

表 31 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|---|---|
| 8,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝門脈周囲性炎症/壊死 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・脾髄外造血 |
| 4,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週) ・肝絶対及び比重量増加 ・腸間膜リンパ節うっ血 ・唾液腺線条部上皮過形成 | 4,000 ppm 以下毒性所見なし |
| 800 ppm 以下 | 毒性所見なし | |

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 28(P)/24(F₁)匹) を用いた混餌 (原体: 0、60、300、1,500 及び 7,500 ppm: 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

| 投与群 | | 60 ppm | 300 ppm | 1,500 ppm | 7,500 ppm |
|-------------------|---|--------|---------|-----------|-----------|
| P 世代 | 雄 | 4.9 | 24.2 | 122 | 620 |
| | 雌 | 5.4 | 27.4 | 138 | 697 |
| F ₁ 世代 | 雄 | 5.8 | 28.4 | 147 | — |
| | 雌 | 6.2 | 30.9 | 155 | — |

—: 算出せず。

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 33 に示されている。

親動物では、7,500 ppm 投与群で交尾までの日数が長い雌が多かった。剖検及び病理組織学的所見に検体投与の影響は認められなかった。

1,500 ppm 以下の投与群においては、いずれの世代においても、臨床症状、体重、摂餌量、繁殖能、剖検及び病理組織学的所見に検体投与の影響は認められなかった。

7,500 ppm 投与群の P 世代では、F₁ 動物の離乳後成長障害、重篤な臨床

症状及び体重増加量の著明な減少が認められたため、F₁ 動物を途中殺した。そのため、7,500 ppm 投与群の F₁ 世代以降の評価はできなかった。

1,500 ppm 以下の投与群では、F₁ 及び F₂ 動物とも、その成長及び発育に検体投与の影響は認められなかった。1,500 ppm 投与群 F₁ 雌において、胸腺の比重量が対照群と比較して低値であったが、F₂ 世代で同様の所見が再現されなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、親動物では 7,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制 (P)、摂餌量減少 (P) 等が、1,500 ppm 投与群の雌で副腎の絶対及び比重量増加 (P) が認められ、児動物では 7,500 ppm 投与群で同腹児数減少 (F₁)、体重増加抑制 (F₁) 等が認められたことから、無毒性量は親動物の P 世代雄及び F₁ 世代雌雄で 1,500 ppm (P 雄 : 122 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 147 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 155 mg/kg 体重/日)、P 世代雌で 300 ppm (27.4 mg/kg 体重/日)、児動物で 1,500 ppm (P 雄 : 122 mg/kg 体重/日、P 雌 : 138 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 147 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 155 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 34)

表 33 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

| | 投与群 | 親 : P、児 : F ₁ | | 親 : F ₁ 、児 : F ₂ | |
|-----|--------------|--|---|--|--------------------|
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 親動物 | 7,500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 脱毛 ・ 妊娠期間短縮 ・ 着床数減少 ・ 卵巣絶対及び比重量減少 | | |
| | 1,500 ppm 以上 | 1,500 ppm 以下毒性所見なし | 副腎絶対及び比重量増加 | 1,500 ppm 以下毒性所見なし | 1,500 ppm 以下毒性所見なし |
| | 300 ppm 以下 | | 毒性所見なし | | |
| 児動物 | 7,500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 同腹児数減少 ・ 出生時低体重 ・ 体重増加抑制 ・ 包皮分離遅延 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 同腹児数減少 ・ 出生時低体重 ・ 体重増加抑制 | | |
| | 1,500 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、いずれの投与群においても、死亡、検体投与に起因する症状、体重及び摂餌量の変化は認められなかった。剖検においても検体投与による影響は認められなかった。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄の胎児体重が有意に低かった胎児の形態学的検査では、胎児の外表、内臓及び骨格所見に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で母動物に検体投与による影響は認められなかったが、1,000 mg/kg 体重/日投与群で雄胎児に低体重がみられたので、無毒性量は母動物で 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 100 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 35)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体: 0、5、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、50 mg/kg 体重/日以上投与群において、体重増加量が妊娠 6~29 日で減少した。妊娠子宮重量による体重増加の補正值は 100 mg/kg 体重/日投与群で低かった。

胎児において検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、50mg/kg 体重/日以上投与群で母動物の体重増加抑制が認められたが、胎児では検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 100 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 36)

