

平成 29 年 12 月 6 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

農薬専門調査会

座 長 西川 秋佳

動物用医薬品専門調査会

座 長 青山 博昭

農薬及び動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 29 年 3 月 15 日付け厚生労働省発生食 0315 第 11 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたテフルベンズロンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

農薬・動物用医薬品評価書

テフルベンズロン (第2版)

2017年12月

食品安全委員会農薬専門調査会

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	7
○ 要 約.....	8
 I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要.....	 9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) ラット①.....	11
(2) ラット②.....	12
(3) ラット③.....	14
(4) ラット④.....	14
(5) ラット⑤.....	15
(6) 泌乳山羊①.....	16
(7) 泌乳山羊②.....	16
(8) 産卵鶏①.....	17
(9) 産卵鶏②.....	17
(10) さけ①.....	17
(11) さけ②.....	18
(12) さけ③.....	19
(13) さけ④.....	19
2. 植物体内運命試験.....	19
(1) だいず.....	19
(2) りんご.....	21
(3) ばれいしょ.....	22

(4) ほうれんそう	23
(5) 後作物	23
3. 土壌中運命試験	24
(1) 好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命試験	24
(2) 土壌吸着試験	24
(3) 溶脱試験①	24
(4) 溶脱試験②	25
(5) 土壌表面光分解試験	25
4. 水中運命試験	25
(1) 加水分解試験	25
(2) 水中光分解試験①（緩衝液）	26
(3) 水中光分解試験②（自然水）	26
5. 土壌残留試験	26
6. 作物等残留試験	27
(1) 作物残留試験	27
(2) 畜水産物残留試験	27
(3) 推定摂取量	29
7. 一般薬理試験	29
8. 急性毒性試験	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	31
10. 亜急性毒性試験	31
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	31
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	32
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	33
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	34
(2) 120週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	34
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	35
(4) 78週間発がん性試験（マウス）	36
12. 生殖発生毒性試験	37
(1) 2世代繁殖試験（ラット①）	37
(2) 2世代繁殖試験（ラット②）	38
(3) 発生毒性試験（ラット①）	38
(4) 発生毒性試験（ラット②）	39
(5) 発生毒性試験（ウサギ①）	39
(6) 発生毒性試験（ウサギ②）	39
13. 遺伝毒性試験	39

1 4. その他の試験.....	42
(1) 肝酵素誘導試験	42
(2) 肝発がんプロモーション作用検討試験	42
(3) 肝臓 DNA への結合の可能性＜参考資料＞	44
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	45
・ 別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称	53
・ 別紙 2：検査値等略称	54
・ 別紙 3：作物残留試験成績	55
・ 別紙 4：代謝物 G を分析対象とした作物残留試験成績	62
・ 別紙 5：推定摂取量	63
・ 参照.....	65

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 1990年 11月 7日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2011年 8月 25日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る基準値設定依頼（適用拡大：葉ごぼう）
- 2012年 1月 19日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0119第10号）
- 2012年 1月 23日 関係書類の接受（参照2～10）
- 2012年 1月 26日 第416回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 5月 8日 第16回農薬専門調査会評価第一部会
- 2013年 9月 11日 第97回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 10月 22日 第158回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 11月 25日 第495回食品安全委員会（報告）
- 2013年 11月 26日 から12月25日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 1月 16日 農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2014年 1月 20日 第500回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照13）
- 2015年 9月 18日 残留農薬基準告示（参照14）

－第2版関係－

- 2016年 12月 13日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：きく（葉））
- 2017年 3月 15日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0315第11号）、関係書類の接受（参照15～19）
- 2017年 3月 21日 第643回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2017年 6月 2日 第65回農薬専門調査会評価第一部会
- 2017年 7月 7日 第150回農薬専門調査会幹事会
- 2017年 8月 1日 第660回食品安全委員会（報告）
- 2017年 9月 7日 第204回動物用医薬品専門調査会
- 2017年 10月 31日 第671回食品安全委員会（報告）
- 2017年 11月 1日 から11月30日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2017年 12月 6日 農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)	(2017年1月7日から)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）

長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

吉田 緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

*：2011年1月13日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012年3月31日まで）

納屋聖人（座長）
林 真（座長代理）
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
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

（2014年3月31日まで）

・幹事会

納屋聖人（座長）
西川秋佳*（座長代理）
三枝順三（座長代理**）
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子（座長）
赤池昭紀（座長代理）
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑（座長）
松本清司（座長代理）
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）	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）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*； 座長**）	代田眞理子	森田 健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		*：2013年9月30日まで **：2013年10月1日から

（2016年4月1日から）

・幹事会		
西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充*
小野 敦	中島美紀	與語靖洋
・評価第一部会		
浅野 哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明（座長代理）	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野 敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充
		*：2017年9月30日まで

<第 65 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

赤池昭紀 藤本成明

<第 150 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀 永田 清 松本清司

上路雅子

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2015 年 9 月 30 日まで)

山手丈至 (座長*)	川治聡子	松尾三郎
小川久美子 (座長代理*)	須永藤子	宮田昌明
青木博史	辻 尚利	山崎浩史
青山博昭	寺岡宏樹	吉田和生
石川さと子	能美健彦	吉田敏則
石川 整	舞田正志	渡邊敏明

* : 2013 年 10 月 22 日から

(2016 年 4 月 1 日から)

青山 博昭 (座長)	島田 美樹	宮田 昌明
小川 久美子 (座長代理)	須永 藤子	吉田 和生
青木 博史	辻 尚利	吉田 敏則
石川 さと子	寺岡 宏樹	渡邊 敏明
石塚 真由美	能美 健彦	
島田 章則	舞田 正志	

要 約

ベンゾイルフェニルウレア系殺虫剤「テフルベンズロン」(CAS No.83121-18-0)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(きく(葉))の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット等)、植物体内運命(だいず、ほうれんそう等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果からテフルベンズロン投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大、肝単細胞壊死、変異肝細胞巣等)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、メカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をテフルベンズロン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた78週間発がん性試験の2.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.021 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、テフルベンズロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量(ARfD)は設定する必要があると判断した。

I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

1. 用途

殺虫剤、外部寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：テフルベンズロン

英名：teflubenzuron (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)
尿素

英名：1-(3,5-dichloro-2,4-difluorophenyl)-3-(2,6-difluorobenzoyl)
urea

CAS (No. 83121-18-0)

和名：N-[(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル]-2,6
-ジフルオロベンズアミド

英名：N-[(3,5-dichloro-2,4-difluorophenyl)amino]carbonyl]-2,6
-difluorobenzamide

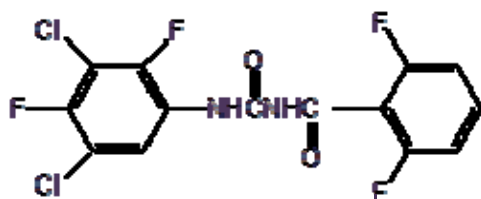
4. 分子式

$C_{14}H_6Cl_2F_4N_2O_2$

5. 分子量

381.1

6. 構造式



7. 開発の経緯

テフルベンズロンは、セラメルク社（現 BASF 社）によって開発されたベンゾイ

ルフェニルウレア系の殺虫剤である。本剤はキチン質合成阻害作用を示すと考えられている。

国内では、1990 年 11 月に初回農薬登録された。海外では、欧州、南米、アジア、豪州等の 22 か国で登録されている。また、動物用医薬品としては、国内では承認はないが、海外ではさけ¹の外部寄生虫（サケジラミ(sea lice)) の駆除を目的として使用（ペレット飼料に 2 g/kg の濃度で混合し、1 日 1 回、10 mg/kg 体重の用量で連続 7 日間混餌投与）されている。（参照 8、9、11、12）

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：きく（葉））がなされている。

¹ 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字またはひらがなで記載する。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、テフルベンズロンのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]テフルベンズロン」という。）又はテフルベンズロンのベンゾイル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[ben- ^{14}C]テフルベンズロン」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比放射能（質量放射能）からテフルベンズロンの濃度 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在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。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

CHbb:THOM 系ラット（一群雌雄各 4 匹）に [phe- ^{14}C]テフルベンズロンの DMSO 溶液を 25 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）で 7 日間反復経口投与して、動物体内運命試験が実施された。（参照 2、5）

① 吸収

動物体内運命試験ラット③ [1. (3)] においてテフルベンズロンが糞中で安定であったことから、代謝試験 [1. (1)③] において糞中に検出された代謝物はテフルベンズロンが消化管から吸収されて体内で代謝されて生成したものとし、糞中放射エネルギーからテフルベンズロンを除いたもの、尿中及びカーカス²の放射エネルギーの合計から、吸収率は 19.9%~21.2%と算出された。

② 分布

経時的に組織中放射能濃度を測定して体内分布が検討された。

投与終了 5 日後における主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 1 に示されている。

テフルベンズロンの各組織中からの消失は速やかであり、投与終了 5 日後には肝臓で 0.05%TAR 検出されたほかは定量限界 (0.01%TAR) 以下であった。（参照 2、5）

² 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表 1 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (μg/g)

性	投与 6 時間後	投与 5 日後
雄	脂肪(12.5)、肝臓(11.0)、腎臓(5.16)、肺(4.49)、筋肉(2.54)、脾臓(2.28)、血漿(2.25)	肝臓(1.36)、肺(0.75)、腎臓(0.42)、脾臓(0.09)、脂肪(0.07)、心臓(0.06)、胸腺(0.03)、血漿(0.03)
雌	脂肪(10.1)、肝臓(8.17)、生殖腺(4.51)、腎臓(3.33)、肺(2.51)、筋肉(2.54)、脾臓(2.35)、胸腺(0.97)、心臓(0.94)、脾臓(0.94)、血漿(0.94)	肝臓(1.25)、肺(0.69)、腎臓(0.34)、脾臓(0.11)、脂肪(0.04)、心臓(0.03)、胸腺(0.03)、生殖腺(0.03)、血漿(0.03)

③ 代謝

投与開始後 14 日に採取された糞及び尿について、代謝物の同定が実施された。

糞中に排泄された放射能の大半 (71.4%**TAR**～75.2%**TAR**) は未変化のテフルベンズロンであり、尿中にはテフルベンズロンは検出されず、代謝物 B、C 及び D が同定されたがいずれも 1%**TAR** 以下であった。糞中の代謝物は少なくとも 15 種類からなっていたが、1%**TAR** を超える代謝物はなかった。

④ 排泄

投与終了 7 日後までの尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

排泄は速やかであり、主に糞中に排泄された。

表 2 尿及び糞中排泄率 (%**TAR**)

性別	雄	雌
尿中 ¹⁴ C	2.74	2.21
糞中 ¹⁴ C	89.9	92.9
テフルベンズロン	71.4	75.2
その他の成分	18.5	17.7
カーカス	0.09	0.11

(2) ラット②

CHbb:THOM 系ラット (一群雌雄各 1～5 匹) に[phe-¹⁴C]テフルベンズロンの水懸濁液を低用量若しくは 750 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「高用量」という。) で単回経口投与し、又は低用量で反復経口投与 (非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回経口投与) (以下 [1. (2)] において「反復投与」という。) して、ラット体内運命試験が実施された。(参照 2、5)

① 吸収

a. 血中濃度推移

低用量投与群及び高用量投与群の血漿中薬物動態学的パラメータは、表 3 に示されている。

高用量投与群の $C_{\max}$ は低用量投与群の 3～7 倍、 $AUC_{(0-168)}$ の高用量/低用量比は 7.3～9.7 倍と、投与量に比例しなかった。また、 $T_{\max}$ は雄では低用量で 8 時間、高用量で 24 時間と長くなるが、雌では低用量で 1～8 時間、高用量で 0.67 時間と、短くなる傾向がみられた。

表 3 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	25 mg/kg 体重		750 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	8	1～8	24	0.67
$C_{\max}$ (μg/g)	0.46	0.25	3.27	1.43
$T_{1/2}$ (hr)	13.6	21.7	15.6	39.5
$AUC_{(0-168)}$ (hr・μg/g)	14.0	10.1	136	73.7

b. 吸収率

[1. (3)] においてテフルベンズロンが糞中で安定であったこと及び胆汁中から未変化のテフルベンズロンが検出されなかったことから、[1. (2)③] において糞中に検出された代謝物はテフルベンズロンが消化管から吸収されて体内で代謝されて生成したものとし、糞中放射エネルギーからテフルベンズロンを除いた代謝物及び尿中放射エネルギーの合計から、吸収率は 3.7%～10.3%と算出された。

② 代謝

低用量投与群、高用量投与群及び反復投与群から採取した尿及び糞を試料とし、代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中における主要成分はテフルベンズロンで、82.2% TAR ～91.4% TAR 認められた。代謝物として G が同定されたが、1% TAR 未満であった。

尿中の放射能は僅かで、テフルベンズロンは検出されなかった。また、代謝物は同定されなかった。

③ 排泄

投与後 8 日間の尿及び糞中排泄率は、表 4 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後 2 日以内に 90% TAR 以上が排泄され、主に糞中に排泄された。

低用量単回投与後 24 時間捕集した呼気中に放射能は検出されなかった。

表 4 投与後 8 日間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口投与				反復投与	
投与量	25 mg/kg 体重		750 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0.86	0.55	0.15	0.16	0.84	0.78
糞	93.3	90.7	95.0	93.6	94.0	95.1

