

3,000 ppm 以上投与群の雌で投与6週時に分葉核好中球比の増加及びリンパ球比の低下がみられたが、13週時にはこれらの変化は認められず、総白血球数に影響がなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。

3,000 ppm 投与群の雌では6週時に1例、13週時に3例、50,000 ppm 投与群の雌では13週時に1例で背景データを超えてのALP上昇が認められた。200 ppm 投与群の雌でもALP上昇が認められたが背景データの範囲内であったため、投与の影響とは考えなかった。

50,000 ppm 投与群の雄で尿量の増加及び尿比重の低下が認められたが、投与前の個体別データと比較して差は認められなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で200 ppm (雄:7.8 mg/kg 体重/日、雌:7.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照39)

表 22 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
3,000 ppm 以上	・T.Chol 増加、無機リン減少 ・肝絶対及び比重量増加	・T.Chol 増加、ALP 上昇 ・血中カリウム、無機リン減少 ・肝絶対及び比重量増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 4か月間亜急性神経毒性試験(ラット)

SDラット(一群雄10匹、対照群及び500 ppm 投与群は一群雄各20匹)を用いた混餌(原体:0、5、25、100及び500 ppm:平均検体摂取量は表23参照)投与による4か月間亜急性神経毒性試験が実施された。対照群及び500 ppm 投与群の雌雄各10匹は、4か月間投与後2か月間の回復試験に供した。

表 23 4か月間亜急性神経毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群	5 ppm	25 ppm	100 ppm	500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.26	1.22	5.43	27.0

各投与群で認められた毒性所見は表24に示されている。

500 ppm 投与群では、1例にハンドリングに対する過反応(13週)と攣縮(18週)が、他の1例に強直性/間代性痙攣(16週)がみられたが、発現回数は両動物とも1回であった。

500 ppm 投与群で強直性/間代性痙攣がみられ、ペンチレンテトラゾール誘発

性全身性痙攣が助長されたが、回復期間中には痙攣の発現は認められず、ペンチレンテトラゾール誘発性全身性痙攣も軽減したことから、ルフエヌロンの痙攣誘発性作用は回復性であると考えられた。神経機能検査、自発運動量及び認識能力への障害を示唆する変化は認められず、神経系組織の病理学的検査の結果、末梢神経系、中枢神経系及び骨格筋への影響は認められなかった。

脂肪中検体濃度は、5、25、100 及び 500 ppm 投与群でそれぞれ 16、150、660 及び 2,600 mg/kg であり、血中濃度はそれぞれ、0.1、0.6、2.6 及び 17 mg/L であった。2 か月の回復期間終了時の 500 ppm 投与群の脂肪中及び血中検体濃度は、それぞれ 1,600 mg/kg 及び 4.3 mg/L であり、本剤は脂肪に蓄積され、徐々に消失すると考えられた。

本試験において、500 ppm 投与群で強直性/間代性痙攣がみられ、ペンチレンテトラゾール誘発性全身性痙攣の助長が認められたので、亜急性神経毒性に対する無毒性量は雄で 100 ppm (5.43 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 40)

表 24 4 か月間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄
500 ppm	・過反応、攣縮(1 例)、強直性/間代性痙攣(1 例) (一般状態/ペンチレンテトラゾール増強反応)
100 ppm 以下	毒性所見なし

#### (4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、1 日 6 時間、週 5 日間) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 71、87)

### 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、2,000 及び 50,000 ppm: 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 25 1年間慢性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	2,000 ppm	50,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.97	65.4	1,880
	雌	3.64	78.3	1,980

2,000 ppm 投与群の動物のうち全身性痙攣が認められた雄 1 例が第 33 週に死亡し、雌雄各 1 例が第 37 週に切迫と殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

50,000 ppm 投与群の雌にみられた MCH 及び MCV の増加は、関連する赤血球項目に変動がみられないことから、投与に関連したものとは考えられなかった。

2,000 ppm 以上投与群の雄及び 50,000 ppm 投与群の雌に認められたカルシウムの減少は、用量相関性が見られない変化であったため、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

34、37 及び 52 週に血液を採取し、検体濃度を測定したところ、34 週の濃度は、37 及び 52 週の検体濃度とあまり差がなく、34 週ですでにプラトーに達していたことが示された。また、2,000 ppm 投与群と 50,000 ppm 投与群では、血中、脂肪中及び脳中の検体濃度がほぼ同じであったことから、2,000 ppm で飽和に達すると考えられた。性差は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で甲状腺ろ胞拡張等が、2,000 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大、甲状腺ろ胞拡張、副腎皮質過形成等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm 未満 (3.97 mg/kg 体重/日未満)、雌で 100 ppm (3.64 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 41)

表 26 1年間慢性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PL 増加、ALP 上昇</li> <li>・ 副腎絶対重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 嘔吐</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ T.Chol、PL 増加</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 振戦、痙攣、流涎、自発運動低下、不規則性歩行</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 副腎比重量増加</li> <li>・ 副腎腫大（2,000 ppm のみ）</li> <li>・ 肺部分的退色</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> <li>・ 副腎皮質過形成</li> <li>・ 肺組織球浸潤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 振戦、痙攣、流涎、自発運動低下、不規則性歩行</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝及び甲状腺比重量増加</li> <li>・ 副腎腫大（2,000 ppm のみ）</li> <li>・ 肺部分的退色</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞拡張</li> <li>・ 副腎皮質過形成</li> <li>・ 肺組織球浸潤</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝及び甲状腺比重量増加</li> <li>・ 甲状腺ろ胞拡張</li> </ul>	100 ppm 毒性所見なし

(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50、250 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27 1年間慢性毒性試験（イヌ）②の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	250 ppm	1,000 ppm
検体摂取量・ (mg/kg 体重/日)	雄	0.31	1.42	7.02	29.8
	雌	0.33	1.55	7.72	31.8

1,000 ppm 投与群の動物のうち全身性痙攣が認められた雌 1 例が第 31 週に死亡、雌 1 例及び雄 2 例をそれぞれ第 28、48 及び 49 週に切迫と殺した。これらの動物では、痙攣、振戦、失調性歩行、自発的運動低下、攻撃性、神経過敏、呼吸障害、嘔吐、流涎等が認められた。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

10、50 及び 250 ppm 投与群の雄に RBC 減少、Hb 及び Ht 減少等が認められたが、明確な用量相関性がないこと、継続した変化ではないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

10、50 及び 250 ppm 投与群の雄に腎比重量増加がみられたが、用量相関性がみられなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