1.3. 遺伝毒性試験

シエノピラフェンの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験、ラット子宮及び肝細胞を用いたコメットアッセイが実施された。結果は表 34 に示されているとおり、全て陰性であったことから、遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 37~42)

表 34 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) | 5~5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 | マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y) | 5~65 µg/mL (-S9) 10~125 µg/mL (+S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | ヒト末梢血リンパ球 | 51.5~250 µg/mL (-/+S9) 1.89~30.0 µg/mL (-S9) 18.9~300 µg/mL (+S9) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> / <i>in vitro</i> | 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 | SD ラット・肝細胞 (一群雄 4 匹) | 600、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | ICR マウス (一群雄 7 匹) | 500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) | 陰性 |
| | コメットアッセイ | Wistar ラット (子宮細胞) (一群雌 4 匹) | 500、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) | 陰性 |
| | コメットアッセイ | Wistar ラット (肝細胞) (一群雌 4 匹) | 500、2,000 mg/kg 体重 (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

代謝物 (B、C、D、E 及び I) の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスの小核試験が実施されており、いずれの試験結果も陰性であった (表 35)。
(参照 43~51)

表 35 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

| 被験物質 | 試験 | 対象 | 処理濃度 | 結果 |
|------|----------|---|------------------------------|----|
| B | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98,TA100,TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 50~5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| | 小核試験 | ICR マウス (一群雄 7 匹) | 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) | 陰性 |
| C | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98,TA100,TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 50~5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |

| | | | | |
|---|----------|---|--|----|
| | 小核試験 | ICR マウス (一群雄 7 匹) | 350、700、1400 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) | 陰性 |
| D | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98,TA100,TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 50~5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| | 小核試験 | ICR マウス (一群雄 7 匹) | 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) | 陰性 |
| E | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98,TA100,TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 50~5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| | 小核試験 | ICR マウス (一群雄 7 匹) | 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) | 陰性 |
| I | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98,TA100,TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 1~5,000 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

14. その他の試験：ラット子宮における催腫瘍性に関する検討

ラットの子宮において認められた催腫瘍性の作用機序解明のため、以下の試験を追加実施し考察した。

1) 遺伝子傷害性に関する検討試験：ラット肝臓及び子宮を用いたコメットアッセイ (13. 遺伝毒性試験参照)

追加実施したコメットアッセイで陰性であり、その他の変異原性試験においても陰性であったことから、本剤には遺伝子傷害作用のないことが確認された。

2) 非遺伝子傷害性に関する検討試験：子宮肥大試験、ホルモン測定、肝及び子宮薬物代謝酵素誘導試験 (試験概要は表 36 参照)

子宮肥大試験においてエストロゲン作用は認められず、28 日間投与試験では性ホルモンへの影響も認められなかった。一方、肝薬物代謝酵素誘導試験において各種 CYP の誘導が認められ、これに起因すると思われるエストラジオール水酸化活性の有意な増加が認められた。子宮には、CYP1B1 誘導能及びエストラジオール水酸化活性は認められなかった。

以上の結果から、本剤には遺伝子傷害性、直接的なエストロゲン作用及び性ホルモンへの影響が認められなかった。一方、反復投与により肝薬物代謝

酵素の誘導及びエストラジオール水酸化活性の増加が確認されたが、子宮における薬物代謝酵素誘導及びエストラジオール水酸化活性の増加は認められなかった。特に、エストラジオールの4位水酸化により生成され、エストラジオールよりも強い発がん物質である4-水酸化エストラジオールの増加が認められたことから、腫瘍発現メカニズムの一要因として肝臓におけるエストロゲン代謝活性の亢進、特に4-水酸化エストラジオールの関与が示唆された。(参照 52~55)

