経口	ラット ^b	300		興奮、振戦、痙攣、息切れ、 MetHb 血症、軽度の肝及び 腎毒性
	経口	マウス ^b	100		
	経口	モルモット ^b	350		
	経皮	ラット ^b	3,200		
	経皮	マウス ^b	228		
	経皮	ウサギ ^b	360		
	経皮	ネコ ^b	239		
	腹腔内	ラット ^b	420		
	腹腔内	マウス ^b	200		
			LC ₅₀		
代謝物 G/原体混 在物	吸入	マウス ^b	1.79 (mmol/kg 体重)		チアノーゼ、不活発 (24 時 間)、体重減少 (7~23%)、 角膜混濁 (14 日間)
	吸入	ネコ ^b	1.88 (mmol/kg 体重)		
	吸入	SD ラット (雄)	2,340 (mg/m ³)		

a : 1%トラガントゴム

b : 動物の系統、性別及び匹数等の詳細不明

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

① 眼に対する刺激性及び皮膚感作性 (原体)

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験が実施され、僅かな眼刺激性が認められた。

(HA) BR モルモットを用いた Maximization 法による皮膚感作性試験が実施

され、結果は陰性であった。（参照 2、9）

② 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性（代謝物 G）

ウサギ（系統不明）を用いて皮膚及び眼刺激性試験が実施された。ウサギ皮膚に対する刺激性はなく、眼粘膜に対して僅かな眼刺激性が認められた。

モルモット（系統不明）を用いた Maximization 法による皮膚感作性試験が実施され、代謝物 G は中程度の皮膚感作性物質とされた。また、局所リンパ節試験においても、皮膚感作性を有する可能性が示唆された。（参照 10）

10. 亜急性毒性試験

<MetHb 及び SulfHb の増加に関する評価について>

本剤の毒性試験においては、投与により MetHb 及び SulfHb の増加を伴う溶血性貧血及びこれに関連する所見が認められている。食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、本剤の評価において、MetHb 及び SulfHb の増加そのものについては、増加の程度や関連する所見等について動物種を超えて総合的に検討した結果、増加の程度が軽度であり、かつその他の溶血性貧血に関連する所見が認められない場合には、毒性所見としなかった。

（1）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

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

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

（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30、100 及び 300 ppm、平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 32 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		10	30	100	300
平均検体摂取量	雄	0.78	2.28	8.09	23.9

(mg/kg 体重/日)	雌	0.85	2.48	7.93	24.9
--------------	---	------	------	------	------

1
2
3
4
5
6
7
8

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。
本試験において、300 ppm 投与群の雌雄で脾絶対及び比重量の増加等、100 ppm 以上投与群の雌で WBC の増加が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (8.09 mg/kg 体重/日)、雌で 30 ppm (2.48 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 33 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

9
10

(3) 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 40 匹：投与 7 週に約半数、投与 13 週に残り動物をと殺）を用いた混餌（原体：0、160、400、2,000、10,000 及び 50,000 ppm、平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 34 13 週間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

16
17
18
19
20
21
22

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。
本試験において、160 ppm 以上投与群の雄で脾絶対及び比重量の増加等、雌で MetHb の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 160 ppm 未満（雌雄：8 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。(参照 6、9)

表 35 13 週間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	・SulfHb 増加 ・肝比重量増加	・体重増加抑制 ・肝絶対重量増加
10,000 ppm 以上	・ハインツ小体増加	・SulfHb 増加 ・ハインツ小体増加
2,000 ppm 以上	・体重増加抑制	・Hb 減少
400 ppm 以上	・RBC、Hb 減少	・RBC 減少

⁴ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ret 増加 ・ MetHb 増加 ・ 肝ヘモジデリン沈着 ・ 脾うっ血 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ret 増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 肝比重量増加 ・ 肝ヘモジデリン沈着 ・ 脾うっ血
160 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 慢性肝炎 #、脾ヘモジデリン沈着 # ・ 骨髄赤芽球過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb 増加 ・ 慢性肝炎 #、脾ヘモジデリン沈着 # ・ 骨髄赤芽球過形成

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

（４）14 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で MetHb 及びハインツ小体を含む RBC の有意な増加が認められ、200 mg/kg 体重/日以上投与群で SulfHb の有意な増加が認められた。

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

（５）14 週間亜急性毒性試験（マウス）

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

全ての検体投与群の雌雄においてハインツ小体の増加を伴う MetHb 及び SulfHb の増加が認められた。

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

2,000 ppm 以上投与群で Chol の減少、肝重量の増加及び精嚢重量の減少、10,000 ppm 以上投与群で腎重量の減少が認められた。

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

（６）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いた混餌（原体：0、10、20、40 及び 160 ppm、平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

