

（案）

農薬評価書

γ -BHC（リンデン）

2012年11月20日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

1	目 次	頁
2		
3	○ 審議の経緯.....	5
4	○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	6
6	○ 要約.....	9
7		
8	I. 評価対象農薬の概要.....	11
9	1. 用途.....	11
10	2. 有効成分の一般名.....	11
11	3. 化学名.....	11
12	4. 分子式.....	11
13	5. 分子量.....	11
14	6. 構造式.....	11
15	7. 開発の経緯.....	11
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要.....	12
18	1. 動物体内運命試験.....	12
19	(1) 吸収 (ラット①) [1981 年]	12
20	(2) 吸収 (ラット②) [1987 年]	12
21	(3) 分布 (ラット①) [1971 年]	13
22	(4) 分布 (ラット②) [1977 年]	13
23	(5) 分布 (ラット③) [1979 年]	13
24	(6) 分布 (ラット④) [1981 年]	13
25	(7) 分布 (ラット⑤) [1979 年] <参考資料>	14
26	(8) 分布 (ラット⑥) [1986 年]	14
27	(9) 代謝 (ラット①) [1971 年]	14
28	(10) 代謝 (ラット②) [1971 年]	14
29	(11) 代謝 (ラット③) [1972 年]	14
30	(12) 代謝 (ラット④) [1976 年] <参考資料>	15
31	(13) 代謝 (ラット⑤) [1977 年]	15
32	(14) 代謝 (ラット⑥) [1977 年]	15
33	(15) 代謝 (ラット⑦) [1978 年] <参考資料>	15
34	(16) 代謝 (ラット⑧) [1986 年] <参考資料>	16
35	(17) 代謝 (ラット⑨) [1988 年] <参考資料>	16
36	(18) 代謝 (ラット⑩) [1989 年]	16
37	(19) 排泄 (ラット①) [1971 年]	16
38	(20) 排泄 (ラット②) [1972 年]	16

1	(2 1) 排泄 (ラット③) [1977 年]	17
2	(2 2) 排泄 (ラット④) [1981 年]	17
3	(2 3) 投与経路による差<参考資料>	17
4	(2 4) 動物体内運命試験 (マウス①) [1981 年] <参考資料>	17
5	(2 5) 動物体内運命試験 (マウス②) [1986 年]	18
6	(2 6) 動物体内運命試験 (マウス③) [1986 年]	18
7	(2 7) 動物体内運命試験 (マウス④) [1986 年]	18
8	(2 8) 動物体内運命試験 (マウス⑤) [1990 年]	18
9	(2 9) 動物体内運命試験 (マウス⑥) [1987 年]	19
10	(3 0) 動物体内運命試験 (ウサギ①) [1973 年]	19
11	(3 1) 動物体内運命試験 (ウサギ②) [1987 年]	19
12	(3 2) 動物体内運命試験 (泌乳ヒツジ) [1968 年] <参考資料>	20
13	(3 3) 動物体内運命試験 (泌乳ヤギ①) [1987 年]	20
14	(3 4) 動物体内運命試験 (泌乳ヤギ②) [1999 年]	21
15	(3 5) 動物体内運命試験 (ブタ) [1969 年]	21
16	(3 6) 動物体内運命試験 (ブタ) [1974 年] <参考資料>	22
17	(3 7) 動物体内運命試験 (乳牛) [1952 年] <参考資料>	22
18	(3 8) 動物体内運命試験 (ニワトリ①) [1976 年、非 GLP]	22
19	(3 9) 動物体内運命試験 (ニワトリ②) [1987 年、GLP] <参考資料> ...	23
20	2. 植物体内運命試験	24
21	(1) 小麦 [1974 年、非 GLP]	24
22	(2) だいこん、てんさい、ほうれんそう、マスタード、飼料用とうもろこし、	
23	スウィートコーン、春小麦の種子処理 [1987 年、非 GLP]	24
24	(3) りんご [1987 年、1997 年]	25
25	(4) きゅうり [1987 年、1997 年]	25
26	(5) ほうれんそう [[1987 年、非 GLP、1997 年]	26
27	(6) 後作物 (大麦、レタス、にんじん) [1991 年、GLP]	26
28	3. 土壌中運命試験	27
29	(1) 好氣的土壌中運命試験 [1988 年] <参考資料>	27
30	(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験 [1999 年] <参考資料>	27
31	(3) 土壌表面光分解試験 [1990 年] <参考資料>	27
32	(4) 土壌吸脱着試験 [1986 年]	28
33	4. 水中運命試験	28
34	(1) 加水分解試験 [1986 年、非 GLP]	28
35	(2) 水中光分解試験 [1986 年、非 GLP]	28
36	(3) 水中光分解試験 (緩衝液) [1999 年、GLP]	28
37	(4) 水一底質試験 [1969 年、1973 年]	28
38	5. 土壌残留試験	29

1	(1) 圃場消失試験① [1988 年]	29
2	6. 作物等残留試験	29
3	(1) 作物残留試験 [1977 年、2003 年]	29
4	(2) 後作物残留試験 [1977 年、2003 年]	29
5	(3) 畜産物残留試験	29
6	7. 一般薬理試験	30
7	8. 急性毒性試験	30
8	(1) 急性毒性試験	30
9	(2) 急性神経毒性試験 (ラット) [1999 年]	31
10	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 (ウサギ、モルモット) [1986 年]	32
11	32
12	10. 亜急性毒性試験	32
13	(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) [1990 年]	32
14	(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) [1949 年] <参考資料>	33
15	(3) 6 週間亜急性毒性試験 (ラット) [1988 年]	33
16	(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) [1983 年]	34
17	(5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [1969 年]	36
18	(6) 13 週間亜急性神経毒性試験 (ラット) [1999 年]	36
19	(7) 13 週間亜急性経皮毒性試験 (ラット) [1988 年]	38
20	(8) 13 週間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) [1988 年]	38
21	(9) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) [1983 年]	39
22	(10) 14 週間亜急性吸入毒性試験 (マウス) [1988 年]	41
23	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	43
24	(1) 24 週間亜急性毒性試験 (マウス) [1973 年] <参考資料>	43
25	(2) 80 週間慢性毒性試験 (マウス) [1975 年] <参考資料>	43
26	(3) 104 週間慢性毒性試験 (イヌ) [1971 年] <参考資料>	43
27	(4) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) [1978 年] <参考資料>	44
28	(5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) [1990 年]	44
29	(6) 78 週間発がん性試験 (マウス) [2000 年]	46
30	(7) 80 週間発がん性試験 (マウス①) [1977 年] <参考資料>	47
31	(8) 80 週間発がん性試験 (マウス②) [1975 年] <参考資料>	47
32	(9) 2 年間発がん性試験 (マウス) [1987 年] <参考資料>	47
33	12. 生殖発生毒性試験	48
34	(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) [1991 年]	48
35	(2) 1 世代繁殖試験 (ラット) [1989 年、用量設定試験]	49
36	(3) 1 世代繁殖試験 (マウス) [1998 年] <参考資料>	50
37	(4) 発生毒性試験 (ラット、経口) [1971 年]	50
38	(5) 発生毒性試験 (ラット、皮下) [1976 年 非 GLP] <参考資料>	51

1	(6) 発生毒性試験 (マウス、経口) [1972 年]	51
2	(7) 発生毒性試験 (マウス、皮下) [1972 年] <参考資料>	52
3	(8) 発生毒性試験 (ウサギ①、経口) [1971 年] <参考資料>	53
4	(9) 発生毒性試験 (ウサギ②、皮下) [1976 年] <参考資料>	53
5	(10) 発生毒性試験 (イヌ) [1973 年]	53
6	(11) 発達神経毒性試験 (ラット) [1999 年]	54
7	13. 遺伝毒性試験.....	55
8	14. その他の試験.....	57
9	(1) 肝腫瘍形成に及ぼすリンデン及び異性体の影響 [1973 年、1987 年] ..	57
10	(2) ホルモン代謝に関する検討.....	58
11	(3) 39 週間免疫毒性試験 (マウス) [2000 年]	61
12	(4) リンデンの腎障害に関する検討 (ラット) [1989 年、1984 年]	62
13	(5) リンデンの肝機能に及ぼす影響.....	63
14	(6) リンデンの動物体内運命に対する栄養状態の影響.....	63
15	(7) リンデンのヒトにおける代謝.....	64
16	(8) リンデンの酵素及びそのほかの生化学パラメータに及ぼす影響.....	65
17	(9) リンデンのヒトに対する影響.....	67
18		
19	III. 食品健康影響評価.....	69
20		
21	・別紙 1 : リンデン/代謝物/分解物略称	78
22	・別紙 2 : 検査値等略称	79
23	・別紙 3 : 作物残留試験成績	80
24	・別紙 4 : 畜産物残留試験成績	83
25	・参照.....	87
26		
27		

1 <審議の経緯>

2 ー清涼飲料水関連ー

- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第 0701015 号)
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受(参照 1)
- 2003年 7月 18日 第 3 回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2003年 10月 8日 追加資料受理(参照 2)
(γ -BHC (リンデン) を含む要請対象 93 農薬を特定)
- 2003年 10月 27日 第 1 回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第 6 回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第 22 回農薬専門調査会

3

4 ーポジティブリスト制度関連ー

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照 3)
- 2010年 5月 11日 厚生労働大臣から食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安 0511 第 1 号)、関係書類の接受(参照 4~12)
- 2010年 5月 13日 第 331 回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2012年 11月 20日 第 88 回農薬専門調査会幹事会

5

6 <食品安全委員会委員名簿>

(2006年 6月 30日まで)	(2006年 12月 20日まで)	(2009年 6月 30日まで)
寺田雅昭(委員長)	寺田雅昭(委員長)	見上 彪(委員長)
寺尾允男(委員長代理)	見上 彪(委員長代理)	小泉直子(委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

* : 2007年 2月 1日から

** : 2007年 4月 1日から

7

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

廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常
* : 2009 年 7 月 9 日から	* : 2011 年 1 月 13 日から	

1

2 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑
		* : 2005 年 10 月 1 日から

3

(2007 年 3 月 31 日まで)

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

4

(2008 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 眞 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨

大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007 年 4 月 11 日から

** : 2007 年 4 月 25 日から

*** : 2007 年 6 月 30 日まで

**** : 2007 年 7 月 1 日から

1

(2010 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三***

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

* : 2009 年 1 月 19 日まで

** : 2009 年 4 月 10 日から

*** : 2009 年 4 月 28 日から

2

(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

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

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**

上路雅子
白井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
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

(2012 年 4 月 1 日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)	三枝順三	松本清司
西川秋佳 (座長代理)	永田 清	吉田 緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)	代田眞理子	森田 健
長野嘉介 (座長代理)	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

2

3 <第 88 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

林 真

4

要 約

有機塩素系殺虫剤である「 γ -BHC (リンデン)」(CAS No. : 58-89-9) について、JMPR、EU 及び米国が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。

食品安全委員農薬専門調査会では、参照した資料には安全性評価に十分な試験成績が記載されており、本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス、ウサギ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、乳牛及びニワトリ)、植物体内運命(小麦、だいこん等)、亜急性毒性(ラット、マウス、イヌ、ブタ及びウサギ)、慢性毒性(マウス及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん(マウス)、3 世代繁殖(ラット)、2 世代繁殖(ラット)、1 世代繁殖(ラット及びマウス)、発生毒性(ラット、マウス、ウサギ、イヌ、ブタ及びウシ)、発達神経毒性(ラット)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、リンデンの投与による影響は主に肝臓(重量増加、肝細胞肥大等)に認められた。雄ラットにおいては腎臓への影響(硝子滴の蓄積、多発性皮質尿細管皮質壊死等)が認められたが、これは α_{2u} -グロブリンの蓄積によるものと考えられた。三枝専門委員修文、長野専門委員修文、吉田専門委員修文

発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、児動物で発達遅延、体重減少及び生存児数減少が認められた。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の無毒性量 0.04 mg/kg 体重/日であったが、より長期間実施されたラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量が 0.47 mg/kg 体重/日であった。参照した各機関とも一日摂取許容量(ADI)又は慢性参照用量(cRfD)の設定根拠としてラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験を採用しており、食品安全委員会農薬専門調査会もこれを妥当と判断した。

以上のことから、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量 0.47 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 100 で除した 0.0047 mg/kg 体重/日を耐容一日摂取量(TDI)と設定した。ラットを用いた 2 年間慢性/発がん毒性試験の無毒性量が 0.47 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠とし、安全係数 100 で除した 0.0047 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。事務局修正

【事務局より】

本剤は、JMPR において 1960 年代から複数回評価が行われておりますが、毒性については 2002 年、運命試験、残留等については 2003 年に最新の評価が行われておりますので、本評価書では、主として 2002 年及び 2003 年の JMPR の評価書を基に作成し、そのほかの年の評価結果については、特筆すべき所見が認められたもののみ記載しております。このため、実施年代が極めて古い(～1960 年代までに実施)試験につきましては、特筆すべき所見がなければたたき台には記載していません。

【納屋専門委員より】
食品健康影響評価では TDI を算出すると・・・

【事務局より】
食品健康影響評価の記載に合わせて修正いたしました。

1

【長野専門委員より】
「発がん性試験において、マウスの一部の系統に肝臓腫瘍と肺腫瘍の発生増加が認められた」ことを記載したほうがよいと思います。

2

3

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺虫剤

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：リンデン (γ -BHC、 γ -HCH)

7 英名：lindane (ISO 名)

8

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 α ,6 β -ヘキサクロロシクロヘキサン

12 英名：1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 α ,6 β -hexachlorocyclohexane

13

14 **CAS (No. 58-89-9)**

15 和名：1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 α ,6 β -ヘキサクロロシクロヘキサン

16 英名：1 α ,2 α ,3 β ,4 α ,5 α ,6 β -hexachlorocyclohexane

17

18 **4. 分子式**

19 $C_6H_6Cl_6$

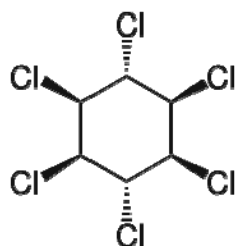
20

21 **5. 分子量**

22 290.8

23

24 **6. 構造式**



26 **7. 開発の経緯**

27 リンデンは、有機塩素系殺虫剤であり、GABA 受容体に作用し、神経を興奮させる
28 ことで痙攣を起こし殺虫作用を示す。土壌中害虫及び植物加害害虫に効果を示し、
29 種子処理や倉庫内の作物保管用に使用されていた。

30 ヘキサクロロシクロヘキサンには 6 種類の異性体が存在し、このうち γ -異性体で
31 あるリンデンが顕著な殺虫作用を有し、原体中で通常 99%超を占める。

32 国内では 1949 年に農薬登録されたが、1971 年に登録失効した。ポジティブリス
33 ト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

34

II. 安全性に係る試験の概要

JMPR、米国及び EU が行った評価結果を基に毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 4~11)

各種運命試験 [II. 1~4] は、シクロヘキサン環の全ての炭素を均一に ^{14}C で標識した化合物 (以下「 ^{14}C -リンデン」という。) 及びシクロヘキサン環の水素を ^3H で標識した化合物 (以下「 ^3H -リンデン」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はリンデンに換算した。代謝物/分解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。

なお、本剤においては、試験成績の内容を詳細に確認できないものも多かったことから、農薬専門調査会においては、詳細な内容を確認できた試験成績を評価に用いる一方、詳細な情報が不明な試験成績については、評価書に参考として掲載する成績と、評価書にも記載しない成績に区別した。参考として掲載した資料については、それぞれの試験名の後に<参考資料>と記載した。

また、各種毒性試験においては統計検定が行われたかどうか不明なものも多いが、本評価書においては参照した評価書に記載のあった所見を毒性所見とした。

【事務局より】

評価書によっては、リンデンを HCH、BHC、HCCH など様々な形で表記されていますが、参照 4 では HCCH は hexachlorocyclohexene と代謝物の表記に使用していることから、本評価書ではリンデンは海外評価書でいかなる表記で記載されていても全て「リンデン」と表記しています。ご確認ください。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収 (ラット①) [1981 年] <参考資料>永田専門委員修正

SD ラットの排泄試験 [1. (22)] においてリンデンのみ投与した群の尿中及び呼気中の排泄量の含量から、吸収率は少なくとも 20%であると算出された。(参照 4) (1981 年、JMPR① : 5 頁)

(2) 吸収 (ラット②) [1987 年]

SD ラット (一群雄 4 匹) に ^{14}C -リンデン含有製剤を経皮 (0.1、1 及び 10 mg/ラット) 投与し、経時的 (0.5、1、2、4、10、24 時間後) に採血、と殺して、リンデンの経皮吸収が検討された。

経皮投与後の吸収率は表 1 に示されている。

投与量と吸収率の関係から吸収量は飽和状態に近接していることが示唆された。投与 24 時間後における総回収率 (吸収、皮膚、皮膚洗浄、塗布用資材) は各投与量群でそれぞれ 74.2%TAR、70.2%TAR 及び 58.4%TAR であった。

(参照 4、6) (1987 年、JMPR① : 8 頁、米国① : 28~29 頁)

1

表 1 経皮投与後の吸収率

経過時間 (hr)	吸収率* (%TAR)		
	0.1 mg/ラット	1 mg/ラット	10 mg/ラット
0.5	0.6	0.96	0.66
10	18.1	8.31	2.81
24	27.7	20.9	5.05

2

* : 尿、糞及びカーカス¹動物残体の合計値事務局修正

3

4

(3) 分布 (ラット①) [1971 年] <参考資料>永田専門委員修正

5

Wistar ラット (雄 6 匹) にリンデンを 10 日間投与 (8 mg/kg 体重/日、投与経路不明) した後、¹⁴C-リンデンを単回強制経口 (90 μ g/kg 体重) 投与して動物体内運命試験が実施された。

6

7

8

9

10

11

12

組織中の放射能は投与 24 時間後に脂肪組織 (37%TAR)、腎臓 (3.7%TAR) 及び筋肉 (3.5%TAR) で認められた。投与 72 時間後には、脂肪組織 (17%TAR) 以外の組織に放射能は認められなかった (1%TAR 未満)。(参照 4) (1971 年、JMPR① : 6 頁)

【永田専門委員より】

投与経路が不明なものも<参考資料>としました。

13

14

(4) 分布 (ラット②) [1977 年]

15

16

17

18

19

20

21

Holtzman ラット (雌 6 匹) に ¹⁴C-リンデンを単回強制経口 (1.7 mg、単位不明) 投与して、リンデン及び代謝物の体内分布が検討された。投与後 24 時間後で 12%TAR が尿中に、0.3%TAR が糞中に排泄された。脂肪組織への分布が肝臓及び腎臓に比べ高かった。事務局修正 (参照 4、9) (1977 年、JMPR① : 5 頁、EFSA : 22 頁)

22

(5) 分布 (ラット③) [1979 年]

23

24

25

26

27

28

29

SD ラット (一群雌 36 匹) にリンデンを 1、2、4、8、16 又は 24 週間混餌 (0、130、220 及び 350 ppm) 投与した後、リンデンを単回強制経口 [2.1 mg (1 又は 2 週間投与群) 又は 19 mg (いずれも単位不明)] 投与して、リンデンの分布が検討された。

肝臓及び脂肪におけるリンデンの残留量は用量依存的に増加したが、肝臓のリンデン残留量は投与期間の延長に依存して減少した。このことから、リンデンは自己代謝を誘導することが示唆された。(参照 4) (1979 年、JMPR① : 8 頁)

30

(6) 分布 (ラット④) [1981 年] <参考資料>永田専門委員修正

31

SD ラットにおける動物体内運命試験 [1. (1)] で用いられたラットにおける体

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

1 内分布が検討され、リンデンのみの投与群の組織中の放射能は、脂肪組織中に最
2 も多く (10%TAR)、肝臓及び腎臓では僅か (0.03%TAR 及び 0.02%TAR) で
3 あった。(参照 4) (1981 年、JMPR① : 5 頁)

4
5 **(7) 分布 (ラット⑤) [1979 年] <参考資料>**

6 Chbb:THOM ラットに ^{14}C -リンデンを 14、28 及び 56 日間強制経口投与 (15
7 mg/kg 体重/日) し、リンデンの体内分布が検討された。

8 組織中濃度は投与開始から 2 週間増加した後、減少した。特に肝臓及び腎臓に
9 おける変化は顕著で、試験終了時 (71 日後) には投与 2 週間後の 10 分の 1 に減
10 少した。このことから、リンデンは代謝酵素誘導による自己代謝を誘導すること
11 が示唆された。(参照 4) (1983 年、JMPR① : 6 頁)

12
13 **(8) 分布 (ラット⑥) [1986 年]**

14 Wistar ラット (雄:計 8 匹) にリンデンを 6 か月間混餌 [0 (2 匹) 及び 25 ppm
15 (4 匹)] 投与し、又はリンデンを 6 か月混餌 (2 匹) 投与した後、1 か月休薬
16 した後、それぞれに ^3H -リンデンを 5 mg/kg 体重/日で単回経口投与して動物体内
17 運命試験が実施された。

18 投与 8 時間後に最も高い放射能濃度を示したのは腎皮質 (31%TRR) であり、
19 次いで脂肪、肝臓、脳、精巣及び腎臓の順であった。(参照 4) (1986 年、JMPR
20 ① : 6 頁)

21
22 **(9) 代謝 (ラット①) [1971 年] <参考資料> 永田専門委員修正**

23 Wistar ラットにおける体内分布試験 [1. (3)] で用いられた動物の排泄物を用
24 いて、代謝物の検討が行われた。未変化のリンデンは 3~6%TAR 検出され、排
25 泄物中で認められた放射能の多く (尿中で 92%TRR 及び糞中で 57%TRR) が抱
26 合体として認められた。(参照 4) (1971 年、JMPR① : 6 頁)

27
28 **(10) 代謝 (ラット②) [1971 年]**

29 Fischer ラット (雌 6 匹) にリンデンを 13 日間反復 (2 mg、単位及び投与経
30 路不明) 投与し、14 日目に ^{14}C -リンデンを投与して尿及び糞中の代謝物が分析
31 された。

32 投与 4 日後の尿中でグルクロン酸抱合体の増加傾向が認められた。硫酸抱合体
33 の生成は投与開始後 5 日間でやや抑制されたが、その後対照群と同程度までに増
34 加した。(参考 4) (1971 年、JMPR① : 12 頁)

35
36 **(11) 代謝 (ラット③) [1972 年]**

37 SD ラット (雌 6 匹) にリンデンを 6 日間反復経口 (0 及び 2 mg、単位不明)
38 投与し、7 日目に ^{14}C -リンデンを投与 (2 mg、単位不明) して尿及び糞中の代謝

物が分析された。前投与したラットは対照群より多く放射能を排泄し、TCP は対照群で 30%、前投与群で 65%が尿中に排泄された。2,3,4,6-TeCP は対照群で約 25%であったが、前投与群における排泄率は 45%であった。(参照 4) (1972 年、JMPR① : 12 頁)

(1 2) 代謝 (ラット④) [1976 年] <参考資料>

Wistar ラット (雄 : 匹数不明) にリンデン、代謝物 γ -2,3,4,5,6-PCCH、PCB 及び PCP を 19 日間強制経口 (8 mg/kg 体重/日) 投与し、排泄物及び組織中の代謝物が検討された。

尿中では、リンデンのほか、PCP、2,3,4,6-TeCP、2,3,5,6-TeCP 及び 2,4,6-TCP が認められた。糞中ではリンデンのみが検出された。血中の代謝物は尿中と同様であったが、肝臓中では γ -PCCH、PCP、2,3,4,6-TeCP 及び 2,3,5,6-TeCP が認められた。また、腎臓で γ -PCCH、脾臓で PCP、心臓で 2,4,6-TCP、2,3,4,6-TeCP 及び γ -PCCH が主要な代謝物として認められた。脳では、 γ -PCCH のみが同定された。グルクロニダーゼ処理により、TCP、2,3,4,6-TeCP、2,3,5,6-TeCP 及び 2,3,4,5-TeCP の抱合体が検出されたが、少量であった。(参考 4) (1976 年、JMPR① : 11~12 頁)

(1 3) 代謝 (ラット⑤) [1977 年]

Holtzman ラットにおける排泄試験 [1. (4)] で得られた尿を用いて、代謝物が分析された。尿中の主要代謝物は 2,3,5-TCP、2,4,6-TCP 並びに 2,3,4,6-TeCP の遊離体及び抱合体であった。(参照 4) (1977 年、JMPR① : 5 頁)