表 36 非遺伝子傷害性に関する検討試験概要

| 試験の種類 (期間・投与方法) | 供試動物 (1群当たり 匹数) | 投与量 (mg/kg 体重) | 試験成績及び 無毒性量(mg/kg 体重) |
|-------------------------|------------------------|--|--|
| 子宮肥大 (3日間・経口) | Wistar ラット (雌6) | 0, 250, 500, 1,000 | 1,000 mg/kg 体重/日群で体重増加抑制。 子宮内膜上皮及び陰粘膜上皮細胞丈、子宮内膜上皮細胞増殖活性 (RDS 誘発率) (抗 PCNA 抗体免疫染色標本にて観察) に影響なし。 子宮肥大作用(エストロゲン作用)なし。 |
| ホルモン測定 (28日間・混餌) | Wistar ラット (雌8) | 0, 20,000 ppm 0, 1,685 | 20,000 ppm 投与群で、体重増加抑制、摂餌量減少及び食餌効率低下。 エストラジオール及びプロジェステロン、プロラクチン濃度、エストラジオール/プロジェステロン比、検体投与による影響なし。 |
| 肝薬物代謝酵素誘導 (28日間・混餌) | Wistar ラット (雌4) | 0, 100, 20,000 ppm 0, 9.65, 1,810 | 20,000 ppm 投与群で、脱毛 (2匹)、体重増加抑制及び摂餌量減少。肝臓及び子宮の絶対重量減少。 エストラジオール水酸化活性(2位及び4位)、EROD (CYP1A1/1A2/1B1)、PROD (CYP2B)、MROD(CYP1A2)及び T-6-OH (CYP3A)活性増加。CYP1A1 及び CYP1B1 mRNA 発現率の増加。 NOAEL : 9.65 |
| 子宮薬物代謝酵素誘導 (28日間・混餌) | Wistar ラット (雌20) | 0, 20,000 ppm | 20,000 ppm 投与群において、死亡 (1匹：削瘦及び鼻汁が認められた)、削瘦(2匹)及び脱毛(1匹)、体重減少及び摂餌量 |

| | | | |
|--|--|----------|--|
| | | 0, 1,160 | 減少、肝臓の絶対重量、卵巣及び子宮の絶対及び比重量の減少。子宮エストロジオール水酸化活性(2位及び4位)及びCYP1B1 mRNA誘導なし。 |
|--|--|----------|--|

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「シエノピラフェン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、血漿中濃度は低用量単回投与群で投与 1~4 時間後、高用量単回投与群で投与 3~6 時間後に最高濃度に達した。主要排泄経路は糞中であり、投与 48 時間までに低用量群で 86% TAR 以上、高用量群で 91% TAR 以上が排泄された。また、腸肝循環が示唆され、胆汁中への排泄率は、8.4~64.1 TAR、再吸収率は約 36% TAR であった。組織中の放射能濃度は消化管を除き、いずれの性及び用量でも概して肝臓と腎臓で高かった。組織蓄積性は低く、投与 120 時間後の総残留率は 0.11% 以下であった。組織分布に性差及び標識間の差は認められなかった。代謝物として、尿から E、F、G、R 及び T が検出された(いずれも 2.3% TAR 以下)。糞からは、低用量投与群で、親化合物が 25~38% TAR、主要代謝物として O (12% TAR)、P (17~21% TAR)、R (約 44% TAR) 及び T (10~13% TAR) が検出された。高用量投与群では親化合物が 85~92% TAR 検出された。シエノピラフェンの代謝経路は、エステルの加水分解 (C)、ベンゼン環 *tert*-ブチル基の水酸化 (E)、ピラゾール環 3-メチル基の水酸化 (F) 及び *tert*-ブチル基とメチル基の水酸化 (G)、両環架橋の開裂 (O、P、R、T) 及びグルクロン酸抱合化 (U 及び V) と考えられた。代謝物プロファイルはいずれの用量でも同様であり、性差は認められなかった。

みかん、ナス及びイチゴを用いた植物体内運命試験において、果実及び葉に処理された放射能の多くは表面に残留 (48% TRR 以上) し、経時的に抽出画分中放射能の増加がみられたが、処理部位から非処理部位への移行性はほとんどみられなかった。果実及び葉中の主要放射能成分は親化合物であり、その他に B、C、D、E、I、V 及び W が、果実中に認められ、そのうち V が最大で 6.9% TRR 検出された。シエノピラフェンの主要代謝経路は、加水分解、光分解 (異性化/開裂/転移) 及び酵素反応 (水酸化/抱合化) であった。

果実、野菜及び茶を用いて、シエノピラフェン、代謝物 B、C、D 及び E を分析対象化合物として、作物残留試験を実施した。シエノピラフェンの最高値は、最終散布 7 日後に収穫した茶 (荒茶) の 50.5 mg/kg であったが、最終散布 21 日後には 0.2 mg/kg に減少した。代謝物の最高値は、最終散布 7 日後に収穫した茶 (荒茶) における C の 5.33 mg/kg であったが、散布 21 日後には 0.18 mg/kg に減少した。