(3) ラット③

胆管カニユーレを挿入した SD ラット（一群雄 1～4 匹）に[phe-¹⁴C]テフルベンズロンの DMSO 溶液を 2.5 又は 25 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。また、比較のため、胆管カニユーレを施していないラットに 25 mg/kg 体重で単回投与して尿及び糞中の代謝物が検討された。

投与後 24 時間における尿及び胆汁中排泄率は表 5 に、胆汁、尿及び糞における代謝物は表 6 に示されている。

尿中及び胆汁中排泄率から、吸収率は 2.5 mg/kg 体重では少なくとも 23.0%、25 mg/kg 体重では少なくとも 6.3%と算出された。

消化管から吸収されたテフルベンズロンは主に胆汁中に排泄された。用量を下げると尿及び胆汁中排泄率はそれぞれ 3～4 倍高くなり、消化管吸収率が高まることが示された。

尿及び糞中で認められた代謝物は、主に芳香環の水酸化体であり、グルクロン酸抱合を受けて胆汁中に排泄された。胆汁中の主要代謝物は E を経由して生成する M (3.9%TAR) であった。（参照 2）

表 5 投与後 24 時間における尿及び胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量	尿	胆汁	合計
2.5 mg/kg 体重	3.6	19.4	23.0
25 mg/kg 体重	1.1	5.2	6.3

表 6 胆汁、尿及び糞における代謝物 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	試料	テフルベンズロン	代謝物
2.5 (胆汁排泄)	胆汁	ND	M(3.9)、L(1.1)、C(0.8)、K(0.5)、E(0.2)、G(0.1)
25	尿	ND	G(0.3)
	糞	57.9	C(0.6)、G(0.5)、E(0.4)、H(0.3)

ND：検出せず (<0.1%TAR)

(4) ラット④

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-¹⁴C]テフルベンズロンの水懸濁液を低用量又は高用量で単回経口投与し、経時的に組織、臓器を採取して体内分布が

検討された。

投与 48 時間後の主要組織における残留放射能濃度は、表 7 に示されている。

各組織における濃度推移は、高用量投与の大腿骨で投与 24 時間後に最高値を示した以外は、いずれの組織とも投与 6 時間後に最高値を示した。肝臓、腎臓、白色脂肪等を除く組織においては血漿中濃度の推移と同様に速やかに減衰した。
(参照 2、5)

表 7 主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

投与量	性	T _{max} 付近 ^a	投与 48 時間後
25 mg/kg 体重	雄	褐色脂肪(5.69)、白色脂肪(4.16)、副腎(3.18)、腎臓(2.04)、肝臓(1.69)、肺(1.61)、脳(1.02)、心臓(0.99)、脾臓(0.70)、骨格筋(0.63)、血漿(0.48)	白色脂肪(0.76)、腎臓(0.61)、肝臓(0.45)、肺(0.42)、副腎(0.24)、褐色脂肪(0.22)、大腿骨(0.15)、血液(0.08)、血漿(0.08)
	雌	白色脂肪(5.83)、褐色脂肪(4.22)、副腎(2.49)、肝臓(1.69)、腎臓(1.56)、肺(1.21)、脳(0.72)、心臓(0.69)、脾臓(0.54)、血漿(0.45)	肝臓(0.47)、腎臓(0.39)、肺(0.30)、白色脂肪(0.19)、褐色脂肪(0.07)、血漿(0.06)
750 mg/kg 体重	雄	褐色脂肪(30.7)、白色脂肪(19.8)、副腎(13.6)、腎臓(10.8)、肝臓(8.43)、肺(8.36)、脳(6.10)、心臓(5.33)、脾臓(3.47)、骨格筋(2.66)、血漿(2.61)	腎臓(3.31)、肺(2.83)、白色脂肪(2.81)、肝臓(2.52)、褐色脂肪(1.36)、血液(0.57)、カーカス(0.51)、大腿骨(0.47)、血漿(0.46)
	雌	白色脂肪(25.6)、褐色脂肪(23.8)、副腎(10.7)、腎臓(6.77)、肺(5.71)、肝臓(5.63)、脳(4.05)、心臓(3.63)、脾臓(2.30)、血漿(1.74)	肝臓(2.55)、腎臓(2.38)、肺(2.44)、白色脂肪(1.10)、褐色脂肪(0.67)、副腎(0.53)、血液(0.47)、血漿(0.37)

^a : 投与 6 時間後

(5) ラット⑤

胆管カニューレを挿入した 2 群のラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄及び代謝が検討された。

低用量投与後 48 時間に、胆汁中及び尿中にそれぞれ 16%TAR 及び 1%TAR が認められた。高用量投与群では、それぞれ 2%TAR 及び 0.4%TAR であった。尿、胆汁及び肝臓中の放射能の合計は、低用量及び高用量投与群でそれぞれ 18%TAR 及び 2%TAR であった。

水酸化体である代謝物 C の存在から、代謝経路の一つが、ベンゾイル基の水酸化と抱合であることが示された。フェニル基が水酸化した代謝物 B 及び X も微量に検出された。代謝物 G の生成からベンゾイルウレア結合の開裂がもう一つの代謝経路であることが確認された。

胆汁の加水分解処理により硫酸抱合体の存在の可能性が示された。胆汁中及び尿中の多数の未同定極性物質から、種々の酵素処理により、代謝物 C 及び G が

生成した。アルカリ条件下では、これら極性物質から未同定の物質が生成した。胆汁中の代謝物の種類や加水分解処理の影響には、用量による差はなかった。(参照 5)

テフルベンズロンのラットにおける主要代謝経路は、①芳香環の水酸化による代謝物 B、C、D 及び E の生成、並びにその後のグルクロン酸抱合化による代謝物 K、L 及び M の生成、②尿素結合部分の開裂による代謝物 G 及び H の生成であると考えられた。

(6) 泌乳山羊①

[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを泌乳山羊 (2 頭) に 1 日 2 回 7.5 日間、7 mg/kg 体重/日の用量で経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

放射能は主に糞中に排泄され、と殺後の腸内容物を含めて 99% TAR が検出された。糞中放射能の 76.9% TRR が未変化のテフルベンズロンであり、代謝物 C が 3.6% TRR 認められた。血漿中放射能濃度は投与 4 日目に最大 (8~10 ng/mL) となった。

乳汁中の放射能濃度は血漿中とほぼ同様であり、5 日目夕方に最大 (10~15 ng/mL) となった。

と殺後の臓器組織及び体液中の放射能の残留は投与量に比べて低かった。臓器における残留放射能は肝臓及び肺で最も高く、それぞれ 0.486 及び 0.136 µg/g であった。また胆汁では 1.30 µg/mL であった。消化管吸収されたテフルベンズロンは主に胆汁中に排泄されると考えられた。

胆汁中の放射能は、主にグルクロン酸抱合体であった。酵素による加水分解処理後の主要生成物は C で、加水分解処理の有無にかかわらず胆汁中に未変化のテフルベンズロンは検出されなかった。

その他の臓器組織及び体液中の放射能レベルは、概して 0.1 µg/g 未満であった。吸収されたテフルベンズロンは肝臓で代謝されて抱合された後、主に胆汁中に排泄されると考えられた。

肝臓から抽出された放射能の主要成分は未同定極性物質であった。代謝物 C が僅かに検出された。放射能の分布は脱抱合酵素の処理の影響を受けなかったことから、極性物質がグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体でないことが示唆された。(参照 5)

(7) 泌乳山羊②

[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを泌乳山羊に 1 mg/kg 体重/日の用量で 7.5 日間経口投与した。投与放射能は糞中に 92.0% TAR、尿中に 0.91% TAR 認められた。乳汁中の放射能濃度は投与 5 日目に定常状態 (最大残留濃度 0.013 µg/g) に達し

た。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の残留放射能濃度は、それぞれ 0.486、0.034、0.010 及び 0.08 µg/g であった。糞中の主要成分は未変化のテフルベンズロン (76.9%TRR 及び 83.3%TRR) であり、少量の代謝物 C が認められた。(参照 7)

(8) 産卵鶏①

[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを産卵鶏 (一群 6 羽 3 群) に 1 日 2 回 7.5 日間、1.25 mg/kg 体重/日の用量で経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能のほとんどが排泄物から回収 (平均回収率 95.6%^{TAR}) された。血漿、卵及び組織からは僅かな放射能しか検出されず、テフルベンズロンはほとんど吸収されないことが示された。卵及び血漿中の放射能のほとんどが投与終了時には消失した (消失半減期 1.5~2 日)。

排泄物における放射能の主要成分は未変化のテフルベンズロンであった。

消化管吸収されたテフルベンズロンは主に胆汁中に排泄されと考えられた。胆汁中の放射能は主に水酸化体である代謝物 C を経たグルクロン酸抱合体であった。酵素による加水分解処理の有無にかかわらず胆汁中に未変化のテフルベンズロンは検出されなかった。

排泄物、肝臓、腎臓、卵黄及び脂肪を試料とし、代謝物同定、定量試験が実施された。

肝抽出物において未変化のテフルベンズロンが同定された。腎臓抽出物においては、テフルベンズロンのほか、代謝物 G が認められた。卵黄抽出物中の放射能の大半及び脂肪抽出物中の全ては、未変化のテフルベンズロンであった。(参照 5)

(9) 産卵鶏②

[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを産卵鶏に 1 日 2 回 7.5 日間、1.25 mg/kg 体重/日の用量で経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能のほとんどが排泄物から回収され (93.9%^{TAR})、卵中には 0.01%^{TAR} 未満、組織中には 0.4%^{TAR} 未満であった。肝臓、脂肪組織、皮膚及び筋肉中の残留放射能濃度はそれぞれ 0.0075、0.0015、0.0002 及び 0.00004 µg/g であった。

卵黄中、肝臓及び脂肪において同定された化合物は未変化のテフルベンズロンのみであり、それぞれ 62.2%^{TRR}、30.2%^{TRR} 及び 79.1%^{TRR} であった。腎臓抽出物においては、テフルベンズロン及び代謝物 G (0.02 µg/g) が認められた。(参照 7)

(10) さけ①

水温 7~8、9 又は 13~14℃の条件下で大西洋さけ (Atlantic salmon、尾数不

明) にテフルベンズロンを 10 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与又は水温 7～8、9℃の条件下で 10 mg/kg 体重/日を 7 日間連続混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

各水温における血漿中薬物動態パラメータは、表 8 に示されている。

表 8 各水温における血漿中薬物動態パラメータ

投与方法	単回強制経口			7 日間連続混餌	
水温(℃)	7～8	9	13～14	7～8 ^a	9
T _{max} (hr)	9～24			約 3 日	
C _{max} (μg/mL)	0.311	0.150	0.572	0.170 ^b	0.450 ^b
T _{1/2} (hr)	15～20			23	

^a : 実際の投与量 7.8 mg/kg 体重 ^b : 定常状態

水温 13～14℃の条件下で 2 mg/kg 体重のテフルベンズロンを単回血管内投与した場合には、投与 15 分後の平均血漿中最高濃度は 5.19 μg/mL であった。

さけにおけるテフルベンズロンの生物学的利用率は非常に低く、9℃で約 4%、13～14℃では 9%であった。(参照 8、9)

(11) さけ②

水温 10℃の条件下で大西洋さけ (Atlantic salmon、尾数不明) に ¹⁴C 標識テフルベンズロン(標識位置不明)を 10 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最高放射能濃度は胆嚢、肝臓及び腎臓にみられた。筋肉及び皮膚では、投与 24 時間後に最高平均濃度に達し(筋肉 : 410 ng/g、皮膚 : 753 ng/g)、その後、それぞれ 4.7 及び 6.5 日の消失半減期で低下した。

投与 24 時間後の筋肉及び皮膚からは、残留放射能のそれぞれ約 99%及び 104%が抽出され、投与 8 日後ではそれぞれ 84%及び 77%が抽出された。投与 1 及び 8 日後の両時点で筋肉及び皮膚の両者から検出されたのは、未変化のテフルベンズロンのみであった。投与 1 及び 8 日後の総放射能に対する未変化のテフルベンズロンの割合は、筋肉ではそれぞれ 97%及び 79%、皮膚ではそれぞれ 99%及び 58%であった。肝臓及び腎臓では、未変化のテフルベンズロンが主要化合物で、投与 1 日後にそれぞれ 77%及び 69%であった。

微量代謝物も検出され、2-hydroxy-³及び 3-hydroxy-teflubenzuron⁴ (腎臓中で残留放射能のそれぞれ 4.6%及び 1.6%) 並びに代謝物 H (肝臓中 3.1%) が同定された。(参照 8、9)

³ 代謝物 E と考えられる。

⁴ 代謝物 C と考えられる。

(12) さけ③

水温 10℃の条件下でさけ（尾数不明）に非標識テフルベンズロンを 10 mg/kg 体重の用量で 6 日間連続混餌投与し、その後 ¹⁴C 標識テフルベンズロン（標識位置不明）を 10 mg/kg 体重の用量で単回投与して動物体内運命試験が実施された。

最高放射能濃度は投与 1 日後の肝臓中にみられた。筋肉及び皮膚では、投与 1 日後に最高平均濃度を示し（筋肉：310 ng/g、皮膚：554 ng/g）、初期消失半減期（initial half-lives）（測定期間：18 日以上）はそれぞれ 2.6 及び 3.6 日で、投与 8 日後にはそれぞれ 15 及び 41 ng/g に低下した。