1 表 36 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

2
3 各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

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

7
8 表 37 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
160 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 減少(4 週及び 6 週) ・ RBC 減少(6 週) ・ MetHb 増加(6 週) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 減少(4 週及び 6 週) ・ RBC 減少(6 週) ・ MetHb 増加(6 及び 12 週)
40 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

9
10 (7) 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

11 SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 10,000
12 ppm、平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実
13 施された。

14
15
16 表 38 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

17
18 本試験において、いずれの投与群においても毒性所見が認められなかったので、
19 無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 10,000 ppm（雄：882 mg/kg 体重/日、雌：
20 915 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。
21 （参照 2）

22
23 (8) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

24 SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた剃毛された背部皮膚への経皮（原体：
25 0、20、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与（6 時間/日）による 21 日間亜急性
26 経皮毒性試験が実施された。

27 各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

28 本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤血球の変化が認め

1 られたので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照
2 6、9)

3
4 表 39 21 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

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

5
6 (9) 21 日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)

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

10 僅かな紅斑が数匹の動物で認められたが、散発的で検体投与の影響とは考えら
11 れなかった。

12 全ての検体投与群において MetHb が増加した。

13 本試験において、69.6 mg/kg 体重/日以上投与群において MetHb の増加が認
14 められたので、無毒性量は 69.6 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照
15 6)

16
17 (10) 28 日間亜急性吸入毒性試験(ラット)

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

21 神経機能検査において 110 mg/m³暴露群の雌雄で grid count の有意な減少、
22 Hb 及び Ht の有意な減少、Bil の有意な増加が認められたことから、本試験にお
23 ける無毒性量は 34 mg/m³(約 10 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照
24 9)

25
26 (11) 代謝物 G の亜急性毒性試験

27 ① 16 日間毒性試験(ラット、代謝物 G)

28 Fischer ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いた強制経口(代謝物 G: 0、25、50、
29 100、200 及び 400 mg/kg 体重/日、5 回/週、12 回)投与による 16 日間毒性試験
30 が実施された。

31 200 mg/kg 体重/日以上投与群において行動の不活発化が認められ、5 日後まで

1 に全例が死亡した。

2 100 mg/kg 体重/日以上投与群において体重増加抑制、脾洞うっ血及び腎皮質
3 ヘモジデリン沈着が認められた。

4 25 mg/kg 体重/日以上投与群において努力性呼吸及び脾臓の肥大が認められた。
5 本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群において脾臓の肥大等が認められ
6 たので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照
7 10）

9 ② 4 週間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 G）

10 Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（代謝物 G：0、7、15、30、
11 70 及び 150 mg/kg 体重/日、1 ppm=0.1 mg/kg 体重/日として換算）投与による 4
12 週間（2 週間の回復期間を設定）亜急性毒性試験が実施された。

13 70 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制が認められたが、その他の投与群
14 では体重増加が認められ、死亡例は認められなかった。

15 70 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でプラーク形成を伴う脾臓の大型化が認め
16 られたので、無毒性量は 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 10）

18 ③ 13 週間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 G）

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

22 各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

23 高用量投与群（投与量詳細不明）においてチアノーゼが認められた。

24 5 mg/kg 体重/日以上投与群において MetHb の増加等が認められたので、無毒
25 性量は 5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 10）

27 表 40 代謝物 G の 13 週間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

28 注) 雌雄不明の毒性所見については雌雄両方に記載した。

1
2 **④ 3 か月間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 G）①**

3 Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 G：0、8、20 及び
4 50 mg/kg 体重/日）投与による 3 か月間亜急性毒性試験が実施された。

5 50 mg/kg 体重/日投与群において、チアノーゼ、ハインツ小体及び Ret の増加、
6 脾臓、肝臓及び肺において髄外造血、骨髄赤血球系細胞過形成並びに肝臓、脾臓
7 及び腎臓でヘモジデリン沈着が認められたので、本試験における無毒性量は 20
8 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 10）

9
10 **⑤ 3 か月間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 G）②<参考資料⁵>**

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

13 一般症状として、不活発化及びチアノーゼが認められた。

14 血液学的検査において、RBC 及び Hb の減少並びに MetHb、Ret 及び多染性
15 赤血球の増加が認められた。尿検査において、ウロビリンの増加が認められ、脾
16 重量の増加が認められた。病理組織検査において、肝臓及び腎臓の異栄養性変化
17 （dystrophic change）が認められた。（参照 10）

18
19 **⑥ 4 週間亜急性毒性試験（マウス、代謝物 G）**

20 B6C3F1 マウス（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（代謝物 G：0、38、82、180、
21 380、820、1,200、1,800 及び 2,600 mg/kg 体重/日、1 ppm=0.15 mg/kg 体重/
22 日で換算）投与による 4 週間（2 週間の回復期間を設定）亜急性毒性試験が実施
23 された。