250 ppm 以上投与群の雄で心に多発性動脈炎がみられたが、実験用ビーグル犬に自然発生することが知られている所見であることから、投与による影響とは考えられなかった。

250 ppm 以上投与群の雄の唾液腺に組織球浸潤がみられたが、大部分が片側性で軽度であったことから、投与による影響とは考えられなかった。

検体の 52 週後の血中濃度は、26 週後の値と同等かやや高く、26 週までにはほぼ定常状態に達したと考えられた。脂肪中濃度の対血中比は、約 100~150 であった。脳中濃度の対血中比は 10 及び 50 ppm 投与群においては約 1 であったが、高投与量群ほど高く、1,000 ppm 投与群では約 5 であった。性差は認められなかった。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄で 50 ppm (雄: 1.42 mg/kg 体重/日、雌: 1.55 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 42)

表 28 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・痙攣、振戦、失調性歩行、自発運動低下、攻撃性、神経過敏、呼吸障害、嘔吐、流涎</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・T.Chol 増加、ALP、GGT 上昇</li> <li>・無機リン及び T<sub>4</sub> 低下</li> <li>・肝及び副腎比重量増加</li> <li>・肝及び副腎腫大</li> <li>・クッパー細胞の色素沈着</li> <li>・副腎皮質過形成</li> <li>・パイエル板の細胞低形成</li> <li>・腸間膜リンパ節の細胞低形成</li> <li>・肺胞の泡沫細胞集簇</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・痙攣、振戦、失調性歩行、自発運動低下、攻撃性、神経過敏、呼吸障害、嘔吐、流涎</li> <li>・体重増加抑制、低体重</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・T.Chol、Glu 増加、ALP 上昇</li> <li>・副腎比重量増加、胸腺重量低下</li> <li>・肝及び副腎腫大</li> <li>・副腎皮質過形成</li> <li>・パイエル板の細胞低形成</li> <li>・腸間膜リンパ節の細胞低形成</li> <li>・肺胞の泡沫細胞集簇</li> <li>・胸腺萎縮</li> </ul>
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>
50 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)

SD ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、50、500 及び 1,500

ppm：平均検体摂取量は表 29 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。

表 29 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		5 ppm	50 ppm	500 ppm	1,500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.192	1.93	20.4	108
	雌	0.229	2.34	24.8	114

1,500 ppm 投与群の雌雄で痙攣症状が認められ、投与後 14 週時にこの群の全動物をと殺した。その他の投与群の試験終了時の生存率は表 30 に示すように対照群と同等であった。

表 30 試験終了時の生存率

投与量 (ppm)	雄		雌	
	生存数/動物数	生存率(%)	生存数/動物数	生存率(%)
0	35/70	50	36/70	51
5	32/70	46	40/70	57
50	40/70	57	41/70	59
500	41/70	59	43/70	61
1,500	0/70	—	0/70	—

注) 動物数は、中間と殺群 (投与 1 年) 各 10 匹を除く。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に、痙攣の初観察時期及び発現動物数が表 32 に示されている。

500 ppm 以上投与群の雌雄で痙攣の認められた動物では咬傷が高頻度に認められたが、攻撃性又は自虐行為の発現は認められなかった。

50 ppm 投与群の雄で認められた眼瞼腫脹、500 ppm 投与群の雌雄で認められた眼の滲出物を伴う発赤及び腫脹は、いずれも数週間以内に消失し、片側かつ一過性であったことから、外部刺激によるものと考えられた。触診による腫瘤の発生頻度には投与の影響が認められなかった。

計画的に行った眼科学的検査において、5 及び 500 ppm 投与群の雌で瞳孔反射喪失を伴った眼の混濁が認められたが、毎日実施する一般状態の観察ではこれらの所見の発生頻度に差が認められなかったため、投与による影響とは考えられなかった。

1,500 ppm 投与群の雌雄に胸腺の斑が高頻度で認められ、これらの半数の動物では病理組織学的検査で胸腺に変化は認められなかったが、残りの動物では新鮮

な出血巣が認められ、痙攣に関連した二次的変化と考えられた。

500 ppm 投与群の雄で精囊の生理的変化（分泌活性の低下）の発生頻度が高かったが、発生時期が試験後期であったことから、加齢による変化と考えられた。

500 ppm 投与群の雌雄及び 1,500 ppm 投与群の雄で認められた皮膚の潰瘍性及び炎症性病変は、大部分が痙攣を示した動物の咬傷による尾部皮膚の痂皮形成と関連があったことから、直接投与の影響とは考えなかった。

500 ppm 投与群の雄では、精巣における間質細胞腫（5/80 例）及び大脳髄膜における顆粒細胞腫（3/80 例）の発生頻度に増加傾向がみられたが、背景データの範囲内にあるため、偶発的変化と考えられた。そのほか、投与によるものと考えられる腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で全身性の強直性/間代性痙攣等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：1.93 mg/kg 体重/日、雌：2.34 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 43）

表 31 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

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ 斑状胸腺</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ WBC 増加</li> <li>・ Alb 減少、カリウム及び無機リン増加</li> <li>・ 斑状胸腺</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全身性の強直性/間代性痙攣</li> <li>・ 尾の創傷（咬傷）、皮膚痂皮形成</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 斑状肺</li> <li>・ 肺胞泡沫細胞集簇</li> <li>・ 前胃部の潰瘍、炎症性水腫、炎症性細胞浸潤及び慢性炎症</li> <li>・ 盲腸及び結腸の出血性、壊死性、潰瘍性又は炎症性の限局性病変</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全身性の強直性/間代性痙攣</li> <li>・ 尾の創傷（咬傷）、皮膚痂皮形成、腔分泌物</li> <li>・ 飲水量増加</li> <li>・ 斑状肺</li> <li>・ 皮膚痂皮形成</li> <li>・ 肺胞泡沫細胞集簇</li> <li>・ 右心室拡張</li> <li>・ 前胃部の潰瘍、炎症性水腫、炎症性細胞浸潤及び慢性炎症</li> <li>・ 肝細胞小葉周辺部脂肪変性</li> <li>・ 盲腸及び結腸の出血性、壊死性、潰瘍性又は炎症性の限局性病変</li> <li>・ 膀胱の慢性炎症</li> <li>・ 腎盂慢性炎症及び腎炎</li> </ul>

50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
-----------	--------	--------