代謝物の解析では、単回投与試験の場合とほぼ同様の結果が示された。投与 1 日後に測定された組織の全てに存在する主要化合物は、未変化のテフルベンズロンであった。筋肉及び皮膚からは、投与 24 時間後にそれぞれ約 96%TRR 及び 88%TRR が抽出可能で、未変化のテフルベンズロンの割合は、それぞれ 77%TRR 及び 82%TRR であった。投与 8 日後ではこの割合は筋肉及び皮膚の両者ともに 19%TRR であったが、測定された放射能の値は低く、用いられた放射能測定 HPLC で定量可能な濃度ではなかった。3 種類の微量代謝物が肝臓中から検出され、そのうちの 2 種類は 3-hydroxy-teflubenzuron⁵（7.9%TRR）及び代謝物 G（2.8%TRR）と同定された。

7 日間反復投与試験の最終投与量から算出された代謝物の残留割合が、推奨用量における反復投与試験から得られた結果と同様であるというデータは得られていない。（参照 8、9）

(13) さけ④

水温 6℃の条件下でさけ（尾数不明）に非標識テフルベンズロンを 10 mg/kg 体重の用量で 13 日間連続混餌投与し、その後 ¹⁴C 標識テフルベンズロン（標識位置不明）を 10 mg/kg 体重の用量で単回投与して動物体内運命試験が実施された。

最高放射能濃度は肝臓中にみられた。投与 1 日後における筋肉及び皮膚の残留放射能濃度はそれぞれ 153 及び 218 ng/g でその後低下した。初期消失半減期はそれぞれ 3.8 及び 5.5 日であった。（参照 8、9）

2. 植物体内運命試験

(1) だいず

だいず（品種：白鳥）2 葉期幼苗を、[phe-¹⁴C]テフルベンズロン含有水耕液

⁵ 代謝物 C と考えられる。

(0.036 $\mu\text{g/mL}$ 、300 mL) 中で栽培して 1、3 及び 9 日後に葉、茎及び根を採取し（水耕法）、[phe- ^{14}C]テフルベンズロン水溶液を第 2 複葉 3 枚の上面に均一に塗布（0.45 $\mu\text{g/cm}^2$ 、45 g ai/ha 相当）して 1、2 及び 4 週間後に処理葉、非処理葉、茎、根及びさやを採取し（葉面塗布法）、又は[phe- ^{14}C]テフルベンズロンを初生葉と第 1 複葉の間の茎部に注入（3.6 μg ）して 1、2 及び 4 週間後に葉、茎、根及びさやを採取し（茎注入法）て、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は、表 9 に示されている。

いずれの処理方法においても処理部位からの移行性は低く、大部分は未変化のテフルベンズロンであった。10%TRR を超える代謝物は認められず、同定された代謝物は G のみであった。（参照 2）

表 9 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

処理区	試料	残留放射能				溶媒抽出画分の同定成分	
			溶媒抽出画分	水溶性画分	非抽出性画分	テフルベンズロン (%TRR)	代謝物 G (%TRR)
水耕 ^a 法	葉	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	— —	— —
	茎	0.006	0.006	<0.005	<0.005	— —	— —
	根	0.59	0.59	<0.01	<0.01	0.58 (73.9)	<0.01 (0.1)
	水耕液	0.008	0.008	—	—	0.008 (23.3)	<0.001 (0.7)
葉面塗布 ^b 法	処理葉	8.03	7.95	0.03	0.06	7.86 (88.9)	0.01 (0.2)
	非処理葉	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.008 (0.2)	ND
	茎	0.297	0.297	<0.005	<0.005	0.297 (8.8)	ND
	根	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	— —	— —
	さや	0.019	0.019	<0.005	<0.005	0.019 (0.2)	ND
茎注入 ^b 法	葉	0.031	0.022	0.006	<0.005	0.017 (1.7)	<0.005 (0.2)
	茎	1.25	1.24	<0.01	0.01	1.23 (95.5)	<0.01 (0.1)
	根	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	— —	— —
	さや	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	— —	— —
	合計	—	—	—	—	— —	— —

a : 処理 9 日後

b : 処理 4 週間後

— : 試料なし又は分析せず

ND : 検出せず

(2) りんご

りんご（品種：Alkmén 及び James Grieve）に、[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを 0.2 mg/mL の用量で 21 日間隔で 3 回果実に滴下処理して、2 回目と 3 回目の処理前及び 3 回目処理 30 日後に処理果実を採取し、又は葉に滴下処理して 3 回目処理 30 日後に処理葉、非処理葉及び果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

最終処理 30 日後における各試料中の残留放射能濃度及び分布は、表 10 に示されている。

果実処理ではほとんど全ての放射能が溶媒抽出され、葉処理でも、ほとんどが処理葉の表面から回収された。処理果実の果皮及び処理葉の抽出性残留物はほぼ全量が未変化のテフルベンズロンであった。テフルベンズロンをりんごに処理した場合、果実及び葉の内部への浸透性はなく、植物体内における移行及び代謝は起こらなかった。（参照 2）

表 10 各試料中の残留放射能濃度及び分布 (mg/kg)

処理部位	試料	残留放射能			溶媒抽出性画分の テフルベンズロン (%TRR)
			溶媒抽出性 画分	非抽出性 画分	
果実	果皮	0.92	0.90	<0.01	97.9
	果肉		0.02	<0.01	2.0
葉	処理葉	81.7	81.7	0.04	99.6
	非処理葉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	果実	0.02	0.02	<0.01	ND

ND：検出せず

(3) ばれいしょ

ばれいしょ（品種：Bintje）に、[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを 90 g ai/ha 相当の用量で、植付後 18、32、44 及び 56 日にそれぞれ 1 回、計 4 回茎葉処理又は土壌処理し、最終処理 25 日後に茎葉及び塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度は、表 11 に示されている。

茎葉処理区の地上部の溶媒抽出画分のほぼ全量が未変化のテフルベンズロンで、代謝物は検出されなかった。土壌処理区の地上部及び塊茎中の残留放射能は 0.04%TAR～0.2%TAR と微量であり、成分の同定は不可能であった。テフルベンズロンの植物体中への吸収はほとんどなく、植物体内における移行及び代謝は起こらないと考えられた。（参照 2）

表 11 各試料中の残留放射能濃度 (mg/kg)

処理区	試料		残留放射能
茎葉処理	茎葉		8.31
	塊茎	皮	<0.001
		剥いた塊茎	ND
土壌処理	茎葉		0.03
	塊茎	全体	0.002
		皮	0.009
		剥いた塊茎	0.001

ND：検出せず

(4) ほうれんそう

ほうれんそう(品種:ユニバーサル)に、[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを 60 g ai/ha 相当の用量で播種後 21 日に植物全体に散布処理し、処理 3 時間、8 日及び 15 日後に葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理 15 日後のほうれんそう葉部における残留放射能濃度は、表 12 に示されている。

放射能の残留はほとんどが表面洗浄液中に認められ、内部への浸透は僅かであった。10%TRR を超える代謝物は認められず、代謝物の同定はできなかった。(参照 2)

表 12 ほうれんそう葉部における残留放射能濃度 (mg/kg)

	残留放射能			溶媒抽出画分の同定成分	
	表面洗浄液	メタノール/水抽出物	非抽出性画分	テフルベンズロン	代謝物
0.70	0.69 (99.2)	0.01 (0.8)	<0.01 (<0.01)	0.54 (77.1)	0.16 (22.9) ^a

(): %TRR

^a: 最大の画分は 8.0%TRR(0.06 mg/kg)で多数の成分の集合体

(5) 後作物

[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを 0.5 kg ai/ha の用量で土壌処理し、嫌氣的条件下でエージングし、処理 30、120 及び 360 日後にレタス、にんじん及び小麦を植付け又は播種し、成熟期に採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度は、表 13 に示されている。

植物体には主として微量 (0.05 mg/kg 以下) の極性化合物が多数存在すると考えられた。テフルベンズロン並びに既知の土壌分解物である G 及び H のいずれも検出されなかった (0.01 mg/kg 未満)。(参照 5)

表 13 各試料中の残留放射能濃度 (mg/kg)

作物		処理後エージング日数		
		30 日	120 日	360 日
レタス	葉球	0.007	0.006	0.002
	根全体	0.026	0.013	0.005
にんじん	皮	0.08	0.053	0.017
	剥皮後	0.013	0.006	0.002
麦	わら	0.24	0.088	0.035
	穀粒	0.005	0.003	0.002

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命試験

砂壤土（ドイツ）に[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを 5 mg/kg 乾土となるように混和処理し、22±2℃の暗条件下で、含水量 11%に水分を保持した土壌を通気下で 343 日間及び湛水した土壌を窒素置換後密栓し 59 日間インキュベートして、それぞれ好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

テフルベンズロンは好氣的条件において徐々に分解し、処理 343 日後には 29.2%**TAR** まで減少した。二酸化炭素及び非抽出性画分は徐々に増加し、処理 343 日後にそれぞれ 6.5 %**TAR** 及び 33.3 %**TAR** であった。回収率は 125 日後までは 90%**TAR** 以上であったが、その後経時的に減少し 343 日後には 78.1%**TAR** となった。テフルベンズロンの半減期は 12～13 週間と算出された。

嫌氣的湛水条件においては、処理 59 日後に、溶媒抽出性画分が 55.0%**TAR** に減少し、非抽出性画分が 34.5%**TAR** に達した。回収率は処理後徐々に減少し、処理 59 日後に 89.5%**TAR** であった。テフルベンズロンの半減期は約 2 週間と算出された。

分解物として G が好氣的条件下において 29 日目で 10.4%**TAR**、嫌氣的湛水条件下において 14 日目で 28.2%**TAR**、H が好氣的条件下において 29 日目で 5.4%**TAR**、嫌氣的湛水条件下において 22 日目で 1.0%**TAR** の最高値を示した。両条件において、分解物 G 及び H はさらに分解されるか、又は土壌成分と結合すると考えられた。（参照 2）

(2) 土壌吸着試験

[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを用いて、4 種類の土壌（砂土、壤土、シルト質壤土及び軽埴土）における土壌吸着試験が実施された。

各土壌におけるテフルベンズロンの土壌吸着パラメータは表 14 に示されている。（参照 2）

表 14 土壌吸着試験における土壌吸着パラメータ

供試土壌	K _F	K _{Foc}
砂土	159	12,300
壤土	447	14,900
シルト質壤土	585	18,900
軽埴土	936	14,400

(3) 溶脱試験①

3 種類のドイツ土壌（砂土、壤質砂土及び砂壤土）を用いた内径 5 cm×高さ 30 cm の土壌カラム表面にテフルベンズロン 0.12 mg（0.6 kg ai/ha 相当）を積層し、室温下、393 mL で 2 日間溶出して、溶脱試験が実施された。

溶出液中のテフルベンズロン濃度は3種類の土壌とも検出限界(5 µg/L)以下であった。テフルベンズロンは土壌からの溶脱はないと考えられた。(参照 2)

(4) 溶脱試験②

砂壤土(ドイツ)に[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを5 mg ai/kg 乾土となるように添加し、22±2℃の暗条件下で、30日間好氣的にインキュベートし、代謝物の同定、定量が行われた。また、同試料を内径5.2 cm×高さ30 cmの土壌カラムに積層し、一日当たり11 mLで45日間溶出して、溶脱試験が実施された。

30日間好氣的にインキュベートした土壌では、テフルベンズロンが75.5% TAR、分解物はG及びHがそれぞれ5.6% TAR及び2.1% TAR認められた。

溶脱試験後の処理土壌画分中には80.5% TARに相当する放射能が残留し、テフルベンズロンが45.6% TAR、分解物Gが3.6% TAR、分解物Hが2.0% TAR検出された。溶出液中の全放射性成分は45日間で0.03% TARであった。

テフルベンズロン及び好氣的条件下で生成した分解物を土壌表面に処理した場合、いずれも土壌中での移動性は小さいことが明らかとなった。(参照 2)

(5) 土壌表面光分解試験

シルト質壤土(フランス)薄層板に[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを300 g ai/ha相当量処理し、24℃で15日間、キセノン光(光強度:820 W/m²、波長範囲:290 nm以下をフィルターでカット)を照射して土壌表面光分解試験が実施された。

照射区では、15日後の溶媒抽出画分中の放射性成分の大部分はテフルベンズロン(77.4% TAR)であり、分解物としてG(2.1% TAR)が認められた。また、7.2% TAR生成した揮発性物質はCO₂と推定された。非照射の対照試料中では、テフルベンズロンの顕著な分解は認められなかった。

非抽出性放射能を全てテフルベンズロンと仮定して算出した場合のテフルベンズロンの半減期は104日であり、東京春季太陽光換算で約860日に相当した。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5.0(酢酸ナトリウム緩衝液)、pH 7.0(リン酸緩衝液)及びpH 9.0(ホウ酸緩衝液)の滅菌緩衝液に[phe-¹⁴C]テフルベンズロン又は[ben-¹⁴C]テフルベンズロンを40 µg/Lの濃度となるように添加し、25℃の暗条件下で、30日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 5.0及び7.0では半減期が1年以上と安定であったが、pH 9.0での半減期は約10日であった。