24 1,200 mg/kg 体重/日投与群で全例、2,600 mg/kg 体重/日投与群の雄で 4 例の
25 死亡例が認められた。1,800 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 2,600 mg/kg 体重/日
26 投与群の雌で脾臓の肥大が認められた。本試験において、1,200 mg/kg 体重/日投
27 与群で死亡例が認められたので、無毒性量は 820 mg/kg 体重/日であると考えら
28 れた。（参照 10）

29
30 **⑦ 13 週間亜急性毒性試験（マウス、代謝物 G）**

31 B6C3F1 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（代謝物 G：0、7.5、
32 15、30、60 及び 120 mg/kg 体重/日、5 回/週、66～67 回）投与による 13 週間
33 亜急性毒性試験が実施された。

34 各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

35 本試験において、7.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で MetHb の増加等、同投
36 与群雌で Ht の減少が認められたので、無毒性量は 7.5 mg/kg 体重/日未満である

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

1 と考えられた。（参照 10）

3 表 41 代謝物 G の 13 週間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

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

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

7 ⑧ 16 日間毒性試験（マウス、代謝物 G）＜参考資料⁶＞

8 B6C3F1 マウス（一群雌雄各 5 匹）を用いた強制経口（代謝物 G：0、25、50、
9 100、200 及び 400 mg/kg 体重/日）投与による 16 日間（5 回/週投与、12 回）毒
10 性試験が実施された。

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

16 ⑨ 3 か月亜急性毒性試験（イヌ、代謝物 G）

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

19 5 mg/kg 体重/日以上投与群においてチアノーゼが認められ、Hb、RBC 及び
20 Ht の減少、ハインツ小体及び Ret の増加、脾臓及び肝臓における髄外造血の増
21 加、骨髄赤血球系細胞過形成並びに腎臓でのへモジデリン沈着が認められたので、
22 本試験における無毒性量は 7.5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照
23 10）

25 ⑩ 2 週間吸入毒性試験（ラット、代謝物 G）

26 SD ラット（一群雄 16 匹）を用いた吸入（代謝物 G：0、12、53 及び 120 mg/m³、
27 5 日/週、6 時間/日）暴露による 2 週間吸入毒性試験が実施された。なお、暴露終
28 了後 2 週間の回復期間が設けられた。

⁶ 試験の詳細が不明のため参考資料とした。

1 各暴露群で認められた毒性試験は表 42 に示されている。
 2 12 mg/m³以上暴露群で認められた、RBC 減少及び MetHb の増加は回復性が
 3 認められたが、120 mg/m³暴露群で認められた角膜の混濁及び脱毛には回復性が
 4 認められなかった。
 5 本試験において 12 mg/m³以上暴露群の雌雄で MetHb の増加等が認められた
 6 ので、無毒性量は 12 mg/m³未満と考えられた。（参照 10）

7
 8 表 42 代謝物 G の 2 週間吸入毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

9
 10 ⑪ 4 か月間亜急性吸入毒性試験（ラット、代謝物 G）＜参考資料⁷＞

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

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

16
 17 ⑫ 3 又は 6 か月間亜急性/慢性吸入毒性試験（ラット、代謝物 G）＜参考資料⁸＞

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

21 各暴露群における毒性所見は表 43 に示されている。（参照 10）

22
 23 表 43 代謝物 G の 3 又は 6 か月間亜急性/慢性吸入毒性試験（ラット）で認められた
 24 毒性所見

暴露群	毒性所見
15 mg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 減少 ・Ret 及びハインツ小体増加 ・一時的条件反射障害
1.5 mg/m ³ 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MetHb 増加
0.15 mg/m ³	毒性所見なし

7 試験の詳細が不明のため参考資料とした。

8 試験の詳細が不明のため参考資料とした。

1
2 **⑬ 4 か月間亜急性吸入毒性試験（ネコ、代謝物 G）＜参考資料⁹＞**

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

6 ハインツ小体の増加が 2 か月後に認められたが、最終暴露終了後の 1 か月後に
7 回復が認められた。（参照 10）
8

9 **1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験**

10 **（1）1 年間慢性毒性試験（イヌ）**

11 ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、2、10、50
12 及び 250 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

13 各投与群における毒性所見は表 44 に示されている。

14 本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で MetHb 及び肝褐色色素沈
15 着増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考
16 られた。（参照 2、6、9）
17