表 32 慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で痙攣が初めてみられた時期及び発現動物数

投与量 (ppm)		0			5			50			500			1,500 <sup>1)</sup>			
痙攣発現回数		1	2-4	>5	1	2-4	>5	1	2-4	>5	1	2-4	>5	1	2-4	>5	
雄	発現時期	0-14 週								1	1	4	1	20	23	3	
		15-52 週		5	1			1		1	1	7	17	15			
		53-104 週		1					1		1	2					
		0-104 週		6	1			1	1	1	3	10	21	16	20	23	3
		合計		7			1			5			47				46
1 匹当たりの平均痙攣発現回数			3.7			7			3.8			4.1 <sup>2)</sup>				2.1	
雌	発現時期	0-14 週									1	6	4	18	35	4	
		15-52 週			2	1	1	2			3	13	22	6			
		53-104 週					1	1	1			4	2				
		0-104 週			2	1	2	3	1		3	18	30	10	18	35	4
		合計			2		6			4			58				57
1 匹当たりの平均痙攣発現回数			5.5			4.7 <sup>3)</sup>			6			3.1				2.5	

- 1) : 試験 14 週に全例と殺した。  
 2) : 最多個体は 14 回 (1 例)。  
 3) : 最多個体は 11 回 (1 例)。

#### (4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

MAG/NIH マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 2、20、200 及び 400 ppm: 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 33 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	20 ppm	200 ppm	400 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.222	2.25	22.6	62.9
	雌	0.217	2.12	22.0	61.2

400 ppm 投与群では、投与 9 週時に雄 5 匹、雌 29 匹が死亡したため、残りの生存動物は 9 及び 10 週時にと殺された。各投与群で認められた毒性所見は表 34 に、痙攣の初観察時期及び発現動物数は表 35 に示されている。

78 週時の検査で、200 ppm 投与群の雌雄各 1 例に WBC 増加がみられ、リン



バ性白血病と診断されたが、本系統のマウスではリンパ性白血病は自然発生することが知られており、投与による影響とは考えられなかった。

200 ppm 投与群の雌雄の脾臓にヘモジデリン沈着がみられたが、最終と殺時の動物には有意差は認められず、血液学的検査でも退行性変性の増加を示す所見もみられなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。

200 ppm 投与群の雌で腎のリンパ球及び組織球浸潤及び甲状腺の慢性壊死性炎症がみられたが、発生数も少なく投与による影響とは考えられなかった。

20 ppm 投与群の雄で肺腺腫の増加がみられたが、腺癌については、対照群と投与群との間に差は認められず、肺胞の上皮過形成も認められなかった。また、雌では肺腫瘍の発生頻度又は発生時期に差はみられなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で全身性の強直性/間代性痙攣等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 20 ppm (雄: 2.25 mg/kg 体重/日、雌: 2.12 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 44)

表 34 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全身性の強直性/間代性痙攣</li> <li>・ 肺結節</li> <li>・ 肝細胞脂肪変性</li> <li>・ 前立腺炎症性病変、慢性炎症、腺組織の嚢胞状拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全身性の強直性/間代性痙攣</li> <li>・ 副腎比重量増加</li> <li>・ 肝細胞脂肪変性、門脈周囲/小葉中心部のび慢性壊死</li> </ul>
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 35 18 か月間発がん性試験（マウス）で瘻癰が初めてみられた時期及び発現動物数

投与量 (ppm)		0			2			20			200			400 <sup>1)</sup>		
瘻癰発現回数		1	2-3	>4	1	2-3	>4	1	2-3	>4	1	2-3	>4	1	2-3	>4
雄	発現時期	0-10 週												6	7	
		11-52 週									4	6	1			
		53-78 週	3		1	4	2		2	5		6	13	10		
		0-78 週	3		1	4	2		2	5		10	19	11	6	7
		合計	4			6			7			40			13	
	1 匹当たりの平均瘻癰発現回数	2			1.5			1.9			3.3 <sup>2)</sup>			1.7		
雌	発現時期	0-10 週									1			2	4	
		11-52 週				1					2					
		53-78 週				3	1		1			10	6			
		0-78 週				4	1		1			13	6		2	4
		合計	0			5			1			19			6	
	1 匹当たりの平均瘻癰発現回数	0			1.4			1.0			1.4			1.8		

1) : 試験 9 及び 10 週に全例と殺した。

2) : 最多個体は 9 回 (1 例)。

## 1.2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、25、100 及び 250 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) の平均検体摂取量

投与群			5 ppm	25 ppm	100 ppm	250 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.4	1.8	7.1	18.0
		雌	0.5	2.4	10.0	24.6
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.4	1.9	7.8	19.6
		雌	0.5	2.5	10.2	24.2

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 37 に示されている。

P 世代及び F<sub>1</sub> 世代の 250 ppm 投与群の交尾率及び着床数は対照群と比べやや低値を示したが、いずれも統計学的な有意差はみられず、背景データの範囲内にあることから、投与による影響とは考えられなかった。

P世代の親動物には検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。

親動物において250 ppm投与群の雌雄に臓器重量の変化等が認められたので、無毒性量は100 ppm (P雄: 7.1 mg/kg 体重/日、P雌: 10.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雄: 7.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌: 10.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、児動物では100 ppm以上投与群の雌雄に立ち直り反射の遅延が認められたので、無毒性量は25 ppm (P雄: 1.9 mg/kg 体重/日、P雌: 2.4 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub>雄: 1.9 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub>雌: 2.5 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45)

表 37 2世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見

	投与群	親:P、児:F <sub>1</sub>		親:F <sub>1</sub> 、児:F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	・体重増加 ・心、肝、脾、腎及び精巣絶対重量増加 ・脳比重量低下	・体重増加 ・心、脾及び副腎絶対重量増加 ・脳及び腎比重量低下
	100 ppm以下			100 ppm以下毒性所見なし	100 ppm以下毒性所見なし
児動物	250 ppm	・立ち直り反射遅延			
	100 ppm以上	100 ppm以下毒性所見なし		・立ち直り反射遅延	
	25 ppm以下			毒性所見なし	

## (2) 発生毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌25匹)の妊娠6~15日に強制経口(原体:0、100、500及び1,000 mg/kg 体重/日、溶媒:コーンスターチ)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で、体重増加抑制、摂餌量減少及び平均生存胎児数の減少がみられた。100 mg/kg 体重/日投与群で平均着床数及び平均生存胎児数の減少が認められたが、平均黄体数が減少したためと考えられた。吸収胚数の増加も認められなかった。また、100 mg/kg 体重/日投与群でみられたこれらの変化は背景データの範囲内にあり、生物学的に有意ではないと考えた。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で、胸骨分節不完全化骨及び胸骨分節異常配列/二分胸骨分節の発生頻度の上昇がみられたが、統計学的に有意ではなく、また、胎児体重にも差はなかった。したがって、胎児には投与による影響はない