30日後のpH 9.0緩衝液中には、[phe-¹⁴C]テフルベンズロン処理では分解物G

が 58.7%TAR、テフルベンズロンが 13.5%TAR、分解物 H が 11.5%TAR、分解物 F が 7.7%TAR 認められ、[ben-¹⁴C]テフルベンズロン処理では分解物 J が 59.1%TAR、テフルベンズロンが 17.6%TAR、分解物 I が 11.4%TAR、分解物 F が 4.6%TAR であった。分解物 G 及び J が分解物 H 及び I の約 5 倍生成することから、テフルベンズロンにおいては、ベンゾイル側の NH-CO 結合の加水分解がアニリン側の NH-CO 結合の開裂より容易に起こることが推定された。（参照 2）

（2）水中光分解試験①（緩衝液）

滅菌酢酸緩衝液（pH 5.0）に[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを 0.1 mg/L となるように添加し、25℃で 15 日間、キセノン光（光強度：820 W/m²、波長範囲：290 nm 以下をフィルターでカット）を照射して水中光分解試験が実施された。

照射区で 7 日以降に揮発性物質が 5%TAR 生成し、CO₂ と推定された。15 日後にテフルベンズロンが 45%TAR 残存し、主要分解物として F が 32%TAR 認められた。その他の分解物は多数検出されたが、いずれも 2%TAR 以下であった。暗対照区では、89%TAR がテフルベンズロンとして残存し、分解物 F が 8%TAR 認められた。

テフルベンズロンの半減期は約 10 日であり、東京春季太陽光換算で 83 日と算出された。（参照 2）

（3）水中光分解試験②（自然水）

ろ過滅菌した河川水（大阪、pH 7.43）に[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを 25 µg/L となるように添加し、25±2℃で 6 日間、キセノン光（光強度：609 W/m²、波長範囲：290 nm 以下をフィルターでカット）を照射して水中光分解試験が実施された。

テフルベンズロンは 6 日後に、照射区及び暗対照区でそれぞれ 91.1%TAR 及び 95.4%TAR となり、照射区で分解物 G が 3.5%TAR 認められ、分解物 F が暗対照試料及び試験 0 日の照射試料で検出されたが、10%TAR を超えて生成する分解物はなかった。テフルベンズロンの半減期は 67.3 日であり、東京春季太陽光換算で 414 日と算出された。自然水中のテフルベンズロンの分解には、明らかな光の関与は認められなかった。（参照 2）

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）、沖積土・壤土（三重）及び沖積土・砂壤土（滋賀）を用いて、テフルベンズロン及び分解物 G を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 15 に示されている。（参照 2）

表 15 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	条件	濃度	土壌	推定半減期（日） ^a
				テフルベンズロン
ほ場試験	畑地	150 g ai/ha* (3 回)	火山灰土・軽埴土	25
			沖積土・砂壤土	31
容器内試験	畑地状態	0.15 mg/kg	火山灰土・軽埴土	14
			沖積土・壤土	12
			沖積土・砂壤土	19

*：乳剤（5%）使用

^a：分解物 G の最大残留値は親化合物の最大残留値に比べて僅かであったことから、半減期の算出に分解物 G を加えなかった。

6. 作物等残留試験

（1）作物残留試験

野菜、果実等を用いて、テフルベンズロン及び代謝物 G を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 及び 4 に示されている。

テフルベンズロンの最大残留値は、散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）で認められた 13.1 mg/kg であり、代謝物 G は、最終散布 14 及び 30 日後に収穫したえだまめで 0.005 mg/kg 検出されたほかは全て検出限界（0.005 mg/kg）未満であった。（参照 2、16、17）

（2）畜水産物残留試験

① 牛＜参考資料⁶＞

泌乳牛（一群 3 頭）にテフルベンズロンを 10、30 又は 100 mg/kg の用量で 28 日間混餌投与し、又は 2 頭に 100 mg/kg の用量で 28 日間混餌投与後基礎飼料のみを 7 又は 14 日間給与して、投与開始 3 日前から試験終了までの乳汁試料並びに皮下脂肪、腹膜脂肪、肝臓、腎臓及び骨格筋を採取して、テフルベンズロンを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。肝臓については、代謝物 C も分析対象とされた。

テフルベンズロンは、筋肉及び乳汁で検出限界（0.01 µg/g）未満、その他の臓器及び組織中では 0.05 µg/g 未満であった。肝臓で代謝物 C は検出限界（0.05 µg/g）未満であった。（参照 5）

⁶ 本試験は、対照群でも被験物質が検出されるなど信頼性に欠けることから、参考資料とした。

② 鶏<参考資料⁷⁾>

鶏（一群 10 羽）にテフルベンズロンを 0.5、1.5 若しくは 5 mg/kg の用量で 28 日間混餌投与し、又は 20 羽に 5 mg/kg の用量で 28 日間混餌投与後基礎飼料のみを 7 日間若しくは 14 日間給与し、腎臓、肝臓、筋肉、腹腔内脂肪、皮膚＋皮下脂肪及び卵を採取してテフルベンズロンの残留試験が実施された。肝臓については代謝物 C も分析対象とされた。

テフルベンズロンの最大残留値は卵で投与 26 日後の 0.30 µg/g、腎臓で 0.036 µg/g、肝臓で 0.092 µg/g、筋肉で 0.038 µg/g、腹腔内脂肪で 0.70 µg/g、皮下脂肪で 0.3 µg/g であった。

肝臓で代謝物 C は検出限界（0.05 µg/g）未満であった。（参照 5）

③ さけ

大西洋さけ（Atlantic salmon、尾数不明）にテフルベンズロンを 9.46 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間混餌投与（水温 10℃）又は 9.76 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間混餌投与（水温 6℃）し、テフルベンズロンを分析対象とした残留試験が実施された。

結果は表 16 に示されている。

皮膚付き筋肉におけるテフルベンズロンの初期消失半減期は、7 日間混餌投与群では、最終投与 1 から 18 日後までの測定結果から計算され、3.4 日であった。組織中濃度は、最終投与 24 から 35 日後に 30～40 ng/g で定常状態となった。これはおそらく、試験系内に認められたテフルベンズロンの背景濃度によるものであった。14 日間混餌投与群では、最終投与 1 から 16 日後までの測定結果から初期消失半減期が計算され、4.8 日であった。組織中濃度は最終投与 24 から 35 日後に 25～50 ng/g で定常状態となった。（参照 8、9）

表 16 各組織中のテフルベンズロン濃度（ng/g）

投与期間 (日)	水温 (℃)	測定部位	最終投与後日数(日)		
			1	4	8
7	10	皮膚	1,310 (813～1,863)	353 (66～1,126)	221 (48～784)
		筋肉	894 (373～2,000)	329 (136～818)	103 (20～189)
		皮膚付き筋肉*	931 (377～1,983)	331 (144～847)	116 (26～221)
14	6	皮膚	443 (226～913)		106 (66～161)
		筋肉	405 (213～772)		63 (40～130)
		皮膚付き筋肉*	407 (245～747)		67 (43～128)

*：皮膚及び筋肉を合算したもの。数値は、計算値を示す。

() には測定結果の範囲を示した。

⁷⁾ 本試験は、対照群でも被験物質が検出されるなど信頼性に欠けることから、参考資料とした。

(3) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、テフルベンズロンを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 17 に示されている（別紙 5 参照）。なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法から、テフルベンズロンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 17 食品中より摂取されるテフルベンズロンの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	338	207	347	403

7. 一般薬理試験

テフルベンズロンのマウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 18 に示されている。（参照 2）

表 18 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経 系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 3	0、19.5、78.1、 313、1,250、 5,000 (腹腔内)	雄：313 雌：1,250	雄：1,250 雌：5,000	立毛
	全身症状	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、78.1、313、 1,250、5,000 (経口)	雄：5,000	雄：－	投与による 影響なし
呼吸 器循 環器 系	血圧、呼吸、 心電図	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、5,000 (経口)	雄：5,000	雄：－	投与による 影響なし

投与には 0.5 %CMC 懸濁液を用いた。
－：最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

テフルベンズロン原体のラット等を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 19 に示されている。（参照 2）

表 19 急性毒性試験概要（原体）

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
テフルベ ンズロン	経口 ^a	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経口 ^a	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経皮 ^b	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸困難、体毛のも つれ 死亡例なし
			>5.04	>5.04	

^a : 0.5 %CMC 懸濁液にて投与

^b : ポリエチレングリコール混濁液にて投与

代謝/分解物 G、H、I 及び J 並びに原体混在物の急性毒性試験が実施された。
結果は表 20 に示されている。（参照 2）

表 20 急性毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
G	経口 ^f	SD ラット 雌雄各 5 匹	677	703	自発運動量減少、うずくまり、横たわり、流涙、紅涙、腺胃部肥厚 死亡例：脾臓の萎縮、腎盂の拡張、胃粘膜の中程度の壊死及び軽度の出血 雄：659 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：507 mg/kg 体重以上で死亡例
H	経口 ^b	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	1,990	1,550	自発運動量減少、平伏姿勢、呼吸困難、血涙、立毛 死亡例：胃及び小腸粘膜のびらん 雄：1,800 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,500 mg/kg 体重以上で死亡例
I	経口 ^c	SD ラット 雌雄各 5 匹	3,160	3,340	自発運動量減少、伏臥姿勢、呼吸粗大、眼瞼下垂 死亡例：肺、腺胃部又は大腸の暗赤色斑、脾臓又は腎臓の褪色、膀胱の暗赤色及び暗赤色液の貯留 雌雄：2,500 mg/kg 体重以上で死亡例

J	経口 ^a	SD ラット 雌雄各 5 匹	6,080	5,180	自発運動量減少、流涎、紅涙、振戦、間代性痙攣 雌雄：3,900 mg/kg 体重以上で死亡例
原体 混在物 N	経口 ^c	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000		症状及び死亡例なし
原体 混在物 P	経口 ^d	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000		症状及び死亡例なし
原体 混在物 Q	経口 ^c	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000		症状及び死亡例なし
原体 混在物 T	経口 ^e	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000		症状及び死亡例なし
原体 混在物 U	経口 ^c	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000		症状及び死亡例なし
原体 混在物 V	経口 ^c	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000		自発運動量減少 死亡例なし
原体 混在物 W	経口 ^d	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000		症状及び死亡例なし
原体 混在物の 混合物 R：57%、 S：31%、 U：5%	経口 ^c	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000		症状及び死亡例なし

a：0.5%CMC-Na 懸濁液にて投与

b：ペトロラタム懸濁液にて投与

c：オリーブ油懸濁液にて投与

d：0.25%Methocel 混濁液にて投与

e：Methocel 混濁液にて投与（Methocel の濃度は不明）

f：0.5%トラガントゴム懸濁液にて投与

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼刺激性試験において、投与後 1 時間で軽度の結膜発赤が認められたがその後消失し、総合的に眼粘膜刺激性は陰性と判断された。皮膚刺激性は陰性であった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、皮膚感作性は陰性であった。（参照 2）

10. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹、100 及び 1,000 ppm 投与群は一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量

は表 21 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.02	81.6	809
	雌	9.12	94.0	942

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において 1,000 ppm 以上投与群雄で AST 及び ALT 増加が、同群雌で AST 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 8.02 mg/kg 体重/日、雌: 9.12 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・ ALP、OCT 増加 ・ 精巢絶対及び比重量 ⁸ 増加	・ OCT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
1,000 ppm 以上	・ AST、ALT 増加	・ AST 増加
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、1,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.9	115	1,210
	雌	13.7	143	1,450

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 11.9 mg/kg 体重/日、雌: 13.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(肝細胞肥大のメカニズムについては [14. (1)] 参照。)

⁸ 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・ 死亡(1 例、排尿不全) ・ ALT 増加	・ ALP 増加
1,000 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 小葉中心性肝細胞脂肪化[§]	・ ALT、Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 10,000 ppm 投与群では有意差は認められないが検体投与の影響と考えられた。

（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.45	33.7	318
	雌	3.97	42.8	417

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・ AST、ALT、ALP、OCT 増加[§] ・ 肝絶対重量及び対脳重量比増加 ・ 肝臓の炎症性細胞浸潤(リンパ球、単球、形質細胞)、線維化、壊死、出血 ・ 胃幽門部粘膜リンパ球過形成^{§§}	・ AST、ALT、ALP、OCT 増加[§] ・ 胃幽門部粘膜リンパ球過形成^{§§} ・ 肝比重量及び対脳重量比増加
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・ 巣状胃炎
100 ppm		毒性所見なし

[§] : 有意差は認められないが検体投与の影響と考えられた。

^{§§} : 肉眼・組織的病理所見については、統計学的検定が行われていないが、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、100 ppm 投与群雄 1 匹で、10,000 ppm 投与群と類似した肝病変等（肝臓の炎症性細胞浸潤等）が認められたため、ビーグル犬（一群雌雄各

4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30 及び 100 ppm : 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による追加試験が実施された。

表 27 追加試験の平均検体摂取量

投与量		30 ppm	100 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.24	4.42
	雌	1.49	5.07

追加試験においては全ての投与群で検体投与によると考えられる所見は認められなかったことから、本試験における 100 ppm 投与群雄 1 匹の肝臓に認められた変化は、偶発的な変化であり、検体投与に起因するものではないと判断された。

本試験において 10,000 ppm 投与群雄で AST 増加等が、1,000 ppm 以上投与群雌で巣状胃炎が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (33.7 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (3.97 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、100 及び 500 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 28 1 年間慢性毒性 (イヌ) の平均検体摂取量

投与量		30 ppm	100 ppm	500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.98	3.15	17.3
	雌	1.16	4.02	18.0