(1 4) 代謝 (ラット⑥) [1977 年] <参考資料> 永田専門委員修正

Holtzman ラット (雌 6 匹) にリンデンを単回 (1.7 mg、単位及び投与経路不明) 投与し、尿中代謝物の分析及び肝臓ミクロソーム酵素活性の測定が行われた。

投与後 24 時間の尿中放射能の多くは遊離体、抱合体及び極性物質として認められ、それぞれ 26%TRR、27%TRR 及び 45%TRR であった。中性代謝物が 4.4%TRR 同定された。尿中に排泄された主要なフェノール類は 2,4,6-TCP 及び 2,3,4,6-TeCP (比 : 2.7) であった。(参考 4) (1977 年、JMPR① : 11 頁)

(1 5) 代謝 (ラット⑦) [1978 年] <参考資料>

SD ラット (雌 : 匹数不明) にリンデンを 1 か月間混餌 (400 ppm) 投与後、採取した尿を酸性化後抽出して代謝物が分析された。

代謝物として、2,3,4,5,6-PCCH-(2)-OH-1、2,3,4,6-TeCCH-OH 及び 2,4,5,6-TeCCH-OH が認められた。これらの代謝物は主として硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体として排泄されたものと考えられた。(参考 4) (1978 年、JMPR① : 12 頁)

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

(16) 代謝 (ラット⑧) [1986年] <参考資料>

ラット (系統、性別及び匹数不明) にリンデンを 1、3 及び 5 日目に経口 (40 mg/kg 体重/日) 投与し、尿及び糞を 7 日間採取して代謝物が検討された。

HCB が糞中で大量に検出され、HCB はリンデンの連続した脱水素化の結果生ずると考えられた。(参考 4) (1986 年、JMPR① : 12 頁)

(17) 代謝 (ラット⑨) [1988年] <参考資料>

Wistar ラット (雄、匹数不明) にリンデンを単回 (0、30 及び 60 mg/kg 体重、投与経路不明) 投与し、リンデンの脳内代謝物が検討された。

主要代謝物は 2,4,6-TCP であった。60 mg/kg 体重投与群においては、リンデンのほか、6 種類の主要代謝物 (1,2,3,5-TeCB、1,2,4,5-TeCB、1,2,3,4-TeCB、2,3,4,5,6-PeCCH、PeCB 及び 1,2,3,4,5,6-HCCH) が認められた。30 mg/kg 体重投与群において小脳中の代謝物が分析され、脱塩化水素反応により 1,3,4,5,6-PeCCH 及び 1,3,4,5,6-PeCCH が生成することが示された。また、HCB が全ての試料中で検出された (0.5~1 μ g/kg)。(参考 4) (1988 年、JMPR① : 11 頁)

(18) 代謝 (ラット⑩) [1989年]

Wistar ラット (雄 8 匹) にリンデン単回強制経口 (0 及び 68 mg/kg 体重) 投与し、投与後 24 時間おきに 4 日間尿を採取して、リンデンの代謝物分析が行われた。

主要代謝物として、2,3-DCP、2,4,6-TCP、2,4,5-TCP 及び 2,3,5,6-TeCP が同定された。

投与後 2~4 日に、リンデンは 2,3,5,6-TeCP (1~2 μ mol/L) を経て、2,4,6-TCP (0.5~1.5 μ mol/L)、2,3-DC (0.25~1 μ mol/L) 及び 2,4,5-TCP (0.1~0.5 μ mol/L) に代謝されると考えられた。代謝物の主要排泄経路は尿中であつた。(参考 4) (1989 年、JMPR① : 11 頁)

(19) 排泄 (ラット⑪) [1971年] <参考資料> 永田専門委員修正

Wistar ラットを用いた体内分布試験 [1. (3)] で得られた動物の排泄物中の放射能濃度が測定された。

尿中に、投与後 24 時間で 31%TAR、投与後 72 時間で 46%TAR が排泄された。(参照 4) (1971 年、JMPR① : 6 頁)

(20) 排泄 (ラット⑫) [1972年] <参考資料> 永田専門委員修正

SD ラット (雌 6 匹) にリンデンを 6 日間投与 (2 mg、投与経路不明) した後、¹⁴C-リンデンを単回投与 (2mg、投与経路不明) し、尿及び糞中への排泄が検討

1 された。

2 投与後 24 時間の排泄物中に 58%TAR が排泄された。(参照 4) (1972 年、
3 JMPR① : 8 頁)

5 (2 1) 排泄 (ラット③) [1977 年]

6 Holtzman ラットを用いた体内分布試験 [1. (4)] で得られた排泄物中の放射
7 能濃度が測定された。~~から、~~投与後 24 時間の尿中に 12%TAR、糞中に 0.3%TAR
8 が排泄された。事務局修正 (参照 4) (1977 年、JMPR① : 5 頁)

10 (2 2) 排泄 (ラット④) [1981 年]

11 SD ラット (一群雌各 6 匹) に ^{14}C -リンデンを単回強制経口 (1.9 mg、単位不
12 明) 投与して動物体内運命試験が実施された。リンデンのみの投与群のほか、ア
13 ロクロール 1254² (500 ppm)、フェノバルビタール (360 ppm) 又は β -ナフト
14 フラボン (360 ppm) をリンデン投与前 1 週間にそれぞれ混餌投与した動物群も
15 試験に供された。

16 リンデンのみの投与群において、投与後 24 時間の尿中に 20%TAR、糞中に
17 2%TAR、呼気中へ 0.02%TAR が排出された。

18 アロクロール 1254 又はフェノバルビタール前投与群においては、それぞれ
19 83%TAR 及び 78%TAR が投与後 24 時間の排泄物中に認められた。 β -ナフトフ
20 ラボン前投与群では、リンデンのみの投与群と排泄パターンが類似していた。

21 (参照 4) (1981 年、JMPR① : 5~6 頁)

23 (2 3) 投与経路による差<参考資料>

24 ラット (系統不明) にリンデンを経口、腹腔内及び静脈内投与し、投与経路に
25 よる尿中及び血中の放射能濃度が比較検討された。事務局修正

26 経口投与後速やかに吸収され、投与 5~10 時間で血中濃度がピークに達した。
27 また、血中から速やかに消失して、投与 35 時間後には血中に放射能は検出され
28 なくなった。投与後 8 日で約 80%TAR が尿中に排泄された。

29 (参照 4) (1988 年、JMPR① : 6 頁)

31 (2 4) 動物体内運命試験 (マウス①) [1981 年] <参考資料>

32 ICR マウス (雌 : 匹数不明) に ^{14}C -リンデンを単回経口 (1 mg/kg 体重) 投
33 与し、動物体内運命試験が実施された。

34 約 54%TAR が投与後 15 分以内に、71%TAR が 1 時間以内に消化管から吸収
35 された。尿中排泄率は投与後 1 時間で最大 4.1%TAR であった。(参照 4) (1981
36 年、JMPR① : 3 頁)

² 五塩化ビフェニルの商品名

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

(25) 動物体内運命試験 (マウス②) [1986 年]

C57 B1/6 マウス (雌 5 匹) 及び DBA/2 マウス (雌 6 匹) にリンデンを単回強制経口 (20 mg/kg 体重) 投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与 0、5、10、15、20、30、40、50 及び 60 分後に採血し、総放射能濃度及び 2,4,6-TCP の濃度が測定された。両系統とも血中リンデン濃度は投与 40 分後まで経時的に増加し、投与 40 分後以降は定常状態 (500 ng/mL) に達した。

(参照 4) (1986 年、JMPR① : 3 頁)

(26) 動物体内運命試験 (マウス③) [1986 年]

B6 マウス (雌 6 匹) 及び D2 マウス (雌 6 匹) にリンデンを 10 日間強制経口 (20 mg/kg 体重/日) 投与し、動物体内運命試験が実施された。

血中リンデン濃度は D2 マウスで B6 マウスよりも高かった。D2 マウスは投与 6 日目に 1 匹死亡し、その後、各日各投与後 1 時間以内に 1 匹死亡したが、B6 マウスで死亡は認められなかった。血中リンデン濃度は B6 マウスが D2 マウスより 41%低く、脳中では D2 マウスが B6 マウスより 78%高かった。肝臓、腎臓及び脾臓では両系統間で同等であった。

(参照 4) (1986 年、JMPR① : 3 頁)

(27) 動物体内運命試験 (マウス④) [1986 年]

C57B1/6 マウス (雌 5 匹) 及び DBA/2 マウス (雌 6 匹) にリンデンを単回経口 (20 mg/kg 体重) 又は 10 日間反復経口 (20 mg/kg 体重/日) 投与し、代謝物が検討された。

単回経口投与群においては、両系統とも 2,4,6-TCP の血中濃度が投与後 1 時間以内に 100 ng/mL にまで上昇した。また、反復経口投与群においては、主要代謝物として 2,4,6-TCP が認められ、ほかに 2,3,4,6-TeCP が同定された。

(参照 4) (1986 年、JMPR① : 10 頁)

(28) 動物体内運命試験 (マウス⑤) [1990 年]

Swiss マウス (一群雌 5 匹) にリンデンを 1.5 mg/kg 体重/日で 4 週間、1 mg/kg 体重/日で 6 週間又は 3.1 mg/kg 体重/日で 2、4 及び 6 週間混餌投与して、リンデンの蓄積性が検討された。

全ての投与群において、リンデンは経時的かつ用量依存的に蓄積したが、組織中のリンデンの濃度は試験期間中に定常状態に達しなかった。リンデンの残留は脂肪に最も多く認められ、次いで脳、腎臓、筋肉、肝臓、副腎及び卵巣に多く認められた。(参照 4、9) (1990 年、JMPR① : 3 頁、EFSA : 22 頁)

1 (29) 動物体内運命試験 (マウス⑥) [1987 年]

2 肥満黄色 (obese yellow)、瘦型偽アグーチ (lean pseudoagouti) 及び瘦型黒
3 色の表現型を有する F₁ マウス (4 週齢、一群雌 18 匹) にリンデンを混餌 (0 及
4 び 160 ppm) で 13、26、52 及び 82 週間投与した後、¹⁴C-リンデンを単回強制
5 経口 (18 mg/kg 体重) 投与し、動物体内運命試験が実施された。

6 いずれのマウスとも 52 週投与群の放射能の排泄は対照群よりも少なかったが、
7 82 週投与群では対照群と同程度排泄された (30~47%TAR)。肥満黄色マウス
8 におけるリンデンの組織中分布は他の 2 表現型に比べ低かった。組織中のリンデ
9 ン濃度は、脂肪組織で最も高く認められた。主要排泄経路は尿中であり、尿及び
10 糞中にそれぞれ 35~40%TAR 及び 3~7%TAR が排泄された。

11 (参照 4) (1987 年、JMPR① : 4~5 頁)

12
13 (30) 動物体内運命試験 (ウサギ①) [1973 年]

14 NZW ウサギ (雄 5 匹) に ¹⁴C-リンデンを週 2 回、26 週間カプセルで経口 (4
15 週まで 3 mg/kg 体重/日、5~15 週は 6 mg/kg 体重/日、16 週以降 12 mg/kg 体重
16 /日) 投与し、投与終了後に回復期間 (6 週間) を設定して動物体内運命試験が実
17 施された。

18 投与終了までに尿中及び糞中にそれぞれ 54%TAR 及び 13%TAR が排泄された。
19 リンデン及びその代謝物は脂肪組織で最も多く認められ、次いで肝臓、腎臓、筋
20 肉及び脳に認められた。回復期間中には尿中及び糞中にそれぞれ 3%TAR 及び
21 1%TAR が排泄された。(参照 4、9) (1973 年、JMPR① : 9 頁、EFSA : 22
22 頁)

23
24 (31) 動物体内運命試験 (ウサギ②) [1987 年]

25 NZW ウサギ (一群雄 4 匹) に ¹⁴C-リンデン含有製剤 (20%EC) を経皮 (0.5、
26 5 及び 50 mg/ウサギ) 投与し、経時的 (0.5、1、2、4、10、24 時間後) に採血、
27 と殺して、リンデンの経皮吸収が検討された。

28 経皮投与後の吸収率は表 2 に示されている。

29 軟便及び粘液便が全ての投与群で認められた。

30 投与量と吸収率の関係から最高投与量において吸収量は飽和状態に達してい
31 ることが示唆された。(参照 4、6) (1987 年、JMPR① : 9 頁、米国① : 29 頁)

32
33 表 2 経皮投与後の吸収率

経過時間 (hr)	吸収率* (%TAR)		
	0.5 mg/ウサギ	5 mg/ウサギ	50 mg/ウサギ
0.5	5.97	6.68	1.99
10	51.7	23.8	11.0
24	55.7	40.0	16.6

34 * : 尿、糞及び動物残体の合計値

1
2 **(3 2) 動物体内運命試験 (泌乳ヒツジ) [1968 年] <参考資料>**

3 妊娠中期のヒツジ (系統不明、一群雌 4 頭) にリンデンを 10 日間投与 (1 及
4 び 5 mg/kg 体重/日、投与経路不明) し、リンデンの胎盤移行性が検討された。

5 母動物の大網脂肪中のリンデン濃度は投与後 1~2 週の間各投与群において
6 10 及び 54 $\mu\text{g/g}$ であったが、出産後は減少した (0.3 及び 0.6 $\mu\text{g/g}$)。出産後 4
7 週における児動物中 (0.2~0.4 $\mu\text{g/g}$) のリンデン濃度は母動物に比べ低かった。

8 (参照 4、9) (1968 年、JMPR① : 9 頁、EFSA : 22 頁)

9
10 **(3 3) 動物体内運命試験 (泌乳ヤギ①) [1987 年]**

11 Alpine 泌乳ヤギ (1~3 年齢、一群雌各 1 頭) に ^{14}C -リンデンを 4 日間カプセル
12 経口 (1.2、1.5 及び 9.3 mg/kg 体重/日) 投与し、動物体内運命試験が実施さ
13 れた。

14 尿、乳汁及び組織中の代謝物は表 3 に示されている。

15 放射能の排泄量は尿中及び糞中にそれぞれ 35~46%TAR 及び 5.1~8.0%TAR、
16 組織中の残留量は 4.0~4.4%TAR、乳汁では 1.1~2.4%TAR であった。乳汁中の
17 残留量は 2~3 日後に定常状態に達し (0.4~3 $\mu\text{g/g}$)、乳汁中の残留放射能の
18 85%TAR は乳脂肪中で認められた。他の動物種と同様に、組織中の残留放射能
19 は脂肪組織で最も高く、次いで肝臓であった。(参照 4、5、9) (1987 年、JMPR
20 ① : 9 頁、1987 年、JMPR② : 553~556 頁、EFSA : 25 頁)

21
22 表 3 尿、乳汁及び組織中の代謝物

分析部位	リンデン/代謝物	投与量					
		1.2 mg/kg		1.5 mg/kg		9.3 mg/kg	
		%TRR	$\mu\text{g/g}$	%TRR	$\mu\text{g/g}$	%TRR	mg/kg
尿	2,4-DCP	2.5	0.22	1.9	0.28	2.9	1.0
	2,6-DCP	0.2	0.02	0.3	0.04	0.3	0.10
	2,3,5-TCP	6.8	0.62	4.5	0.67	6.7	2.4
	2,3,6-TCP	0.3	0.03	0.2	0.02	0.2	0.08
	2,4,5-TCP	12	1.0	7.3	1.1	6.4	2.3
	2,4,6-TCP	9.0	0.81	6.8	0.99	9.8	3.5
	2,3,4,5-TeCP	0.2	0.02	0.1	0.03	0.1	0.03
	2,3,5,6-TeCP	0.7	0.07	0.6	0.08	0.5	0.19
糞	リンデン	NA	NA	NA	NA	2.2	0.19
乳脂肪	リンデン	57		77		72	
	1,2,4-TCB	11		16		6.0	
脂肪	リンデン	83	2.2	73	3.4	71	26
	1,2,4-TCB	4.9	0.13	5.3	0.25	3.6	1.3
	1,2,3,4-TeCB	ND	ND	ND	ND	<0.1	0.03
	1,2,3,5-TeCB	ND	ND	ND	ND	<0.1	<0.02
	1,2,4,5-TeCB	1.5	0.04	0.9	0.04	0.8	0.29

	1,2,3,4,5,6-HCCH	0.7	<0.02	0.4	<0.02	0.4	0.15
肝臓	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
腎臓	リンデン	NA	NA	NA	NA	4.5	0.27
筋肉	リンデン	28	0.024	59	0.044	45	0.24

1 ND: 検出されず

2 NA: 分析せず

3 回収率 (57%~122%) による補正はしていない。

4 /: 参照 5 には濃度の記載なし

6 (34) 動物体内運命試験 (泌乳ヤギ②) [1999 年]

7 ザーネン泌乳ヤギ (17 か月齢、一群 1 頭) に ^{14}C -リンデンを 1 日 1 回 7 日間
8 カプセル経口 (乾燥飼料中 13 ppm、0.6 mg/kg 体重/日) 投与し、動物体内運命
9 試験が実施された。

10 乳汁及び組織中の代謝物は表 4 に示されている。

11 総放射能は尿中及び糞中でそれぞれ 34%TAR 及び 13%TAR 認められた。乳汁
12 中の残留量は 2 日後に定常状態に達した (0.10~0.29 $\mu\text{g/g}$) 。

13 (参照 5) (1999 年、JMPR②: 556~559 頁)

14 表 4 乳汁及び組織中の代謝物

分析部位	総残留放射能 [$\mu\text{g/g}$ (%TRR)]	リンデン/代謝物	$\mu\text{g/g}$	%TRR
乳汁	0.18			
乳脂肪	0.14(69)	リンデン	0.11	56
		γ -PCCH	0.008	4.7
		1,2,4-TCB	0.006	5.1
乳清	0.033(17)	リンデン	0.012	6.2
乳タンパク	<0.01(<10)			
脂肪 (腎脂肪及び皮下脂肪)	3.5	リンデン	2.9	85
		γ -PCCH	0.18	5.8
		1,2,4-TCB	0.23	11
肝臓	2.2	リンデン	0.36	16
腎臓	0.48	リンデン	0.17	36
		γ -PCCH	0.016	4.5
		1,2-DCB	0.014	5.8
筋肉	0.20	リンデン	0.16	81
		γ -PCCH	0.006	3.5
		1,2,4-TCB	0.007	5.8

16 /: 参照 5 には濃度の記載なし

18 (35) 動物体内運命試験 (ブタ) [1969 年]

19 Durok 及びヨークシャーブタ (雄各 4 頭) にリンデンを 21 日間混餌 (0、1
20 及び 2 mg/kg 体重/日) 投与し、動物体内運命試験が実施された。

21 リンデン濃度は背脂肪で最も高く、1 mg/kg 体重/日投与群で 20 $\mu\text{g/g}$ 、2 mg/kg
22 体重/日投与群で 44 $\mu\text{g/g}$ であった。(参照 4、9) (1969 年、JMPR①: 10 頁、

1 EFSA : 23 頁)

2
3 **(36) 動物体内運命試験 (ブタ) [1974 年] <参考資料>**

4 ブタ (系統不明、一群雌雄各 3 頭) にリンデンを混餌 (0、2 及び 40 mg/kg 体
5 重/日、投与期間: 不明) 投与し、動物体内運命試験が実施された。

6 血中リンデン濃度は全ての投与群で 0.01 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。背脂肪では経時
7 的かつ用量依存的にリンデン含有量が増加した。リンデン濃度は脂肪組織で最も
8 高く、次いで脳、腎臓及び筋肉で高かった。(参照 4、9) (1974 年、JMPR① :
9 10 頁、EFSA : 25 頁)

10
11 **(37) 動物体内運命試験 (乳牛) [1952 年] <参考資料>**

12 乳牛 (系統不明、4 頭) にリンデンを 70~180 日間カプセル経口 (0.07~6.2
13 mg/kg 体重/日) 投与して、乳汁中のリンデン濃度が測定された。リンデンの濃
14 度は 0.07~10 $\mu\text{g/g}$ の範囲で用量依存的に増加した。(参照 4、9) (1952 年、
15 JMPR① : 10 頁、EFSA : 25 頁)

16
17 **(38) 動物体内運命試験 (ニワトリ①) [1976 年、非 GLP]**

18 産卵鶏 (系統: pheasant、一群各雄 5 羽、雌 20 羽) に ^{14}C -リンデンを 1 日 1
19 回 15 日間カプセル (20 mg/羽) で経口投与、又は 15 日間混餌 (検体摂取量: 8
20 g ai/羽/日) 投与した親鳥の組織、卵及び孵化させたひな鳥を試料として動物体内
21 運命試験が実施された。

22 親鳥の胸筋、肝臓及び脂肪中のリンデン残留量は表 5 に示されている。

23 卵中の放射能のほぼ全量が卵黄に存在し、最大濃度はカプセル投与群で 19
24 mg/kg (8 日後)、混餌投与群で 17 mg/kg (22 日後) に達し、その後経時的に
25 減少した (0.5 mg/kg 未満、約 70 日後)。卵黄中においてリンデンが 41~79%TRR
26 認められたほか、1,2-DCB、1,3,5-TCB、1,2,4-TCB、1,2,3-TCB、1,2,3,5-TeCB、
27 1,2,4,5-TeCB、1,2,3,4-TeCB、 γ -PCCH 及び PCB が同定された。

28 カプセル投与群で 9 日後及び混餌投与群から 24 日後に採取した卵より孵化し
29 たひな鳥の最大濃度はともに 7 mg/kg であった。ひな鳥の抽出物からリンデンの
30 ほか、1,2-DCB、1,2,4-TCB、1,2,3,5-TeCB、1,2,4,5-TeCB、1,2,3,4-TeCB、 γ -PCCH、
31 PCB が検出され、それらの含量は 18%TRR (5.3 mg/kg) であった。

32 (参照 5、9) (1976 年、JMPR② : 559~562 頁、EFSA : 25 頁)

33
34 **表 5 親鳥の胸筋、肝臓及び脂肪中のリンデン残留量**

処理	投与後 日数	リンデン残留濃度 (%TRR)		
		胸筋	肝臓	脂肪
カプセル投与 20 mg/羽/日	1	64	41	78
	16	57	30	55
	181	ND	ND	ND

小麦種子混餌投与 8 mg/羽/日	1	74	46	80
	16	70	42	79
	181	ND	ND	ND

ND: 検出せず

【事務局より】

- 1) 1羽当たりの検体換算の投与量は資料に記載がなかったため、事務局で計算した値を記載しました (小麦種子に 100 g 検体/ton を 80 g/鳥/日で給餌)。
- 2) リンデン及び代謝物の濃度は記載されていません。

(39) 動物体内運命試験 (ニワトリ②) [1987年、GLP] <参考資料³>

産卵鶏 (系統: 白色レグホン) に対して ¹⁴C-リンデンを混餌 (投与条件は表 6 を参照) 投与し、動物体内運命試験動態が実施された。事務局修正

総回収率は試験群 1 及び 2 でともに 90% TAR を超えており、試験群 1 の排泄物に 44% TAR、臓器・組織中に 47% TAR、卵中に 2.6% TAR が認められた。試験群 2 では排泄物に 63% TAR、臓器・組織中に 20% TAR、卵中に 9.0% TAR が認められた。組織では脂肪における残留が高く、内臓及び筋肉への残留は低かった。

試験群 3 及び 4 において、組織及び卵から主要成分としてリンデンが検出され、肝臓中の同定成分に対するリンデンの割合はそれぞれ 49% TRR 及び 51% TRR、そのほかの組織及び卵の同定成分に対する割合は 50% TRR 以上であった。試験群 4 において、主要代謝物は脂肪で 2,3,4,5,6-PCCH、肝臓で 1,2,4-TCB、大腿筋肉で TeCB であった。(参照 5) (1987年、JMPR②: 559~562 頁)

表 6 動物体内運命試験 (白色レグホン) の投与条件

試験群	供試数	投与量 (ppm) (検体投与量 mg/kg 体重/日)	投与 日数	と殺時点 (最終投与後)	試験目的
1	4	1.3 ppm (0.12)	6	12 時間後	物質収支、 残留性
2	6	1.3 ppm (0.12)	6	6 日後	物質収支、 残留性
3	2	1.2 ppm (0.12)	4	12 時間後	代謝物の同 定・定量
4	2	120 ppm (11)	4	12 時間後	代謝物の同 定・定量