18 **表 44 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	・ Ret 増加	・ Ht 及び MCH 減少
50 mg/kg 体重/日 以上	・ 脾及び肝絶対重量増加	・ Hb 及び RBC 減少 ・ MCV 増加、MCHC 減少 ・ Ret 増加 ・ ハインツ小体増加
10 mg/kg 体重/日 以上	・ MetHb（投与 51 週、250 mg/kg 体重/日投与群：投与 13 週以降） 及び SulfHb（投与 13 週以降、250 mg/kg 体重/日投与群：投与 4 週 以降）増加 ・ MCHC 減少 ・ 肝色素沈着性マクロファージ及 び色素沈着性クッパー細胞	・ MetHb（投与 26 週以降、250 mg/kg 体重/日投与群：投与 13 週 以降）及び SulfHb（投与 26 週以 降、250 mg/kg 体重/日投与群： 投与 7 週以降）増加 ・ PLT 増加 ・ 肝色素沈着性マクロファージ及 び色素沈着性クッパー細胞
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

19
20 **（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）**

21 SD ラット（主群：一群雌雄各 45 匹、副群：雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原
22 体：0、10、20、40 及び 160 ppm、平均検体摂取量は表 45 参照）投与による 2
23 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。
24

⁹ 試験の詳細が不明のため参考資料とした。

1 表 45 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

2
3 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。

4 本試験において、160 ppm 投与群の雌雄で MetHb の有意な増加が認められた
5 が、その他の溶血性貧血に関連する所見が認められないことから、無毒性量は雌
6 雄とも本試験の最高用量である 160 ppm(雄:5.83 mg/kg 体重/日、雌:7.05 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。（参照 2、6、9）

8
9 (3) 2 年間発がん性試験（ラット）

10 SD ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、156、625、2,500 及
11 び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 46 参照）投与による 2 年間発がん性試験
12 が実施された。

13
14 表 46 2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

15 各投与群における毒性所見は表 47 に示されている。

16 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。

17 本試験において、156 ppm 以上投与群の雌雄で MetHb の増加等が認められた
18 ので、無毒性量は雌雄とも 156 ppm 未満（雄：7.00 mg/kg 体重/日未満、雌：9.22
19 mg/kg 体重/日未満）と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、6、
20 9）

21
22 表 47 2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

156 ppm 以上	・ MetHb 及び SulfHb 増加	・ MetHb 増加 ・ 肝色素沈着マクロファージ増加
------------	----------------------	--------------------------------

a : 2,500 ppm では統計学的有意差なし。

ラットを用いた 2 年間発がん性試験 [11. (3)] において、156 ppm 以上投与群（雄：7.00 mg/kg 体重/日、雌：9.22 mg/kg 体重/日）において MetHb の増加等が認められ無毒性量が得られなかったが、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、160 ppm 投与群（雄：5.83 mg/kg 体重/日、雌：7.05 mg/kg 体重/日）で無毒性量が得られていることから、これらの 2 試験を総合評価し、ラットにおける無毒性量は 160 ppm 投与群（雄：5.83 mg/kg 体重/日、雌：7.05 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

(4) 91 週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

CFLP マウス [主群（対照群：雌雄各 104 匹、投与群：一群雌雄各 52 匹）、中間と殺群（26、52 及び 72 週に対照群雌雄各 24 匹、投与群の一群雌雄各 12 匹を中間と殺）] を用いた混餌（原体：0、16、80、400、2,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 48 参照）投与による 91 週間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 48 91 週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群における毒性所見は表 49 に示されている。

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。

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

表 49 91 週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・ WBC(26 及び 52 週)、Neu(52 週) 及び Lym(26 週)増加 ・ AST 増加 ・ 肝細胞空胞化、肝クッパー細胞色素沈着	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝クッパー細胞色素沈着
2,000 ppm 以上	・ Ht(52 週)及び RBC 減少 ・ ALP 及び ALT 増加	・ Ht(52 週)及び RBC(52 週)減少 ・ WBC(26 及び 52 週)、Neu(26 週)

	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加(26 週) ・脾絶対重量増加(26 及び 52 週) ・肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 及び Lym(26 及び 52 週)増加 ・脾絶対重量増加(26 及び 52 週) ・心絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 ・ハイイツ小体増加 § ・脾担鉄細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 ・ハイイツ小体増加 § ・脾担鉄細胞増加
80 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

3 (5) 代謝物 G の慢性毒性・発がん性試験

4 ① 103 週間発がん性試験（ラット、代謝物 G）

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

7 各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 50 に、脾臓、副腎及び
8 精巣における腫瘍性病変は表 51 に示されている。

9 18 mg/kg 体重/日投与群の雄で脾臓の線維肉腫、骨肉腫及び血管肉腫、同投与
10 群の雌雄で副腎の褐色細胞腫の増加が認められた。

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

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

15 表 50 代謝物 G の 103 週間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（52 週ま
16 で）（非腫瘍性病変）