本試験において、検体投与によると考えられる所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験における最高用量 500 ppm (雄 : 17.3 mg/kg 体重/日、雌 : 18.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(2) 120 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (53 週中間と殺群 : 一群雌雄各 10 匹、107 週中間と殺群 : 一群雌雄各 10 匹、120 週最終と殺群 : 一群雌雄各 50 匹) を用いて、テフルベンズロンを最長 120 週間、混餌 (原体 : 0、20、100 及び 500 ppm : 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与し、120 週間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 29 120 週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	100 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	最終と殺群 (120 週)	雄	1.0	4.8	24.8
		雌	1.2	5.9	29.9

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 30 に示されている。

腸間膜リンパ節血管腫の発生頻度の増加が 500 ppm 投与群雄で、膵外分泌細胞癌が 500 ppm 投与群雄及び 100 ppm 投与群雌で認められ、腸間膜リンパ節血管腫では有意な増加と用量相関性が認められた。これらの変化は、より高用量を投与したラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (3)] においてみられず、検体投与の影響とは判断しなかった。

本試験において、500 ppm 投与群雌雄で変異肝細胞巣（明細胞型）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：4.8 mg/kg 体重/日、雌：5.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

表 30 120 週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
500 ppm	・ AST、ALT、OCT 増加 ・ 変異肝細胞巣(明細胞型)	・ 変異肝細胞巣(明細胞型)
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

120 週間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、500 ppm 投与群で肝臓逸脱酵素の増加が認められたものの、発がん性が認められなかったことから、より高用量における慢性毒性及び発がん性を検討するため、Wistar ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹）を用いて、テフルベンズロンをそれぞれ 104 週間又は 111 週間、混餌（原体：0、2,500 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与し、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 31 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		2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	122	487
	雌	154	615

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 32 に示されている。

10,000 ppm 投与群雌で子宮腺癌の発生頻度が有意に増加したが、発生頻度（10%）は 120 週間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] の対照群での発生頻

度（8%）とほぼ同じであり、背景データ（0%～11.0%）の範囲内の変化であることから、検体投与の影響ではないと判断した。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群雌雄において変異肝細胞巢（好塩基型）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,500 ppm 未満（雄：122 mg/kg 体重/日未満、雌：154 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

表 32 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
10,000 ppm	肝、腎絶対及び比重量増加 - 肝海綿状変性[#]	
2,500 ppm 以上	- ALT、AST 増加 - 変異肝細胞巢(混合型)[#] - 限局性肝細胞過形成[#] - 変異肝細胞巢(好塩基型)[#] - 小葉中心性肝細胞肥大[#] - 肝細胞脂肪化[#]	- 体重増加抑制[§] - 変異肝細胞巢(好塩基型)[#] - 小葉中心性肝細胞肥大[#] - 肝細胞脂肪化[#]

[§]：有意差は認められないが検体投与の影響と考えられた。2,500 ppm 投与群で投与 25 週以降、10,000 ppm 投与群で投与 15 週以降。

[#]：Peto らの傾向検定で有意性あり

（４）78 週間発がん性試験（マウス）

NMRI マウス（52 週中間と殺群：一群雌雄各 10 匹、78 週最終と殺群：一群雌雄各 50 匹）を用いて、テフルベンズロンをそれぞれ 52 又は 78 週間、混餌（原体：0、15、75 及び 375 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与し、78 週間発がん性試験が実施された。

表 33 78 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	75 ppm	375 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.1	10.5	53.6
	雌	3.1	15.4	71.7

肝臓での変化に関しては病理学的に結論を導くに至らなかったため、病理学的な再評価が実施された。食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会で検討した結果、再評価結果を採用して、総合的な評価を行った。その結果、各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 34 に、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 35 に示されている。

15 ppm 投与群の雄で肝細胞肥大が認められたが、同投与群では肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び他の病理組織学的所見が認められな

ったことから、適応性変化であると考えられた。

マウスにおける発がん性に関しては 375 ppm 投与群雄で肝細胞腺腫が有意に増加したが、雌では肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生は認められなかった。

表 34 78 週間発がん性試験試験（マウス）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
375 ppm	・ AST、ALT、LDH、ALP、OCT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 胆管増生	・ ALT、LDH 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝脂肪変性 ・ 肝細胞肥大^a ・ 肝単細胞壊死 ・ 肝臓の色素貪食細胞の遊走 ・ 肝クッパー細胞増生
75 ppm 以上	・ 肝細胞肥大^a ・ 変異肝細胞巣 ・ 肝単細胞壊死 ・ 肝臓の色素貪食細胞の遊走 ・ 肝クッパー細胞増生	75 ppm 以下 毒性所見なし
15 ppm	毒性所見なし	

^a：小葉中心性又はび漫性に認められた。

表 35 肝細胞腺腫及び癌の発生頻度

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	0	15	75	375	0	15	75	375
検査数	50	50	50	50	50	50	49	49
肝細胞腺腫	7	5	11	15*	0	0	0	0
肝細胞癌	2	5	3	5	0	0	0	0
肝細胞腺腫＋肝細胞癌	9	10	14	20*	0	0	0	0

*：Fisher の直接確率法 $p < 0.05$

本試験において、75 ppm 以上投与群雄及び 375 ppm 投与群雌で肝単細胞壊死等が認められたので、無毒性量は雄で 15 ppm (2.1 mg/kg 体重/日)、雌で 75 ppm (15.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2）

（マウスにおける肝細胞肥大の発生機序については [14. (1)]、肝発がんプロモーション作用については [14. (2)] 参照。）

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット①）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 36 2 世代繁殖試験（ラット①）の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	100 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.5	7.4	36.9
		雌	1.6	8.1	40.0
	F ₁ 世代	雄	1.9	9.6	48.2
		雌	2.1	10.5	53.4

本試験において、いずれの世代でも検体投与によると考えられる所見は認められなかった。無毒性量は親動物及び児動物とも本試験における最高用量 500 ppm（P 雄：36.9 mg/kg 体重/日、P 雌：40.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：48.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：53.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）

（2）2 世代繁殖試験（ラット②）

SD ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いた混餌（原体：0、100、10,000 及び 50,000 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 37 2 世代繁殖試験（ラット②）の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	10,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	7.0	713	3,680
		雌	10.7	1,070	5,060
	F ₁ 世代	雄	7.5	791	4,150
		雌	9.5	966	5,060

本試験において、50,000 ppm 投与群 P 世代の雄（投与 6～7 週）、F₁ 世代の雄親動物及び F₂ 世代の児動物並びに 10,000 ppm 投与群の F₁ 児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 10,000 ppm（P 雄：713 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：791 mg/kg 体重/日）、親動物の雌で本試験の最高用量 50,000 ppm（P 雌：5,060 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：5,060 mg/kg 体重/日）、児動物で 100 ppm（P 雄：7.0 mg/kg 体重/日、P 雌：10.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：7.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：9.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）

（3）発生毒性試験（ラット①）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与によると考えられる所見は認められなかった。無毒性量は母動物及び胎児とも本試験における最高用量 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

（４）発生毒性試験（ラット②）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 7～17 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与によると考えられる所見は認められなかった。無毒性量は母動物及び胎児とも本試験における最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

（５）発生毒性試験（ウサギ①）

ヒマラヤウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与によると考えられる所見は認められなかった。無毒性量は母動物及び胎児とも本試験における最高用量 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

（６）発生毒性試験（ウサギ②）

NZW ウサギ（対照群 16 匹、投与群 22 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で肝臓の肉眼所見（grossly granulated cut surface）の発生数が増加した。胎児では毒性所見は認められなかった。無毒性量は母動物で 1,000 mg/kg 体重/日未満、胎児で本試験における最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

1 3. 遺伝毒性試験

テフルベンズロン原体の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL）を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 38 に示されている。

全ての試験結果が陰性であり、テフルベンズロンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2）

表 38 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17 及び M45 株)	50~5,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(V79) (<i>Hgp^{rt}</i> 遺伝子)	5.0~50.0 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(CHL)	0.126~126 µg/mL (+/-S9) (-S9 : 24 時間及び 48 時間培養後標本作製、+S9 : 6 時間処理、9 及び 18 時間培養後標本作製)	陰性
	UDS 試験	Wistar ラット(初代培養肝細胞)	1.0~100 µg/mL	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 24、48 及び 72 時間後に採取)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として動物、植物、土壌及び加水分解由来の代謝物 G、動物、土壌及び加水分解由来の代謝物 H、加水分解由来の分解物 I 及び J、原体混在物 N、P、Q、T、U、V 及び W 並びに原体混在物 R、S 及び U の混合物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 39 に示されている。

試験結果は全て陰性であった。（参照 2）

表 39 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

検体	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
G	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~2,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
H	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 及び TA1538 株)	25~1,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
I	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
J	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	100~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体 混在物 N	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体 混在物 P	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	0.1~1,000 µg/プレート(-S9) 10~1,000 µg/プレート(+S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~5,000 µg/プレート(+/-S9)	
原体 混在物 Q	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体 混在物 T	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	0.01~2,000 µg/プレート(-S9) 0.01~1,000 µg/プレート(+S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.005~500 µg/プレート(-S9) 0.01~500 µg/プレート(+S9)	陰性
原体 混在物 U	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体 混在物 V	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性

検体	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物 W	復帰突然変異試験	① <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) ② <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	① 0.1~1,000 µg/プレート (-S9) 10~1,000 µg/プレート (+S9) ② 10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物の混合物	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下
原体混在物の混合物 : R : 57%、S : 31%、U : 5%

14. その他の試験

(1) 肝酵素誘導試験

① マウスにおける肝細胞肥大の発生機序の検討

マウスを用いた亜急性毒性試験 [10. (2)] 及び発がん性試験 [11. (4)] で認められた肝細胞肥大のメカニズムを検討するため、ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) にテフルベンズロンを 28 日間混餌 (原体 : 0 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は雄 : 178 mg/kg 体重/日、雌 : 261 mg/kg 体重/日) 投与して、4 週間亜急性毒性試験が行われた。

検体投与により、雌雄で肝重量当たりの P450 量の増加並びに滑面小胞体の軽度な増生及び拡張が、雄でミクロソームタンパク量当たりの P450 量及び肝重量当たりの P450+P420 量の増加が認められた。

このことから、検体投与による肝細胞肥大は、本剤により肝臓の薬物代謝酵素が誘導された結果生じることが示唆された。(参照 2)

② 妊娠ウサギにおける肝酵素誘導試験

ヒマラヤウサギ (一群雌 5 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、250 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) 投与し、妊娠 19 日における肝臓の重量、タンパク量、ミクロソームタンパク量、P450 含量、*N*-デメチラーゼ、*O*-デメチラーゼ活性が測定され、肝酵素誘導能が検討された。

本試験において、いずれの投与群でも肝臓の重量及び肝臓における測定項目に検体投与の影響は認められなかった。(参照 2)

(2) 肝発がんプロモーション作用検討試験

マウスを用いた 78 週間発がん性試験 [11. (4)] において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたため、その機序を明らかにするため、肝発がんプロモーション作用が検討された。

F344 ラット (一群雄 20 匹) にイニシエーターとして DEN 200 mg/kg 体重を

単回腹腔内投与し、その2週間後からテフルベンズロン（原体：0、2,000、10,000及び50,000 ppm：平均検体摂取量は表40参照）を6週間混餌投与し、投与開始1週間後に肝部分切除を行い、投与終了後に肝重量測定と肝臓の免疫酵素組織学的検討（胎盤型 glutathione S-transferase (GST-P) 染色陽性細胞巢の単位面積当たりの数及び面積の計測）が実施された。DENを投与せず、テフルベンズロン50,000 ppm又はPB 500 ppmを投与する群及び陽性対照群としてPB 500 ppm投与群も設定された。

表 40 平均検体摂取量

投与群	イニシエーター(DEN)	2,000 ppm	10,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	あり	148	736	3,760
	なし			3,580

各投与群で認められた所見は表41に示されている。

DEN+テフルベンズロン投与群はDEN+PB投与群と同様、体重増加抑制、肝重量増加及びGST-P陽性細胞巢の増加が認められたが、その程度は弱かった。

テフルベンズロンは、本試験条件下で、ラットにおいて発がんプロモーション作用を有することが示されたが、その作用は弱いと考えられた。したがって、本剤はマウスにおいても肝腫瘍のプロモーション作用を有する可能性が示唆された。（参照2）

表 41 肝発がんプロモーション作用検討試験で認められた所見

イニシエーター(DEN)	試験物質	投与群	雄
あり	テフルベンズロン	50,000 ppm	
		10,000 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加
		2,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・単位面積当たりの GST-P 陽性細胞巢の数及び面積増加
	PB	500 ppm	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・単位面積当たりの GST-P 陽性細胞巢の数及び面積増加
なし	テフルベンズロン	50,000 ppm	・肝絶対及び比重量増加 [§]
	PB	500 ppm	・肝絶対及び比重量増加 [§]

§：有意差検定は行われていないが投与の影響とした。

（３）肝臓 DNA への結合の可能性＜参考資料⁹＞

テフルベンズロンのマウス肝臓 DNA への共有結合の可能性を検討する試験が実施された。DNA 結合によりテフルベンズロンが肝腫瘍誘導性メカニズムを示すという確証は得られなかった。（参照 7）