(): 検体投与量 mg/kg 体重/日

³ JMPR 評価書において、筋肉、脂肪の回収率が 120% を超えており、部分的に測定値が正確でない旨の記載があったため参考資料とした。

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦 [1974 年、非 GLP]

小麦種子 (品種: Chanthatch) に ^{14}C -リンデンを 480 mg ai/kg の割合で均一に処理し、圃場に播種し播種 19 及び 100 日後に作物を収穫し植物体内運命試験が実施された。

小麦播種後の放射能の分布及び特性は表 7 に示されている。 事務局修正

リンデン及び代謝物は速やかに苗及び成熟植物体に移行した。

根部中の抽出物における代謝物が同定、定量され、非酸性代謝物 (クロロベンゼン類) として、1,2,4-TCB (5.7%TRR)、1,3,5-TCB (1.9%TRR)、1,2,3-TCB (1.9%TRR)、1,2,3,5-TeCB and/or 1,2,4,5-TeCB (1.9%TRR)、1,2,3,4-TeCB (0.63%TRR)、 γ -PCCH (0.63%TRR)、PCB (0.63%TRR)、m-DCB and/or p-DCB (0.63%TRR) が認められたほか、酸性代謝物 (クロロフェノール類) として、PCP、2,3,5,6-TeCP/2,3,4,6-TeCP、2,3,4-TCP、2,4,5-TCP、2,3-DCP / 2,4-DCP、2,4,6-TCP が認められた。

(参照 5) (1974 年、JMPR②: 562~563 頁)

表 7 小麦播種後の放射能の分布及び特性 上路専門委員修正

部位	処理後日数	総残留放射能 (mg/kg)	抽出後残渣 (%TRR)	MeOH 抽出画分 (%TRR)	MeOH 抽出画分の同定/特性化 (%TRR)			
					リンデン	非酸性化合物	酸性化合物	強極性化合物
苗	19	0.55	9	91	36	29	13	14
根	100	2.3	37	63	21	14	14	14
わら	100	0.11	33	67	5.4	8.7	21	32
もみ殻	100	0.02	66	34	ND	ND	4.1	30
穀粒	100	ND	—	—	—	—	—	—

ND: 検出せず (検出限界不明)

—: 測定せず

(2) だいこん、てんさい、ほうれんそう、マスタード、飼料用とうもろこし、スウィートコーン、春小麦の種子処理 [1987 年、非 GLP] 上路専門委員修正

だいこん、てんさい、ほうれんそう、マスタード、飼料用とうもろこし、スウィートコーン、春小麦の種子に、 ^{14}C -リンデンを添加した乳剤 (209 g ai/L) を処理し、屋根付きの圃場に播種して、植物体内運命試験が実施された。

リンデン残留量の平均値はだいこん及びてんさいの根部で 0.1 mg/kg 未満、マスタード、飼料用とうもろこし、スウィートコーン、春小麦の茎葉部で 0.04 mg/kg 未満、春小麦の穀粒で 0.01 mg/kg 未満であった。

(参照 5) (1987 年、JMPR②: 563~564 頁)

1 (3) りんご [1987 年、1997 年]

2 りんご (品種: Red Delicious) 樹に乳剤に調製した ^{14}C -リンデンを落花期直
3 前に 1 kg ai/ha の用量で 1 回散布処理し、1 時間、1、8、14、21、28、57、84、
4 117 及び 131 日後に葉を、28、57、84 及び 117 日後に未成熟果実を、131 日後
5 に成熟果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。 上路専門委員修正

6 りんご果実及び葉中の代謝物分布は表 8 に示されている。

7 リンデンが葉及び果実に分布していたことから、落花期直前に散布したリンデ
8 ンは葉及び枝を経由して成熟果実に移行したことが示唆された。果実中の残留放
9 射エネルギーは葉に比較して顕著に低かった。

10 (参照 5) (1987 年、JMPR②: 565~566 頁)

11 表 8 りんご果実及び葉中の代謝物分布

分画及び成分	りんご果実 (%TRR)			りんご葉 (%TRR)		
	28 DAT	84 DAT	131 DAT	28 DAT	84 DAT	131 DAT
水溶性画分 ¹⁾	17	43	38	36	37	40
リンデン ²⁾	20	35	11	8.2	—	3.2
PCP ²⁾	0.9	1.5	14	1.0	—	1.8
2,3-DCP ²⁾	—	—	—	—	0.4	—
2,4-DCP ²⁾	—	—	—	0.1	—	—
2,3,5-TCP ²⁾	—	—	—	—	0.4	—
2,4,5-TCP ²⁾	0.9	1.5	0.3	1.0	1.2	0.1
2,4,6-TCP ²⁾	—	—	—	0.1	—	—
2,3,4,5-TeCP ²⁾	1.2	2.5	0.3	1.3	—	0.1
2,3,5,6-TeCP ²⁾	—	—	—	—	0.6	—
TLC 原点 ²⁾	34	11	12	26	40	19
極性代謝物 ²⁾	—	—	—	0.7	1.6	—
未知物質 ²⁾	3.2	5.6	—	3.2	—	—
非抽出性残留物	0.00	14	25	24	19	32
総残留放射能濃度 (mg/kg)	0.38	0.07	0.04	1.8	0.95	0.81
総回収 (%)	78	114	100	102	100	97

13 DAT: 処理後日数

14 1) : 石油エーテル及び酢酸エチルで抽出した後の水溶性画分

15 2) : 石油エーテル及び酢酸エチルで抽出した時の抽出画分

16 17 (4) きゅうり [1987 年、1997 年] 上路専門委員修正

18 第 2 葉期のきゅうり (品種: Fenumex) に乳剤に調製した ^{14}C -リンデンを 0.71
19 kg ai/ha の用量で、1 週間間隔で 3 回茎葉散布し、閉鎖容器中で生育させ、散布
20 7 及び 21 日後に植物体、土壌及び捕捉溶液を採取して植物運命代謝試験が実施
21 された。代謝物検索のため、葉、茎、根、可能な場合果実を、1、2、4、7、14、
22 28 及び 61 日後に、成熟果実は 39、42、46、53、61、64、83 日後に採取した。

23 散布 7 日後のきゅうりにおいて、放射能は葉 (41% TAR)、茎 (3.9% TAR)、

1 根 (0.9% TAR) 、土壌 (14% TAR) 、揮発性成分 (17% TAR) 及びタンク/配
2 管/ポット (27% TAR) に回収された。

3 散布当日、1、3 及び 7 日後に採取した植物体の経時的なオートラジオグラム
4 では、放射能は処理後速やかに植物体全体に分布した後、大部分の放射能は葉か
5 ら消失した。

6 放射能の大部分は葉に分布しており、抽出性放射能は急速に減少した。同定さ
7 れた化合物はリンデンのみで、そのほかの放射能成分は低濃度の複合物であった。

8 (参照 5) (1987 年、JMPR② : 566~567 頁)

9 10 (5) ほうれんそう [[1987 年、非 GLP、1997 年]

11 第 2 葉期のほうれんそう (品種 : Viroflay 及び Perpetual) の葉に乳剤に調製
12 した ^{14}C -リンデンを 0.9 又は 1.5 kg ai/ha の用量で 1 回塗布し、閉鎖容器中で生
13 育させ、散布 7 日後に植物体、土壌及び捕捉溶液を採取して植物体内運命試験が
14 実施された。

15 散布 7 日後の試料において、放射能は葉 (1% TAR) 、根 (0% TAR) 、土壌 (4
16 ~61% TAR) 及び揮発性成分 (0~4% TAR) に回収された。

17 また、経時的なオートラジオグラムから放射能は処理後速やかに植物体全体に
18 分布した後、7 日後には大部分が消失した。

19 散布 7 日後までの未成熟植物体抽出分画からリンデンのみが検出された。また、
20 散布 60~92 日後の成熟植物体中の放射能濃度は 0.0001~0.0004 mg/kg であっ
21 た。(参照 5) (1987 年、JMPR② : 568 頁)

22 23 (6) 後作物 (大麦、レタス、にんじん) [1991 年、GLP]

24 乳剤に調製した ^{14}C -リンデンを屋外の砂壤土圃場 (米国) に 850 g ai/ha の用
25 量で土壌に均一に散布し、散布 30、121、365 日後にレタス (品種 : Walmann's
26 Green Leaf) 、にんじん (品種 : Goldmine) 、大麦 (品種 : BB882) を植え付
27 けて、植物体内運命試験が実施された。

28 リンデンを土壌処理した後の後作物中の残留は表 9 に示されている。

29 (参照 5) (1991 年、JMPR② : 569 頁)

30
31 表 9 リンデンを土壌処理した後の後作物中の残留

部位	DAT ¹⁾	植付時 DAT ²⁾	総残留 放射能 濃度 (mg/kg)	アセトン抽出 (%TRR)					
				リン デ ン	PCCH	CP	DCP	TCP	TeCP
大麦茎葉	222	121	0.39	26	ND	ND	1.0	2	4.4
大麦わら	279	121	0.93	2.4	ND	0.90	2.3	1.1	ND
大麦穀粒	279	121	0.085	—	—	—	—	—	—
レタス	212	30	0.043	43	ND	7.6	ND	7.0	4.3

成熟									
にんじん 成熟根茎	240	30	0.44	48	ND	ND	ND	ND	2.4

1 DAT：処理後日数

2 ND：検出せず

3 -：測定せず

4 1)：処理後から収穫までの日数

5 2)：処理後から後作物の植え付けまでの日数

7 3. 土壤中運命試験

8 (1) 好氣的土壤中運命試験 [1988 年] <参考資料>

9 336 日間の好氣的土壤中運命試験が実施された。

10 分解物として、PCCH 及び BHC が最大でそれぞれ 3.84% TAR 及び 0.77% TAR
11 生成した。また、 $^{14}\text{CO}_2$ が試験終了時 336 日後までに 4.81% TAR 生成した。PCCH
12 の生成は緩やかであったが試験終了時まで経時的に生成量が増加した。光又は微
13 生物によりリンデンから α -HCH への変換が起こると考えられるが、有意な量で
14 はなかった。

15 (参照 8) (1988 年、米国②：4～5 頁)

17 (2) 好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験 [1999 年] <参考資料>

18 砂壤土にリンデンを添加し、31 日間好氣的条件下でインキュベーションした
19 後、嫌氣条件下で 60 日間インキュベーションする好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命
20 試験が実施された。

21 リンデンは好氣的条件下で、開始直後の 97.6% TAR から 31 日後の 69.6% TAR
22 に減少した。回収率の不良及びデータ点数の不足から好氣的条件下の半減期は算
23 出できなかった。

24 嫌氣条件下で、水-土壤の試験系中の放射エネルギーは嫌氣条件 3 日後に増加した。
25 60 日後における揮発性物質 (CO_2 を含む) は 39.2% TAR で、このうち $^{14}\text{CO}_2$
26 量は 6.0% TAR であった。揮発性物質中にリンデンが 12.5% TAR 含まれ、主要
27 な分解物質が 11.8% TAR 認められたが同定には至らなかった。

28 嫌氣的条件下における半減期は 36.5 日であった。(参照 8) (1999 年、米国
29 ②：5 頁)

31 (3) 土壤表面光分解試験 [1990 年] <参考資料>

32 リンデンを処理した土壤薄層板 (1 mm 厚、土壤種類は不明) への人工光 (照
33 射光強度：不明、12 時間照射/日) の 30 日以上照射により微量の分解が認められ
34 た。半減期は 150 日以上と推定された。また、暗所下の半減期は 200 日と推定
35 された。(参照 8) (1990 年、米国②：4 頁)

1 (4) 土壤吸脱着試験 [1986 年]

2 4 種類の土壤 [埴壤土、壤土、壤質砂土、砂土 (採取地不明)] を用いたリン
3 デンの土壤吸脱着試験が実施された。

4 Fleundlich の吸着係数 K_{ads} は 3.83~28.4、有機炭素含有量により補正した吸
5 着係数 K_{oc} は 942~1,800 で移動性は中程度であった。(参照 8) (1986 年、米
6 国② : 5 頁)

7
8 4. 水中運命試験

9 (1) 加水分解試験 [1986 年、非 GLP]

10 pH5、7 及び 9 (緩衝液の詳細不明) の緩衝液に ^{14}C -リンデンを 1 mg/L と
11 るように添加し、 $25\pm 1^{\circ}C$ で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施され
12 た。

13 リンデンの推定半減期は 115 日~173 日 (pH5)、282 日~309 日 (pH7)、35.4
14 日~36.3 日 (pH9) であった。pH5 及び pH7 においてリンデンは安定で、30 日後
15 に 5% TAR が分解した。pH9 においては 30 日後に 43~44% TAR が分解し、
16 2,3,4,5,6-PCCH 及び 1,2,4-TCB/1,2,3-TCB がそれぞれ 7% TAR 及び 4% TAR が
17 検出された。

18 (参照 5、8) (1986 年、JMPR② : 572 頁、米国② : 4 頁)

19
20 (2) 水中光分解試験 [1986 年、非 GLP]

21 水 (詳細不明) に ^{14}C -リンデンを 0.64 mg/L となるように、又は、水若しくは
22 アセトンを 1.8%(v/v) となるように添加した水に 1.3 mg/L となるように添加し、
23 野外太陽光下 (米国) で 28 日間照射する水中光分解試験が実施された。

24 リンデンはアセトンの存在下及び非存在下にかかわらず安定で、光分解物は検
25 出されなかった。(参照 5、8) (1986 年、JMPR② : 573 頁、米国② : 4 頁)

26
27 (3) 水中光分解試験 (緩衝液) [1999 年、GLP]

28 ^{14}C -リンデンを 0.2%(v/v) アセトニトリル (非光増感剤) を添加した pH7 のリ
29 ン酸緩衝液に 2.6 mg/L となるように添加し、 $25.4\pm 1.5^{\circ}C$ で 15 日間キセノン光 (光
30 強度 : $700 W/m^2$ 、波長 : 290 nm 以上) を照射して水中光分解試験が実施された。

31 リンデンは pH7 の水中で安定で、光分解物は検出されなかった。(参照 5) (1999
32 年、JMPR② : 573 頁)

33
34 (4) 水一底質試験 [1969 年、1973 年]

35 ^{14}C -リンデンを水一底質系 (米国、66.7 g/L) に添加して好気及び嫌気的条件下
36 下で 88 日間インキュベートし、水一底質試験が実施された。

37 リンデンは初期段階で約 45% TAR が底質に吸着した。

38 好気的条件下では、リンデンの約 16% TAR が観察期間の終了時まで分解し

1 た。一方、嫌気的条件下では 97%TAR 以上が分解した。

2 また、異なる 2 か所から採取した表層水を用いてリンデンの分解性が 3、6 及
3 び 12 週間検討された結果、初期濃度の最大 90%が分解した。一方、滅菌処理し
4 た水一底質では 95%TAR が残存し、大部分のリンデンは底質中の微生物により、
5 嫌気状態時により多く代謝されることが示された。(参照 7) (1969 年、1973
6 年、WHO-IPCS : 24~25 頁)

7 8 **5. 土壌残留試験**

9 **(1) 圃場消失試験① [1988 年]**

10 リンデンを野外のもも栽培圃場及び裸地圃場(壤質砂土、米国)に 0.61 lbs ai/A
11 (277 g ai/A) の用量で 1 回処理した。0~5 cm 土壌深度におけるリンデンの半
12 減期はもも栽培圃場及び裸地圃場でそれぞれ 65 日及び 107 日であった。また、
13 5~10 cm 土壌深度におけるリンデンの残留濃度は 120~185 日の間で 0.04~
14 0.05 mg/kg であった。(参照 8) (1988 年、米国② : 6 頁)

15 16 **6. 作物等残留試験**

17 **(1) 作物残留試験 [1977 年、2003 年]**

18 海外において、小麦、なたね、キャベツ、飼料用作物等を用いてリンデンを分
19 析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

20 結果は別紙 3 に示されている。

21 (参照 5、10) (JMPR② : 582~584 頁、JMPR③ : 5~10 頁)

22 23 **(2) 後作物残留試験 [1977 年、2003 年]**

24 海外において、だいこん、てんさい等を栽培した後、ばれいしょ及びにんじん
25 を栽培して後作物残留試験が実施された。

26 結果は別紙 3 に示されている。

27 (参照 5、10) (JMPR② : 582~584 頁、JMPR③ : 5~10 頁)

28 29 **(3) 畜産物残留試験**

30 **① 乳牛 [1987 年、GLP、1999 年]**

31 泌乳乳牛 (Holstein、一群 1 頭、体重 480~610 kg) にリンデンを 28 日間カ
32 プセル経口 (20、60 及び 200 ppm 飼料) 投与し、最終投与 20 時間後にと殺し
33 て、リンデンを分析対象とした乳汁中及び組織中の残留試験が実施された。**事務**

34 **局修正**

35 乳汁中の残留は 7 日後にほぼ定常状態に達し、組織では脂肪中濃度が最も高く、
36 次いで、筋肉、腎臓、肝臓であった (別紙 4 参照)。

37 (参照 5) (1987 年、1999 年、JMPR② : 586 頁)

1 **② ブタ [1988 年、GLP]**

2 ブタ (系統: ヨークシャー/Landrace 交雑種、一群雌雄各 1 匹) にリンデンを
3 28 日間カプセル経口 (7.0、21、70 ppm 飼料) 投与し、最終投与 6~10 時間後
4 にと殺して、リンデンを分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

5 組織において、リンデンの濃度が最も高かったのは脂肪 (皮下及び腎脂肪の混
6 合) で、次いで筋肉、腎臓、肝臓 (胆嚢を除く) であった (別紙 4 参照)。

7 (参照 5) (1988 年、JMPR②: 587~588 頁)

8
9 **③ ヒツジ [1988 年、GLP]**

10 ヒツジ (系統: Hampshire 交雑種、一群雌雄各 1 匹) にリンデンを 28 日間カ
11 プセル経口 (17.5、52.5、175 ppm 飼料) 投与し、最終投与 10~12 時間後にと
12 殺して、リンデンを分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

13 組織中でリンデンの濃度が最も高かったのは脂肪 (皮下、腎、大網脂肪の混合)
14 で、次いで筋肉、腎臓、肝臓 (胆嚢を除く) であった (別紙 4 参照)。

15 (参照 5) (1988 年、JMPR②: 586~587 頁)

16
17 **④ ニワトリ [1988 年、GLP、1997 年]**

18 ニワトリ (系統: レグホン産卵鶏、一群雌 4 羽) にリンデンを 28 日間又は 60
19 日間カプセル経口 (1.5、4.5、15 ppm 飼料) 投与し、最終投与後 20 時間後にと
20 殺して、リンデンを分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

21 全卵中のリンデン濃度はいずれの投与群においても 14 日後までに定常状態に
22 達し、投与量又は投与期間による残留濃度の差は認められなかった。組織への移
23 行量は脂肪に最も多く、そのほかの肝臓、腎臓、筋肉は僅かであった (別紙 4 参
24 照)。

25 (参照 5) (1988 年、JMPR②: 588~590 頁)

26
27 **7. 一般薬理試験**

28 一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

29
30 **8. 急性毒性試験**

31 **(1) 急性毒性試験**

32 リンデン原体 (純度>99%) の急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示さ
33 れている。(参照 4) (JMPR①: 16 頁)

1

表 10 急性毒性試験結果概要 (原体) 吉田専門委員修正

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット [1972 年]	140	190	＝ <u>神経への影響を示す臨床症状 (活動低下、歩行失調円背位、呼吸困難、痙攣)</u>
	B6C3F ₁ マウス [1980 年]	56	77	<u>神経への影響を示す臨床症状 (活動低下、歩行失調円背位、呼吸困難、痙攣)</u> ＝ ＝ ＝ ＝
	CF1 マウス [1980 年]	160	110	
	Chbi:NMRI マウス [1980 年]	120	110	
	NMRI-EMD マウス [1972 年]	250		
筋肉内	NMRI マウス [1972 年]	150		活動低下及び歩行失調
経皮	Wistar ラット [1986 年]	1,000		呼吸困難、円背位及び活動低下 (LD ₅₀ 投与時)
腹腔内	Wistar ラット [1972 年]	69		活動低下、歩行失調、振戦及び呼吸困難
	NMRI マウス [1972 年]	97		活動低下、歩行失調、振戦及び呼吸困難
吸入	Wistar ラット [1986 年]	LC ₅₀ (mg/L)		活動低下、円背位及び削瘦
		雌雄：0.002		

＝：参照した資料に記載なし

2

3

4

(2) 急性神経毒性試験 (ラット) [1999 年]

5

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体：0、6、20 及び 60 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

6

7

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

8

末梢神経及び中枢神経系の病理組織学的検査では影響は認められなかった。

9

本試験において、60 mg/kg 体重投与群の雄で自発運動量減少及び振戦等、20 mg/kg 体重投与群の雌で毛づくろい行動の減少及び前肢握力増加が認められたので、急性神経毒性に対する無毒性量は 6 mg/kg 体重であると考えられた。

10

11

12

(参照 4、6、9) (1999 年、JMPR①：47～49 頁、米国①：24～25 頁、EFSA：14 頁)

13

14

15

16

17

18

1 表 11 急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
60 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・ 痙攣 (1 例) ・ 体重増加抑制、摂餌量低下 ・ 直腸温の低下 ・ 立毛、後肢開脚幅増加、円背位、頻呼吸、振戦、攣縮、自発運動量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 被毛及び泌尿器の汚れ ・ 体重増加抑制傾向、摂餌量低下 ・ 直腸温の低下 ・ 立毛、後肢開脚幅増加、円背位、つま先歩行、舐めずり、歩行幅減少、自発運動量減少
20 mg/kg 体重以上	20 mg/kg 体重以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毛づくろい行動の減少、前肢握力増加
6 mg/kg 体重		毒性所見なし

2
3 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 (ウサギ、モルモット) [1986 年]
4 NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が行われ、眼及び皮膚刺激性は認め
5 られなかった。

6 Dunkin-Hartley モルモット (一群雌雄各 10 匹) を用いた皮膚感作性試験
7 (Magnusson & Kligman maximization 法) が行われ、皮膚感作性は認められな
8 かった。(参照 4、7) (1986 年、JMPR① : 17 頁、WHO-IPCS : 62 頁)

9
10 10. 亜急性毒性試験

11 (1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) [1990 年]

12 Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (0、1、10、100 及び 400 ppm)
13 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

14 各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

15 本試験において、100 ppm 以上投与群の雄及び 400 ppm 投与群の雌で腺房小
16 葉周囲辺性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm (0.98 mg/kg
17 体重/日)、雌で 100 ppm (9.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

18 (参照 4) (JMPR① : 4819 頁) 三枝専門委員修文、長野専門委員修文

19
20 表 12 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見
21 松本専門委員、三枝専門委員、長野専門委員、吉田専門委員修正

投与群	雄	雌
400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加量減少抑制及び摂餌量減少 <u>吉田専門委員修正</u> ・ Hb、RBC、Ht 減少* ・ リン、カルシウム、Chol、BUN 増加 ・ A/G 比減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加量減少抑制及び摂餌量減少 <u>吉田専門委員修正</u> ・ 痙攣 ・ Hb、RBC、Ht 減少* ・ リン、カルシウム、Chol、BUN 増加 ・ A/G 比減少 ・ 肝絶対及び比重量増加

		<ul style="list-style-type: none"> 脾比重量増加 腺房小葉周囲辺性肝細胞肥大 三枝専門委員、長野専門委員、 吉田専門委員修正
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 尿量増加、尿比重及び pH 低下^a PLT 増加* 腎絶対及び比重量増加^a 腎近位尿細管硝子滴沈着 慢性間質性慢性腎炎及び尿管再生を伴う壊死^a 吉田専門委員修正 腺房小葉周囲辺性肝細胞肥大 三枝専門委員修正、長野専門委員修正 	100 ppm 以下 毒性所見なし
10 ppm 以下	毒性所見なし	

1 *統計学的有意差が認められた ($p < 0.001$ あるいは $p < 0.05$)。三枝専門委員修正
 2 a: 雄ラット腎臓へのこれらの影響は、 α_2u -グロブリン腎症によるものであることがリンデンの腎障害
 3 に関する検討 (ラット) [14.(4)] [1989年、1984年] で確認されている。吉田専門委員修正
 4

【松本専門委員より】
 $p < 0.001$?