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

18 表 51 代謝物 G の脾臓、副腎及び精巣における腫瘍性病変と関連する変化の発生頻度
19 （ラット）

性別	雄				雌			
	0	2	6	18	0	2	6	18
投与群 (mg/kg 体重/日)	0	2	6	18	0	2	6	18
脾線維化	3/49	11/50	12/50	41/50	1/50	2/50	3/50	42/50
脾線維腫	0/49	0/50	0/50	2/50	/	/	/	/
脾線維肉腫 [#]	0/49	1/50	2/50	17/50 ^a	0/50	0/50	1/50	0/50
脾骨肉腫 ^{\$}	0/49	0/50	1/50	19/50 ^a	0/50	0/50	0/50	1/50
脾血管肉腫 ^{&}	0/49	0/50	0/50	4/50	/	/	/	/
脾線維肉腫、 脾骨肉腫、脾血管 肉腫のいずれかを 有する個体数	0/49	1/50	3/50	36/50 ^a	/	/	/	/
副腎髄質過形成	15/49	21/48	15/48	17/49	4/50	4/50	7/50	24/50
副腎褐色細胞腫	13/49	14/48	14/48	25/49 ^a	2/50	3/50	1/50	6/50
副腎褐色細胞癌	1/49	0/48	1/48	1/49	/	/	/	/
副腎細胞腫、副腎 細胞癌のいずれか を有する個体数	13/49	14/48	15/48	26/49 ^b	/	/	/	/
精巣間細胞腫	36/49	44/46 ^b	44/50	46/50 ^c	/	/	/	/

1 # : 全ての肉腫の背景データ（線維肉腫又は骨肉腫は観察されない）：雄（1/298（0.3%）～8/1,906
 2 （0.4%））、雌（0/297～1/1,961（0.05%））
 3 \$: Fisher 直接確率法及び Cochran-Armitage 試験：p<0.001
 4 & : 全ての臓器における血管肉腫又は血管腫の背景データ：12/1,936（0.6%）～2/300（0.7%）
 5 a : Fisher 直接確率法及び Cochran-Armitage 試験：p<0.001
 6 b : Fisher 直接確率法：p<0.01
 7 c : Fisher 直接確率法：p<0.05
 8 / : 参照した文献にデータが示されていないかった。
 9

10 ② 103 週間発がん性試験（マウス、代謝物 G）

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

13 肝臓及び脾臓における腫瘍性病変の発現頻度は表 52 に示されている。

14 3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝髄外造血、30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄
 15 で肝臓及び同投与群の雌で腎臓のヘモジデリン沈着が認められた。

16 雄においては、10 mg/kg 体重/日以上投与群で肝細胞癌の発生頻度が、3 mg/kg
 17 体重/日以上投与群の雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度の合計が有
 18 意に増加した。事務局修正

19 本試験において、3 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞腺腫又は肝細胞癌の発生
 20 頻度が有意に増加し、同投与群の雌で肝髄外造血が認められたことから、無毒性
 21 量は雌雄とも 3 mg/kg 体重/日未満と考えられた。（参照 6、10）
 22
 23

表 52 代謝物 G の腫瘍性病変の発生頻度（マウス）

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

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

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

3 a：Fisher 直接確率法：p<0.05

4 b：Fisher 直接確率法：p<0.001

5 /：参照した文献にデータが示されていないかった。

7 ③ 78 週間慢性毒性試験（ラット、代謝物 G）＜参考資料¹⁰＞

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

11 15 mg/kg 体重/日以上投与群で脾臓の非腫瘍性の増殖性並びに線維性の被膜及
12 び脾実質の病変が認められた。（参照 10）

14 ④ 78 週間慢性毒性試験（マウス、代謝物 G）＜参考資料¹¹＞

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

18 脾臓、肝臓及び腎臓に中等度～重度のヘモジデリン沈着が認められた。（参照
19 10）

21 ⑤ 7 か月間慢性毒性試験（モルモット、代謝物 G）＜参考資料¹²＞

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

24 0.5 mg/kg 体重/日投与群で肝臓及び腎臓の異栄養性変化（dystrophic change）
25 が認められた。（参照 10）

27 1 2. 生殖発生毒性試験

【納屋専門委員より】 異存ありません。

¹⁰ 二用量で実施された試験であることから参考資料とした。

¹¹ 試験の詳細が不明のため参考資料とした。

¹² 供試動物の性別及び匹数が不明のため参考資料とした。

1
2 (1) 3 世代繁殖試験（ラット）

3 SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、10、20、40 及び 160
4 ppm、平均検体摂取量は表 53 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

5
6 表 53 3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

7
8 本試験において親動物及び児動物に検体投与に関連した毒性所見は認められ
9 なかったため、無毒性量は本試験の最高用量 160 ppm（P 雄：11.8 mg/kg 体重/
10 日、P 雌：12.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：11.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：13.1 mg/kg
11 体重/日、F₂ 雄：14.3 mg/kg 体重/日、F₂ 雌：16.4 mg/kg 体重/日）であると考え
12 られた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、12）