と考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物で 500 mg/kg 体重/日、胎児で 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 46）

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンスターチ）投与して発生毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても、母動物に対する毒性及び妊娠に対する影響はみられなかった。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日において、過剰仙椎の発現頻度の上昇がみられたが、統計学的には有意でなかった。したがって、胎児には投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 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 47）

### 13. 遺伝毒性試験

ルフェヌロンの細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝細胞、ヒト肺線維芽細胞及びヒト MRC-9 細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験、チャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスターの CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo* UDS 試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 38 に示されているとおり全て陰性であった。

したがって、ルフェヌロンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 48～56）

表 38 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	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7 <sup>h</sup> レット (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	SD ラット肝細胞	2~6,900 µg/mL	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスターV79 細胞	25~500 µg/mL(-S9)	陰性
			37.5~900 µg/mL(+S9)	
	染色体異常試験	チャイニーズハムスターCHO 細胞	50~200 µg/mL(-S9) 4 及び 21 時間処理	陰性
			400~1,600 µg/mL(+S9) 4 及び 21 時間処理	
UDS 試験	ヒト肺線維芽細胞	28.4~6,900 µg/mL(-S9)	陰性	
UDS 試験	ヒト肺由来 MRC-9 細胞	0.15~5.0 mg/mL (+/-S9)	陰性	
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	HanIbMWIST 系ラット (一群雄 3 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (強制単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	UDS 試験	SD ラット肝細胞 (一群雄 4 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (強制単回経口投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (強制単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

原体混在物⑥~⑨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 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 71、88~91)

表 39 遺伝毒性試験概要 (原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物⑥	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> ( TA98 、 TA100 、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2、WP2uvrA 株)	① 100~5,000 μg/7° レート (+/-S9) ② 100~5,000 μg/7° レート (+/-S9)	陰性
原体混在物⑦	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> ( TA98 、 TA100 、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	① 312.5~5,000 μg/7° レート (+/-S9) ② 312.5~5,000 μg/7° レート (+/-S9)	陰性
原体混在物⑧	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> ( TA98 、 TA100 、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	① 312.5~5,000 μg/7° レート (+/-S9) ② 312.5~5,000 μg/7° レート (+/-S9)	陰性
原体混在物⑨	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> ( TA98 、 TA100 、 TA102 、 TA1535 、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	① 61.73~5,000 μg/7° レート (+/-S9) ② 61.73~5,000 μg/7° レート (+/-S9)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. その他の試験

##### (1) ラットにおけるホルモンレベル測定試験

SD ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 40 参照) 投与による 3 週間ホルモンレベル測定試験が実施された。

表 40 3 週間ホルモンレベル測定試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	30.5	92.5
	雌	39.4	120

1,500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められた。

雌の 500 ppm 投与群 2 例及び 1,500 ppm 投与群 1 例に平均性周期日数の延長が認められたが、統計学的に有意な差は認められなかった。角化上皮細胞及び有核上皮細胞の密度にも影響は認められなかった。

1,500 ppm 投与群の雄にプロラクチン、FSH 及び ACTH レベルの増加が認められた。

500 ppm 投与群の雌 1 例で子宮比重量の減少がみられたが、用量相関性もみられないことから投与による影響とは考えられなかった。

1,500 ppm 投与群の雌 1 例に子宮拡張がみられた。

ルフエヌロンのラットに対する下垂体、副腎及び生殖腺を中心とした内分泌系への影響として、1,500 ppm 投与群の雄にプロラクチン、FSH 及び ACTH レベルの増加が認められたことから、雄の下垂体前葉への機能的影響が考えられた。

(参照 57)

## (2) マウスを用いた組織中濃度測定試験

ICR マウス (一群雌 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、4/8、20、100 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 41 参照) 投与による 3 か月間組織中濃度測定試験が実施された。

表 41 3 か月間組織中濃度測定試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群	4/8 ppm <sup>1)</sup>	20 ppm	100 ppm	1,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.466/1.10	2.93	14.5	142

<sup>1)</sup> 試験開始から 56 日目までは 4 ppm で投与していたが、飼料調製ミスにより、投与 57 日以降、8 ppm となった。

1,000 ppm 投与群で 8 例の死亡が 57~71 日にみられたため、同群の残り 6 例を切迫と殺した。

1,000 ppm 投与群では、4 例に強直性/間代性痙攣が認められた。

投与 51 日目に死亡した 1,000 ppm 投与群の 1 例に肺の出血が認められた。

血液、脂肪及び脳中の検体濃度は表 42 に示されている。検体濃度は、用量依存的に増加し、4/8 ppm 投与群を除き投与 9 週後には定常状態に達した。脂肪中濃度は血液の約 100 倍であり、脳中濃度は 1,000 ppm 投与群で約 4 倍であった以外はほぼ同等であった。

本試験において、1,000 ppm 投与群に強直性/間代性痙攣が認められたので、無毒性量は 100 ppm (14.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 58)

表 42 3 か月間組織中濃度測定試験（マウス）における検体濃度

組織	週	投与群 (ppm)				
		0	8	20	100	1,000
血液 ( $\mu\text{g/mL}$ )	9	<0.1	0.13	0.87	5.02	48.5
	11	<0.1	0.36	0.9	5.24	43.4
	14	<0.1	0.52	1.45	5.05	—
脂肪 ( $\mu\text{g/g}$ )	9	<0.1	10.8	87.7	488.7	4,537.7
	11	<0.1	29.9	76.5	499.5	5,400 <sup>a)</sup>
	14	<0.1	49.9	81.6	487.8	—
脳 ( $\mu\text{g/g}$ )	14	<0.1	0.41	0.65	5.19	187 <sup>b)</sup>

a):全存在動物の値

b):11 週の値



### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ルフエヌロン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、急性毒性試験、遺伝毒性試験、作物残留試験（ばれいしょ、ししとう等）、畜産物残留試験の成績等が新たに提出された。