【事務局より】
 本試験の参照資料で危険率 p は「0.001」と記載されております。
 以降の試験で「 $p < 0.001$ 」と記載しましたが正しくは「0.01」の個所がありましたので、そのように修正しました。

5
 6 **(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) [1949 年] <参考資料>**

7 離乳後のラット (系統、性別、匹数不明) を用いた混餌 (原体: 200、400、
 8 600 及び 800 ppm) 投与による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。800 ppm
 9 投与群で死亡率が高く、400 ppm 以上の投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少、
 10 刺激性、活動亢進並びに痙攣が認められた。
 11 (参照 7) (1949 年、1950 年、WHO-IPCS: 58 頁)

12
 13 **(3) 6 週間亜急性毒性試験 (ラット) [1988 年]**

14 SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、80、200、400 及び 800
 15 ppm) 投与による 6 週間亜急性毒性試験が実施された。
 16 各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。
 17 800 ppm 投与群の雌 2 匹が試験中に死亡したが、死亡動物には粗毛以外の毒性
 18 所見は認められず、死因は特定できなかった。
 19 本試験において、80 ppm 以上の投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたの
 20 で、無毒性量は 80 ppm 未満 (8 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。三枝

1 専門委員修文

2 (参照 4) (1988 年、JMPR① : 19~20 頁)

3
4 表 13 6 週間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見 三枝専門委員、吉田専

5 門委員修正

投与群	雄	雌
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加量減少抑制、摂餌量減少 <u>吉田専門委員修正</u> 肝及び腎絶対及び比重量増加* 	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加* 腎比重量増加
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 斑状腎 (mottled kidney) 及び斑状肝 (mottled liver) 	<ul style="list-style-type: none"> 斑状肝
80 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 硝子滴腎症 (hyaline droplet nephropathy) ^a 肝細胞肥大及び白血球集簇巢 (leukocyte foci) <u>三枝専門委員修正</u> 	<ul style="list-style-type: none"> 肝細胞肥大及び白血球集簇巢 (leukocyte foci) <u>三枝専門委員修正</u>

6 * : 肝比重量には統計学的有意差が認められた。

7 a : 雄ラット腎臓へのこれらの影響は、 α_{2u} -グロブリン腎症によるものであることがリンデンの腎障
8 害に関する検討 (ラット) [14.(4)] [1989 年、1984 年] で確認されている。 吉田専門委員修正

9 **【三枝専門委員より】**

波線下線部 : 肉眼所見は表に記載しない？

10 **【事務局より】**

JMPR では 200 ppm 投与群における肝臓所見の増加及び斑状腎を根拠として、無毒性量を 80 ppm としていますが、本評価書案では、雌雄で肝臓の絶対及び比重量が用量に依存して増加し、800 ppm 投与群では有意差が認められたこと、肝肥大等の所見は全ての投与群で認められていることから毒性所見といたしました。ご検討下さい。

【三枝専門委員より】

了解です。

【長野専門委員より】

事務局案 (80 ppm 投与群における肝肥大等を毒性所見とする) に賛同します。

11
12 **(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) [1983 年]**

13 Wistar ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 [原体 : 0、0.2、0.8、4、20
14 及び 100 ppm、検体摂取量 (計算値⁴) : 0、0.01、0.04、0.2、1 及び 5 mg/kg
15 体重/日] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。20 匹に加え各群雌雄
16 の各 5 匹が投与終了後に 6 週間の回復試験に供された。 吉田専門委員修文
17 各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

18 4 ppm 投与群の 1 匹が試験期間中に死亡したが、偶発的であると考えられた。

19 吉田専門委員修文

⁴文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 12)。以下同じ。

1 ~~統計学的に有意かつ投与量に依存した影響として~~ 4 ppm 以上の投与群の雄で
 2 尿素濃度 BUN が 12~26%増加したが、回復期間後には消失した。三枝専門委員
 3 修文
 4 100 ppm 投与群においてシトクロム P-450 活性の増加が認められたが、*N*-デ
 5 メチラーゼの活性に影響は認められなかった。シトクロム P-450 活性は回復期間
 6 終了時には対照群と同等に回復した。
 7 本試験において、4 ppm 以上の投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、
 8 無毒性量は 0.8 ppm (0.04 mg/kg 体重/日) であると考えられた。
 9 (参照 4) (1983 年、JMPR① : 20 頁)
 10

【事務局より】
 JMPR では無毒性量を最高投与量の 100 ppm としています。
 評価書案では 4 ppm 以上の投与群の雌雄で肝細胞肥大が認められ、高投与量で肝臓の絶対
 及び比重量が増加していたため、4 ppm 投与群における肝肥大等を毒性所見とし、無毒性
 量を 0.8 ppm と致しました。ご検討ください。

【三枝専門委員より】
 了解です。
 波線下線部：根拠が理解できない。

【長野専門委員より】
 無毒性量は雌雄とも 4 ppm (0.2 mg/kg 体重/日) と考えます
 (理由) (1) 4 ppm 投与群における肝細胞肥大は少数例 (雌雄合わせて 2/30) であり、
 肝臓重量の増加も認められないことから、肝細胞肥大の増加は 20 ppm 以上と考えます。
 (2) 雄の尿濃度増加は α_{2u} -グロブリン沈着に伴う変化と考えられる。

【吉田専門委員より】
 Special studies で 1ppm30 日間投与でも α_{2u} -グロブリン腎症が発現しています。長期投
 与で雌の腎への影響がないことも確認できます。したがって、本剤による腎硝子滴に
 関する変化(BUN の増加、硝子滴沈着、尿細管上皮変性及び尿細管拡張、間質性腎炎など)
 は、 α_{2u} -グロブリン腎症に伴うものであり、ヒトには外挿されない変化であると思います。
 また肝肥大の発生頻度は、4ppm から順に 2/30, 14/30, 21/30 で 4ppm は 2 例のみです(回
 復群も含めて)。統計学的有意差については確認しておりますが、統計学的に明らかに増加
 しているのは 20ppm 以上であると思います。20 および 100ppm でも肝毒性指標は動いて
 いませんが、食安委ルールでは毒性となります。私は食安委ルールでの NOAEL は、20ppm
 となると思います。

11
 12 表 14 90 日亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見 三枝専門委員修正

投与群	雄	雌
100 ppm	・ 肝絶対重量増加*	・ 肝比重量増加*
20 ppm 以上	・ 硝子滴沈着、尿細管上皮変性 及び膨満尿細管拡張、間質性 腎炎 ^a ・ 肝比重量増加*	・ 肝絶対重量増加*
4 ppm 以上	・ 尿濃度 <u>BUN</u> 増加 ^a	・ 肝細胞肥大

	・ 肝細胞肥大	
0.8 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

*統計学的有意差が認められた ($p < 0.01$ あるいは $p < 0.05$)。三枝専門委員マーク
 a: 雄ラット腎臓へのこれらの影響は、 α_{2u} -グロブリン腎症によるものであることがリンデンの腎障
 害に関する検討 (ラット) [14.(4)] [1989 年、1984 年] で確認されている。吉田専門委員修正

【事務局より】

JMPR では無毒性量を最高投与量の 100 ppm としています。
 評価書案では 4 ppm 以上の投与群の雌雄で肝細胞肥大が認められ、高投与量で肝臓の絶対
 及び比重量が増加していたため、4 ppm 投与群における肝肥大等を毒性所見とし、無毒性
 量を 0.8 ppm と致しました。ご検討ください。

【三枝専門委員より】

了解です。
 波線下線部：根拠が理解できない。

【長野専門委員より】

無毒性量は雌雄とも 4 ppm (0.2 mg/kg 体重/日) と考えます
 (理由) (1) 4 ppm 投与群における肝細胞肥大は少数例 (雌雄合わせて 2/30) であり、
 肝臓重量の増加も認められないことから、肝細胞肥大の増加は 20 ppm 以上と考えます。
 (2) 雄の尿濃度増加は α_{2u} -グロブリン沈着に伴う変化と考えられる。

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [1969 年]

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、50 及び 100 ppm)
 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は本
 試験の最高用量 100 ppm (1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(参照 4) (JMPR①: 23 頁)

(6) 13 週間亜急性神経毒性試験 (ラット) [1999 年]

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、100 及び 500/400
 ppm: 平均検体摂取量は表 15 参照) 投与による 13 週間亜急性神経毒性試験が実
 施された。

500 ppm 投与群では重篤な毒性症状が生じたため、投与 11 日から投与量を 400
 ppm に減じた。

表 15 13 週間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	500/400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	7.1	28.1
	雌	1.6	7.9	30.2

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

末梢神経及び中枢神経系の病理組織学的検査において検体投与の影響は認め

1 られなかった。
 2 本試験において、500/400 ppm 投与群の雄及び 100 ppm 以上投与群の雌で体
 3 重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は雄
 4 で 100 ppm (7.1 mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (1.6 mg/kg 体重/日) であると
 5 考えられた。また、500/400 ppm 投与群の雄及び 100 ppm 以上投与群の雌でハ
 6 ンドリング困難等が認められたので亜急性神経毒性に対する無毒性量は雄で
 7 100 ppm (7.1 mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (1.6 mg/kg 体重/日) であると考
 8 えられた。

9 (参照 4、6) (1999 年、JMPR①： 49～50 頁、米国①： 25～26 頁)

11 表 16 13 週間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

12 長野専門委員修正

投与群	雄	雌
500/400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重減少* ハンドリング困難、立毛、円背位 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡 (3 例：500 ppm/投与 11 日、1 例：400 ppm/投与 10 週、1 例：400 ppm/投与 13 週：死亡前に体重減少、痂皮形成を伴う鼻部の肥夫膨張、円背位、立毛、肛門周りの着色) 接触に対する過敏反応、泌尿器の汚れ、つま先の痂皮形成 体重減少* 肝重量増加 立毛、円背位、爪の消失(missing claws)、排尿回数の増加、立ち上がり回数の増加、運動量増加、痙攣 (1 例)、つま先歩行
100 ppm 以上	100 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <u>体重増加抑制*</u>、<u>摂餌量減少*</u> <u>毛づくろい行動の増加</u><u>事務局修正</u>、<u>ハンドリング困難</u>
20 ppm		毒性所見なし

13 * 統計学的有意差が認められた ($p < 0.001$ ~~ある~~又は $p < 0.05$)。事務局修正

14 【三枝専門委員より】

波線下線部：有意差は最初の 1 週のみ。
 二重下線部：5/10 で 4 週のみ。
 破線下線部：1/10。

15 【事務局より】

JMPR では接触に対する過敏反応及び円背位を根拠に無毒性量を 100 ppm、EPA では雄：500/400 ppm 及び雌：100 ppm で体重増加抑制及び摂餌量低下等が認められたことから、雄：100 ppm(7.1 mg/kg/日)、雌：20 ppm(1.6 mg/kg/日)を一般毒性の無毒性量、500/400 ppm において接触に対する過敏反応及び円背位が認められたことから、神経毒性に対する無毒性量を雌雄で 100 ppm(7.1 mg/kg/日、7.9 mg/kg/日)としております。

評価書案では、雌：100 ppm で体重増加抑制等のほか、ハンドリング困難も認められていることから、一般毒性と神経毒性に対する無毒性量を 20 ppm としました。神経毒性に対する無毒性量についてご検討ください。

【三枝専門委員より】

JMPR を支持。

【長野専門委員より】

事務局案（一般毒性と神経毒性に対する無毒性量を 20 ppm とする）に賛同します。

1
2 (7) 13 週間亜急性経皮毒性試験 (ラット) [1988 年] **三枝専門委員修文**

3 Wistar ラット (一群雌雄各 49 匹) を用いた経皮 (0、10、60 及び 400 mg/kg
4 体重/日、6 時間/日、5 日間/週) 投与による 13 週間亜急性経皮毒性試験が実施さ
5 れた。投与終了直後に各群 23 匹を剖検し、各群のうち 13 匹は投与終了後 6 週間
6 はそれぞれ投与後 6 週及び 12 週の回復試験に供された。

7 60 mg/kg 体重/日以上投与群の雄の腎臓に臓器で重量増加、尿細管上皮の硝
8 子滴形成沈着 (hyaline droplet formation)、壊死を伴う尿細管変性 (tubular
9 degeneration with necrosis) 好塩基性尿細管化 (basophilic tubules)、及び
10 円柱 (casts) が認められたほか、壊死を伴う尿細管変性及び顆粒円柱 (granular
11 casts) は回復期間終了時にも認められた。同投与群の雄雌で肝細胞肥大が認め
12 られた。が、肝臓への影響は可逆的であったが、腎臓の壊死を伴う尿細管変性
13 及び顆粒円柱 (granular casts) は回復期間終了時にも認められた。10 mg/kg 体
14 重/日投与群において硝子滴形成が増加したが、この症状は軽微であった。

15 (参照 7) (1988 年、WHO-IPCS : 61 頁)

16
17 【事務局より】

全体に病理所見名等をご確認いただくため、原語を併記しております。可能であれば日
本語の所見名のみとしたいと考えておりますので、用語をご確認ください。

18 【長野専門委員より】

(網掛け部) 硝子滴形成 → 硝子滴沈着

19 【吉田専門委員より】

- 20 ・ (網掛け部) 壊死を伴う尿細管変性 → 尿細管変性・壊死
- 21 ・ NOAEL の記載は不要ですか?

22 (8) 13 週間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) [1988 年] **三枝専門委員修文**

23 NZW ウサギ (一群雌雄各 3040 匹) を用いた経皮 (0、10、60 及び 400 mg/kg
24 体重/日、6 時間/日、5 日間/週) 投与による 13 週間亜急性経皮毒性試験が実施さ
25 れた。400 mg/kg 体重/日投与群で重篤な毒性症状が認められたため、9 週及び
11 週以降は投与量をそれぞれ 350 及び 320 mg/kg 体重/日に減じて試験が実施さ
れた。各群のうち投与 6 週後に 10 匹、投与 13 週後に 20 匹剖検し、10 匹は投与
終了後 6 週間の回復試験に供された。

1 各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。
 2 本試験において、60 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥
 3 大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられ
 4 た。(参照 4、6) (1988 年、JMPR①: 22~23 頁、米国①: 7~8 頁)

5
6 表 17 13 週間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) で認められた毒性所見

7 松本専門委員、三枝専門委員、長野専門委員修正

投与群	雄	雌
400/350/320 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 死亡例 (17 例) 振戦及び痙攣 体重増加抑制減少 <u>長野専門委員修正</u>、摂餌量低下 ALP*増加 Hb*、RBC*、Ht*減少 <u>松本専門委員修正</u> 肝比重量増加* 腎絶対及び比重量*増加 <u>三枝専門委員修正</u> 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡例 (188 例) <u>三枝専門委員修正、長野専門委員修正</u> 振戦及び痙攣 体重増加抑制減少 <u>長野専門委員修正</u>、摂餌量低下 ALP*、GGT*増加 肝及び副腎*絶対及び比重量増加* <u>三枝専門委員修正</u> 副腎絶対及び比重量増加 <u>三枝専門委員修正</u> 腎絶対及び比重量*増加 <u>三枝専門委員修正</u>
60 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> 副腎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"> 小葉中心性肝細胞肥大
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

8 *統計学的有意差が認められた ($p < 0.001$ あるいは $p < 0.05$)。 事務局修正

9
 【松本専門委員より】
 「 $p < 0.001$ 」?
 【事務局より】
 危険率 p 値は 0.01 でしたので修正しました。

10
11
12 (9) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) [1983 年] 長野専門委員修正

13 Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた吸入 (設定暴露濃度値: 0、0.02、
 14 0.1、0.5 及び 5 mg/m³、実測暴露濃度: 0、0.02、0.12、0.6 及び 4.5 mg/m³、6
 15 時間/日の全身暴露による、90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。対照群及
 16 び最高用量投与群には 6 週間回復群 (一群雌雄各 12 匹) が設けられた。

17 各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

18 5 mg/m³ 暴露群の雌雄において、シトクロム P450 活性が上昇したが、回復期
 19 終了後には対照群と同程度であった。

20 本試験において、0.5 mg/m³ 以上暴露群雌雄で腎尿細管拡張等が認められたの
 21 で、無毒性量は雌雄とも 0.1 mg/m³ (0.025 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

22 (参照 4、6、7) (1983 年、JMPR①: 21~22 頁、米国①: 8~9 頁、WHO-IPCS:

1 61 頁)

2

【事務局より】
 JMPR①評価書においては、5 mg/m³ 暴露群の下痢、立毛、骨髄像の変化を根拠に NOAEL は 0.5 mg/m³ とされております。一方、EPA では 0.5 mg/m³ における腎臓の病変及び腎臓重量の増加 (雄) を根拠に NOAEL を 0.1 mg/m³ とされております。
 評価書案では、EPA と同様に、0.5 mg/m³ における腎臓の病変を所見とし、NOAEL を 0.1 mg/m³ としました。ご検討ください。

【三枝専門委員より】
 事務局案を支持します。

【長野専門委員より】
 事務局案 (腎臓の病変を毒性所見とし NOAEL を 0.1 mg/m³ とする) に賛同します (理由: $\alpha_2\mu$ -グロブリン蓄積による腎臓の変化とは言えないため)。

3

4

5

6

表 18 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

松本専門委員修正、三枝専門委員修正、長野専門委員修正 (網掛け)

投与群	雄	雌
5 mg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> ・ 下痢、立毛 (3 週～7 週) 三枝専門委員修正 ・ 骨髄 Ret、幹細胞、骨髄芽球増加 松本専門委員修正案 <p style="text-align: center;">(上記網掛け部について)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 骨髄像の変化 (Ret、幹細胞、骨髄芽球増加) 長野専門委員修正案 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 下痢、立毛 (3 週～7 週) 三枝専門委員修正 ・ 骨髄 Ret 増加及び Lym 減少 松本専門委員修正案 <p style="text-align: center;">(上記網掛け部について)</p> <ul style="list-style-type: none"> 骨髄像の変化 (Ret 増加及び Lym 減少) 長野専門委員修正案 ・ 肝及び腎絶対及び比重量増加
0.5 mg/m ³ 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎絶対及び比重量増加^{§§} ・ 精巣絶対及び比重量増加 三枝専門委員修正、長野専門委員修正 ・ 尿細管上皮混濁腫脹、たんぱく質円柱及び上皮の増殖性尿細管を含む伴う腎尿細管拡張 三枝専門委員修正案 <p style="text-align: center;">(上記網掛け部について)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 尿細管上皮混濁腫脹、たんぱく質を含む腎尿細管拡張及び増殖性尿細管を含む腎尿細管拡張 長野専門委員修正案 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 尿細管上皮混濁腫脹、たんぱく質及び増殖性尿細管を含む腎尿細管拡張 三枝専門委員修正、長野専門委員修正
0.1 mg/m ³ 以下	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし 	毒性所見なし

7

8

[§] 統計学的有意差について記載なし。 長野専門委員修正

1 (§§の記載について)

2 三枝専門委員修正案

3 §§ 0.5 mg/m³ では統計的に有意差はないが影響とみなした。

4 長野専門委員修正案

5 §§ 5 mg/m³ 群のみ統計学的有意差が認められた (p<0.001 あるいは P<0.05) 。

6

【松本専門委員より】

骨髓所見なので、文頭に「骨髓」を加筆し、StemCell は分類できないので削除する。

【三枝専門委員より】

波線下線部 (幹細胞) : Stem cell は意味不明。

二重下線部 : 雌ではこの所見なし。

7

8 (1 0) 14 週間亜急性吸入毒性試験 (マウス) [1988 年]

9 ICR マウス (一群雌雄各 45 匹) を用いた吸入暴露 (原体 : 0、0.3、1 及び 10/5
10 mg/m³、6 時間/日、5 日間/週の全身暴露) による 14 週間亜急性吸入毒性試験が
11 実施された。高い死亡率のため、最高用量 10 mg/m³ 群は試験 2 週に暴露量を 5
12 mg/m³ に減少された。各群雌雄 15 匹を暴露開始後 7 週と 14 週に剖検し、残り
13 は 6 週間の回復試験に供した。 三枝専門委員修文

14 各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

15 本試験において、0.3 mg/m³ 以上暴露群の雄で胸腺領域線維性壊死及び縦隔炎、
16 1 mg/m³ 以上暴露群の雌で胸腺重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 0.3
17 mg/m³ 未満、雌で 0.3 mg/m³ であると考えられた。

18 (参照 4、6) (JMPR① : 18~19 頁、米国① : 37 頁)

19

【事務局より】

JMPR①評価書においては、 ≥ 0.3 mg/m³ 以上で胸腺の重量変化 (雌のみ)、胸腺領域線維性壊死及び縦隔炎 (雄のみ) が認められており、NOAEL は 0.3 mg/m³ とされております。

【三枝専門委員より】

- ・用量相関があるので事務局案を支持します。
- ・本文波線下線部 (線維性壊死) : ?

【長野専門委員より】

「雄の胸腺領域線維性壊死及び縦隔炎」と「雌の胸腺重量増加」は投与による影響かどうか疑問です (理由 : 最高濃度群の「雄の胸腺領域線維性壊死及び縦隔炎」は 7 週目だけであり 14 週間曝露終了時には変化がないようです。また、1 mg/m³ の発生については記載がなく用量に対応した変化かどうか不明です。「雌の胸腺重量増加」は 7 週目と回復群だけであり 14 週間曝露終了時には変化がないようです。)

20

21

22

23

24

25

1 表 19 14 週間亜急性吸入毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

2 松本専門委員 (網掛け)、三枝専門委員、長野専門委員、吉田専門委員修正

投与群	雄	雌
10/5 mg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> 死亡例 (投与 1 週 : 2/45 匹) 胸骨巨大多染性赤芽球 (megarubricyte)、RBC、Eos、骨髄 : RBC 比増加 前顆粒球及び Lym 減少 リンパ球細胞数増加 (大腿骨)、前赤芽球(rubiblast?)及び多核性細胞増加 (大腿骨及び胸骨) 骨髄赤芽球、巨赤芽球、好酸球、リンパ球数及び M:E 比の増加 幼若顆粒球の減少 腎病変 (のう胞、色調変化、水腎症及び肥大)、膀胱及び尿道拡張 (死亡例の所見) 胸腺限局性領域線維性壊死・線維化 (fibroncrotic thymus regions) <u>吉田専門委員修正</u>、縦隔炎 (以上 7 週)、副腎皮質セロイド変性及び皮質細胞結節性細胞過形成 (14 週) <u>三枝専門委員修正</u> 精巣絶対及び比重量の増加、脳重量の増加 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡例 (投与 1 週 : 12/45 匹) Glu 増加* (7 週~20 週) <u>三枝専門委員修正、*を事務局削除</u> 尿中カリウム増加 好酸性骨髄球 (大腿骨) 及び好酸性後骨髄球 (胸骨) 減少 Lym 減少 リンパ球細胞数増加 (大腿骨)、前赤芽球及び多核性細胞増加 (大腿骨及び胸骨) 骨髄リンパ球及び赤芽球の増加 幼若好酸球の減少 副腎紡錘細胞過形成増加 (14 週) <u>三枝専門委員修正</u>
1 mg/m ³ 以上		<ul style="list-style-type: none"> BUN 増加
0.3 mg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> 胸腺領域線維性壊死、縦隔炎 <u>吉田専門委員修正</u> 	<ul style="list-style-type: none"> 胸腺重量増加

3

【松本専門委員より】
骨髄所見について、胸骨と大腿骨に分けること、成熟段階毎に有意差を表記することはいずれも細か過ぎて、かえって分かり難いので、纏めてみました。

【三枝専門委員より】
要改訂⇒松本先生の指示に従ってください。

【長野専門委員より】 松本専門委員網掛け部分についての修正案
10/5 mg/m³ 雄 :

- 骨髄像の変化 (胸骨巨大多染性赤芽球(megarubricyte)、RBC、Eos、骨髄 : RBC 比増加)
- 前顆粒球及び Lym 減少
- リンパ球細胞数増加 (大腿骨)、前赤芽球(rubiblast?)及び多核性細胞多染性赤血球増加 (大腿骨及び胸骨)

10/5 mg/m³ 雌 :

- ・ 骨髓像の変化 (好酸性骨髓球 (大腿骨) 及び好酸性後骨髓球 (胸骨) 減少)
- ・ Lym 減少
- ・ リンパ球細胞数増加 (大腿骨)、前赤芽球及び多核性細胞多染性赤血球増加 (大腿骨及び胸骨)

【長野専門委員より】 (10/5 mg/m³ 雄)