⁹本試験は詳細不明のため参考資料とした。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬及び動物用医薬品「テフルベンズロン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（きく（葉））の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したテフルベンズロンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたテフルベンズロンの吸収率は尿及び胆汁中排泄率から 6.3%～23.0% と算出された。血漿中における $T_{\max}$ は 0.67～24 時間であり、その後血中濃度は速やかに減少し、いずれの投与群においても、投与後 2 日以内に 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。糞中放射能の主成分はテフルベンズロンであった。さけを用いた動物体内運命試験の結果、さけにおける強制経口又は混餌投与による生物学的利用率は低く、筋肉及び皮膚中放射能の主成分はテフルベンズロンであった。

^{14}C で標識したテフルベンズロンの植物体内運命試験の結果、いずれの植物においても残留放射能の主要成分はテフルベンズロンであり、代謝物はだいたし処理葉で G が同定されたが、G を含め 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

テフルベンズロン及び代謝物 G を分析対象化合物として作物残留試験が実施された。テフルベンズロン及び代謝物 G の最大残留値は、それぞれ茶（荒茶）の 13.1 mg/kg 及びえだまめの 0.005 mg/kg であった。また、テフルベンズロンを分析対象化合物とした畜水産物残留試験が実施された。テフルベンズロンの最大残留値は、7 日間混餌投与したさけの最終投与 1 日後の筋肉の 2,000 ng/g であった。組織中濃度は最終投与 24 から 35 日後に定常状態となった。

各種毒性試験結果から、テフルベンズロン投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大、肝単細胞壊死、変異肝細胞巣等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、メカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をテフルベンズロン（親化合物のみ）と設定した。

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 42 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた 78 週間発がん性試験の 2.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.021 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、テフルベンズロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.021 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	78 週間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

参考

<JMPR、2016 年>

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	78 週間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.54 mg/kg 体重/日 (BMDL ₁₀)
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

<JECFA、2016 年>

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	78 週間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.54 mg/kg 体重/日 (BMDL ₁₀)
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

<EFSA、2008 年>

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス

(期間)	78 週間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	2.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200

ARfD	設定の必要なし
------	---------

<米国、2015 年>

cRfD	0.021 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	78 週間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.1 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD	設定の必要なし
------	---------

(参照 7、18、19、20)

表 42 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	EU	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会及 び動物用医薬品専 門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性 試験	0、100、1,000、10,000 ppm 雄：0、8.02、81.6、809 雌：0、9.12、94.0、942	8.0 ALP 増加等	8.0 肝重量増加等	雄：809 雌：942 毒性所見なし	雄：8.02 雌：9.12 雌雄：AST 増加等	雄：8.02 雌：9.12 雌雄：AST 増加等
	120 週間 慢性毒性 /発がん性 併合試験	0、20、100、500 ppm 雄：0、1.0、4.8、24.8 雌：0、1.2、5.9、29.9	4.8 肝重量変化等 (発がん性は認め られない)	4.8 肝重量増加等 (発がん性は認め られない)	雄：25.6 雌：30.5 肝毒性（脂肪化、 変異肝細胞巣（好 塩基性及び混合型 ））	雄：4.8 雌：5.9 雌雄：変異肝細胞 巣（明細胞型）等 (発がん性は認め られない)	雄：4.8 雌：5.9 雌雄：変異肝細胞 巣（明細胞型）等 (発がん性は認め られない)
	2 年間慢 性毒性/ 発がん性 併合試験	0、2,500、10,000 ppm 雄：0、122、487 雌：0、154、615	— 肝毒性（血清中酵 素活性増加等含 む） (発がん性は認め られない)	— 血清中酵素活性増 加等 (発がん性は認め られない)	(発がん性は認め られない)	雄：— 雌：— 雌雄：変異肝細胞 巣(好塩基型)等 (発がん性は認め られない)	雄：— 雌：— 雌雄：肝細胞肥大 巣 (発がん性は認め られない)
	2 世代繁 殖試験①	0、20、100、500 ppm P 雄：0、1.5、7.4、36.9 P 雌：0、1.6、8.1、40.0 F1 雄：0、1.9、9.6、48.2 F1 雌：0、2.1、10.5、53.4	親動物：37 児動物：7.9 繁殖能：37 親動物：毒性所見	親動物：37 児動物：37 繁殖能：37 毒性所見なし	親動物 雄：36.9 雌：54.9 児動物：12.4 繁殖能	親動物 P 雄：36.9 P 雌：40.0 F1 雄：48.2 F1 雌：53.4	親動物 P 雄：36.9 P 雌：40.0 F1 雄：48.2 F1 雌：53.4

		米国： 雄：0、1.5～1.9、7.4～9.6、 39.6～48.2 雌：0、2.2～2.5、1.8～ 12.4、54.9～61.5	なし 児動物：腎盂拡張	（繁殖能に対する 影響は認められな い）	雄：36.9 雌：54.9 親動物：毒性所見 なし 児動物：腎盂拡張 等 （繁殖能に対する 影響は認められな い）	児動物 P 雄：36.9 P 雌：40.0 F ₁ 雄：48.2 F ₁ 雌：53.4 親動物及び児動 物：毒性所見なし （繁殖能に対する 影響は認められな い）	児動物 P 雄：36.9 P 雌：40.0 F ₁ 雄：48.2 F ₁ 雌：53.4 親動物及び児動 物：毒性所見なし （繁殖能に対する 影響は認められな い）
	2 世代繁殖試験②	0、100、10,000、50,000 ppm P 雄：0、7.0、713、3,680 P 雌：0、10.7、1,070、 5,060 F ₁ 雄：0、7.5、791、4,150 F ₁ 雌：0、9.5、966、5,060				親動物 P 雄：713 P 雌：5,060 F ₁ 雄：791 F ₁ 雌：5,060 児動物 P 雄：7.0 F ₁ 雄：7.5 P 雌：10.7 F ₁ 雌：9.5 親動物 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし 児動物：体重増加 抑制	親動物 P 雄：712.7 P 雌：5,055.9 F ₁ 雄：790.7 F ₁ 雌：5,059.3 児動物 P 雄：712.7 F ₁ 雄：790.7 P 雌：1,069.1 F ₁ 雌：965.7 親動物雄、F ₁ 新生 児、F ₂ 新生児：体 重増加抑制 親動物雌：毒性所 見なし （繁殖能に対する

						(繁殖能に対する 影響は認められ ない)	影響は認められ ない)
	発生毒性 試験①	0、10、50、250	母動物及び胎児： 250 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 250 ²⁾ 母動物及び胎児： 毒性所見なし		母動物及び胎児： 250 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 250 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)
	発生毒性 試験②	0、100、300、1,000	母動物及び胎児： 1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし	母動物及び胎児： 1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)
マウス	90 日間 亜急性毒 性試験	0、100、1,000、10,000 ppm 雄：0、11.9、115、1,210 雌：0、13.7、143、1,450	12 肝重量増加等	12 ²⁾ 肝細胞肥大等	雄：11.9 雌：13.7 雌雄：肝細胞肥大 等	雄：11.9 雌：13.7 雌雄：小葉中心性 肝細胞肥大等	雄：11.85 雌：13.7 雌雄：肝臓重量の 増加等
	78 週間 発がん性 試験	0、15、75、375 ppm (中間と殺群) 雄：0、2.1、10.9、61.2 雌：0、3.4、15.6、74.7 (最終と殺群) 雄：2.1、10.5、53.6 雌：3.1、15.4、71.7	— 肝細胞肥大等 (発がん性は認め られない)	— 肝細胞肥大等 (発がん性は認め られない)	雄：2.1 雌：15.4 雄雌：肝細胞肥大 等 (雄で肝細胞腺腫 増加)	雄：2.1 雌：15.4 雌雄：肝単細胞壊 死等 (雄で肝細胞腺腫 増加)	雄：— 雌：— 雌雄：肝単細胞壊 死等 (発がん性は認め られない)

ウサギ	発生毒性試験①	0、10、50、250	母動物：250 胎児：50 母動物：毒性所見なし 胎児：生存胎児数減少	母動物及び胎児：250 ²⁾ 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：250 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：250 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：250 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、1,000	母動物：－ 胎児：1,000 母動物：肝臓の変化 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	1,000 母動物、胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：－ 胎児：1,000 母動物：肝臓の変化 胎児：毒性所見なし	母動物：－ 胎児：1,000 母動物：肝臓の肉眼所見 (grossly granulated cut surface) 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：500 胎児：1,000 母動物：肝臓の肉眼所見 (grossly granulated cut surface) 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性毒性試験	0、100、1,000、10,000 ppm 雄：0、3.45、33.7、318 雌：0、3.97、42.8、417	3.2 胃における病理組織学的所見	－ 肝重量増加等 (3.2 mg/kg 体重/日で8頭中2頭に肝毒性所見。下記試験追加。)	雄：29.0 雌：36.7 雌雄：胃ろ胞過形成、肝障害等	雄：33.7 雌：3.97 雄：AST 増加等 雌：巣状胃炎等	雄：33.7 雌：3.97 雄：AST 増加等 雌：巣状胃炎
	90日間 亜急性毒性試験	0、30、100 ppm 雄：0、1.24、4.42 雌：0、1.49、5.07	4.1 毒性所見なし	4.1 ²⁾ 毒性所見なし	雄：3.6 雌：4.1 毒性所見なし	雄：4.42 雌：5.07 雌雄：毒性所見なし	雄：4.42 雌：5.07 雌雄：毒性所見なし

	1 年間慢性毒性試験	0、30、100、500 ppm	17	17.3	雄：17.3 雌：18.0	雄：17.3 雌：18.0	雄：17.30 雌：17.98		
		雄：0.98、3.15、17.3 雌：1.16、4.02、18.0	毒性所見なし	肝重量増加	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし	雄雌：毒性所見なし		
		ADI (cRfD)			NOAEL：0.54 (BMDL ₁₀) SF：100 ADI：0.005	LOAEL：2.1 SF：200 ADI：0.01	NOAEL：2.1 UF：100 cRfD：0.021	NOAEL：2.1 SF：100 ADI：0.021	LOAEL：2.1 SF：200 ADI：0.0105
		ADI 設定根拠資料			マウス 78 週間発がん性試験	マウス 78 週間発がん性試験	マウス 78 週間発がん性試験	マウス 78 週間発がん性試験	マウス 78 週間発がん性試験

NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量

¹⁾：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

²⁾：参照 9 を引用し、無影響量を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

	記号	略号	化学名
代謝分解物	B	4-OH-TFB	1-(3,5-ジクロロ-2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア
	C	3'-OH-TFB	1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロ-3-ヒドロキシベンゾイル)-ウレア
	D	4'-OH-TFB	1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル)-ウレア
	E	2'-OH-TFB	1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(6-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾイル)-ウレア
	F	E30	<i>N</i> -(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロベンゼン)-5 フルオロ-[3 <i>H</i>]-ジヒドロキシナゾリン-2,4-ジオン
	G	CFPU	3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル-ウレア
	H	CFA	3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロアニリン
	I	DMA	2,6-ジフルオロベンズアミド
	J	DFBA	2,6-ジフルオロ安息香酸
	K	4-OH-TFB -Gluc	1-(3,5-ジクロロ-2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア-β-グルクロン酸抱合体
	L	3'-OH-TFB -Gluc	1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロ-3-ヒドロキシベンゾイル)-ウレア-β-グルクロン酸抱合体
	M	2'-OH-TFB -Gluc	1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(6-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾイル)-ウレア-β-グルクロン酸抱合体
	X		1-(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア
原体混在物	N	—	—
	O	—	—
	P	—	—
	Q	—	—
	R	—	—
	S	—	—
	T	—	—
	U	—	—
	V	—	—
	W	—	—