$^{14}\text{C}$  で標識したルフエヌロンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後の血中濃度は低用量群及び高用量群ともに投与 8 時間後に最高値に達した。投与後 120 時間の吸収率は 0.1 mg/kg 体重投与群で 71.4%、10 mg/kg 体重投与群で 68%、投与後 168 時間の吸収率は 0.5 mg/kg 体重投与群で 43.6~53.6%、100 mg/kg 体重投与群で 9.2~12.0%と算出された。組織内では、投与量及び性別に関係なく脂肪に最も多く分布し、高残留性を示した。主な排泄経路は糞中であった。糞中及び胆汁中における代謝物の大部分は未変化のルフエヌロンであった。主要代謝経路として、アミド部分の開裂による B 及び D 又は C 及び E の生成、B のウレイド部分の開裂による C の生成が考えられた。

$^{14}\text{C}$  で標識したルフエヌロンを用いた家畜代謝試験の結果、主要成分は未変化のルフエヌロンであり、そのほかにニワトリの腎臓で代謝物 B (5.3%TRR、0.028  $\mu\text{g/g}$ ) が、卵白で E (17.3%TRR、0.001  $\mu\text{g/g}$ ) が検出された。

$^{14}\text{C}$  で標識したルフエヌロンを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能はほとんどが散布部位で検出され、そのうち未変化のルフエヌロンが大部分を占め、割合は少ないものの代謝物として B が検出された。各作物における主要代謝経路は、アミド部分の開裂による B 及び D の生成と推察された。

国内において、野菜、果実等を用いて、ルフエヌロン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、ルフエヌロンの最大残留値はサラダ菜（茎葉）における 5.23 mg/kg であった。海外において、とうがらしを用いて、ルフエヌロン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、ルフエヌロンの最大残留値は 0.41 mg/kg であった。

ルフエヌロンを分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、飼料中相当濃度を混餌投与した場合、ルフエヌロンは乳汁で最大 0.156  $\mu\text{g/g}$ 、脂肪で最大 1.2  $\mu\text{g/g}$  検出された。

各種毒性試験結果から、ルフエヌロン投与による影響は主に神経系（強直性/間代性痙攣）、肝臓（重量増加等）及び副腎（重量増加等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ルフエヌロンの中・長期投与試験では、強直性/間代性痙攣が認められた。投与期間が長いほど、また、投与量が高いほど、その発現頻度は高かったが、長期投与試験の低用量では痙攣発現はみられず閾値が明確であった。また、神経毒性試験をはじめとする中・長期試験の病理組織学的検査において神経系組織に異常所見は認められなかった。

ルフエヌロンは脂溶性が高いことから、体内に吸収された後は血液中から脂肪組織や脂肪含有量の高い組織に分布する。脳への分布は少ないが、高濃度を長期間投

与した場合、脂肪中の濃度が増加し、脳中の濃度が一定レベル以上になると痙攣が誘発されるものと考えられた。ルフエヌロンは神経伝達細胞への直接的な障害作用ではなく、脳の脂肪部分に分布し、一定濃度以上になると間接的に神経伝達系に作用し痙攣を発現させたと考えられた。ルフエヌロンの神経毒性作用は、ストリキニーネ誘発痙攣を抑制し、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣を促進したことから、脳幹・大脳皮質に作用しているものと考えられる。なお、投与を中止すると痙攣発現は消失することから、投与を中止して脳中濃度が減少後は痙攣症状を繰り返し生じさせるようなものではないと考えられた。

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ルフエヌロン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 43 に示されている。

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験①の雄において無毒性量が得られなかったが、より低い投与量まで行われた 1 年間慢性毒性試験②において無毒性量が得られていることから、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量は 1.42 mg/kg 体重/日であると判断した。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量のうち最小値が、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.42 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 0.014 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.014 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.42 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

表 43 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体 重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体 重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、25、150、 1,500、15,000 ppm 雄：0、1.60、 9.68、101、998 雌：0、1.70、 10.2、103、 1,050	雄：9.68 雌：10.2	雄：101 雌：103	雌雄：体重増加抑制等
	4か月間 亜急性 神経毒性試験	0、5、25、100、 500 ppm 雄：0、0.26、 1.22、5.43、27.0	雄：5.43	雄：27.0	雄：強直性/間代性痙攣、 ペンチレンテトラ ゾール誘発性全身性 痙攣
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、5、50、500、 1,500 ppm 雄：0、0.192、 1.93、20.4、108 雌：0、0.229、 2.34、24.8、114	雄：1.93 雌：2.34	雄：20.4 雌：24.8	雌雄：全身性の強直性/間 代性痙攣等 (発がん性は認められな い)
	2世代 繁殖試験	0、5、25、100、 250 ppm P雄：0、0.4、 1.8、7.1、18.0 P雌：0、0.5、 2.4、10.0、24.6 F <sub>1</sub> 雄：0、0.4、 1.9、7.8、19.6 F <sub>1</sub> 雌：0、0.5、 2.5、10.2、24.2	親動物 P雄：7.1 P雌：10.0 F <sub>1</sub> 雄：7.8 F <sub>1</sub> 雌：10.2 児動物 P雄：1.9 P雌：2.4 F <sub>1</sub> 雄：1.9 F <sub>1</sub> 雌：2.5	親動物 P雄：18.0 P雌：24.6 F <sub>1</sub> 雄：19.6 F <sub>1</sub> 雌：24.2 児動物 P雄：7.1 P雌：10.0 F <sub>1</sub> 雄：7.8 F <sub>1</sub> 雌：10.2	親動物：臓器重量の変化 等 児動物：立ち直り反射遅 延 (繁殖能に対する影響は 認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体 重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体 重/日)	備考 <sup>1)</sup>
	発生毒性試験	0、100、500、 1,000	母動物：500 胎児：1,000	母動物： 1,000 胎児：-	母動物：体重増加抑制等 児動物：毒性所見なし (催奇形性は認められな い)
マウス	18 か月間 発がん性試験	0、2、20、200、 400 ppm 雄：0、0.222、 2.25、22.6、62.9 雌：0、0.217、 2.12、22.0、61.2	雄：2.25 雌：2.12	雄：22.6 雌：22.0	雌雄：全身性の強直性/間 代性痙攣等 (発がん性は認められな い)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、200、3,000、 50,000 ppm 雄：0、7.8、122、 2,020 雌：0、7.9、123、 1,930	雄：7.8 雌：7.9	雄：122 雌：123	雌雄：肝絶対及び比重量 増加等
	1 年間 慢性毒性試験 ①	0、100、2,000、 50,000 ppm 雄：0、3.97、 65.4、1,880 雌：0、3.64、 78.3、1,980	雄：- 雌：3.64	雄：3.97 雌：78.3	雄：甲状腺ろ胞拡張等 雌：肝細胞肥大、甲状腺 ろ胞拡張、 副腎皮質過形成等
	1 年間 慢性毒性試験 ②	0、10、50、250、 1,000 ppm 雄：0、0.31、 1.42、7.02、29.8 雌：0、0.33、 1.55、7.72、31.8	雄：1.42 雌：1.55	雄：7.02 雌：7.72	雌雄：肝細胞肥大等
ウサギ	発生毒性試験	0、100、500、 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)