副腎皮質セロイド変性及び結節性過形成 → 副腎皮質セロイド変性及び結節性皮質細胞過形成

1

2 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

3 (1) 24 週間亜急性毒性試験 (マウス) [1973 年] <参考資料⁵>

4 dd マウス (一群雄 20~40 匹) を用いた混餌 (原体異性体の単体又はそれらの
5 混合物、原体 : 0、100、250 及び 500 ppm) 投与による 24 週間亜急性毒性試験
6 が実施された。

7 投与による体重への影響は認められなかった。500 ppm 投与群において、肝臓
8 の絶対及び比重量が増加 (16%及び 33%) した。肝臓の顕微鏡検査により細胞肥
9 大が認められたが腫瘍は観察されなかった。 三枝専門委員修文

10 (参照 4) (JMPR① : 24 頁)

11

12 (2) 80 週間慢性毒性試験 (マウス) [1975 年] <参考資料>

13 Chbb:NMRI マウス (一投与群雌雄各 50 匹、対照群雌雄各 100 匹) 三枝専門
14 委員修文を用いた混餌 (原体 : 0、12、25 及び 50 ppm) 投与による 80 週間慢
15 性毒性試験が実施された。

16 50 ppm 投与群において、試験期間中に死亡した 19 例のうち 5 例に脾肥大、
17 最終と殺動物 41 例のうち 5 例に肺の斑状及び白色化が認められた。また、同投
18 与群の生存動物において、多形核肉腫 (polymorphonuclear sarcoma) 及び紡錘
19 細胞肉腫 (spindle-cell sarcoma) がそれぞれ 2 例及び 1 例認められた。

20 (参照 4) (JMPR① : 25 頁)

21

22 (3) 104 週間慢性毒性試験 (イヌ) [1971 年] <参考資料>

23 ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、25、50 及び 100 ppm)
24 投与による 104 週間慢性毒性試験が実施された。投与開始後 1、3、6、12、24
25 か月に血液、臨床化学、尿の検査を行った。 三枝専門委員修文

26 100 ppm 投与群の 1 匹が痙攣発症後死亡した。

27 50 ppm 以上投与群で PLT の増加 (投与開始後 1 か月) が、100 ppm 投与群
28 で脾肥大及び ALP 増加 (投与 6 か月以降) が認められた。 三枝専門委員修文全

⁵ 本試験において用いられた検体にはリンデンの異性体が混合されており、リンデンの毒性試験と見なせないと判断したことから、参考資料とした。

1 ての投与群で脾絶対及び比重量増加が認められたが、脾臓に病理組織学的変化は
 2 認められなかった。脳下垂体前葉のう胞 (0、25、50 及び 100 ppm 投与群でそ
 3 れぞれ雌雄併せて 2/8、4/8、5/8 及び 3/8 例) 吉田専門委員修文及び副腎細胞質
 4 顆粒空胞形成 (50 及び 100 ppm 投与群でそれぞれ 4/8 及び 3/8 例、対照群 1/8
 5 例) が認められた。三枝専門委員、長野専門委員修文
 6 (参照 4) (1971 年、JMPR① : 23~24 頁)

9 (4) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) [1978 年] <参考資料>

10 ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、25、50 及び 100 ppm、
 11 検体摂取量 : 0、0.8、1.6 及び 2.9 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間慢性毒性試
 12 験が実施された。

13 本試験において、100 ppm 投与群で ALP 活性増加、肝臓の暗色化及び肥大が
 14 認められた

15 (参照 9) (1971-1978 年、EFSA : 21 頁) 事務局修正

【吉田専門委員より】

(3) (4) は同じ試験ではないのですか？またこれを参考資料とした理由が記載されてい
 ません。

【事務局より】

(4) の引用に誤記がございましたので修正いたしました。

16
 17 (5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) [1990 年] 三枝専門委員修文、長
 18 野専門委員修文

19 Wistar ラット [1 年間慢性毒性群 : 一群雌雄各 50 匹、発がん群 : 一群雌雄各
 20 55 匹、ほかに中間と殺群 (投与 30 日後、26、52 及び 78 週後 (52 週間の検体
 21 投与後、26 週間の回復期間を設定) : 一群雌雄各 15 匹) 、2 年間発がん群 : 一
 22 群雌雄各 55 匹] を用いた混餌 (原体 : 0、1、10、100 及び 400 ppm : 平均検体
 23 摂取量は表 20 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

24 三枝専門委員修文

25
 26 表 20 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		1 ppm	10 ppm	100 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.05	0.47	4.81	19.7
	雌	0.06	0.59	6.00	24.3

27
 28 各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 21 に示されている。

29 1 年間慢性毒性試験では 100 ppm 以上投与群の雌雄で小葉周辺性肝細胞肥大、
 30 10 ppm 以上投与群雄において α_2 -グロブリン性腎症に伴う変化が尿検査、血液
 31 生化学的検査および病理組織学的検査において認められたが、いずれも 26 週回

1 復後には認められなかった。なお α_{2u} -グロブリン性腎症は雄ラット固有の変化で
 2 ありヒトに外挿できない影響であると考えられた。三枝専門委員修正→吉田専門
 3 委員追記 (網掛け)

4 発がん性試験の 400 ppm 投与群の雄において、副腎褐色細胞腫の増加 (11/41
 5 例、対照群 : 6/32 例) が認められた。三枝専門委員修正

6 10 ppm 以上投与群雄において α_{2u} -グロブリン性腎症が認められたが、ヒトに
 7 は影響を及ぼさない影響であると考えられた。三枝専門委員削除、松本専門委員
 8 削除 (網掛け部)

9 JMPR は、副腎長野専門委員修正腫瘍の発生率について良性腫瘍及び悪性腫瘍
 10 の発生率の合計は 0、1、10、100 及び 400 ppm 投与群でそれぞれ 14%、12%、
 11 19%、14%及び 26%で、使用した統計処理によっては有意差が認められたが、発
 12 がん性は認められなかったと結論した。

13 EPA では、副腎の長野専門委員修正良性腫瘍の発生率は 0、1、10、100 及び
 14 400 ppm 投与群でそれぞれ 14%、16%、16%、6%及び 24%並びに悪性腫瘍の発
 15 生率は 0%、0%、6%、8 及び 2%であり、10 及び 100 ppm 投与群の悪性腫瘍の
 16 発生率は背景データ (0~2%) よりも大きかったが、有意差は認められなかった。
 17 ず、また、高投与量群における良性腫瘍の発生率、良性腫瘍及び悪性腫瘍の発生
 18 率の合計の腫瘍率は背景データ (良性腫瘍 : 8~22%) をわずかに超えるが、対
 19 照群に同程度の発生率がみられたという報告が対照群と同じであったとされて
 20 いる。長野専門委員修正

21 本試験において食品安全委員会農薬専門調査会は、100 ppm 投与群の雌雄で腺
 22 房小葉周辺性肝細胞肥大、脾臓重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄と
 23 も 10 ppm (雄 : 0.47 mg/kg 体重/日 (10 ppm)、雌 : 0.59 mg/kg 体重/日 (10 ppm))
 24 と考えられた。発がん性は認められなかったと判断した。三枝専門委員修正、
 25 事務局修正 (網掛け部)

26 (参照 4、6、9) (1990 年、JMPR① : 30~32 頁、米国① : 16~20 頁、EFSA :
 27 13 頁)

28
 29 表 21 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見
 30 (非腫瘍性病変) 三枝専門委員、長野専門委員、吉田専門委員修正

投与群	雄	雌
400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht、RBC 減少 (104 週) ・ リン、カルシウム増加 (52 週まで) ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 体重減少増加抑制 <u>三枝専門委員修正案</u> <p>(上記網掛け部について)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少 <u>長野専門委員修正案</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡率増加 (50%、89 週) ・ 痙攣 ・ Hb、Ht、RBC 減少 (104 週) ・ リン、カルシウム、T.Chol、尿素-BUN 増加 (52 週まで) ・ A/G 比減少 (52 週まで) ・ 肝絶対及び比重量増加

100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 腺房小葉周辺性肝細胞肥大 三枝専門委員修正、長野専門委員修正 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 吉田専門委員修正 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 腺房小葉周辺性肝細胞肥大 三枝専門委員修正、長野専門委員修正
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1

【三枝専門委員より】
波線下線部：52 週。104 週は比重量のみ。但し両性で見られたかは不明 (JMPR)。

【長野専門委員より】
肝重量の増加は雌雄とも 100 ppm 以上とした方が良いと思います (理由：雌雄とも 100 ppm 群の肝重量は、比重量に統計学的に有意な増加があり、絶対重量は統計学的に有意ではないが 8.6%から 11.2%増加しており、JMPR①、米国①、EFSA とも NOAEL (10 ppm) の根拠としている。)

【吉田専門委員より】

- ・ α_{2u} -グロブリン腎症に係る記載 (44 ページ 29 行目～45 ページ 2 行目) は、短期試験のラットにも記載すべきです。
- ・ 「発がん性試験の 400 ppm 投与群雄において、副腎褐色細胞腫の増加 (11/41 例、対照群：6/32 例) が認められた。」について、傾向検定では有意かもしれませんが、母数が異なるので、投与の影響で増加した可能性は低いと思います。
- ・ 表 21 で α_{2u} -グロブリン腎症の記載を抜くのであれば、短期投与もすべて同様の扱いにすべきです。
- ・ 400 ppm 投与群雌の「BUN 増加」について、ご確認ください。

2

3 (6) 78 週間発がん性試験 (マウス) [2000 年]

4 ICR マウス (一群雌雄 50 匹) を用いた混餌 (原体：0、10、40 及び 160 ppm)

5 投与による 78 週間発がん性試験が実施された。

6 160 ppm 投与群の雄において、小葉中心性肝細胞肥大及び変異肝細胞巣 (好酸

7 性) の増加が認められた。

8 肺胞－細気管支腺腫の発生頻度は表 22 に示されている。

9 本試験において、160 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等、雌で肺胞-

10 細気管支腺腫の発生頻度の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm

11 (5.2mg/kg 体重/日) と考えられた。

12 (参照 4) (2000 年、JMPR①：29 頁)

13 表 22 肺胞－細気管支腫瘍の発生頻度 長野専門委員修正

性別	雄				雌			
	0	10	40	160	0	10	40	160
投与量(ppm)	0	10	40	160	0	10	40	160
検査数	49	48	49	48	48	46	47	48
腺腫	16	15	11	8	5	7	7	13*
癌	0	1	3	0	1	2	2	1
腺腫+癌	16	16	14	8	6	8	9	14*

14 *統計学的有意差が認められた ($p < 0.001$ あるいは $p < 0.05$)。

15

1 (7) 80 週間発がん性試験 (マウス①) [1977 年] <参考資料>

2 B6CF3 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、80 及び 160 ppm、
3 検体摂取量: 0、11 及び 23 mg/kg 体重/日) 投与による 80 週間発がん性試験が
4 実施された。

5 全ての検体投与群において、脱毛、粗毛及び腹部の膨満が認められた。投与後
6 期には、雄では攻撃性の増大、雌では興奮が認められた。

7 本試験の条件下では、リンデンによる発がん性は認められなかった。

8 (参照 4) (1977 年、JMPR①: 25 頁)

10 (8) 80 週間発がん性試験 (マウス②) [1975 年] <参考資料>

11 Chbb:NMRI マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、12、25 及
12 び 50 ppm) 投与による 80 週間発がん性試験が実施された。

13 本試験において、検体投与による影響は認められなかった。

14 (参照 4) (1975 年、JMPR①: 2526 頁) 長野専門委員修文

16 (9) 2 年間発がん性試験 (マウス) [1987 年] <参考資料⁶> 三枝専門委員修文

17 毛色 (アグーチ (Agouti)、偽アグーチ (Pseudoagouti) 及び黒色) の異な
18 った 3 種のマウス (一群雌各 36~96 匹) を用いた混餌 (原体: 0 及び 160 ppm、
19 検体摂取量: 0 及び 23 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間発がん性試験が実施さ
20 れた。加えてアグーチ及び黒色マウス (一群雌 48~96 匹) にはを用いて回復群
21 が設けられた性を評価した (投与期間 6 か月間、回復期間 6 又は 18 か月間)。

22 検体投与群において、6 か月後及び 12 か月後に動物全ての系統において、ベン
23 ズ[a]ピレンモノオキシゲナーゼ活性の上昇(1.6~2.8 倍)及び肝重量の増加(12
24 ~31%) が認められたが、回復期間終了後において、肝重量は対照群と同等であ
25 った。

26 肝腫瘍の発生頻度は表 23 に、肺クララ細胞過形成及び腫瘍の発生頻度は表 24
27 に示されている。(参照 4) (1987 年、JMPR①: 26~28 頁)

29 表 23 2 年間発がん性試験 (マウス) における肝腫瘍の発生頻度 (24 か月後)

30 三枝専門委員修正

	Agouti/Yellow		Pseudoagouti		Black	
	対照群	投与群	対照群	投与群	対照群	投与群
肝臓腺腫	8/93	33/94	5/95	11/95	6/96	3/96
肝臓癌	12/93	16/94	2/95	5/95	3/96	1/96
肝臓腺腫+癌	20/93	49/94	7/95	16/95	9/96	4/96

31
32
6 本試験は 1 投与量試験、NOAEL 不明等、詳細不明であったことから参考資料とした。

1 表 24 肺クララ細胞過形成及び肺腫瘍の発生頻度 (24 か月後)

	Agouti/Yellow		Pseudoagouti		Black	
	対照群	投与群	対照群	投与群	対照群	投与群
肺クララ細胞過形成	14/95	68/95	10/95	71/96	10/96	76/95
肺腫瘍	4/95	18/95	6/95	13/94	2/96	3/96

2

【事務局より】

本試験においては、腫瘍性病変等についてのデータ記載はありますが、1 投与量の試験で、無毒性量等に関する記載がなかったことから、参考資料といたしました。取扱いについてご検討ください。

【長野専門委員より】

ADI 設定のためには参考データでよいと思いますが、発がん性の評価のためには有用なデータと考えます。

3

4 1 2. 生殖発生毒性試験

5 (1) 2 世代繁殖試験 (ラット) [1991 年]

6 SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1、20 及び 150 ppm、
7 平均検体摂取量 : 0、0.087、1.71 及び 13.1 mg/kg 体重/日) 投与による 2 世代繁
8 殖試験が実施された。

9 各投与群において認められた毒性所見は表 25 に示されている。

10 150 ppm 投与群において、F₁ 世代の同腹児動物 (3/28) 及び F₂ 世代の同腹児
11 動物 (2/27) が死亡又は人道的な理由でと殺された。

12 本試験において、20 ppm 以上投与群の親動物雌雄で肝細胞肥大等、150 ppm
13 投与群の児動物で体重増加抑制及び発育の遅延等が認められたので、一般毒性に
14 対する無毒性量は親動物で 1 ppm (0.087 mg/kg 体重/日)、児動物で 20 ppm
15 (1.71 mg/kg 体重/日) と考えられた。また、150 ppm 投与群の児動物で生存率
16 の低下が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 20 ppm (1.71 mg/kg 体重
17 /日) であると考えられた。

18 (参照 4、6) (JMPR① : 36~38 頁、米国① : 14 頁)

19

20 表 25 2 世代繁殖試験 (ラット) において認められた毒性所見 吉田専門委員修正

投与群		親 : P 児 : F ₁		親 : F ₁ 児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	150 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 水腎症発生数増加 	
	20 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加 ・ 腎絶対及び比重量増加^a ・ 慢性間質性腎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腺房小葉周辺性肝細胞肥大 (periacinar hepatocellular) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞肥大

		炎 ^a ・皮質尿細管細胞新生 ^a ・近位尿細管硝子滴沈着 ^a ・細胞円柱、皮質尿細管円柱の剥離を伴う尿細管壊死 ^a ・肝細胞肥大		hypertrophy) 吉田専門委員修正 ・慢性間質性腎炎 ^a ・皮質尿細管細胞新生 ^a ・近位尿細管硝子滴沈着 ^a ・細胞円柱、皮質尿細管円柱の剥離を伴う尿細管壊死 ^a ・肝細胞肥大 事務局修正	
	1 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	150 ppm	・生存率低下		・生存率低下 ・低体重 (出生後 1 日) ・体重増加抑制 ・歯芽萌出及び体毛成長の開始時期及び完了時期の遅延	
	20 ppm 以上	毒性所見なし		毒性所見なし	

1 a: 雄ラット腎臓へのこれらの影響は、 $\alpha_2\mu$ -グロブリン腎症によるものであることがリンデンの腎障
 2 害に関する検討 (ラット) [14.(4)] [1989 年、1984 年] で確認されている。吉田専門委員修正
 3

【吉田専門委員より】
 (網掛け: F₁ 世代親動物、20 ppm 以上の「肝細胞肥大」について) 同じ用量で 2 種類の肝細胞肥大が増加したのですか?
 【事務局より】
 原文では小葉周辺性肝細胞肥大 (periacinar hepatocellular hypertrophy) についてのみ記載されていましたので、削除しました。

4
 5 (2) 1 世代繁殖試験 (ラット) [1989 年、用量設定試験] <参考資料>
 6 納屋専門委員修正

7 SD ラット (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、100、200 及び 400
 8 ppm) 投与による 1 世代繁殖試験が実施された。本試験は 2 世代繁殖試験 (ラッ
 9 ト) [12. (1)] の用量設定を目的として実施された。

10 親動物において、400 ppm 投与群の雌 3 匹が死亡し、全ての死亡動物及び生存
 11 動物 3 匹のうち 2 匹で脱毛が認められた。体重増加抑制が用量依存的に認められ、
 12 400 ppm 投与群の雄及び 200 ppm 以上の投与群の雌で摂餌量の減少及び食餌効
 13 率の減少、肝絶対及び比重量増加が認められた。

14 児動物では 400 ppm 投与群で生存出生児数の減少及び性比の変化 (雌: 雄比
 15 の増加)、200 ppm 以上の投与群で着床痕減少 (13%) 及び同腹生存児数減少 (12
 16 ~32%) が認められた。100 ppm 以上の投与群で出生後 4 日まで体重減少が認め

1 られ、出生後 4 日までに死亡した児動物の胃内には母乳が見られなかった。

2 本試験において、~~200 ppm 以上投与群の親動物雌雄で体重増加抑制等、100~~
 3 ~~ppm 以上投与群の児動物で体重減少等が認められたので、一般毒性に対する無毒~~
 4 ~~性量は親動物で 100 ppm (7.4 mg/kg 体重/日)、児動物で 20 ppm (1.6 mg/kg 体~~
 5 ~~重/日) であると考えられた。また、200 ppm 以上投与群で着床痕減少及び同腹~~
 6 ~~生存児数減少等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 100 ppm (7.4~~
 7 ~~mg/kg 体重/日) であると考えられた。~~ 納屋専門委員修文 (参照 4) (JMPR① :
 8 35~36 頁)

10 (3) 1 世代繁殖試験 (マウス) [1998 年] <参考資料⁷>

11 ICR マウス (一群雌各 12 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、1 及び 3 mg/kg
 12 体重/日) 投与による 1 世代繁殖試験が実施された。検体は、交配前 15 日から出
 13 産後 21 日まで投与された。

14 3 mg/kg 体重/日投与群で 2 匹が試験途中でと殺された。報告書では、これらの
 15 動物は挿管時の傷害によると殺であるとされていたが、JMPR では剖検の結果か
 16 ら、検体投与による影響であると判断された~~している~~。納屋専門委員修文

17 親動物において、交尾行動、受精率、妊娠期間及び分娩又は出生率に検体投与
 18 の影響は認められなかった。児動物において、大きさ、出生数、生存児数、胎児
 19 体重及び臨床症状に検体投与の影響は認められなかった。

20 (参照 4) (JMPR① : 35 頁)

22 (4) 発生毒性試験 (ラット、経口) [1971 年] 納屋専門委員修文

23 CFY ラット (SD 由来の系統 : 一群雌 20 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原
 24 体 : 0、5、10 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC) 投与して発生毒性試験
 25 が実施された。

26 母動物では 20 mg/kg 体重/日投与群の 2 匹が妊娠 12~14 日に死亡した。また、
 27 10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少及び摂餌量低下が認められた。

28 胎児では、骨格変異である第 14 肋骨の増加が 20 mg/kg 体重/日投与群で統計
 29 学的に有意に認められたことに加え、10 mg/kg 体重/日投与群においても発生率
 30 の増加が認められ、統計的には有意ではないが投与による影響と考えられた。

31 本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物では体重減少及び摂餌
 32 量低下が、胎児では第 14 肋骨形成が認められたので、無毒性量は母動物及び胎
 33 児とも 5 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
 34 照 4、6、7) (JMPR① : 39 頁、WHO-IPCS : 63~64 頁、米国① : 10 頁)

35 【事務局より】

米国 EPA では、母動物に対する無毒性量を 5 mg/kg 体重/日、胎児に対する無毒性量を

⁷ 本試験は検体が投与されたのは雌のみであることから、参考資料とした。

第 14 肋骨の増加 (20 mg/kg 体重/日) を根拠として 10 mg/kg 体重/日と設定しておりますが、評価書案では 10 mg/kg 体重/日における影響も biological relevant としている JMPR の判断に基づく記載としました。

骨格変異を有する胎児の割合 (%)

所見	評価機関	対象	0	5	10	20
第 14 肋骨	JMPR	腹当たり	13	—	32	41*
		胎児全体	17	—	—	54*
	EPA	胎児全体	12.7	21.0	31.7	40.6*
骨格変異	EPA	胎児全体	43.4	52.7	59.5	68.0*

*統計学的有意差が認められた ($p<0.001$ あるいは $p<0.05$)。

—参考資料に記載なし

【納屋専門委員より】

了解です。

1 (5) 発生毒性試験 (ラット、皮下) [1976 年 非 GLP] <参考資料⁸>

2 SD ラット (一群 20 匹) の妊娠 6~15 日に皮下 (原体: 0、5、15 及び 30 mg/kg
3 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して発生毒性試験が実施された。

4 30 mg/kg 体重/日投与群の母動物 2 匹が早産により死亡した。同群の母動物 1
5 匹で、振戦、痙攣、着色尿、興奮性及び食欲不振が認められたが、死因との関係
6 は不明であった。

7 15 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が認められ、30 mg/kg
8 体重/日投与群の母動物では摂餌量の減少も認められた。

9 児動物には投与による影響は認められなかった。

10 (参照 6、7) (1976 年、米国①: 11 頁、WHO-IPCS: 65 頁)

13 (6) 発生毒性試験 (マウス、経口) [1972 年]

14 NMRI-EMD マウス (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日又は 11~13 日に強制経
15 口 (原体: 0、12、30 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC) 投与による発
16 生毒性試験が実施された。

17 各投与群において認められた毒性所見は表 26 に示されている。

18 妊娠 6~15 日に投与された母動物では、30 mg/kg 体重/日以上投与群において、
19 活動性の低下、呼吸困難、歩行失調及び妊娠率の低下が認められた。60 mg/kg
20 体重/日投与群では、体重減少並びに死亡率及び流産率の増加が認められた。妊娠
21 11~13 日に投与された母動物では、12 及び 30 mg/kg 体重/日投与群で流産率

⁸ 本試験は米国の評価書のみに記載されており、米国においてテストガイドラインを満たしていないとされ、参考資料とされたことから、本評価書でも参考資料とした。

1 (14%及び 6%) の増加が認められたが、用量相関がないことから、検体投与
2 の影響とは考えなかった。納屋専門委員修正

3 胎児では、12 及び 60 mg/kg 体重/日で母動物が 6～15 日に投与された群で腹
4 当たりの生存胎児数減少が認められたほか、60 mg/kg 体重/投与群では低体重が
5 認められた。

6 本試験において、母動物では 30 mg/kg 体重/日以上投与群で活動性の低下、呼
7 吸困難、歩行失調及び妊娠率の低下が認められたこと、また、胎児では 12 及び
8 60 mg/kg 体重/日で生存胎児数減少が認められたことから、無毒性量は、母動物
9 では 12 mg/kg 体重/日、児動物では 12 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。
10 (参照 4、7) (1972 年、JMPR① : 38～39 頁、WHO-IPCS : 63 頁)

11
12 表 26 発生毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見 納屋専門委員修正

投与群	母動物への投与期間：妊娠 6～15 日		母動物への投与期間：妊娠 11～13 日	
	母動物	胎児	母動物	胎児
60 mg/kg 体重/日	体重増加抑制、 体重減少、死亡 率及び流産率の 増加	低体重、 <u>生存胎 児数の減少</u>	60 mg/kg 体重/日 以下 毒性所見なし	60 mg/kg 体重/日 以下 毒性所見なし
30 mg/kg 体重/ 日以上	活動性の低下、 呼吸困難、歩行 失調及び妊娠率 の低下	<u>毒性所見不明</u>		
12 mg/kg 体重/ 日	毒性所見なし	生存胎児数の減 少		