13
14 (2) 2 世代繁殖試験（ラット）

15 SD ラット（一群雌雄各 32 匹）を用いた混餌（原体：0、500、5,000 及び 50,000
16 ppm、平均検体摂取量は表 54 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

17
18 表 54 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量^注

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

19 注：妊娠 0～19 日までの雌の摂餌量の最低値～最高値

20
21 各投与群における毒性所見は表 55 に示されている。

22 本試験において、親動物では、500 ppm 以上投与群の雌雄で Ht、Hb 及び RBC
23 減少等、児動物では 50,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められたので、
24 無毒性量は親動物で 500 ppm 未満（P 雌：39.1～45.6 mg/kg 体重/日未満、F₁
25 雌：41.2～44.7 mg/kg 体重/日未満）、児動物で 5,000 ppm（P 雌：411～466 mg/kg
26 体重/日、F₁ 雌：408～454 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対す
27 る影響は認められなかった。（参照 2、9）

28
29 表 55 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> WBC 増加 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> WBC 増加 ハウエル-ジョリー小体 	<ul style="list-style-type: none"> WBC 増加 小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞空胞化 	
	5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> MCV 増加 赤脾髄うっ血 	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 赤脾髄うっ血 	<ul style="list-style-type: none"> MCV 増加 ハウエル-ジョリー小体 脾へモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 脾へモジデリン沈着
	500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> Ht、Hb 及び RBC 減少 MetHb 増加 多染性赤血球数、赤血球大小不同、ハウエル-ジョリー小体^a 脾比重量増加 肝褐色色素貪食クッパー細胞 脾へモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> Ht、Hb 及び RBC 減少 MetHb 増加 MCV 増加 多染性赤血球数、赤血球大小不同 脾比重量増加 肝褐色色素貪食クッパー細胞 脾へモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> Ht、Hb 及び RBC 減少 MetHb 増加 多染性赤血球数、赤血球大小不同 脾比重量増加 肝褐色色素貪食クッパー細胞 	<ul style="list-style-type: none"> Ht、Hb 及び RBC 減少 MetHb 増加 MCV 増加 多染性赤血球数、赤血球大小不同、ハウエル-ジョリー小体 脾比重量増加 肝褐色色素貪食クッパー細胞
児動物	50,000 ppm	・体重増加抑制		50,000 ppm 以下 毒性所見なし	
	5,000 ppm 以下	毒性所見なし			

a : 5,000 ppm 投与群では認められない。

(3) 1 世代繁殖試験（ラット）

CFYラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 56 参照）投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

表 56 1 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			1,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	74	7,350
		雌	98	9,310

各投与群における毒性所見は表 57 に示されている。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 以上投与群において MetHb 及び SulfHb の増加等が認められ、児動物では 10,000 ppm 投与群で肝絶対及び比重量の増加等が認められたので、無毒性量は親動物で 1,000 ppm 未満（P 雄：74

1 mg/kg 体重/日未満、P 雌：98 mg/kg 体重/日未満）、児動物で 1,000 ppm（P 雄：
2 74 mg/kg 体重/日、P 雌：98 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対
3 する影響は認められなかった。（参照 2、12）（農薬抄録：158～164 頁、JMPR
4 ④：9 頁）

6 表 57 1 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁	
		雄	雌
親動物	10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ PT 延長 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb、RBC 及び MCHC 減少
	1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb、RBC 及び MCHC 減少 ・ MCV 増加 ・ MetHb（投与 6 及び 17 週）及び SulfHb（投与 6 及び 17 週）増加 ・ Glu 減少 ・ ALT 増加 ・ 脾絶対重量増加 ・ クッパー細胞色素沈着 ・ 脾含鉄赤血球 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb（投与 6 及び 17 週）及び SulfHb（投与 6 及び 17 週）増加 ・ 肝及び脾絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大及びクッパー細胞色素沈着 ・ 脾含鉄赤血球
児動物	10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝及び脾絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝及び脾絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
	1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

7
8 **（４）発生毒性試験（ラット）①**

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

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

15
16 **（５）発生毒性試験（ラット、限度試験）②**

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

19 本試験において母動物及び胎児ともに、検体投与に関連した毒性所見は認めら
20 れなかったため、無毒性量は母動物及び胎児ともに本試験の最高用量 1,000
21 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、6、
22 9）

1 (6) 発生毒性試験（ウサギ）①

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

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

9 (7) 発生毒性試験（ウサギ、限度試験）②

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

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

16 【本間専門委員より】
コメントはありません。
【林専門委員より】
コメントはありません。

17 1 3. 遺伝毒性試験

18 ジフルベンズロン原体の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、酵
19 母を用いた体細胞組み換え試験、ヒト由来線維芽細胞（WI-38）及びラット初代培
20 養肝細胞を用いた UDS 試験、マウスリンフォーマ細胞（L5178Y *Tk⁺*）を用いた
21 遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた染
22 色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験及び優性致死試験が実施された。