-：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

略称	化学名
B	2,5-ジクロロ-4-(1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロポキシ)フェニルウレア
C	2,5-ジクロロ-4-(1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロポキシ)アニリン
D	2,6-ジフルオロ安息香酸
E	2,6-ジフルオロベンズアミド
原体混在物⑥	—
原体混在物⑦	—
原体混在物⑧	—
原体混在物⑨	—

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ai	有効成分量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
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
AUC	薬物濃度曲線下面積
C <sub>max</sub>	最高濃度
Cre	クレアチニン
FSH	卵胞刺激ホルモン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RMF	相対的移動指数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>4</sub>	サイロキシシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

(1) 日本における圃場試験成績

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ルフエヌロン	
					最高値	平均値
だいず (乾燥子実) 2001年度	2	25-50	2	14 21	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
ばれいしょ (塊茎) 2009年度	2	33.3	2	7	<0.005	<0.005
				14	<0.005	<0.005
				21	<0.005	<0.005
			2	7	<0.005	<0.005
				14	<0.005	<0.005
				21	<0.005	<0.005
かんしょ (塊根) 1996年度	2	25-37.5	2	14	<0.005	<0.005
				21	<0.005	<0.005
			3	14	<0.005	<0.005
				21	<0.005	<0.005
てんさい (根部) 1994年度 2002年度	3	16.7-20	2	14	0.029	0.010
				21	0.047	0.011
				28	0.027	0.008
だいこん (根部) 1996年度	2	21.7-41.7	3	14	<0.005	<0.005
だいこん (葉部) 1996年度	2	21.7-31.7	2	7	1.99	1.02
				3	7	1.69
						14
はくさい (葉球) 1994年度	2	25-62.5	2	14	0.277	0.124
				21	0.356	0.144
			3	7	0.493	0.274
				14	0.416	0.198
			21	0.388	0.200	
キャベツ (葉球) 1994年度	2	25-37.5	2	14	0.129	0.048
				21	0.027	0.014*
			3	7	0.217	0.116
				14	0.183	0.066*
				21	0.122	0.041*
こまつな (茎葉) 2006年度	2	75	3	3	1.86	1.84
				7	1.19	1.18
				14	0.65	0.62
			3	3	2.35	2.29
				7	1.64	1.62
				14	0.42	0.41
みずな (茎葉)	2	45.8-50	3	3	0.88	0.86
				7	0.27	0.27
				14	0.09	0.08

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ルフエヌロン	
					最高値	平均値
2011年度			3	3	0.95	0.94
				7	0.77	0.76
				14	0.43	0.43
チンゲンサイ (茎葉) 2006年度	2	75	3	3	1.27	1.26
				7	0.88	0.84
				14	0.60	0.59
			3	3	1.76	1.74
				7	1.01	1.01
				14	0.29	0.28
ブロッコリー (花蕾) 2005、2006年度	2	50-75	3	7	0.75	0.74
				14	0.23	0.22
				21	0.16	0.16
			3	7	0.27	0.26
				14	0.09	0.09
				21	<0.05	<0.05
のぎわな (茎葉) 2006年度	2	75	3	3	0.67	0.67
				7	0.65	0.64
				14	0.29	0.28
			3	3	1.37	1.34
				7	0.52	0.52
				14	0.14	0.14
レタス (茎葉) 1999年度	2	37.5	2	7	0.365	0.167
				14	0.292	0.109
			3	3	0.480	0.308
				7	0.433	0.232
				14	0.421	0.172
サラダ菜 (茎葉) 2006年度	2	75	3	3	5.23	5.11
				7	4.13	4.08
				14	1.17	1.14
			3	3	1.40	1.36
				7	0.53	0.52
				14	0.09	0.09
リーフレタス (茎葉) 2006年度	2	75	3	3	1.87	1.84
				7	1.81	1.76
				14	0.14	0.14
			3	3	1.22	1.22
				7	1.04	1.04
				14	0.14	0.14
葉ねぎ (茎葉) 1998年度 1999年度	2	50	3	21	0.134	0.065
根深ねぎ (茎葉)	2	50	2	7 14	0.335 0.225	0.212 0.146



作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ルフエヌロン	
					最高値	平均値
1998年度			3	7	0.419	0.279
				14	0.230	0.157
				21	0.201	0.129
わけぎ (茎葉) 2005年度	2	37.5-75	3	7 14 21	0.74 0.55 0.39	0.71 0.54 0.38
トマト (果実) 1997年度	2	100-200	3	1	0.144	0.088
			4	1	0.098	0.090
				3 7	0.107 0.092	0.072 0.074
ミニトマト (果実) 2003年度	2	50	2	1 3 14	0.14 0.14 0.12	0.13 0.12 0.10
ピーマン (果実) 1999年度	2	37.5-100	3	1	0.405	0.243
			4	1	0.445	0.288
				3 7	0.310 0.230	0.217 0.152
なす (果実) 1996年度	2	50-125	3	1	0.115	0.056
			4	1	0.114	0.072
				3 7	0.057 0.037	0.039 0.020
ししとう (果実) 2006年	2	62.5-75	4	1	0.28	0.27
				7 14	0.05 <0.01	0.05 <0.01
			4	1 7 14	0.44 0.33 0.04	0.42 0.32 0.04
えだまめ (さや) 2001年度	2	50	2	7 14 21	1.25 1.14 0.553	0.69 0.69 0.35
きゅうり (果実) 2000年度	2	50-125	2	1	0.066	0.048
			3	1	0.130	0.083
				3 7	0.067 0.031	0.058 0.018
すいか (果実) 2006年	2	75	3	1	<0.005	<0.005
				3 7	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
			3	1 3 7	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ルフエヌロン	
					最高値	平均値
メロン (果実) 2005年	2	50-75	3	1	<0.005	<0.005
				3	<0.005	<0.005
				6	<0.005	<0.005
			3	1	<0.005	<0.005
				3	<0.005	<0.005
				7	<0.005	<0.005
みかん (果肉) 2000年度	2	100-125	2	21	<0.005	<0.005
				28	<0.005	<0.005
			3	14	<0.005	<0.005
				21	<0.005	<0.005
				28	<0.005	<0.005
				28	<0.005	<0.005
みかん (果皮) 2000年度	2	100-125	2	21	0.73	0.65
				28	0.82	0.65
			3	14	1.27	0.96
				21	1.21	0.79
				28	1.25	0.98
				28	1.25	0.98
なつみかん (果実全体) 2003年度	2	125	1	21	0.034	0.029
				28	0.037	0.026
				35	0.046	0.034
				42	0.052	0.024*
				56	0.04	0.020*
				56	0.04	0.020*
ゆず (果実全体) 2002年度	1	125	1	21	0.06	0.06
				28	0.04	0.04
				35	0.03	0.03
				44	0.02	0.02
				58	<0.02	<0.02
				58	<0.02	<0.02
かぼす (果実全体) 2002年度	1	160	1	21	0.10	0.10
				28	0.09	0.09
				35	0.10	0.09
				42	0.09	0.09
				56	0.06	0.06
				56	0.06	0.06
りんご (果実) 1994年度	2	83.3-166	2	21	0.15	0.127
				28	0.28	0.159
				42	0.088	0.074
			3	14	0.305	0.211
				21	0.30	0.214
				28	0.283	0.166
いちご (果実) 1998年度	2	50-100	3	1	0.45	0.36
				1	0.49	0.26
			4	3	0.39	0.28
				7	0.37	0.24
				7	0.37	0.24
				7	0.37	0.24
茶 (荒茶) 1994年度	2	33.3-50	1	7	4.70	4.11
				14	3.60	2.62
				21	1.49	1.14