13 **【事務局より】**

JMPR①評価書に関する以下の点についてご検討ください。

- ① 流産率について：11～13 日投与群において、12 及び 30 mg/kg 体重/日投与群で流産率の増加 (14%及び 6%) が認められていますが、用量相関性が認められないことから、たたき台では投与の影響としませんでした。
- ② 腹当たりの生存胎児数：6～15 日投与群において 12 及び 60 mg/kg 体重/日投与群で腹当たりの生存胎児数が減少 (8.4 及び 7.7、対照 9.5) したことを根拠として NOAEL が設定できていませんが、30 mg/kg 体重/日投与群の記載がありません。
- ③ また、11～13 日投与群において 12 mg/kg 体重/日投与群のみで腹当たりの生存胎児数が減少 (8.4、対照 9.5) していますが、低用量のみで認められていることから、たたき台では投与の影響としませんでした。

14
15 **(7) 発生毒性試験 (マウス、皮下) [1972 年] <参考資料⁹>**

16 NMRI-EMD マウス (一群雌 25 匹) を用いて皮下 (原体 : 6 mg/kg 体重、溶
17 媒 : 0.5%CMC) で妊娠 11～13 日及び 6～15 日に投与し発生毒性試験が実施され

⁹ 対照群が設定されていないこと、単一用量であることから参考資料とした。納屋専門委員修正

1 た。

2 妊娠 6~15 日の投与群で矮小児の発生率が僅かに上昇したが、着床数、母体当
3 たりを生体胚の数及び吸収や再吸収の割合に対する影響は認められず、投与に関
4 連した奇形は観察されなかった。(参照 7) (1973 年、WHO-IPCS : 64 頁)

5
6 **(8) 発生毒性試験 (ウサギ①、経口) [1971 年] <参考資料¹⁰>**

7 NZW ウサギ (一群雌 13 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、5、10 及
8 び 20 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC) 投与による発生毒性試験が実施された。

9 親動物は 5 mg/kg 体重/日投与群において頻呼吸及び嗜眠が認められたが、そ
10 のほかの毒性所見はいずれの投与群においても認められなかった。胎児では、20
11 mg/kg 体重/日投与群で第 13 肋骨の増加が認められた。

12 (参照 4、6、7、9) (1971 年、JMPR① : 39 頁、WHO-IPCS : 64 頁、米国
13 ① : 12 頁、EFSA : 21 頁)

【事務局より】

本試験は、JMPR では評価対象とされておりますが、米国では最高用量で母動物に毒性
が認められず、投与量が限界投与に達していないことを根拠に用量設定が不適切であり、
「unacceptable」と判定されていることから参考資料にしました。
EU では毒性所見のみの記載で、評価については記載されておられません。
本試験結果の取扱いについてご検討ください。

【納屋専門委員コメント】

参考資料でよいと考えます。

14
15 **(9) 発生毒性試験 (ウサギ②、皮下) [1976 年] <参考資料¹¹>**

16 NZW ウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 6~18 日における皮下 (原体 : 0、5、15
17 及び 45/30 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与による発生毒性試験が実施さ
18 れた。45 mg/kg 体重/日投与群で過剰な毒性症状が認められたため、妊娠 9 日に
19 投与量が 30 mg/kg 体重/日投与群に減じられた。**事務局修正**

20 45/30 mg/kg 体重/日投与群の母動物 14 匹が妊娠 10~26 日に死亡したため、
21 最高投与群では試験が成立しなかった。15 mg/kg 体重/日投与群においては、1
22 匹が死亡し、活動低下及び後肢の固定化 (immobilized rear quarters)、摂餌量
23 減少を伴う体重増加抑制及び肝組織の変化が認められた。同群では 1 匹の流産が
24 認められたが、これは母体毒性によるものと考えられた。

25 (参照 6、7) (1976 年、米国① : 12~13 頁、WHO-IPCS : 65 頁)

26
27 **(10) 発生毒性試験 (イヌ) [1973 年] **納屋専門委員修文****

28 ビーグル犬 (一群雌 13~14 匹) の妊娠 1 日又は 5 日から妊娠期間中混餌 (原

¹⁰米国において、用量設定が不適切等の理由から参考資料とされており、本評価書でも参考資料とした。

¹¹本試験は、米国において皮下投与で行われているものの経口投与の補足的な情報を示すものとして参
考資料とされており、本評価書でも参考資料とした。

1 体：0、7.5 及び 15 mg/kg 体重/日) 投与し発生毒性試験が実施された。
 2 母動物では、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかった。ゴ、胎
 3 児は全ての投与群で死産児の増加が認められた。胎児に対する催奇形性は認めら
 4 れなかったと JMPR、WHO-IPCS、EFSA は評価しているが、胎児死亡の評価
 5 はこれら 3 機関で異なり、JMPR では検体投与の影響で胎児死亡が増加したとし
 6 ているが、WHO-IPCS と EFSA では検体投与による影響はないと判断している。
 7 JMPR では胎児死亡の頻度が対照群で 2%、検体投与群で 18~31%であったと
 8 報告している。これに従えば、奇形に関する検査を行うための十分な胎児数が得
 9 られていることから、催奇形作用は認められなかったとする判断は適切であると、
 10 食品安全委員会農薬専門調査会は判断した。胎児に対する無毒性量が 7.5 mg/kg
 11 体重/日であるとした JMPR の評価も適切であると考える。

12
 13 本試験における無毒性量は、母動物では本試験の最高用量である 15 mg/kg 体
 14 重/日、胎児では 7.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4、7、9) (JMPR
 15 ①：39 頁、WHO-IPCS：64 頁、EFSA：22 頁)

16
 【事務局より】以下の点についてご検討ください。

- ① JMPR①評価書では、死産児が”both treated groups”で報告されたとしている一方、無
 毒性量については 7.5 mg/kg 体重/日であるとしています。WHO-IPCS においては「用
 量又は投与期間に関連しない増加」、EFSA では「対照群と投与群で生存胎児数に違い
 なし」と記載されています。
- ② 死産児を毒性所見とした場合、催奇形性はどのように判断すればよいでしょうか。

17
 18 (11) 発達神経毒性試験 (ラット) [1999 年]

19 Wistar ラット (匹数不明) の妊娠 6 日~哺育 10 日に混餌 (原体：0、10、50
 20 及び 120 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照) 投与し発達神経毒性試験が実施さ
 21 れた。

22 表 27 発達神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量 (F₀)

投与群		10 ppm	50 ppm	120 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期	0.8~0.9	4.2~4.6	8.0~10
	哺育期	1.2~1.7	5.6~8.3	14~19

23 検体投与により認められた毒性所見は表 28 に示されている。

24 本試験において、120 ppm 投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少、ハン
 25 ドリング時の反応性が亢進したことから、母動物の無毒性量は 50 ppm (4.2
 26 mg/kg 体重/日)、50 ppm 投与群の児動物で死亡率増加、体重増加抑制、運動量
 27 増加等が認められたので、児動物の無毒性量は 10 ppm (0.8 mg/kg 体重/日) で
 28 あると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照 4、6、9) (JMPR
 29 ①：50~51 頁、米国①：26~28 頁、EFSA：13 頁)

1 表 28 発達神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物
120 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (妊娠期)、摂餌量減少 (妊娠期) ハンドリング時の反応性亢進 (2-3 週) 	<ul style="list-style-type: none"> 死産児数増加、生存胎児指数減少 4 日生存率低下、切迫と殺 (9 匹 : 3 腹) 正向反射 (surface righting) 遅延 聴覚驚愕反応減少
50 ppm 以上	50 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> 離乳期までの死亡率増加 体重増加抑制 (哺育期 1~11 日) 運動量増加 (哺育期) 脳絶対重量低下 (65 日)
10 ppm		毒性所見なし

2

3 1 3. 遺伝毒性試験

4 リンデンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター V79 細胞及
5 び卵細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた DNA 修復試験、酵
6 母を用いた異数性試験、NMRI マウス宿主経由の復帰突然変異試験、ハムスター及
7 びラット骨髄細胞並びにヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウス赤芽球を用
8 いた小核試験、マウス骨髄細胞を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験、ラット及
9 びマウスを用いた優性致死試験並びにショウジョウバエを用いた伴性劣性遺伝致
10 死試験が実施された。

11 結果は表 29 に示されている。復帰突然変異試験、染色体異常試験、遺伝子突然
12 変異試験及び SCE 試験の一部において陽性の結果が得られたが、その他の試験で
13 は陰性であり、JMPR はリンデンに遺伝毒性は認められないと結論づけている。食
14 品安全委員会農薬専門調査会は、この判断を支持し、リンデンに生体にとって問題
15 となる遺伝毒性はないものと考えられた。事務局修正

16 (参照 4、6、7) (JMPR① : 33~35 頁、WHO-IPCS : 65~69 頁、米国① : 22
17 頁)

18

19

表 29 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験 [1976 年]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538、 TA1950、TA1978 株)	1~1000 μ g/プレート (+S9)	陰性
復帰突然変異試験 [1977 年、非 GLP]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、100、1535、1538 株)	0.93~210 μ g/プレー ト* (-S9)	陰性
復帰突然変異試験 [1975 年、非 GLP]	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1538 株)	0.31~5 mg/プレート* (+/-S9)	陽性 ¹⁾

	復帰突然変異試験 [1978年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1538株)	4、20、100、500、2500 $\mu\text{g}/\text{プレート}^*$ (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験 [1980年、非GLP]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	16~5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$	陰性
	復帰突然変異試験 [1981年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537株)	0~333 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ (8種類濃度) (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 [1983年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537株)	0~333 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ (8種類濃度) (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 [1972年]	<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>trp</i> 株)	約1 mg/プレート (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 [1980年]	<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	~5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の6~7種類濃度 (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験 [1981年]	<i>Escherichia coli</i> (WP2及びWP2 <i>uvrA</i> -株)	濃度勾配(1万倍の濃 度勾配)の4種類濃度 (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験 [1976年]	<i>Bacillus subtilis</i> H17 rec+ M45 rec-	1 mg/mL DMSO 溶液 0.02 mL/プレート (-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 [1984年、GLP]	チャイニーズハムスター V79細胞 (<i>Hprt</i> 遺伝子)	0.5~500 $\mu\text{g}/\text{mL}(+/S9)$	陰性
	遺伝子突然変異試験 [1985年、GLP]	チャイニーズハムスター V79細胞 (<i>Hprt</i> 遺伝子)	①5~500 $\mu\text{g}/\text{mL}(+S9)$ ②2~50 $\mu\text{g}/\text{mL}(-S9)$	陰性
	染色体異常試験 [1990年、GLP]	チャイニーズハムスター卵 巣細胞	25~300 $\mu\text{g}/\text{mL}(+/S9)$	陽性 ¹⁾ (-S9)
	DNA修復試験 [1990年、GLP]	Fischer ラット肝細胞	0.05~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in DMSO	陰性
	異数性試験 [1988年]	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D61.M株)	0.003~0.17 mmol/l	陰性
宿主 経路	復帰突然変異試験 [1972年]	NMRI マウス <i>S. typhimurium</i> (G46)	25 mg/kg 体重/日(皮下 投与)	陰性
	復帰突然変異試験 [1972年]	NMRI マウス <i>Serratia marescens</i> a 21. leu-	25 mg/kg 体重/日(皮下 投与)	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験 [1976年、非GLP]	チャイニーズハムスター(骨 髄細胞) (系統、性別及び匹数不明)	0.125、1.25、12.5 mg/kg 体重/日 (5日間強制経口投与)	陽性 ¹⁾
	染色体異常試験 [1986年]	シリアンハムスター(骨髄細 胞) (系統、性別及び匹数不明)	64、128、280、640 mg/kg 体重/日	陰性

染色体異常試験 [1977 年]	ラット(骨髓細胞) (系統、性別及び匹数不明)	1.5、7.0、15 mg/kg 体重/日 (12 週間強制経口投与)	陰性
染色体異常試験 [1972 年]	ヒトリンパ球 (作業者暴露)	不明	陰性
小核試験 [1980 年]	CBA マウス(赤芽球) (雄、匹数不明)	75 mg/kg 体重/日	陰性
SCE 試験 [1984 年、GLP]	CF-1 マウス(骨髓細胞) (匹数不明)	雄：2、10、50 mg/kg 体重/日 雌：1.6、8、40 mg/kg 体重/日 (経口投与)	陰性
SCE 試験 [1984 年、GLP]	CF-1 マウス(骨髓細胞) (雌雄各 5 匹)	雌雄：1.3、6.4、32 mg/kg 体重/日 (腹腔内投与)	雄：陰性 雌：陽性 ²⁾
優性致死試験 [1977 年、非 GLP]	Chbb:THOM ラット	1.5、7、15 mg/kg 体重/日、8 週間	陰性
優性致死試験 [1976 年、非 GLP]	SD ラット (雄、10 匹)	1、3、10 mg/kg 体重/日、週 5 回 10 週間	陰性
優性致死試験 [1972 年、非 GLP]	NMRI マウス (雄、1 群 10 匹)	12.5、25、50 mg/kg 体重/日(腹腔内投与)	陰性
優性致死試験 [1972 年]	ICR マウス (雄、匹数不明)	15、75、200、1000 mg/kg 体重/日(腹腔内投与)	陰性
優性致死試験 [1972 年]	ICR マウス (雄、匹数不明)	15 mg/kg 体重/日(経口投与)、5 回	疑陽性 (Equivocal)
伴性劣性遺伝致死試験[1969 年]	<i>Drosophila melanogaster</i>	0.001% (aqueous sol.) 腹部投与(0.2 μ l)	陰性

1 +/-S9：代謝活性系存在下及び非存在下

2 *：被験物質は DMSO に溶解して用いた。

3 1)：細胞毒性がある場合又は原体が沈殿する場合にのみ陽性。

4 2)：JMPR:全濃度/雌で陽性、米国：最高濃度のみで陽性。(参考 4、6)

5

6 1 4. その他の試験

7 (1) 肝腫瘍形成に及ぼすリンデン及び異性体の影響 [1973 年、1987 年]

8 a. dd マウス (一群雄各 20~30 匹) を用い、PCB-5 (250 ppm) 存在下又は非
9 存在下で α -BHC、 β -BHC 及びリンデンを 24 週間混餌(0、50、100 及び 250 ppm)
10 投与して、BHC によって引き起こされる肝腫瘍プロモーション作用における
11 ポリ塩化ビフェニルの役割及び肝腫瘍形成に及ぼす BHC 異性体の影響が検討
12 された。

13 肝絶対及び比重量増加が、PCB 存在下の全ての投与群及び PCB 非存在下の
14 α -BHC 250 ppm 投与群のみで認められた。

15 α -BHC 250 ppm 投与群では、PCB の存在の有無にかかわらず、結節性過形
16 成及び肝細胞癌の増加が認められた。 β -BHC 100 ppm 以上の投与群では、PCB

1 存在下でのみ肝腫瘍の増加が認められた。リンデン (γ -BHC) 投与群では全濃
2 度投与群において肝腫瘍及びプロモーション作用は認められなかった。

3 本試験におけるリンデンの無毒性量は、最高用量である 250 ppm (12 mg/kg
4 体重/日) であると考えられた。(参照 4、7) (1973 年、JMPR① : 24 頁、
5 WHO-IPCS : 72 頁)

6
7 b. 雌 Wistar ラット (一群雌 3~8 匹) の肝臓の中葉及び右葉を切除した後、リ
8 ンデンを 30 mg/kg 体重/日での 2 週間、次いでフェノバルビタールを 50 mg/kg
9 体重/日で 15 週間投与 (投与方法不明) し、腫瘍イニシエーション作用が検討
10 された。 γ -グルタミルトランスフェラーゼ反応による形態学的観察からイニシ
11 エーション作用は認められなかった。

12 プロモーション作用は N - ニトロソモルホリンの単回強制経口 (250 mg/kg
13 体重/日) 投与後に、リンデン (0.1、0.5、2.5、10.0 及び 30.0 mg/kg 体重/日)
14 を 4、15 及び 20 週間投与 (投与方法不明) して検討された。肝の変異細胞巢
15 の数と大きさがいずれも増加した。リンデンは腫瘍プロモーターに分類される
16 と考えられた。(参照 7) (1987 年、WHO-IPCS : 71~72 頁)

17 18 (2) ホルモン代謝に関する検討

19 ① 抗エストロゲン活性に対する影響 (ラット) [1988 年]

20 幼若 Fischer ラット (21 日齢 : 一群雌 5~12 匹) を用い、リンデンを 14 週間
21 強制経口 (0、5、10、20 及び 40 mg/kg 体重/日) 投与して、リンデンの抗エス
22 トロゲン活性に対する影響が検討された。吉田専門委員修文

23 40 mg/kg 体重/日投与群において、7/12 匹のラットが試験途中で死亡した。20
24 及び 40mg/kg 体重/日投与群では、試験後期に有意な体重増加が認められた。こ
25 れらは摂餌量及び食餌効率の増加と関連していた。事務局修正 10 mg/kg 体重/
26 日以上の投与群においては、膈開口の遅延、25 日間での間隔で起きる発情前期
27 を示す日数の減少が認められた。摂餌量は発情休止期最終日から発情前期まで増
28 加した。肝臓重量が用量依存的に増加し、子宮、卵巣及び脳下垂体重量は用量依
29 存的に減少した。吉田専門委員修文

30 (参照 4、7) (1988 年、JMPR① : 40 頁、WHO-IPCS : 59~60 頁)

31 32 ② 繁殖能に関連するホルモンの調節に対する影響 (ラット①) [1989 年] 吉田 33 専門委員修文

34 幼若ラット (系統不明、21 日齢 : 一群雌 6~12 匹) を用い、リンデンを最長
35 109 日間強制経口 (0、5、10、20 及び 40 mg/kg 体重/日) 投与して、リンデン
36 がの繁殖能に関連するホルモンの調節に与える対する影響が検討された。

37 20 mg/kg 体重/日以上投与群で体重の増加が認められた。10 及び 40 mg/kg
38 体重/日投与群で膈開口の遅延が認められたが、5 および 20mg/kg 体重投与群で

1 は認められなかった。また全ての投与群で性周期の延長(regular vaginal cycle)
2 の遅延が認められた。これらの症状は 5 mg/kg 体重/日投与群では 90 日後に、10
3 mg/kg 体重/日以上投与群では 110 日後に正常に戻った。

4 20 mg/kg 体重/日以上投与群において、子宮の絶対及び比重量が減少した。
5 子宮の重量減少は 5 mg/kg 体重/日投与群でも認められたが、10 mg/kg 体重/日投
6 与群では認められなかった。10 mg/kg 体重/日以上投与群で下垂体の重量減少
7 が認められた。発情前期に血清中ホルモンを測定した結果、LH 及びプロラクチ
8 ンの血清中濃度は 10 mg/kg 体重/日以上投与群で減少したが、FSH 濃度に投与
9 の影響は認められなかった。血清中のエストラジオールの濃度が 10 mg/kg 体重/
10 日投与群で増加し、40 mg/kg 体重/日投与群で減少した。そのほかの濃度群では
11 変化が認められなかった。下垂体においては、20 mg/kg 体重/日以上投与群で
12 LH 濃度の減少及び FSH 濃度の増加が認められ、40 mg/kg 体重/日投与群でプロ
13 ラクチン濃度減少が認められた。(参照 4) (JMPR①: 41 頁)

14
15 ③ 繁殖能に関連するホルモンの調節に対する影響 (ラット②) [1989 年] 吉田
16 専門委員修文

17 ラット (系統不明、21 日齢: 一群雌 8 匹) を用い、リンデンを 7 日間強制経
18 口 (0 及び 30 mg/kg 体重) 投与し、投与最終日に安息香酸エストラジオール
19 (estradiol benzoate, EB) 10 μ g を皮下注射し、6 又は 30 時間後にと殺して、
20 リンデンのエストロゲン、抗エストロゲン作用繁殖能に関連するホルモンの調節
21 に対する影響が検討された。

22 子宮及び下垂体重量はリンデン投与及び EB 安息香酸エストラジオールの皮下
23 注射 30 時間後では対照群に比べて低い傾向が認められた。しかし、EB 安息香
24 酸エストラジオールの皮下注射のみの投与群では対照群に比べ有意に高い重量
25 を示した。

26 EB 安息香酸エストラジオール非処理群において、リンデンは血清中 LH 濃度
27 及びプロラクチン濃度に影響を及ぼさなかった。また、EB 安息香酸エストラジ
28 オールは血清 LH 濃度及びプロラクチン濃度を増加させ、この効果はリンデンの
29 投与の有無にかかわらず同様であった。下垂体の LH 濃度、プロラクチン濃度及
30 び FSH 濃度はリンデン投与群において対照群より高い濃度を示していたが、EB
31 安息香酸エストラジオール処理群ではリンデンの前処理の有無にかかわらずそ
32 れらの濃度は減少した。

33 これらのことから、リンデンは EB 安息香酸エストラジオールに対しアンタゴ
34 ニストとして作用することが示された。(参照 4) (JMPR①: 41~42 頁)

35
36 ④ 繁殖能に関連するホルモンの調節に対する影響 (ラット③) [1980 年] 吉田
37 専門委員修文

38 卵巣摘出アルビノラット (系統不明: 一群雌 6 匹) を用い、リンデンを 30 日

1 間強制経口 (0 及び 20 mg/kg 体重) 投与及びエストラジオールジプロピオナート
2 ト (EP) 1 μ g を腹腔内投与して、リンデンのエストロゲン・抗エストロゲン作
3 用が繁殖能に関連するホルモンの調節に対する影響が検討された。対照群として、
4 リンデン単体の強制経口投与及びエストラジオールジプロピオナート単体の腹
5 腔内投与の同時投与群が設けられた。

6 リンデンの単体投与は、子宮、子宮頸部及び膈重量に影響を及ぼさなかったが、
7 これらの臓器におけるグリコーゲン含有量を増加させた。リンデンと EP エスト
8 ラジオールジプロピオナートの同時投与では、子宮、子宮頸部及び膈重量増加並
9 びにこれらの臓器におけるグリコーゲン含有量の増加が認められたが、増加の程
10 度は EP エストラジオールジプロピオナート単体投与群に比べて低かった。子宮、
11 子宮頸部及び膈の病理組織は対照群及びリンデン単体投与群では未成熟に類似
12 していたであったが、エストラジオール単体投与群及び EP リンデン・エストラ
13 ジオールジプロピオナート同時投与群では成熟像に類似まで発達していた。エスト
14 ラジオール若しくはリンデン単体投与群又はリンデン及び EP エストラジオール
15 ジプロピオナート同時投与群では、Hb 及び RBC 増加が認められた。(参照 4)
16 (JMPR① : 44 頁)

17

18 ⑤ リンデンの性的受容性 (sexual receptivity) に関する検討 (ラット) [1987

19 年]

20 Fischer ラット (一群雌 5~9 匹) を用い、リンデン (0、25、33、50 及び 70
21 mg/kg 体重) 又はピクロトキシン (0、1、2 及び 2.5 mg/kg 体重) を発情前期
22 の午前中 (午前 10~11 時の間) にそれぞれ腹腔内投与して、その夕方 (午後 19
23 ~21 時) 時点でリンデンの性的受容性 (sexual receptivity) が検討された。

24 33 mg/kg 体重以上の投与群において、交尾行動の減少を伴うロードシス : マ
25 ウント比 (lordsis : mount ratio) の有意な減少が認められた。ピクロトキシン
26 投与では、ロードシス及び交尾行動に影響を及ぼさなかったことから、性的受容
27 性への影響は γ -アミノ酪酸によるものでないことが示された。吉田専門委員修文
28 (参照 4、7) (JMPR① : 45~46 頁、WHO-IPCS : 65 頁)

29

30 ⑥ リンデンの性周期発情休止期に対する影響 (発情前期投与) (ラット①) [1989

31 年] 吉田専門委員修文

32 規則的な性周期を有する成熟 Fischer ラット (一群雌 6~10 匹) を用い、リン
33 デンを発情休止期の午後に腹腔内 (0、10、25、33 及び 50 mg/kg 体重) 単回投
34 与し、交尾行動の観察及びエストラジオールレセプター結合能に対するリンデン
35 の影響を測定して、リンデンの発情周期体止期に対する影響が検討された。