23 結果は表 58 に示されている。いずれの試験結果も陰性であったことから、ジフ
24 ルベンズロンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、12、13）

25 表 58 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復 試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20～2,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1537、 TA1538、TA1978 株)	10～1,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	0.1～500 µg/プレート(+/-S9)	陰性

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

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として動物、土壌及び水中由来の代謝物 D 並びに主として植物及び土壌由来の代謝物 F の細菌を用いた復帰突然変異試験、酵母を用いる体細胞組み換え試験並びにヒト由来線維芽細胞 (WI-38) を用いた UDS 試験が実施された。結果は表 59 に示されている。

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

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

表 59 遺伝毒性試験概要 (代謝物 D 及び F)

検体	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 D	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535、	1,000 µg/スポット(+/-S9)	陰性

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

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : +S9 で陽性

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

結果は表 60 に示されている。PolA 試験、*Aspergillus* を用いた変異原性試験、マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y) を用いた遺伝子突然変異試験、UDS 試験、姉妹染色分体交換試験、染色体異常試験及び小核試験で陽性であったことから、代謝物 G/原体混在物には遺伝毒性があるものと考えられた。(参照 10、12、13)

表 60 遺伝毒性試験概要 (代謝物 G/原体混在物)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i> Pol A 試験 (DNA 損傷)	<i>E. coli</i> (polA ⁺ /polA ⁻)	5 µg/mL(+/-S9)	陽性

	復帰突然変異試験、differential killing 試験	① <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA1978株) ② <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100株)	①1,000 µg/スポット(+/-S9) ②10、100、500、1,000 µg/プレート(+/-S9)	①陰性 ^{a)} ②陽性 ^{b)}
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株)	0.1~500 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株)	0~1,500 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	① <i>S. typhimurium</i> (C3076、D3052、G46、TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株) ② <i>E. coli</i> (WP2、WP2uvrA ⁻)株	①1,000 µg/プレート (+/-S9) ②1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	① <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株) ② <i>E. coli</i> (株不明)	①3,333 µg/プレート (+/-S9) ②3,333 µg/プレート (+/-S9)	陽性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100、TA1535株)	1,666 µg/プレート (+/-S9)	陽性、陰性
	Umu 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535/pSK1002株)	100 µg/mL(+/-S9)	陰性
	Umu 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535/pSK1002株)	~800 µg/mL(+/-S9)	陰性
	酵母を用いる体細胞組み換え試験	<i>S. cerevisiae</i> (D4株)	試験濃度不明	陰性
	変異原性試験	<i>Aspergillus nidulans</i>	200 µg/mL(-S9)	陽性
	UDS 試験	ヒト由来線維芽細胞 (WI-38)	250~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	5~50 µg/mL (-S9)	陽性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	50 nmol/mL(-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178YTk ^{+/+})	用量の記載なし (+/-S9)	陽性
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	1,600 µg/mL (+/-S9)	陽性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	1,000 µg/mL(+/-S9)	陽性、陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	CFLP マウス (性別匹数不明) (骨髄細胞)	~180 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 24~72 時間後に採取)	陰性

	小核試験	B6C3F1 マウス（性別匹数不明）（骨髄細胞）	0、25、50、100、200、300 mg/kg 体重（3 回強制経口投与、最終投与 24 時間後に採取）	陽性 ^{c)}
--	------	--------------------------	--	------------------

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

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

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

c)：300 mg/kg 体重で陽性

1 4. その他の試験

(1) 代謝物 G の MetHb への影響

ラット、マウス、ウサギ、イヌ、サル及びネコを用いて、代謝物 G の単回投与による MetHb に及ぼす影響が検討された。結果は表 61 に示されている。（参照 10）

表 61 代謝物 G の単回投与による MetHb に及ぼす影響

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

1 - : 詳細不明

2
3 **(2) 代謝物 G の単回腹腔内投与の影響**

4 ラットを用いた単回腹腔内投与による影響について検討された。結果は表 62
5 に示されている。（参照 10）

6
7 **表 62 代謝物 G の単回腹腔内投与の影響**

投与経路	動物種	投与量 (mg/kg 体重)	観察された症状
腹腔内	Fischer ラット (雄)	51.2、128、191	128 mg/kg 体重以上 : 摂餌量及び摂水量低下 (1 日以降)、血尿及び蛋白尿 191 mg/kg 体重 : BUN 増加、尿細管細胞肥大、ライソゾーム顆粒
腹腔内	Fischer ラット (雄)	191	尿 : 尿量減少 (0~1 日)、尿蛋白減少、BUN 増加 腎臓 : 近位尿細管の肥大、非染色性小滴、遠位尿細管の細胞質減少、皮質毛細血管赤血球充満
腹腔内	Fischer ラット (雄)	128、191	用量相関のある ALT 及び BUN 増加
腹腔内	Fischer ラット (雄)	128	尿 : 尿量増加、NAG 及び GGT 増加 腎臓 : 尿細管上皮細胞の軽度肥大