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ルフェヌロン	
					最高値	平均値
茶 (浸出) 1994年度	2	33.3-50	1	7	0.02	0.02*
				14	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02

注)・散布には乳剤(メロンのみ顆粒水和剤)を使用した。

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、\*印を付した。

・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。

## (2) 韓国における圃場試験成績

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ルフェヌロン	
					最高値	平均値
とうがらし (果実全体) 2001-2004年度	—	50	3	3	0.41	0.26
				5	0.38	0.23
				7	0.34	0.21

注)・散布には乳剤を使用した。

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:53.3kg)		小児(1~6歳) (体重:15.8kg)		妊婦 (体重 55.6kg)		高齢者(65歳以上) (体重 54.2kg)	
		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)
てんさい	0.011	4.5	0.05	3.7	0.04	3.4	0.04	4	0.04
大根(葉)	1.17	2.2	2.57	0.5	0.59	0.9	1.05	3.4	3.98
はくさい	0.274	29.4	8.06	10.3	2.82	21.9	6.00	31.7	8.69
キャベツ	0.116	22.8	2.64	9.8	1.14	22.9	2.66	19.9	2.31
こまつな	2.29	4.3	9.85	2	4.58	1.6	3.66	5.9	13.5
きょうな	0.94	0.3	0.28	0.1	0.09	0.1	0.09	0.3	0.28
チンゲンサイ	1.74	1.4	2.44	0.3	0.52	1	1.74	1.9	3.31
ブロッコリー	0.74	4.5	3.33	2.8	2.07	4.7	3.48	4.1	3.03
その他のアブラナ科野菜	1.34	2.1	2.81	0.3	0.40	0.2	0.27	3.1	4.15
レタス	5.11	6.1	31.2	2.5	12.8	6.4	32.7	4.2	21.5
ねぎ	0.279	11.3	3.15	4.5	1.26	8.2	2.29	13.5	3.77
わけぎ	0.71	0.2	0.14	0.1	0.07	0.1	0.07	0.3	0.21
トマト	0.13	24.3	3.16	16.9	2.20	24.5	3.19	18.9	2.46
ピーマン	0.288	4.4	1.27	2	0.58	1.9	0.55	3.7	1.07
なす	0.072	4	0.29	0.9	0.06	3.3	0.24	5.7	0.41
その他のナス科野菜	0.42	0.2	0.08	0.1	0.04	0.1	0.04	0.3	0.13
きゅうり	0.083	16.3	1.35	8.2	0.68	10.1	0.84	16.6	1.38
えだまめ	0.69	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07
なつみかんの果実全体	0.034	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
その他のかんきつ	0.1	0.4	0.04	0.1	0.01	0.1	0.01	0.6	0.06
りんご	0.214	35.3	7.55	36.2	7.75	30	6.42	35.6	7.62
イチゴ	0.36	0.3	0.11	0.4	0.14	0.1	0.04	0.1	0.04
茶	4.11	3	12.3	1.4	5.75	3.5	14.4	4.3	17.7
その他のスパイス(みかんの皮)	0.98	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
合計			92.9		43.7		79.9		95.7

- 注) ・残留値は、登録された又は申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた(参照 別紙3①)。  
 ・ff:平成10年~12年の国民栄養調査(参照65~67)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)  
 ・摂取量:残留値及び農産物摂取量から求めたルフエヌロンの推定摂取量(µg/人/日)  
 ・きょうなはみずな、その他のアブラナ科野菜はのぎわな、レタスはサラダ菜、ねぎは根深ねぎ、トマトはミニトマト、その他のなす科野菜はししとう、その他のかんきつはかぼすの値を用いた。  
 ・だいず、ばれいしょ、かんしょ、大根(根)、すいか、メロン及びみかん(果肉)は全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。