各種毒性試験結果から、シエノピラフェン投与による影響は、主に肝臓、腎臓、子宮及び網膜に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、10,000 ppm 以上の投与群の雌で子宮の腺癌の発生頻度増加が認められた。そのため、催腫瘍性の機序解明のため、ラットの子宮及び肝臓を用いたコメットアッセイ、子宮肥大試験、ホルモン測定試験、肝及び子宮薬物代謝酵素誘導試験が実施された。その結果、本剤には子宮での遺伝子傷害性、直接的なエストロゲン作用及び性ホ

ルモンへの影響は認められなかった。一方、反復投与により肝薬物代謝酵素の誘導及びエストラジオール水酸化活性の増加が確認された。エストラジオールの4位水酸化により生成される4-水酸化エストラジオールはエストラジオールよりも強い発がん物質であることから、腫瘍発現メカニズムの一要因として肝におけるエストロゲンの代謝活性亢進による4-水酸化エストラジオール増加が示唆された。

以上のメカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、本剤による発がん発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、閾値が設定できると判断された。

各種試験結果から農産物中の暴露評価対象物質をシエノピラフェン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表37に示されている。

表37 各試験における無毒性量及び最小毒性量

| 動物種 | 試験 | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) | 最小毒性量 (mg/kg 体重/日) | 備考 ² |
|-----|------------------------------|---|--|---|
| ラット | 90日間 亜急性 毒性試験 | 雄：39.5 雌：46.2 | 雄：409 雌：465 | 雄：肝及び甲状腺/上皮小体比重量増加 雌：体重増加抑制、肝比重量増加等 |
| | 2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 | 雄：5.1 雌：6.9 | 雄：104 雌：140 | 雄：TG減少、腎及び肝比重量増加等 雌：T.Chol減少、甲状腺濾胞上皮細胞過形成等 |
| | 2世代 繁殖毒性 試験 | 親動物 P雄：122 P雌：27.4 F ₁ 雄：147 F ₁ 雌：155 児動物 P雄：122 P雌：138 F ₁ 雄：147 F ₁ 雌：155 | 親動物 P雄：620 P雌：138 F ₁ 雄：— F ₁ 雌：— 児動物 P雄：620 P雌：697 F ₁ 雄：— F ₁ 雌：— | 親動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 児動物：同腹児数減少、体重増加抑制等 |
| | 発生毒性 試験 | 母動物：1,000 胎児：100 | 母動物：— 胎児：1,000 | 母動物：毒性所見なし 胎児：雄の低体重 (催奇形性は認められない) |
| マウス | 18カ月間 発がん性 | 雄：92.5 雌：581 | 雄：465 雌：1,230 | 雄：体重増加抑制、肝絶対及び比重量増加等 |

²：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

| 動物種 | 試験 | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) | 最小毒性量 (mg/kg 体重/日) | 備考 ² |
|-----|---------------------|----------------------|-----------------------|--|
| | 試験 | | | 雌：肝絶対及び比重量増加 (発がん性は認められない) |
| ウサギ | 発生毒性 試験 | 母動物：5 胎児：100 | 母動物：50 胎児：- | 母動物：体重増加抑制 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 | 雄：300 雌：300 | 雄：- 雌：- | 雌雄：毒性所見なし |
| | 1年間 慢性毒性 試験 | 雄：400 雌：200 | 雄：- 雌：400 | 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制、摂餌量減少等 |

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の低値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験及びウサギを用いた発生毒性試験における5.1及び5 mg/kg 体重/日であったことから、これらを根拠として*、最小値である5 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI 0.05 mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料①) 慢性毒性/発がん性併合
(動物種) ラット
(期間) 2年間
(投与方法) 混餌
(無毒性量) 5.1 mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料②) 発生毒性
(動物種) ウサギ
(期間) 23日間
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 5 mg/kg 体重/日

(安全係数) 100

* 発生毒性試験のみでも、ADIの設定根拠となるが、本剤に関しては、慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量の最小値と発生毒性試験で得られた無毒性量の最小値がほとんど一緒であった。