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BMDL	ベンチマークドーズ信頼下限値
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
DEN	N-nitrosodiethylamine
DMSO	ジメチルスルホキシド
HPLC	高速液体クロマトグラフ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
P420	チトクローム P420
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PHI	最終使用から収穫までの日数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					テフルベンズロン				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
だいず (露地) (成熟) (乾燥子実) 昭和61年度	1	75 ^{EC}	2	14 21	0.01 <0.01	0.01 <0.01	0.01 <0.01	0.01 <0.01	
	1		2	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	
だいず (露地) (乾燥子実) 平成 12 年	1	50 ^{EC}	2	7*	0.02	0.02	0.02	0.02	
			3*	6* 13*	0.02 <0.01	0.02 <0.01	0.02 <0.01	0.02 <0.01	
	1		2	7* 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	
かんしょ (露地) (塊根) 昭和 62 年度	1	100 ^{EC}	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	
	1			2	8 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
			1		2	14 21 31	0.09 0.02 0.03	0.08 0.02 0.02	<0.01 <0.01 0.01
	1			2		14 21 31	0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01	0.01 0.02 <0.01
てんさい (露地) (葉部) 昭和 62 年度		1	100 ^{EC}		2	14 21 31	4.12 3.97 4.05	4.04 3.81 3.92	5.60 4.14 4.35
	1	2		14 21 31		2.26 2.73 2.06	2.25 2.56 2.02	2.60 2.18 1.45	2.58 2.11 1.43
				1	2	14* 21 30	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	2				14* 21 30	<0.01 <0.01 <0.04	<0.01 <0.01 <0.04	0.35 0.20 0.01
だいこん (露地) (葉部) 昭和 61 年度			1	50 ^{EC}	2	14* 21 30	0.73 0.35 0.09	0.72 0.34 0.09	0.63 0.36 0.07
	1	2	14* 21 30			0.17 0.11 0.13	0.17 0.10 0.12	0.15 0.13 0.25	0.15 0.13 0.24
			1		25 ^{EC}	2	14* 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
	1	2					14* 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
だいこん (根部) 昭和 61 年度			1	25 ^{EC}	2	14* 21	0.17 0.11	0.17 0.10	0.15 0.13
	1	2	14* 21			0.24 0.13	0.24 0.12	0.35 0.25	0.34 0.24
だいこん (露地) (根部) 平成 4 年度			1	50 ^{EC}	2	21	<0.01	<0.01	<0.01
	1	2	21			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					テフルベンズロン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (露地) (葉部) 平成 4 年度	1	50 ^{EC}	2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	21	0.43	0.42	0.24	0.24
はくさい (露地) (茎葉) 昭和 61 年度	1	100 ^{EC*}	2	7	0.04	0.04	0.01	0.01
	1			14	<0.01	<0.01	0.03	0.02
				21	0.02	0.02	0.05	0.05
			2	7	0.04	0.04	0.07	0.07
	14			0.03	0.03	0.03	0.03	
	21			<0.01	<0.01	0.01	0.01	
はくさい (露地) (茎葉) 昭和 61 年度	1	50 ^{EC}	2	7	0.01	0.01	0.02	0.02
	14			<0.01	<0.01	0.03	0.03	
	1		2	7	0.04	0.04	0.09	0.09
	14	0.02	0.02	0.08	0.08			
キャベツ (露地) (葉球) 昭和 60 年度	1	100 ^{EC*}	3*	7	0.14	0.14	0.034	0.034
	1			14	0.16	0.15	<0.005	<0.005
				21	0.11	0.11	<0.005	<0.005
			3*	7	0.18	0.18	0.021	0.019
	14			0.36	0.34	0.032	0.031	
	22			0.17	0.16	<0.005	<0.005	
キャベツ (露地) (葉球) 昭和 61 年度	1	100 ^{EC*}	2	7	0.07	0.06	0.056	0.055
	1			14	0.06	0.06	0.048	0.048
				21	0.03	0.02	0.017	0.016
			2	7	0.02	0.02	0.034	0.034
	14			0.01	0.01	0.038	0.036	
	20			0.01	0.01	0.028	0.028	
キャベツ (露地) (葉球) 昭和 61 年度	1	50 ^{EC}	2	7	0.04	0.04	0.018	0.018
	14			0.06	0.06	0.034	0.034	
	1		2	7	0.10	0.10	0.057	0.054
	14	0.08	0.08	0.033	0.033			
キャベツ (露地) (葉球) 平成 8 年度	1	50 ^{EC}	2	7	0.04	0.04	0.0146	0.015
	1		2	7	<0.01	<0.01	0.012	0.012
チンゲンサイ (施設) (可食部) 平成 4 年度	1	50 ^{EC}	2	3*	1.24	1.21		
	7*			0.72	0.72			
	1		2	14	0.12	0.12		
				3*	1.08	1.06		
チンゲンサイ (施設) (可食部) 平成 5 年度	1	50 ^{EC}	2	7*	0.64	0.63		
				14	0.15	0.15		
				2	3*	0.68		
			7*		0.20	0.19		
			14		0.02	0.02		
			2	3*	0.68	0.67		
7*	0.16	0.16						
14	<0.02	<0.02						
ブロッコリー (露地) (花蕾) 平成 4 年度	1	50 ^{EC}	2	7	0.13	0.13	<0.02	<0.02
	1			14	0.04	0.04	<0.02	<0.02
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			2	7	0.08	0.08	<0.02	<0.02
	14			0.02	0.02	<0.02	<0.02	
	21			<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	
たかな	1	62 ^{EC}	2	7*	0.55	0.54		
				14	0.31	0.30		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					テフルベンズロン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(露地) (葉部) 平成 4 年度	1		2	21	0.20	0.20		
				7*	0.44	0.42		
				14	0.43	0.42		
				21	0.15	0.12		
なばな (露地) (茎葉) 平成 6 年度	1	50 ^{EC}	2*	7	0.47	0.43		
				14	0.25	0.23		
				21	0.08	0.07		
なばな (露地) (茎葉) 平成 6 年度	1	50 ^{EC}	1	7	0.19	0.19		
	1	37 ^{EC}	1	14	<0.03	<0.03		
				21	<0.03	<0.03		
				7	0.19	0.16		
茎ブロッコリー (露地) (花蕾及び茎葉) 平成 6 年度	1	37 ^{EC}	1	4	<0.03	<0.03		
				21	<0.03	<0.03		
茎ブロッコリー (露地) (花蕾及び茎葉) 平成 19 年度	1	75 ^{EC}	2	3	0.43	0.41		
				7	0.28	0.28		
				14	0.24	0.24		
茎ブロッコリー (露地) (花蕾及び茎葉) 平成 20 年度	1	75 ^{EC}	2	3	0.52	0.49		
				7	0.13	0.12		
				14	0.13	0.11		
ごぼう (露地) (根部) 平成 4 年度	1	100 ^{EC}	4	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
	1	100 ^{EC}	4	14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
レタス (露地) (茎葉) 平成 4 年度	1	100 ^{EC}	4	14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
	1	100 ^{EC}	4	14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
リーフレタス (露地) (茎葉) 平成 7 年度	1	43~62 ^{EC}	2	3	0.18	0.18	0.31	0.31
	1	75 ^{EC}	2	7	0.08	0.08	0.12	0.12
				14	0.02	0.02	0.02	0.02
				3	0.41	0.40	0.38	0.37
リーフレタス (露地) (茎葉) 平成 7 年度	1	75 ^{EC}	2	7	0.12	0.12	0.34	0.33
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
	1	75 ^{EC}	2					
リーフレタス (露地) (茎葉) 平成 16 年度	1	75 ^{EC}	2	3*	0.64	0.64		
	1	75 ^{EC}	2	7*	0.36	0.35		
				18*	<0.05	<0.05		
				3*	3.16	3.04		
サラダ菜 (施設) (茎葉) 平成 16 年度	1	75 ^{EC}	2	7*	1.79	1.74		
				14*	0.34	0.34		
サラダ菜 (施設) (茎葉) 平成 16 年度	1	63 ^{EC}	2	3*	2.95	2.94		
				7*	2.30	2.27		
				14*	0.63	0.62		
				3*	2.96	2.86		
サラダ菜 (施設) (茎葉) 平成 16 年度	1	63 ^{EC}	2	7*	2.45	2.40		
				14*	1.01	0.98		
サラダ菜 (施設) (茎葉) 平成 18 年度	1	75 ^{EC}	2	7*	2.10	2.10		
				14*	0.21	0.20		
				21*	0.11	0.11		
				28*	<0.05	<0.05		
サラダ菜 (施設) (茎葉) 平成 18 年度	1	75 ^{EC}	2	7*	1.31	1.27		
				14*	0.54	0.54		
				21*	0.08	0.08		
				28*	<0.05	<0.05		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					テフルベンズロン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
葉ごぼう (施設) (茎葉及び根) 平成 17 年度	1	50 ^{EC}	2	1*	1.45	1.44		
				7*	0.65	0.64		
				14	0.42	0.42		
	1		2	1*	3.05	2.67		
				7*	1.22	1.16		
				14	0.90	0.90		
葉ごぼう (施設) (茎葉及び根) 平成 19 年度	1	75 ^{EC}	2	14	1.97	1.90		
				21	1.20	1.12		
				28	0.57	0.47		
ねぎ (露地) (葉ねぎ) (葉茎) 平成 3 年度	1	50 ^{EC}	2	7	0.30	0.30	0.31	0.30
				14	0.10	0.10	0.15	0.14
				21	0.04	0.04	0.04	0.04
	1		2	7	0.39	0.38	0.40	0.40
				14	0.03	0.02	0.07	0.06
				21	<0.01	<0.01	0.02	0.02
ねぎ (露地) (根深ねぎ) (葉茎) 平成 3 年度	1	50 ^{EC}	2	7			0.20	0.20
				14			0.11	0.11
				21			0.04	0.04
	1		2	7			0.26	0.26
				14			0.03	0.02
				21			<0.02	<0.02
アスパラガス (施設) (若茎) 平成 7 年度	1	62 ^{EC}	2	1	0.08	0.08	0.08	0.08
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
	1	75 ^{EC}	2	1	0.09	0.08	0.10	0.10
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
トマト (施設) (果実) 平成 8 年度	1	50 ^{EC}	2	1	0.04	0.04	0.04	0.04
				3	0.04	0.04	0.03	0.03
				7	0.04	0.04	0.05	0.05
	1		2	1	0.01	0.01	<0.02	<0.02
				3	0.02	0.02	0.02	0.02
				7	0.02	0.02	0.03	0.03
ミニトマト (施設) (果実) 平成 16 年度	1	75 ^{EC}	2	1	0.08	0.08	0.08	0.08
				7	0.07	0.07	0.06	0.06
				14	0.06	0.06	0.05	0.05
	1		2	1	0.19	0.18	0.17	0.16
				7	0.12	0.12	0.18	0.18
				14	0.15	0.15	0.19	0.17
なす (施設) (果実) 平成 6 年度	1	50 ^{EC}	2	1	0.06	0.06	0.07	0.07
				3	0.03	0.03	0.07	0.07
				7	0.02	0.02	0.03	0.03
	1		2	1	0.05	0.05	0.13	0.13
				3	0.04	0.04	0.13	0.13
				7	0.02	0.02	0.04	0.04
とうがん (施設) (果実) 平成 17 年度	1	50 ^{EC}	3	3	0.04	0.04		
				7	0.03	0.03		
				14	0.02	0.02		
	1		3	3	0.02	0.02		
				7	0.02	0.02		
				14	<0.02	<0.02		
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成 8 年	1	50 ^{EC}	2	7	1.44	1.44	1.28	1.28
				14	1.34	1.32	1.59	1.58
				22	0.74	0.74	1.07	1.06
	1		2	7	0.75	0.74	0.96	0.94

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					テフルベンズロン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
				14 21	0.23 0.03	0.22 0.02	0.53 0.10	0.50 0.08
しょうが (露地) (根茎) 平成 16 年度	1	50 ^{EC}	2	7 13 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	75 ^{EC}	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
さやえんどう (施設) (さや) 平成 7 年	1	50 ^{EC}	2	1	0.91	0.90	0.94	0.93
				3	0.62	0.61	0.89	0.89
				7	0.49	0.48	0.83	0.70
さやえんどう (施設) (さや) 平成 8 年	1	50 ^{EC}	2	1	1.46	1.45	1.49	1.34
				3	1.06	1.04	1.38	1.16
				7	0.91	0.90	1.31	1.17
えだまめ (露地) 昭和 61 年度	1	75 ^{EC}	2	14	0.23	0.22	0.23	0.22
				21	0.18	0.18	0.12	0.12
				30	0.06	0.06	0.05	0.05
えだまめ (露地) 昭和 61 年度	1	75 ^{EC}	2	14	0.31	0.31	0.28	0.26
				21	0.33	0.32	0.31	0.30
				30	0.14	0.14	0.11	0.11
きく(葉) (施設) (葉) 平成 18 年度 平成 19 年度	1	50 ^{EC}	2	7	3.27	3.22		
	14			0.51	0.51			
	1		2	7	5.70	5.68		
				14	2.90	2.79		
温州みかん (露地) (果肉) 昭和 61 年度	1	250 ^{EC}	3	21	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	31			<0.01	<0.01	0.01	0.01	
	45			<0.01	<0.01	0.01	0.01	
	1		3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
温州みかん (露地) (果皮) 昭和 61 年度	1	250 ^{EC}	3	31	1.64	1.60	1.22	1.21
	45			1.86	1.79	0.86	0.84	
	45			0.95	0.94	1.58	1.53	
	1		3	21	1.19	1.16	0.47	0.46
なつみかん (露地) (果肉) 昭和 61 年度	1	250 ^{EC}	3	30	1.13	1.09	0.64	0.59
	1	150 ^{EC}	3	44	1.03	1.02	0.94	0.90
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
なつみかん (露地) (果皮) 昭和 61 年度	1	250 ^{EC}	3	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	150 ^{EC}	3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				44	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
なつみかん (露地) (果皮) 昭和 61 年度	1	250 ^{EC}	3	21	1.22	1.19	1.77	1.72
	1	150 ^{EC}	3	30	0.95	0.93	1.32	1.28
				45	1.14	1.12	1.28	1.24
				21	0.94	0.93	0.99	0.97
なつみかん (露地)	1	250 ^{EC}	3	30	0.99	0.98	0.95	0.90
				44	0.71	0.70	1.12	1.10
				21	0.36		0.45	
				30	0.26		0.34	
				45	0.31		0.30	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年 (果実全体、 計算値) 昭和 61 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					テフルベンズロン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1	150 ^{EC}	3	21 30 44	0.27 0.28 0.21		0.30 0.25 0.32	
りんご (露地) (無袋) (果実) 昭和 60 年度	1	300 ^{EC*}	3*	21 28 45	0.16 0.14 0.19	0.16 0.14 0.19	0.15 0.17 0.18	0.15 0.17 0.17
	1			21 28 45	0.12 0.14 0.10	0.12 0.14 0.10	0.13 0.12 0.11	0.12 0.12 0.10
			3*	21 30 44	0.22 0.16 0.21	0.21 0.16 0.20	0.20 0.19 0.22	0.20 0.18 0.22
りんご (露地) (無袋) (果実) 平成 4 年度	1	125 ^{SC*}	3*	21 30 44	0.21 0.19 0.16	0.20 0.18 0.15	0.20 0.15 0.19	0.20 0.15 0.18
りんご (露地) (無袋) (果実) 平成 3 年度	1	125 ^{SC*-}	3*	21 30 44	0.21 0.19 0.16	0.20 0.18 0.15	0.20 0.15 0.19	0.20 0.15 0.18
りんご (果実) 平成 5 年度	1	87 ^{SC*}	3*	21 30 44			0.13 0.12 0.13	0.13 0.12 0.13
	1	62 ^{SC*}	3*	21 30 44			0.10 0.12 0.13	0.10 0.12 0.13
りんご (露地) (無袋) (果実) 平成 15 年度	1	125 ^{EC}	2	1 3 7 14	0.17 0.13 0.17 0.12	0.16 0.12 0.16 0.12	0.15 0.11 0.14 0.12	0.14 0.11 0.14 0.12
	1	87 ^{EC}	2	1 3 7 14	0.10 0.13 0.12 0.11	0.10 0.13 0.12 0.11	0.09 0.12 0.11 0.09	0.09 0.12 0.10 0.09
なし (露地) (無袋) (果実) 昭和 61 年度	1	200 ^{EC}	3	21 30 44	0.10 0.12 0.07	0.10 0.12 0.06	0.10 0.09 0.06	0.10 0.09 0.06
	1		3	21 30 45	0.06 0.08 0.05	0.06 0.07 0.04	0.06 0.05 0.03	0.06 0.05 0.03
なし (露地) (無袋) (果実) 平成 14 年度	1	150 ^{EC}	2	1 3 7	0.13 0.14 0.12	0.13 0.14 0.12	0.16 0.11 0.14	0.16 0.10 0.14
	1 ^a	100 ^{EC}	2	1 3 7	0.08 0.12 0.11	0.08 0.12 0.11	0.12 0.14 0.12	0.11 0.12 0.11
もも (露地) (無袋) (果肉) 昭和 61 年度	1	200 ^{EC}	3*	14 21 30	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.01 0.01 0.01	0.01 0.01 0.01
	1	250 ^{EC}	3*	14 21 30	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 0.01	<0.01 <0.01 0.01
もも (露地) (無袋) (果皮)	1	200 ^{EC}	3*	14 21 30	2.63 1.90 1.33	2.59 1.88 1.33	2.26 3.42 1.31	2.25 3.41 1.29
	1	250 ^{EC}	3*	14	2.20	2.20	1.49	1.48