<参照>

- 1 農薬抄録ルフェヌロン：シンジェンタジャパン株式会社、2005年、一部公表
- 2 ラットにおける代謝試験：チバガイギー社、1990年、未公表
- 3 ラットにおける代謝試験（代謝物の同定）：チバガイギー社、1990年、未公表
- 4 ラットにおける代謝試験（血中濃度）：チバガイギー社、1990年、未公表
- 5 ラットにおける代謝試験（単回投与による吸収、排泄および分布）（GLP対応）：CTL社、2004年、未公表
- 6 ラット14日間反復投与による代謝試験（吸収、分布、代謝および排泄）：（株）三菱化学安全科学研究所、1997年、未公表
- 7 ラットにおける代謝試験（反復投与による吸収、排泄および分布）（GLP対応）：シンジェンタクロッププロテクション社、2003年、未公表
- 8 温室栽培綿花における吸収、分布および分解：チバガイギー社、1991年、未公表
- 9 温室栽培綿花における分布および分解：チバガイギー社、1991年、未公表
- 10 温室栽培キャベツにおける代謝：チバガイギー社、1994年、未公表
- 11 室内栽培トマトにおける代謝（分布および分解）：チバガイギー社、1992年、未公表
- 12 好気、好気/嫌気、滅菌好気土壌における代謝分解試験：チバガイギー社、1991年、未公表
- 13 好気性土壌における各種条件下での代謝試験：チバガイギー社、1991年、未公表
- 14 各種施用方法による代謝速度：チバガイギー社、1994年、未公表
- 15 土壌吸着試験：（財）日本食品分析センター、1995年、未公表
- 16 4種類の土壌での移行性：チバガイギー社、1991年、未公表
- 17 エージング後のリーチング試験（200mm人工降雨）：チバガイギー社、1991年、未公表
- 18 エージング後のリーチング試験（508mm人工降雨）：チバガイギー社、1991年、未公表
- 19 加水分解試験運命試験（GLP対応）：チバガイギー社、1992年、未公表
- 20 緩衝液中での光分解試験-1（GLP対応）：チバガイギー社、1994年、未公表
- 21 緩衝液中での光分解試験-2（GLP対応）：チバガイギー社、1994年、未公表
- 22 自然水中光分解試験（GLP対応）：RCC、2004年、未公表
- 23 ルフェヌロンの土壌残留試験成績：シンジェンタジャパン株式会社、1994年、未公表
- 24 輪作における残留試験（室内）：チバガイギー社、1992年、未公表
- 25 輪作における残留試験（圃場）：チバガイギー社、1992年、未公表
- 26 ルフェヌロンの作物残留試験成績①：シンジェンタジャパン株式会社、2005年、未公表
- 27 ルフェヌロンの作物残留試験成績②：シンジェンタジャパン株式会社、2005年、未公表
- 28 一般薬理試験：日本獣医畜産大学、1992年、未公表
- 29 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：セーフファームラボラトリーズ、1994年、未公表
- 30 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：チバガイギー社、1988年、未公表
- 31 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：セーフファームラボラトリーズ、1994年、未公表
- 32 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：チバガイギー社、1989年、未公表

- 33 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1998 年、未公表
- 34 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1988 年、未公表
- 35 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1988 年、未公表
- 36 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1988 年、未公表
- 37 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1988 年、未公表
- 38 ラットを用いた飼料混入投与による亜急性経口投与毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1989 年、未公表
- 39 ビーグル犬を用いた飼料混入投与による亜急性経口投与毒性試験 (GLP 対応) : ヘーゼルトン社、1989 年、未公表
- 40 ラットを用いた神経毒性および検体濃度測定試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1992 年、未公表
- 41 イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験 (GLP 対応) : (財) ヘーゼルトン、1992 年、未公表
- 42 イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1995 年、未公表
- 43 ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1993 年、未公表
- 44 マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1993 年、未公表
- 45 ラットを用いた 2 世代繁殖試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1992 年、未公表
- 46 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1989 年、未公表
- 47 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1989 年、未公表
- 48 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1994 年、未公表
- 49 ラット肝細胞を用いた *in vitro* DNA 修復試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1988、1993 年、未公表
- 50 チャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1988 年、未公表
- 51 チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1989 年、未公表
- 52 ヒト肺繊維芽細胞を用いた *in vitro* DNA 修復試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1988 年、未公表
- 53 ヒト培養細胞を用いた *in vitro* DNA 修復試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1997 年、未公表
- 54 ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : ノバルティスクロッププロテクション社、2000 年、未公表
- 55 ラット肝細胞を用いた *in vivo* DNA 修復試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1994 年、未公表
- 56 マウスを用いた *in vitro* 小核試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1989 年、未公表
- 57 ラットにおけるホルモンレベル測定試験 : 大雄会医科学研究所、1997 年、未公表

- 58 マウスを用いた検体の血中、脂肪中及び脳中濃度試験：チバガイギー社、1990年、未公表
- 59 ルフェヌロンの安全性評価資料概要：シンジェンタジャパン株式会社、2005年、未公表（インポート抄録/資料）
- 60 食品健康影響評価について（平成17年7月25日付け厚生労働省発食安第07250001号）
- 61 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11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号）
- 62 食品健康影響評価について（平成17年7月18日付け厚生労働省発食安第0718012号）
- 63 ルフェヌロンの追加提出要求事項に対する回答書：シンジェンタジャパン株式会社、2006年、未公表
- 64 ルフェヌロンの追加提出要求事項に対する回答書：シンジェンタジャパン株式会社、2008年、未公表
- 65 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000年
- 66 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001年
- 67 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年
- 68 食品健康影響評価の結果の通知について（平成21年1月22日付け府食第85号）
- 69 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示370号）の一部を改正する件について（平成22年11月9日付け厚生労働省告示第381号）
- 70 食品健康影響評価について（平成25年6月11日付け厚生労働省発食安0611第13号）
- 71 農薬抄録 ルフェヌロン（殺虫剤）（平成24年2月14日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表予定
- 72 ルフェヌロン作物残留試験成績：シンジェンタジャパン株式会社、2012年、未公表
- 73 家畜代謝試験（泌乳ヤギおよび採卵鶏、1992年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 74 家畜残留試験（泌乳ヤギ、1992年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 75 家畜残留試験（採卵鶏、1992年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 76 家畜残留試験（乳牛、1995年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 77 大動物（家畜）残留試験（肉牛、2000年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 78 急性経口毒性試験（ラット、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 79 急性経皮毒性試験（ラット、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 80 急性吸入毒性試験（ラット、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 81 原体混在物⑥急性経口毒性試験（ラット、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 82 原体混在物⑦急性経口毒性試験（ラット、1993年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 83 原体混在物⑧急性経口毒性試験（ラット、1993年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 84 原体混在物⑨急性経口毒性試験（ラット、1995年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 85 皮膚刺激性試験（ウサギ、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表

- 86 眼刺激性試験（ウサギ、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 87 28日間反復経皮投与毒性試験（ラット、1990年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 88 原体混在物⑥変異原性試験（復帰変異性）（サルモネラ菌、大腸菌、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 89 原体混在物⑦変異原性試験（復帰変異性）（サルモネラ菌、大腸菌、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 90 原体混在物⑧変異原性試験（復帰変異性）（サルモネラ菌、大腸菌、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 91 原体混在物⑨変異原性試験（復帰変異性）（サルモネラ菌、大腸菌、2004年）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表