36 リンデン投与群ではエストラジオールレセプター結合能に影響を及ぼさなか
37 った。25 mg/kg 体重以上の投与群で発情周期の延長が認められた。33 mg/kg 体
38 重以上の投与群で、発情前期と推定される日のロードシス : マウント比の有意な

1 減少が認められた。膣スメアの評価により、リンデン投与により性周期に異常を
2 きたし、動物は膣の発情前期に至らないを迎えていないことが示唆された。 (参
3 照 4) (JMPR① : 46 頁)

5 ⑦ **リンデンの性周期発情期に対する影響 (ラット②) [1985 年] 吉田専門委員**
6 **修文**

7 CF ラット (雌 : 匹数不明) を用い、リンデンを週 2 回の割合で 4 週間腹腔内
8 (5 及び 10 mg/kg 体重) 投与し (投与時期不明)、リンデンの性周期発情期に
9 対する影響が検討された。

10 両投与群において、発情前期の長期化及び排卵の遅れが認められた。発情前期
11 に採取された膣細胞においては、グリコーゲン、コハク酸脱水素酵素及びアルカ
12 リフォスファターゼ含量が高かった。発情期に採取された細胞では、酸フォスフ
13 ァターゼ活性の上昇と、ムコ多糖濃度の増加が認められた。本試験の条件下にお
14 いては、リンデンはエストロゲン様作用を示すことが示唆された。(参照 4)
15 (JMPR① : 46 頁)

17 ⑧ **リンデンの精巣に対する影響 [1972、1978 及び 1988 年] 三枝専門委員修文**

18 リンデン 800 ppm の 2 週間混餌投与により、精巣重量は対照群との間で差は
19 認められなかったが、タンパク質含有量が高く、DNA 含有量は低かった。また、
20 精細管萎縮、精子減少、精細胞壊死及び精細管狭窄が認められた。

21 リンデン 0.25 mg の精巣内投与により、精子形成阻害及び精巣肥大 (7/12 例)
22 並びに精巣萎縮 (5/12 例) が認められた。精巣肥大が認められた動物では、精巣
23 の大きさ及び重量が倍増するとともに、重篤な精細管の塊状上皮変性 (massive
24 degeneration) 及び奇形精子が認められた。精巣萎縮が認められた動物では、精
25 巣サイズが 33%減少したほか、精細管縮小及び精子減少が認められた。

26 リンデン 18 mg/kg 体重/日の 90 日間投与により、細精管萎縮、精細胞壊死及
27 び間細胞巨大化を伴う重篤な精巣組織の塊状化障害 (massive damage) が認め
28 られた。(参照 4、7) (1982 年、JMPR① : 46 頁、WHO-IPCS : 59 頁)

30 (3) **39 週間免疫毒性試験 (マウス) [2000 年]**

31 ICR マウス (一群雌雄各 8 匹) を用い、混餌 (0、10、40 及び 160 ppm) 投
32 与による 39 週間免疫毒性試験が実施された。

33 雄は雌に比べてリンパ球数が一貫して高く (最大 76%)、これは主として CD19
34 抗体陽性 B 細胞数の高値 (対照群の 125%) によるものであった。雄のシクロホ
35 スファミド投与群 (陽性対照、50 mg/kg 体重腹腔内投与) ではリンパ球数の減
36 少 (53%) が認められ、B 細胞及び NK 細胞の減少、T 細胞の増加が観察された
37 が、T 細胞の絶対数が増加しているのではなく、B 細胞と T 細胞に対する感受性
38 の差によるものと考えられた。

1 雌ではリンデン 160 ppm 投与群において、NK 細胞の有意な増加 (55%) が認
2 められた。雌のシクロホスファミド投与群では、CD19 抗体陽性 B 細胞数の増加
3 (92%) 及び NK 細胞の増加 (102%) によるリンパ球数の増加が認められた。

4 本試験の条件下の結果はリンパ球数のみの変化であり、リンデンはリンパ球数
5 及び比割合に影響を及ぼさないと考えられた。 松本専門委員修文
6 (参照 4) (JMPR①、46~47 頁)
7

(網掛け部について)

【松本専門委員修文案】

B 細胞及び NK 細胞の減少、T 細胞の増加が観察された。この T 細胞の増加は増殖によるものではなく、B 細胞に対する感受性の差によるものと考えられた。

【三枝専門委員修文案】

B 細胞及び NK 細胞の絶対数が減少した。%B 細胞の減少と %T 細胞の増加が観察されたが、T 細胞の絶対数は増加しておらず、B/T 比の減少は B 細胞と T 細胞では感受性に差があることによるものと考えられた。

(二重下線部について)

【三枝専門委員より】

記載内容が不明瞭で理解できません。記載内容から結論は導けない。

8

【事務局より】 評価書に掲載する免疫毒性試験について

JMPR は 1997 年の評価において暫定 ADI として 0.001 mg/kg 体重/日を設定し、2002/2003 年の評価で 0.005 mg/kg 体重/日を確定させました。1997 年で暫定 ADI とした理由は免疫毒性試験に用いた検体の純度が 97% であり、その低純度 (不純物) が免疫に対して影響を及ぼしていることが認められたことから免疫毒性試験の無影響濃度が <0.012 mg/kg 体重/日と判断され、さらに免疫毒性に関して追加試験成績が必要と結論されたためです。

2002 年の JMPR で採用されている免疫毒性試験は上記のみであり、検体純度は 99.78% です。免疫に関する毒性試験は多々報告がありますが、1997 年 JMPR に採用された免疫毒性試験以降の試験成績で純度が明記されている試験は認められなかったこと、1997 年以後の JMPR の評価に際し採用されている成績はこの評価書に記載した成績のみであることから、評価書に記載している試験はこの 1 試験のみとしています。

9

10 (4) リンデンの腎障害に関する検討 (ラット) [1989 年]

11 Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用い、リンデンを 30 日間混餌 (0、1、
12 10、100 及び 400 ppm) 投与して、腎臓への α_{2u} -グロブリンの蓄積について検討
13 された。

14 α_{2u} -グロブリンは対照群を含む全ての投与群の雄で用量依存的な増加が認めら
15 れたが、雌における免疫染色では認められなかった。小さな硝子滴は雄では対照
16 群及び 1 ppm 投与群で、雌では対照群及び 400 ppm 投与群¹²で認められた。夫

¹²硝子滴を検出するための Masson Trichrome 染色は対照群及び雄の 1 及び 400 ppm 投与群、雌の 400

1 きな硝子滴は 400 ppm 投与群の雄で認められた。三枝専門委員修文 400 ppm 投
 2 与群の雄におけるヘマトキシリン-エオジン染色により、硝子滴の蓄積、多発性
 3 皮質尿細管皮質壊死 (multifocal cortical tubular necrosis)、皮質尿細管皮質再
 4 生三枝専門委員修文、長野専門委員修文 (cortical tubular regeneration) 並び
 5 に近位尿細管結合部及びとヘンレ係蹄の上昇脚 (the ascending loop of
 6 Henle) 移行部における顆粒円柱が示された。腎組織における免疫組織化学及び
 7 組織化学の結果から、雄における一貫した腎病変は α_{2u} -グロブリン腎症の発症
 8 が示唆されであった。本病変は雌では発症しないことから、リンデン投与により
 9 雄に生じた腎症毒性は、 α_{2u} -グロブリンの腎臓への蓄積に起因し、雌には影響を
 10 及ぼさなかった。示唆された。三枝専門委員修文 (参照 4、11) (1989
 11 年、JMPR① : 47 頁、JMPR④ : 13 頁)
 12

【三枝専門委員より】

破線下線部：解剖的には近位尿細管と下行脚、上行脚と遠位尿細管となるはず。
 二重下線部：他の実験 (1987)

【事務局より】

二重下線部について、当該ページの最下段パラグラフが 1989 年の本試験に関する記載と
 なります。

【長野専門委員より】 網掛け部：上昇脚 → 上向脚

13

14 (5) リンデンの肝機能に及ぼす影響

15 Wistar ラット (投与群雄 8~12 匹、対照群雄 6~8 匹) を用い、リンデンを混
 16 餌 (0 及び 800 ppm) 投与して、リンデンの肝機能に及ぼす影響が検討された。
 17 血清アミノトランスフェラーゼ、肝グルコース-6-リン酸脱水素酵素及びアルド
 18 ラーゼ活性の増加並びに肝グルコース 6-リン酸酵素活性の減少が認められた。肝
 19 ミトコンドリア中のジニトロフェノール/ Mg^{++}/Ca^{++} 活性型 ATPase 活性は減少し、
 20 ミクロソーム中の Na^{+} 及び K^{+} -ATPase は対照群に比べて低値を示した。(参照
 21 7) (1988 年、WHO-IPCS : 59 頁)

22

23 (6) リンデンの動物体内運命に対する栄養状態の影響

24 ① 食餌制限の有無によるリンデンの体内分布に関する検討

25 Wistar ラット (一群 5 匹 : 雌雄不明) に 5、10 又は 15 日間混餌 (原体 : 100
 26 及び 800 ppm) 投与して、リンデンの動物体内における分布が検討された。
 27 また、リンデンを 2 週間混餌投与した後、直後にと殺した群、1 週間基礎飼料
 28 を自由摂取させた群及び 1 週間制限食を給餌した群を設定し、その比較によりリ
 29 ンデンの動物体内分布に及ぼす動物の栄養状態の影響が検討された。

塩化

ppm 投与群のみで行われた。

1 脂肪組織を除き、リンデンの体内濃度に投与量及び投与期間による変動は認め
2 られなかった。脂肪組織におけるリンデンの分布は 800 ppm 投与群で 100 ppm
3 投与群の 2 倍の濃度を示した。また、投与期間に依存してリンデンの濃度の増加
4 も認められた。リンデン投与後の食餌制限は、リンデンの体内での再分布に影響
5 を及ぼさなかった。(参照 4、9) (1983 年、JMPR① : 7 頁、EFSA : 22 頁)

7 ② タンパク質欠乏食によるリンデンの体内分布に関する検討

8 Druckrey ラット(一群雄 120 匹)にカゼイン 5、10 又は 21%含有基礎飼料(21%
9 が標準含有量)を 28 日間投与した後、リンデン原体の 6.5%含有飼料を 30 日間
10 給餌 (50 mg/kg 体重/日)して、リンデンの体内分布に対するタンパク質欠乏食
11 の影響が検討された。

12 リンデンの臓器への分布は、飼料中のタンパク質含有量により影響を受けた。
13 タンパク質欠乏飼料投与群では、脂肪組織及び副腎中のリンデン含量は基礎飼料
14 投与群の 2 倍であった。腎臓、胸腺、脂肪、副腎、筋肉、肺、脾臓、精巣及び血
15 液においては、基礎飼料投与群のリンデン含量はタンパク質欠乏飼料投与群に比
16 べ低かったが、肝臓、心臓及び脳においてはやや増加した。(参照 4) (1995
17 年、JMPR① : 7 頁)

19 (7) リンデンのヒトにおける代謝

20 ① 製造者及び林業者

21 リンデンの製造者及び林業者の尿及び血液の分析により、リンデンのヒト体内
22 における代謝が検討された。

23 尿中代謝物として、 α 、 β 、 γ 及び δ -HCCH、HCB、PCB、 γ 及び δ -PCCH、PCP、
24 2,3,4,5-TeCP、2,3,4,6-TeCP、2,3,5,6-TeCP、数種類の TCP、並びにこれら代謝
25 物のグルクロン酸抱合体が認められた。血中代謝物として、PCCH、TeCP、HCB
26 及び PeCB が同定された。(参照 4、7) (1978 年、JMPR① : 12 頁、WHO-IPCS :
27 48 頁)

【事務局より】血中代謝物について

JMPR①では血中代謝物に Pentachlorocyclohexanes と記載されていますが、以下の理
由から評価書案では Pentachlorocyclohexenes (PCCH) と記載しています。

- ① 同一の試験について WHO-IPCS では Pentachlorocyclohexenes (=PCCH) と記載
されていること、
- ② 代謝に関する種々報告の中で Pentachlorocyclohexanes は検出されていないこと、
検出されているのは Pentachlorocyclohexenes であること、尿中に検出されていな
い代謝物が血液中にあるのは不可解であること、からです。

30 ② 作業員

31 BHC 原料 (α -BHC : 16%、 β -BHC : 7%、 γ -BHC : 45%) から γ -BHC を製造

1 する作業者 (21 人、男、年齢 24~62 歳、作業期間 : 2、3 か月から 30 年) の尿
 2 を分析しリンデンのヒト体内における代謝が検討された。尿中の主要代謝物は
 3 2,4,6-TCP、2,3,5-TCP 及び 2,4,5-TCP であり、同等量で認められた。血清中に
 4 認められた BHC は平均濃度で α -HCH : 49 $\mu\text{g/L}$ 、 β -HCH : 82 $\mu\text{g/L}$ 、 γ -HCH : 52 $\mu\text{g/L}$
 5 であった。また、空気中の濃度は α -BHC : 2~4 $\mu\text{g/m}^3$ 、 β -BHC : 1~3 $\mu\text{g/m}^3$ 、
 6 γ -BHC : 23~63 $\mu\text{g/m}^3$ であった。(参照 4、7、9) (1983 年、JMPR① : 12
 7 頁、WHO-IPCS : 48 頁、EFSA : 24 頁)

9 (8) リンデンの酵素及びそのほかの生化学パラメータに及ぼす影響

10 ① *in vitro*

11 a. PB 処理したラットから調製した代謝活性系の存在下又は非存在下、BALB/c
 12 3T3 細胞にリンデンを 10、50、100 及び 200 $\mu\text{g/mL}$ で処理し、リンデンによ
 13 る細胞毒性及び細胞形質転換への影響が検討された (細胞形質転換は 10、50、
 14 100 $\mu\text{g/mL}$ で実施)。

15 代謝活性系非存在下で、リンデンはいずれの濃度においても細胞毒性を示さ
 16 なかったが、代謝活性系存在下では細胞毒性が用量依存的に認められた。また、
 17 代謝活性系の存在/非存在にかかわらず、リンデンは用量依存的に細胞形質転換
 18 に影響を及ぼすことが認められた。このことより、リンデンは発がん性に関し
 19 プロモーターとして機能する可能性が示唆された。(参照 4) (1995 年、JMPR
 20 ① : 14 頁)

21
 22 b. DDT (リンデンの代謝能亢進用) を 2 週間 (2 mg) 前投与された雌の Sharman
 23 ラット及び SD ラットから肝ミクロソームを調製し、リンデンの脱水素化に対
 24 する肝ミクロソーム混合機能酸化酵素系 (mixed-function oxidase system) の
 25 機能が検討された。

26 リンデンの脱水素化が最大となるために、分子型酸素及び還元型ピリジンヌ
 27 クレオチドが必要であった。SKF 525-A 及び一酸化炭素は脱水素過程に関与
 28 するシトクロム P450 系を阻害したが、シアン化合物は脱水素化を阻害しな
 29 かったことからシトクロム b デサチュラーゼ (desaturase) 酵素系が関与してい
 30 ないことが示唆された。DDT は脱水素酵素活性を増強することが示された。

31 (参照 4、7) (1975 年、JMPR① : 15 頁、WHO-IPCS : 46 頁)

32
 33 c. ラット肝ミクロソームを用いて、リンデンの代謝における飽和性及び用量依
 34 存性が検討された。

35 リンデンの脱水素化による HCCH の生成及び 2,3,4,6-TeCCH-OH への更なる
 36 代謝は、非線形的でな用量依存的な増加及び継時的な減少を示した。この
 37 ことから、リンデンの代謝は飽和性及び用量依存性であることが示唆された。

38 事務局修正 (参照 4) (1985 年、JMPR① : 15~16 頁)

1
2 d. PB、3-メチルコラントレン、塩化コバルト、SKF 525-A 又はピペロニルブ
3 トキシドを前投与した Wistar ラット (雄) から調製した肝ミクロソームにリ
4 ンデンを添加して、NADPH 存在下インキュベーションし、リンデンの肝ミク
5 ロソームによる代謝が検討された。

6 リンデンの代謝は、脱水素化、脱塩化水素化、脱塩素化により進行した。SKF
7 525-A、ピペロニルブトキシド、 N_2 の存在又は NADPH 非存在により酵素反
8 応が阻害されることから、シトクロム P450 がこの反応に関与していることが
9 示唆された。また、シアン化合物が脱水素化に関与しなかったこと、PB が脱
10 水素化能を誘導することからシトクロム b 系がこの反応に関与しないことが
11 示唆された。 N_2 、一酸化炭素、ピペロニルブトキシド及びシアン化カリウムの
12 存在並びに NADPH の非存在は脱塩化水素化を阻害したが、SKF 525-A によ
13 り誘導された。SKF 525-A 及び塩化コバルトがこの反応を誘導する一方、PB
14 は影響を示さなかったことから、リンデンの脱塩化水素化反応にはシトクロム
15 P450 の特定の分子種及びシトクロム b5 系又は他の酵素系が寄与しているこ
16 とが示唆された。(参照 4) (1983 年、JMPR① : 15 頁)

17
18 e. ヒト肝ミクロソームを用いて NADPH 産生系下リンデンをインキュベート
19 して、リンデンの代謝が検討された。主要代謝物として γ -HCCH、
20 γ -1,3,4,5,6-PCCH、 β -1,3,4,5,6-PCCH 及び 2,4,6-TCP の 4 種類が認められた
21 ほか、2 種類の第 2 主要代謝物 2,3,4,6-TeCP 及び PCB が認められた。(参照
22 4、7、9) (JMPR① : 15 頁、WHO-IPCS : 47 頁、EFSA : 24 頁)

23
24 f. ラット肝ミクロソームとリンデンを NADPH 及び窒素存在下でインキュベー
25 トし、嫌気的条件下におけるリンデンの代謝が検討された。本試験条件下で、
26 リンデンは 4-クロロメルカプツール酸への中間生成物である 3,4,6,5-TeCCH
27 に脱塩素化されたことから、脱塩素化は *in vivo* におけるリンデン代謝の主要
28 な経路であることが示唆された。(参照 4) (1979 年、JMPR① : 15 頁)

29
30 g. リンデンをラットに腹腔内 (17 及び 34 μ mol) 投与し、肝臓から得られた粗
31 可溶性酵素画分をグルタチオン存在下でインキュベートして、リンデン暴露に
32 よるメルカプツール酸の生成が検討された。本試験条件下では、ポリクロロシ
33 クロヘキセンに対する直接的なグルタチオン抱合が生じた。ほとんどのポリク
34 ロクロシクロヘキセンの *in vivo* 及び *in vitro* での代謝が同様であったことから、
35 HCCH は細胞質ゾル (cytosol) において塩素化及び脱塩化水素化された後グ
36 ルタチオン抱合を受けることが示唆された。(参照 4、7) (1979 年、JMPR
37 ① : 16 頁、WHO-IPCS : 46 頁)

38

1 ② *in vivo*

- 2 a. CF1 マウス、B6C3F₁ マウス及び Mendel ラット (雌雄 : 匹数不明) にリンデ
3 ンを 3 日間又は 3 か月間混餌 (50~300 ppm) 投与し、げっ歯類におけるリン
4 デンの薬物代謝酵素に対する影響が検討された。

5 全ての動物種において、GSTs 活性は雌に比べ雄で高かったが、酵素活性の違
6 いはリンデンへの感受性に基づくものとは考えられなかった。GSTs 活性は CF1
7 マウスで最も高く、雌は最高用量投与群で 5~6 倍高い酵素誘導を示した。高用
8 量投与群における肝ミクロソーム中の UDPGT 活性は、ラットでマウスよりも高
9 かった。UDPGT 活性の亢進によりリンデン由来のフェノール代謝物の抱合体が
10 増加した。一方、モノオキシゲナーゼ活性は投与にかかわらず CF1 マウスでラ
11 ットに比べ高かったが、リンデンを投与した CF1 マウスのエポキシド加水分解
12 酵素活性はラットに比べて低かった。高いモノオキシゲナーゼ活性とエポキシド
13 加水分解酵素活性の低下により、リンデン代謝に伴い生成する反応性エポキシド
14 が蓄積することが示唆された。(参照 4、7) (1982 年、JMPR① : 14 頁、
15 WHO-IPCS : 73 頁)

- 16
17 b. Wistar ラット (雌) 及び Swiss マウス (雄) にアロクロール 1254 を腹腔内 (500
18 mg/kg 体重) で 5 日間投与した後、調製した肝ミクロソームにリンデンを添加
19 し、リンデンからのクロロフェノール代謝物の生成が比較された。両動物種から
20 2,6-DCP、2,3,5-TCP、2,3,6-TCP、2,4,6-TCP、2,3,4,5-TeCP、2,3,5,6-TeCP 及
21 び PCP が認められた。2,6-DCP が最大量の代謝物で両動物種において同等量が
22 認められた。また、2,4,6-TCP の生成量はラットでマウスより多かった。(参照
23 4) (1984 年、JMPR① : 14~15 頁)

- 24
25 c. ~~リンデンの~~生体内酵素活性に対する影響

26 Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用い、リンデンを混餌 (0、2、10、50
27 及び 250 mg/kgppm) 投与して、リンデンの生体内酵素活性に対する影響が検討
28 された。

29 250 mg/kg 投与群では、アミノピリン-N-デメチラーゼ、エトキシレゾルフィ
30 ン-O-デエチラーゼの誘導を増加させたが、シトクロム P-450 及びアリルヒドロ
31 キシラーゼの活性は増加しなかった。

32 50 mg/kg 以上投与群では、肝、腎及び甲状腺重量が増加した。事務局修正
33 (参照 7) (1984 年、WHO-IPCS : 59 頁)

34
35 (9) リンデンのヒトに対する影響

36 ① 製造作業者に対する影響

37 ハンガリーの肥料製造所においてリンデンを 2 年以上被ばくした一部の作業
38 者に僅かな神経学的症状 (14/37) 及び脳波異常 (3/37、1 名は重複) が認められ

1 た。 γ -BHC の血中濃度は 0.002~0.34 mg/L であり、臨床症状及び脳波異常の発
2 生頻度は血中 γ -BHC の濃度が 0.02 mg/L の場合に高かった。脳波の変化はハン
3 ガリー人の 10~20%に一般的に認められる変化であり、作業者の 41%はその範
4 囲を超えた変化を示した。(参照 4、7) (1982 年、JMPR① : 50 頁、WHO-IPCS :
5 85 頁)

6
7 **② 中毒時の影響**

8 リンデン製品の事故、自殺、誤用、医療使用時の極端な乱用による事故の際の
9 症状は発作、痙攣、嘔吐、めまいである。また、2 種類の疫学調査で高濃度被ば
10 くによる早産が認められ、早産が認められた女性では血清中濃度が一般人と比較
11 し約 3 倍高いことが認められた。

12 (参照 4、7) (1982 年、JMPR① : 50 頁、WHO-IPCS : 39 頁)

13
14

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「リンデン」の食品健康影響評価を実施した。

3 食品安全委員会農薬専門調査会では、参照した資料には評価に当たって十分な試
4 験が記載されており、本剤の評価は可能であると判断した。

5 ¹⁴C で標識したリンデンのラット及びマウスを用いた動物体内運命試験において、
6 経口投与されたリンデンは、消化管から速やかに吸収され全身に分布した。ラット
7 における吸収率は少なくとも 20%であった。放射能は主に脂肪組織に分布し、その
8 ほか、腎臓、筋肉、肝臓、副腎、卵巣に少量が分布した。主要排泄経路は尿中であ
9 り、ラットでは投与後 72 時間で 46%¹⁴C が尿中に排泄された。主な代謝物は 4
10 塩化及び 3 塩化フェノールの 2,4,6-TCP 及び 2,3,4,6-TeCP であり、遊離体及び抱
11 合体 (グルクロン酸及び硫酸抱合) で尿中に排泄された。

12 ¹⁴C で標識されたリンデンの畜産動物を用いた動物体内運命試験において、リン
13 デン及び代謝物の残留は脂肪組織、乳汁及び卵に高かった。産卵鶏の組織及び卵か
14 ら検出された主要成分はリンデンであった。同定された代謝物はラットと同様の傾
15 向で、4 塩化、3 塩化、2 塩化フェノール等が認められ、2,4,6-TCP 等の 3 塩化フ
16 ェノールが主要な代謝物として同定された。

17 ¹⁴C で標識されたリンデンを用いた植物体内運命試験の結果、検出された主要成
18 分はリンデンであった。りんご果実中で PCP が最高で 14%¹⁴C 認められたほか、
19 10%¹⁴C を超える代謝物は認められなかった。