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					テフルベンズロン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
昭和 61 年度				21 30	1.56 1.14	1.53 1.12	2.93 2.28	2.86 2.26
もも (露地) (無袋) (果肉) 平成 15 年度	1	200 ^{EC}	2	1	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				3	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				7	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	1		2	1	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				3	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				7	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
もも (露地) (無袋) (果皮) 平成 15 年度	1	200 ^{EC}	2	1	1.96	1.94	2.57	2.55
				3	1.66	1.64	1.06	1.01
				7	1.30	1.28	1.24	1.19
	1		2	1	3.17	3.14	1.04	1.03
				3	1.01	1.00	1.14	1.11
				7	0.98	0.98	0.81	0.80
ネクタリン (露地) (無袋) (果実) 平成 16 年度	1	75 ^{EC}	2	1	0.11	0.11		
				3	0.11	0.11		
				7	0.10	0.10		
	1		2	1	0.17	0.17		
				3	0.20	0.20		
				7	0.12	0.12		
いちご (施設) (果実) 平成 7 年度	1	50 ^{EC}	2	1	0.12	0.11	0.08	0.08
				3	0.05	0.05	0.06	0.06
				7	0.06	0.06	0.05	0.05
いちご (施設) (果実) 平成 6 年度	1	50 ^{EC}	2	1	0.24	0.23	0.33	0.33
				3	0.19	0.18	0.29	0.29
				7	0.10	0.10	0.19	0.19
かき (露地) (果実) 昭和 61 年度	1	250 ^{EC}	3	21 [*]	0.15	0.14	0.13	0.12
				30	0.16	0.16	0.10	0.10
				44	0.11	0.10	0.11	0.11
	1		3	21 [*]	0.21	0.21	0.25	0.24
				30	0.15	0.14	0.18	0.18
				44	0.20	0.19	0.18	0.18
茶 (簡易被覆) (荒茶) 昭和 61 年度	1	100 ^{EC}	1	7	13.1	12.5	11.8	11.4
				14	5.24	5.22	5.34	4.93
				21	1.47	1.42	1.53	1.50
	1		1	7	12.7	12.7	10.8	10.7
				14	3.81	3.74	3.68	3.34
				21	1.40	1.34	1.24	1.19
茶 (簡易被覆) (浸出液) 昭和 61 年度	1	100 ^{EC}	1	7	0.33	0.33	0.24	0.22
				14	0.13	0.13	0.13	0.12
				21	0.04	0.04	0.03	0.03
	1		1	7	0.38	0.37	0.34	0.32
				14	0.12	0.12	0.13	0.12
				21	0.04	0.04	0.05	0.04

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数、EC : 乳剤 SC : フロアブル剤
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
・農薬の使用量、使用回数及び使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、使用量、回数又は PHI に*を付した。
a : 有袋栽培で、薬剤散布時のみ袋をはずした。

<別紙 4：代謝物 G を分析対象とした作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					代謝物 G	
					社内分析機関	
					最高値	平均値
だいず (露地) (成熟) (乾燥子実) 昭和61年度	1	75 ^{EC}	2	14 21	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
	1		2	14 21	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
はくさい (露地) (茎葉) 昭和 61 年度	1	100 ^{EC}	2	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
	1		2	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
えだまめ (露地) 昭和 61 年度	1	75 ^{EC}	2	14 21 30	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
	1	75 ^{EC}	2	14 21 30	0.005 <0.005 0.005	0.005 <0.005 0.005
りんご (露地) (無袋) (果実) 昭和 60 年度	1	300 ^{EC}	3	21 28 45	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
	1		3	21 28 45	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
なし (露地) (無袋) (果実) 昭和 61 年度	1	200 ^{EC}	3	21 30 44	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
	1		3	21 30 45	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005

注) ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数、EC：乳剤

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

＜別紙 5：推定摂取量＞

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者 (65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
大豆	0.01	39.0	0.39	20.4	0.20	31.3	0.31	46.1	0.46
てんさい	5.46	32.5	178	27.7	151	41.1	224	33.2	181
だいこん類（葉）	0.42	1.7	0.71	0.6	0.25	3.1	1.3	2.8	1.2
はくさい	0.09	17.7	1.59	5.1	0.46	16.6	1.49	21.6	1.94
キャベツ	0.10	24.1	2.41	11.6	1.16	19.0	1.90	23.8	2.38
チンゲンサイ	0.15	1.8	0.27	0.7	0.11	1.8	0.27	1.9	0.29
ブロッコリー	0.49	5.2	2.55	3.3	1.62	5.5	2.70	5.7	2.79
その他のあぶらな 科野菜	0.42	3.4	1.43	0.6	0.25	0.8	0.34	4.8	2.02
レタス	0.4	9.6	3.84	4.4	1.76	11.4	4.56	9.2	3.68
その他のきく科野 菜	5.68	1.5	8.52	0.1	0.57	0.6	3.41	2.6	14.8
ねぎ	0.4	9.4	3.76	3.7	1.48	6.8	2.72	10.7	4.28
アスパラガス	0.1	1.7	0.17	0.7	0.07	1.0	0.10	2.5	0.25
トマト	0.18	32.1	5.78	19.0	3.42	32.0	5.76	36.6	6.59
なす	0.13	12.0	1.56	2.1	0.27	10.0	1.30	17.1	2.22
その他のうり科野 菜	0.04	2.7	0.11	1.2	0.05	0.6	0.02	3.4	0.14
ほうれんそう	1.58	12.8	20.2	5.9	9.32	14.2	22.4	17.4	27.5
未成熟えんどう	1.45	1.6	2.32	0.5	0.73	0.2	0.29	2.4	3.48
えだまめ	0.32	1.7	0.54	1.0	0.32	0.6	0.19	2.7	0.86
みかん	0.01	17.8	0.18	16.4	0.16	0.6	0.01	26.2	0.26
なつみかんの果皮	1.72	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17
なつみかんの果実 全体	0.45	1.3	0.59	0.7	0.32	4.8	2.16	2.1	0.95
りんご	0.16	24.2	3.87	30.9	4.94	18.8	3.01	32.4	5.18
日本なし	0.16	6.4	1.02	3.4	0.54	9.1	1.46	7.8	1.25
もも	3.14	3.4	10.7	3.7	11.6	5.3	16.6	4.4	13.8
ネクタリン	0.20	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
いちご	0.33	5.4	1.78	7.8	2.57	5.2	1.72	5.9	1.95
かき	0.19	9.9	1.88	1.7	0.32	3.9	0.74	18.2	3.46
茶	12.7	6.6	83.8	1.0	12.7	3.7	47.0	9.4	119
その他のスパイス	1.79	0.1	0.18	0.1	0.18	0.10	0.18	0.2	0.36
合計			338		207		347		403

- ・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち各試験区の平均残留値のうち、テフルベンズロンの最大値を用いた。
- ・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 21）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたテフルベンズロンの推定摂取量（μg/人/日）
- ・その他のあぶらな科野菜については、たかな及びなばなのうち、残留値の高いたかなの値を用いた。
- ・レタスについては、レタス、リーフレタス及びサラダ菜のうち、残留値の最も高いレタスの値を用いた。

- ・その他のきく科野菜については、葉ごぼう及びきく（葉）のうち、残留値の高いきく（葉）の値を用いた。
- ・トマトについては、トマト及びミニトマトのうち、残留値の高いミニトマトの値を用いた。
- ・その他のうり科野菜については、とうがんの値を用いた。
- ・未成熟えんどうについては、さやえんどうの値を用いた。
- ・その他のスパイスについては、温州みかんの皮の値を用いた。
- ・かんしょ、だいこん類（根）、ごぼう及びしょうがは、全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録テフルベンズロン（殺虫剤）（平成 23 年 7 月 11 日改訂）：日本農薬株式会社、一部公表
- 3 JMPR①：“Teflubenzuron”, Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and a WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.28618-28620 (1994)
- 4 JMPR②：“Teflubenzuron”, Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and WHO Toxicological and Environmental Core Assessment Groups. p.82 (1996)
- 5 JMPR③：“Teflubenzuron”, Pesticide residues in food-1996 evaluations. Part I. Residues. p.443-524 (1997)
- 6 European Commission Health and Consumers Directorate-General: Review report for the active substance teflubenzuron (2010)
- 7 EFSA Scientific Report: Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance teflubenzuron (2008)184, 1-106
- 8 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Committee for Veterinary Medicinal Products Teflubenzuron Summary Report (1). 1997
- 9 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Committee for Veterinary Medicinal Products Teflubenzuron Summary Report (2). 1999
- 10 食品健康影響評価について（平成 24 年 1 月 19 日付け厚生労働省発食安 0119 第 10 号）
- 11 新魚病図鑑，畑井喜司雄，小川和夫監修，株式会社緑書房，2006 年，p.44
- 12 魚類の感染症・寄生虫病，江草周三監修，株式会社恒星社厚生閣，2004 年，p.395-397
- 13 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 26 年 1 月 20 日付け府食第 76 号）
- 14 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 27 年厚生労働省告示第 384 号）
- 15 食品健康影響評価について（平成 29 年 3 月 15 日付け厚生労働省発生食 0315 第 11 号）
- 16 農薬抄録テフルベンズロン（殺虫剤）（平成 28 年 6 月 28 日改訂）：日本農薬株式会社、一部公表
- 17 作物残留試験：日本エコテック株式会社、2007 年、2008 年、未公表
- 18 JMPR④：“Teflubenzuron”, Pesticide residues in food-2016. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and

- the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. p.391-410 (2016)
- 19 US EPA : Memorandum : Teflubenzuron. Human Health Risk Assessment for the Proposed Tolerances without a U.S. Registration for Residues of Teflubenzuron in/on the Commodities of Orange, Lemon, Apple, Grape, Tomato, Melon, Broccoli, Cauliflower, Sunflower, Soybean, Corn, Coffee Bean, Sugarcane, Mango, Papaya, Pineapple, and Livestock Commodities.,p 1-30(2015)
 - 20 JECFA : Teflubenzuron. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 72, 2016. p.99-139 (2016)
 - 21 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）

**テフルベンズロンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について
の意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成29年11月1日～平成29年11月30日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 テフルベンズロンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。

農薬・動物用医薬品「テフルベンズロン」評価書の変更点

修正箇所	第 677 回食品安全委員会資料 (変更後)	意見・情報の募集時の資料 (変更前)
4 ページ 下から 14 行目	(参照 15～19)	(参照 16～19)
63 ページ 下から 7 行目	・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 21）の結果に基づく食品摂取量	・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 15）の結果に基づく食品摂取量
65 ページ 下から 6～7 行目	<u>15 食品健康影響評価について（平成 29 年 3 月 15 日付け厚生労働省発生食 0315 第 11 号）</u>	15 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
66 ページ 上から 11～12 行 目	<u>21 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）</u>	(追加)

※ 修正箇所は、第 677 回会合資料におけるページ数、行数等

※ 下線：修正部分