8
9 **(3) 代謝物 D、F 及び G の細胞形質転換試験**

10 マウス由来線維芽細胞 (Balb/3T3) を用いた細胞形質転換試験が実施された。
11 結果は表 63 に示されている。（参照 12、13）

12
13
14 **表 63 細胞形質転換試験概要 (代謝物 D、F 及び G)**

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

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

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及び動物用医薬品「ジフルベンズロン」の食品健
3 康影響評価を実施した。

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

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

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

【**與語専門委員コメント**】

オートラジオグラフィーでは認められなかったものの、0.02mg/kg 検出されているため。

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

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

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

35 発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

36 植物体内運命試験及び畜産物体内運命試験の結果、10%**TRR/TAR** を超えて認め

1 られた代謝物は、いずれもラットにおいても検出される、又は生成しうると考えら
 2 れる代謝物であったことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をジフルベ
 3 ンズロン（親化合物のみ）と設定した。

4 各試験における無毒性量等は表 64 に示されている。

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

9 したがって、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢
 10 性毒性試験の 2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100
 11 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

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

17 また、ラット及びイヌを用いた各種試験結果から、ジフルベンズロン投与により
 18 認められたメトヘモグロビン血症は単回投与により生ずるとは考え難いと判断し
 19 た。~~また~~ジフルベンズロンの単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認
 20 められなかったため、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

21 西川専門委員のコメントを踏まえ事務局修正

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

23
 24 ARfD 設定の必要なし

25 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
 26 ることとする。

1

表 64 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

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

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

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

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

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

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

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

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

2 1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

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

4 /：資料なし

1 <別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称>

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

*: 推定構造

2
3
4

1 <別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
C _{max}	最高濃度
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MetHb	メトヘモグロビン量
NAG	N-アセチルグルコサミニダーゼ
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
SulfHb	スルフヘモグロビン量
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

2

1 <別紙3: 作物残留試験成績>

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

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

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

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

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ジフルベンズロン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
				42	2.10	2.09	1.85	1.82
				56	2.17	2.13	1.03	1.00

1 WP：水和剤

2

1 <別紙 4：作物残留試験（代謝物 F 及び G）>

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

2

3

- 1 < 参照 >
- 2 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する
3 件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示 499 号）
- 4 2 農薬抄録 ジフルベンズロン（殺虫剤）（2009 年 6 月 18 日改訂）：アグロカネ
5 ショウ株式会社、一部公表
- 6 3 食品健康影響評価について（平成 22 年 12 月 10 日付け厚生労働省発食安 1210
7 第 7 号）
- 8 4 Australia APVMA：“Diflubenzuron”、Residue Evaluation Report of National
9 Registration Authority(1998)
- 10 5 JMPR①：“Diflubenzuron”、Pesticide residues in food 2002 Evaluations Part
11 I Residues Volume 1(2002)
- 12 6 US EPA：Reregistration Eligibility Decision(RED)：Diflubenzuron(1997)
- 13 7 EFSA：Peer review of pesticide risk assessment of the active substance
14 diflubenzuron(2009)
- 15 8 JMPR②：“Diflubenzuron”、Pesticide residues in food-2002 (Report) (2002)
- 16 9 JMPR③：“Diflubenzuron”、Pesticide residues in food-2001、Toxicological
17 evaluation on Inchem(2001)
- 18 10 WHO①：“4-Chloroaniline” Concise International Chemical Assessment
19 Document 48 on Inchem(2003)
- 20 11 NIH：NTP Technical Report on Comparative Toxicity Studies of σ , m , and
21 p -Chloroaniline administered by gavage to F344/N rats and B6C3F1
22 Mice(Toxicity Report Series, Number 43)
- 23 12 JMPR④：“Diflubenzuron”：Pesticide residues in food-1981、Evaluations on
24 Inchem(1981)
- 25 13 WHO②：“Diflubenzuron”：Environmental Health Criteria 184(1996)
- 26 14 農林水産省動物医薬品検査所ホームページ. 動物用医薬品等データベース
- 27 15 Australia APVMA②：“Diflubenzuron”、Residue Evaluation Report (2005)
- 28 16 EMEA: Diflubenzuron. Committee for Veterinary Medicinal Products,
29 Summary Report (2), 1999
- 30 17 EMEA: DIFLUBANZURON. Committee for Veterinary Medicinal Products,
31 Summary Report (1), 1998
- 32 18 ブラッド獣医学辞典 文永堂出版（1998）
- 33
- 34