20 乳牛、ブタ、ヒツジ及びニワトリを用いた畜産物残留試験の結果、脂肪組織中の
21 残留が高く、乳牛の乳汁中の残留濃度は混餌投与開始後 7 日でほぼ定常状態に達し
22 た。

23 各種毒性試験から、リンデンの投与による影響は主に肝臓 (重量増加、肝細胞肥
24 大等) に認められた。雄ラットにおいては腎臓への影響 (硝子滴の蓄積、多発性皮
25 質尿細管皮質壊死等) が認められたが、これは α_{2u} -グロブリンの蓄積によるものと
26 考えられた。三枝専門委員修文、長野専門委員修文

27 発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

28 ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、児動物で発達遅延、体重減少及び生存
29 児数減少が認められた。

【長野専門委員より】

「発がん性試験において、マウスの一部の系統に肝臓腫瘍と肺腫瘍の発生増加が認められ
た」ことを記載したほうがよいと思います。

【吉田専門委員より】

リンデンのエストロゲン・抗エストロゲン活性についての記載は不要ですか？

30

31 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リンデン (親化合
32 物のみ) と設定した。

【事務局より】

JMPR (2003 年、参照 5) において、農産物及び畜産物中の暴露評価対象化合物はリンデ

ンと結論されています。

1
2 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 30 に示されている。
3 各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 90
4 日間亜急性毒性試験の無毒性量 0.04 mg/kg 体重/日であったが、より長期間実施さ
5 れたラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量が 0.47
6 mg/kg 体重/日であった。参照した各機関とも一日摂取許容量 (ADI) 又は慢性参照
7 用量 (cRfD) の設定根拠としてラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験
8 を採用しており、食品安全委員会農薬専門調査会もこれを妥当と判断した。

9 以上のことから、食品安全委員会農薬専門調査会はラットを用いた 2 年間慢性毒
10 性/発がん性併合試験における無毒性量 0.47 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数
11 100 (種差:10、個体差:10) で除した 0.0047 mg/kg 体重/日を耐容一日摂取量 (TDI)
12 と設定した。事務局修正

13 【事務局より】

- ① JMPR、EFSA、EPA の評価では ADI、cRfD が設定されていますが、本剤は国内で農薬登録が失効しており、POPs 物質でもあることから TDI 設定の案としました。
- ② 各試験で無毒性得られた無毒性量のうち最小値はラット 90 日間亜急性毒性試験の 0.8 ppm (0.04mg/kg 体重/日) となりますが、参照した各機関が採用している、より長期間実施された 2 年間慢性毒性/発がん性試験の NOAEL を TDI の設定根拠としました。

ご検討ください。

【長野専門委員より】

- ①②とも事務局案に同意します。

14

TDI	0.0047 mg/kg 体重/日
(TDI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(最小無毒性量) <u>事務局</u>	0.47 mg/kg 体重/日
<u>修正</u>	
(安全係数)	100

15

<JMPR>

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(最小無毒性量)	0.47 mg/kg 体重/日

(安全係数) 100

1

2 <EFSA>

3 JMPR の ADI と同じ。

4

5 <米国>

ADI (cRfD) 0.0047 mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料) 慢性毒性/発がん性併合試験

(動物種) ラット

(期間) 2年間

(投与方法) 混餌

(最小無毒性量) 0.47 mg/kg 体重/日

(安全係数) 100

6

7 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る
8 こととする。

1 表 30 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量の比較 長野専門委員修正、事務局修正 (網掛け部)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				食品安全委員会 農薬専門調査会	
			JMPR	EFSA	豪州	米国		
ラット	28日間亜急性毒性試験	0、1、10、100、400 ppm	雄：0.98 (10 ppm) 雌：9.6 (100 ppm) 腺房小葉周辺囲性肝細胞肥大等	/	/	/	雄：0.98 (10 ppm) 雌：9.6 (100 ppm) 雄：腺房小葉周辺囲性肝細胞肥大、腎絶対及び比重量増加等 雌：腺房小葉周辺囲性肝細胞肥大、肝絶対及び比重量増加等	
	6週間亜急性毒性試験	0、80、200、400、800 ppm	8 肝肥大等毒性所見の増加 斑状腎	/	/	/	LOAEL：8 肝肥大等	
	90日間亜急性毒性試験	0、0.2、0.8、4、20、100 ppm	7.6 (100 ppm)	検体の影響は認められない	/	/	/	0.04 肝細胞肥大
		0、0.01、0.04、0.2、1、5 ²⁾			/	/	/	
13週間亜急性神経毒性試験	0、20、100、500/400 雄：0、1.4、7.1、28 雌：0、1.6、7.9、30	7.1 接触に対する過敏反応、円背位	6~7	/	一般毒性 雄：7.1 雌：1.6 体重増加抑制、摂餌量減少、臨床影響	一般毒性 雄：7.1 雌：1.6 雄・雌：体重重増加抑制等		

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	EFSA	豪州	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
						神経毒性 雄：7.1 雌：7.9 接触に対する過敏 反応	神経毒性 雄：7.1 雌：1.6 雄・雌：接触に対 する過敏反応、円 背位等
	2年間慢性毒性 /発がん性併合 試験	0、1、10、100、400 ppm 雄：0、0.05、0.47、 4.81、19.7 雌：0、0.06、0.59、 6.00、24.3 ppm	0.47 肝への毒性影響、脾 臓重量の増加	0.47 肝重量増加、幹肝 細胞肥大、脾臓重 量増加		一般毒性： 雄：0.47 雌：0.59 腺房小葉周辺性肝 細胞肥大、肝重量増 加、脾臓重量増加、 血小板減少増加 発がん性は認めら れない	一般毒性： 雄：0.47 雌：0.59 腺房小葉周辺性 肝細胞肥大、脾臓 重量増加等 発がん性は認め られない
	2世代繁殖試験	0、1、20、150 ppm 0、0.087、1.71、 13.1	親動物：13 児動物：1.7 親動物：投与の影響 は認められない 児動物：発達遅延、 体重減少			親動物： 雌：1.71 雄：0.087 繁殖能：1.71 親動物： 雌：体重増加抑制、	親動物：0.087 児動物：1.71 親動物：肝細胞肥 大 児動物：発達遅 延、体重増加抑制

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				食品安全委員会 農薬専門調査会
			JMPR	EFSA	豪州	米国	
						雄：腎重量増加、肝細胞病変、 $\alpha_2\mu$ -グロブリン蓄積 繁殖能：児動物体重増加抑制、F2 児動物成熟時期の遅延	
	1 世代繁殖試験 (用量設定試験)	0、20、100、200、400 ppm	親動物：7.4 (100 ppm) 児動物：1.6 (20 ppm) 親動物：体重増加し抑制、摂餌量、食事効率の減少 児動物：体重増加抑制	/	/	一般毒性 親動物：7.4 (100 ppm) 児動物：1.6 (20 ppm) 親動物、児動物：体重増加抑制 繁殖能 7.4(100 ppm) 着床痕減少等	
	発生毒性試験	0、5、10、20	母動物：5 胎児：5 母動物：体重減少、摂餌量低下 胎児：第 14 肋骨形成	明確な記載なし (参照 2 を引用)	/	母動物：5 児動物：10 母動物：体重減少、摂餌量低下 胎児：第 14 肋骨形成 (20 mg/kg 体重/日)	母動物：5 胎児：5 母動物：体重減少、摂餌量低下 胎児：第 14 肋骨形成

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				食品安全委員会 農薬専門調査会
			JMPR	EFSA	豪州	米国	
	発達神経毒性 試験	0、10、50、120 ppm	催奇形性は認められない 母動物：4.2	0.8		母動物：5.6	催奇形性は認められない 母動物：4.2
		妊娠期：0、0.8～0.9、4.2～4.6、8.0～10.5 哺育期：1.2～1.7、5.6～8.3、13.7～19.1	児動物 0.8 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少、ハンドリング時の反応性亢進 児動物：死亡率増加、体重増加抑制、運動量増加			児動物：1.2 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少、ハンドリング時の反応性亢進 児動物：死亡率増加、体重増加抑制、運動量増加	児動物 0.8 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少、ハンドリング時の反応性亢進 児動物：死亡率増加、体重増加抑制、運動量増加
マウス	78 週間発がん性試験	0、10、40、160 ppm	5.2 (40 ppm) 雄：肝細胞肥大 (小葉中心性) 等 雌：肺胞・細気管支腺腫の発生頻度の増加				5.2 (40 ppm) 雄：肝細胞肥大 (小葉中心性) 等 雌：肺胞・細気管支腺腫の発生頻度の増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				食品安全委員会 農薬専門調査会
			JMPR	EFSA	豪州	米国	
	発生毒性試験	0、12、30、60	母動物：12 児動物：設定できず 母動物：活動性の低下、呼吸困難、歩行失調及び妊娠率の低下 児動物：生存胎児数減少				母動物：12 児動物 LOAEL：12 母動物：活動性の低下、呼吸困難、歩行失調及び妊娠率の低下 児動物：生存胎児数減少
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、25、50、100 ppm	1 (100 ppm)				1 (100 ppm) 雌雄：毒性所見なし
	発生毒性試験	0、7.5、15	母動物：15 胎児：7.5 胎児：死産の増加	NOAEL 記載なし 催奇性は認められない、生存胎児数に影響は認められない			母動物：15 胎児：7.5 胎児：死産の増加
<u>TDI</u> 、 <u>ADI</u> (cRfD)			NOAEL：0.47 SF：100 ADI：0.005	<u>JMPR</u> の ADI を参照		NOAEL：0.47 UF：100 cRfD：0.0047	NOAEL：0.47 SF：100 TDI：0.0047
<u>TDI</u> 、 <u>ADI</u> (cRfD) 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性発がん性併合試験	<u>JMPR</u> の ADI を参照		ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

1 /: 試験記載なし NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小毒性量 TDI：耐容一日摂取量 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

2 ARfD：急性参照用量

- 1 1) : 備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。
- 2 2) : 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 12) 。
- 3

1 <別紙 1 : リンデン/代謝物/分解物略称>

記号	化学名
HCCH	hexachlorocyclohexene
DCB	dichlorobenzene
DCP	dichlorophenol
TCB	trichlorobenzene
TCP	trichlorophenol
TeCP	tetrachlorophenol
TeCC-OH	tetrachlorocyclohexenol
TeCB	tetrachlorobenzene
PCB	pentachlorobenzene
PCP	pentachlorophenol
PCCH	pentachlorocyclohexene
HCCH	hexachlorocyclohexene
PCCH-OH	pentachlorocyclohexene-(2)-ol-1
HCB	hexachlorobenzene

2

3

4

1 <別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
ACN	アセトニトリル
A/G	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリフォスファターゼ
BUN	血中尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
DAT	処理後日数
EC	乳剤 (emulsive concentrate)
FSH	卵胞刺激ホルモン
Glu	グルコース
GSH	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
GGT	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
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
LH	黄体形成ホルモン
Lym	リンパ球数
MeOH	メタノール
PB	フェノバルビタール
PCB	ポリ塩化ベンゼン
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TRR	総残留放射能
UDPGT	UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ (UDP グルクロン酸転移酵素)
UDS	不定期 DNA 合成

1 <別紙 3 : 作物残留試験成績> 事務局レイアウト修正

作物名 (試験地) 実施年	種子処理					DAT (日)	時期 及び 植物 部位	残留値 (mg/kg)
	製剤	試験圃 場数	回数 (回)	g ai/t	kg ai/hl			リンデン
冬小麦 (米国) 1997年	FS 305	9	1	328.5	2.8	6~26	播種	—
						244~285	穀粒	<0.005
春小麦 (米国) 1998年	FS 305	5	1	328.5	2.8	12~30	播種	—
						110~140	穀粒	<0.005
なたね (米国) 1998年	FS 399	6	1	8620	na	36~136	播種	—
						125~359	穀粒	<0.005~0.016

2

作物名 (試験地) 実施年	散布処理				DAT (日)	残留値 (mg/kg)
	製剤	試験圃 場数	回数 (回)	処理量 kg ai/ha		リンデン
りんご (ドイツ)	乳剤	6	2	0.25~0.4	0	0.04~0.29
					14	0.006~0.05
					21	0.006~0.02
					28	0.009~0.03
					35	0.007~0.013
アカフサ スグリ (ドイツ)	乳剤	2	1	0.16	0	0.08
					14	0.006
					21	<0.005
					28	<0.005
					35	<0.005
イチゴ (ドイツ)	乳剤	2	1	0.096	43~60	0.006~0.014
Sovoy キャ ベツ (ドイツ)	乳剤	1	1	0.16	0	0.11
					14	0.016
					21	0.011
					28	<0.005
芽キャベツ (ドイツ)	乳剤	2	1	0.16	0	0.11~0.16
					14	0.02~0.06
					21	0.01~0.05
					28	0.01~0.05
					35	0.01~0.04

作物名 (試験地) 実施年	散布処理				DAT (日)	残留値 (mg/kg)
	製剤	試験圃 場数	回数 (回)	処理量 kg ai/ha		リンデン
カリフラワー (ドイツ)	乳剤	1	1	0.096	0	0.22
					14	0.027
					21	0.020
					28	0.013
だいこん (radish) (ドイツ)	乳剤	6	1	0.096	0	-0.14
					14	<0.005
					21	<0.005
					28	<0.005
	1	1	0.16	0	0.081	
				14	<0.005	
				21	<0.005	
				28	<0.005	
えんどう (peas) (ドイツ)	粉剤	1	1	0.16	14	0.005
					21	<0.005
					28	<0.005
てんさい (ドイツ)	乳剤	2	2	0.10	93、107	<0.005
					26~30	<0.005、0.025
ほうれんそう (温室) (オランダ) 1970年	乳剤		1	0.15	0	3.99~4.71
					2	2.44~3.49
					5	1.45~1.84
					8	0.81~1.15
					11	0.35~0.39
					14	0.32~0.45
					17	0.08~0.11
					21	0.04~0.06
ほうれんそう (野外) (オランダ) 1971年6月	乳剤		1	0.21	0	2.3~2.8
					2	1.0~1.2
					4	0.19~0.21
					7	0.05~0.08
					9	0.03~0.06
					11	0.03~0.03
					14	0.01~0.02
ほうれんそう (野外)	乳剤		1	0.21	0	4.6~14
					2	1.3~2.8

作物名 (試験地) 実施年 (オランダ) 1971年9月	散布処理				DAT (日)	残留値 (mg/kg)
	製剤	試験圃 場数	回数 (回)	処理量 kg ai/ha		リンデン
					4	1.0~1.7
					7	0.33~0.59
					9	0.30~0.33
					11	0.21~0.29
					14	0.16~0.16
レタス (温室) (オランダ) 1970年	乳剤		1	0.15	0	2.66~4.05
					2	1.68~2.12
					5	0.96~1.19
					8	0.44~0.67
					11	0.29~0.35
					14	0.18~0.24
					17	0.054~0.070
					21	0.026~0.033
ばれいしょ (オランダ) 1971年	乳剤		2	0.15	30	0.01(平均値)
トマト (温室) (オランダ) 1973年	燻蒸剤	2	1	2.4 g/100m ³	3	0.34~0.50
					3	0.002~0.004
ぶどう (ドイツ)	粒剤	2	1	0.45 g/plant (土壌混和)	0	0.05
					21	0.01
					28	<0.005
					35	0.006
Sovoy キャ ベツ (ドイツ)	粒剤	2	1	1.875 kg/ha (移植前土壌散 布)	60	0.03
					74	0.02
		1	1	0.0128 g/plant (土壌混和)	42	0.05
					60	0.04
芽キャベツ (ドイツ)	粒剤	1	1	0.0128 g/plant (土壌混和)	42	0.07
					60	0.06
					90	0.04
カリフラワー (ドイツ)	粒剤	3	1	0.01~0.013 g/plant (土壌混和)	42	0.01
					60	0.01
					90	<0.005

作物名 (試験地) 実施年	散布処理			DAT (日)	残留値 (mg/kg)	
	製剤	試験圃 場数	回数 (回)		処理量 kg ai/ha	リンデン
		2	1	0.015、0.037 g/plant (土壌混和)	90	<0.005、0.02
コールラビ (ドイツ)	粒剤	3	1	0.01~0.015 g/plant (土壌混和)	65	0.38~0.41
だいこん (ドイツ)	粒剤	3	1	1.875 kg/ha (移植前土壌散 布)	35	0.47、0.51
					40~67	0.04~0.18

1

2

後作物の残留

剤型、処理及 び処理日	処理 作物	後作物			残留値 (mg/kg)	
		作物	試験 地数	採取日 (日月年)	リンデン	代謝物
粒剤 1.875 kg ai/ha 27.7.72	だいこ ん (radish)	ばれい しよ	3	2.10.73	<0.005	n.d.
					<0.005	n.d.
					<0.005	n.d.
		にんじ ん	3	2.8.73	0.40	0.02
					0.22	<0.02
		土壌	1	6.4.73	0.12	0.02
					16.11.73	0.02
ばれい しよ	1	26.8.74	<0.005	n.d.		
にんじ ん	1	11.9.74	<0.005	n.d.		
土壌	1	11.9.74	0.06	n.d.		
粒剤 1.5 kg ai/ha 23.3.73	てんさ い 夏小麦 とうも ろこし	ばれい しよ		9.9.74	<0.005	n.d.
					0.005	n.d.
		にんじ ん		9.9.74	0.1	0.02
土壌		19.9.76	0.13	<0.02		
粒剤 1.5 kg ai/ha 24.4.73 (温室)	野菜類	ばれい しよ		10.7.74	0.006	<0.02
		にんじ ん		14.8.74	0.04	<0.02

剤型、処理及び処理日	処理作物	後作物			残留値 (mg/kg)	
		作物	試験地数	採取日 (日月年)	リンデン	代謝物
		土壌		31.7.74	0.09	<0.02

1

2 飼料用作物

作物名 (試験地) 実施年	種子処理					DAT (日)	時期及び植物部位	残留値 (mg/kg)
	製剤	試験圃場数	回数 (回)	g ai/t	kg ai/hl			リンデン
冬小麦 (米国) 1997年	FS 305	9	1	328.5	2.8	125~208	青刈り	<0.005~0.029
						180~244	乾牧草 (hay)	<0.005~0.025
						224~285	乾牧草 (straw)	<0.005
春小麦 (米国) 1998年	FS 305	5	1	328.5	2.8	47~80	青刈り	<0.005~0.033
						80~110	乾牧草 (hay)	<0.005~0.010
						110~140	乾牧草 (straw)	<0.005

3

FS : 種子処理用のフロアブル剤 (Flowable concentrate for seed treatment)

4

乾牧草(hay): 種子を含む

5

乾牧草(straw) : 種子を含まない

6

- : 分析せず

7

na : 希釈せず製剤を直接使用するため不要。

8

分析値は新鮮重量当たりの濃度。回収率による補正を行わない。

9

後作物試験の代謝物として微量の γ -PCCH、1,2,4-TCB、1,2,3,4-TeCBが認められたが、0.02 mg/kg未満であった。

10

11

12

1 <別紙 4 : 畜産物残留試験成績>

2

3

乳牛に 28 日間経口投与した後の乳汁及び組織中のリンデン残留濃度

試料	投与後日数	リンデン残留濃度 (mg/kg)		
		20 ppm 投与群	60 ppm 投与群	200 ppm 投与群
全乳	1 日	0.12	0.68	2.1
	3 日	0.19	1.1	2.2
	7 日	0.54	0.94	3.9
	14 日	0.16	0.74	3.2
	21 日	0.26	0.86	6.9
	25 日	0.34	1.0	5.8
	28 日	0.56	1.5	10
	7-28 日の平均値	0.37	1.0	6.0
肝臓	28 日	0.10	0.19	0.72
腎臓	28 日	0.34	1.1	4.9
筋肉	28 日	0.97	1.8	8.8
脂肪	28 日	12	20	158

4 残留値は分析の回収率による補正を加えていない。

5

6

7

8

ブタに 28 日間経口投与した後の組織中のリンデン残留濃度

投与群 (ppm)	性別	リンデン残留濃度 (mg/kg)			
		肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
7	雄	<0.02	0.048	0.059	1.7
	雌	<0.02	0.050	0.11	1.7
21	雄	<0.02	0.28	0.33	6.3
	雌	<0.02	0.14	0.15	5.0
70	雄	<0.02	0.24	0.71	16
	雌	<0.02	0.54	0.85	17

9 残留値は分析の回収率による補正を加えていない。

10

11

12

13

ヒツジに 28 日間経口投与した後の組織中のリンデン残留濃度

混餌投与 (ppm)	性別	リンデン残留濃度 (mg/kg)			
		肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
17.5	雄	0.02	0.55	0.43	17
	雌	0.02	0.93	1.0	21
52.5	雄	0.03	2.3	1.9	43
	雌	0.01	1.2	1.3	43
175	雄	0.14	5.6	9.1	173
	雌	0.11	4.0	6.3	223

14 残留値は分析の回収率による補正を加えていない。

15

16

1
2

ニワトリに 28 日間又は 60 日間経口投与した後の卵中のリンデン残留濃度

投与 日数	リンデン残留濃度 (mg/kg)					
	混餌濃度 1.5 ppm		混餌濃度 4.5 ppm		混餌濃度 15 ppm	
	投与期間 28 日	投与期間 60 日	投与期間 28 日	投与期間 60 日	投与期間 28 日	投与期間 60 日
1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
3	0.018~0.021	0.025~0.027	0.046~0.054	0.033~0.051	0.14~0.18	0.12~0.24
14	0.20~0.23	0.20~0.24	0.52~0.62	0.64~0.66	2.0~2.3	2.0~2.3
28	0.16~0.22	0.20~0.24	0.54~0.58	0.59~0.65	2.2~2.6	2.3~2.4
60		0.24~0.30		0.53~0.57		2.4~2.6

3
4
5
6
7
残留値は分析の回収率による補正を加えていない。

ニワトリに 28 日間又は 60 日間経口投与した後の組織中のリンデン残留濃度

混餌濃度	投与日数	リンデン残留濃度 (mg/kg)				
		肝臓	腎臓	大腿筋肉	胸筋肉	脂肪
1.5	28	0.10~0.14	0.15~0.19	0.18~0.19	0.03	2.5
	60	0.10~0.11	0.15~0.21	0.15~0.18	0.03~0.04	2.4~2.7
4.5	28	0.46~0.55	0.38~0.71	0.35~0.37	0.07~0.12	7.0~8.5
	60	0.17~0.33	0.41~0.45	0.43~0.60	0.08	8.1~9.7
15	28	0.72~0.83	1.6~2.5	1.2~1.5	0.32~0.40	27~28
	60	0.86~0.95	2.0~2.2	1.4~1.6	0.33~0.34	27~29

8
9
10
11

1 <参照>

- 2 1 諮問書 (平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号)
- 3 2 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の
4 改正について: 第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1~6
- 5 3 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
6 る件 (平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号)
- 7 4 JMPR①: “Lindane”, Pesticide Residues in food - 2002 Toxicological
8 Evaluations.nos 1000 on INCHEM (2002)
- 9 5 JMPR②: “Lindane”, Pesticide Residues in food - 2003, The Monograph
10 (2003)
- 11 6 米国①: “Lindene”, HED Toxicology Chapter for the Risk Assessment for the
12 Registration Eligibility Decision Document (RED), USEPA (2000)
- 13 7 WHO-IPCS (WHO-International Programme on Chemical Safety)
14 Monograph of Environment Health Criteria 124 (EHC 124, Lindane), 1991
15 on INCHEM
- 16 8 米国②: “Lindene”, EFED RED Chapter for Lindane in the Registration
17 Eligibility Decision Document (RED), USEPA (2002)
- 18 9 EFSA: Panel on Contaminants in the Food Chain on Opinions of Scientific
19 Commission/Scientific Panel (2005)
- 20 10 JMPR③: “Lindane”, Pesticide Residues in food - 1977 Toxicological
21 Evaluations.nos 411 on INCHEM (1977)
- 22 11 JMPR④: “Lindane”, Pesticide Residues in food - 1997 Toxicological
23 Evaluations.nos 934 on INCHEM (1997)
- 24 12 JMPR: Guidelines for the preparation of toxicological working papers for
25 the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide
26 Residues (2000)
- 27 13 食品健康影響評価について (平成 22 年 5 月 11 日付け厚生労働省発食安第 0511
28 第 1 号)
- 29