<別紙1：代謝物/分解物等略称>

| 略称 | 化学名 |
|-----|--|
| B | (<i>Z</i>)-2-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-2-cyano-1-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)vinyl 2,2-dimethylpropionate |
| C | (<i>E</i>)-2-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-3-hydroxy-3-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)prop-2-enitrile |
| D | 8-(<i>tert</i> -butyl)-5-cyano-1,3-dimethyl-benzo[e]1 <i>H</i> -indazol-4-yl 2,2-dimethylpropionate |
| E | (<i>E</i>)-3-hydroxy-2-[4-(2-hydroxy- <i>tert</i> -butyl)phenyl]-3-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)prop-2-enitrile |
| F | (<i>E</i>)-2-[4-(<i>tert</i> -butyl)phenyl]-3-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-1,4-dimethylpyrazol-5-yl)prop-2-enitrile |
| G | (<i>E</i>)-3-hydroxy-2-[4-(2-hydroxy- <i>tert</i> -butyl)phenyl]-3-(3-hydroxymethyl-1,4-dimethylpyrazol-5-yl)prop-2-enitrile |
| I | 4- <i>tert</i> -butyl-2-(1,3,4-trimethyl-5-oxo-2-pyrazolin-4-yl)benzoic acid |
| J | (5 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-8- <i>tert</i> -butyl-5-cyano-3 <i>a</i> -hydroxy-1,3,9 <i>b</i> -trimethyl-4,5,3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -tetrahydro-3 <i>H</i> -benzo[e]indazol-4-yl 2,2-dimethylpropionate |
| K | (4 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *)-8- <i>tert</i> -butyl-5-cyano-3 <i>a</i> -hydroxy-1,3,9 <i>b</i> -trimethyl-4,5,3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -tetrahydro-3 <i>H</i> -benzo[e]indazol-4-yl 2,2-dimethylpropionate |
| L | 8- <i>tert</i> -butyl-1,4-dihydroxy-3,3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -trimethyl-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -benzo[e]indazole-5-carbonitrile |
| M | 8- <i>tert</i> -butyl-1,3-dimethyl-3 <i>H</i> -benzo[e]indazole-5-carbonitrile |
| N | 8- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxy-1,3-dimethyl-3 <i>H</i> -benzo[e]indazole-5-carbonitrile |
| O | 4- <i>tert</i> -butylbenzoic acid |
| P | 4-(2-hydroxy- <i>tert</i> -butyl)benzoic acid |
| Q | 2-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)ethanenitrile |
| R | 1,3,4-trimethylpyrazole-5-carboxylic acid |
| S | Methyl 1,3,4-trimethylpyrazole-5-carboxylate |
| T | 3-(hydroxymethyl)-1,4-dimethylpyrazole-5-carboxylic acid |
| U | (<i>E</i>)-2-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-3-hydroxy-3-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)prop-2-enitrile, <i>O</i> -conjugate |
| V | (<i>E</i>)-3-hydroxy-2-[4-(2-hydroxy- <i>tert</i> -butyl)phenyl]-3-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)prop-2-enitrile, <i>O</i> -conjugate |
| W | 4-(2-hydroxy- <i>tert</i> -butyl)benzoic acid, <i>O</i> -conjugate |
| F24 | 未同定 |

<別紙 2 : 検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|------------------|-----------------------|
| ai | 有効成分量 |
| Alb | アルブミン |
| APTT | 活性化部分トロンボプラスチン時間 |
| C _{max} | 最高濃度 |
| CYP | チロクローム P450 |
| EROD | エトキシレゾルフィン-O-デエチラーゼ |
| Glu | グルコース (血糖) |
| Hb | ヘモグロビン (血色素量) |
| Ht | ヘマトクリット値 |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| Lym | リンパ球数 |
| MC | メチルセルロース |
| MCH | 平均血色素量 |
| MCHC | 平均赤血球血色素濃度 |
| MROD | メトキシレゾルフィン-O-デメチラーゼ |
| Neu | 好中球数 |
| PCNA | 増殖性細胞核抗原 |
| PHI | 最終使用から収穫までの日数 |
| PROD | ペントキシレゾルフィン-O-デペンチラーゼ |
| PT | プロトロンビン時間 |
| RBC | 赤血球数 |
| RDS | 複製 DNA 合成 |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| T-6-OH | テストステロン-6β-水酸化 |
| TAR | 総投与 (処理) 放射能 |
| T.Chol | 総コレステロール |
| TG | トリグリセリド |
| T _{max} | 最高血中薬物濃度到達時間 |
| TP | 総タンパク |
| TRR | 総残留放射能 |
| WBC | 白血球数 |

<別紙3：作物残留試験成績>

| 作物名 実施年 | 試験圃場数 | 使用量 | 回数 (回) | PHI (日) | シエノピラフェン | | B | | E | | C | | D | |
|----------------------------------|-------|------------------------------|-----------|------------|----------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| ナス (施設) 果実 2005年 | 2 | 375 g ai/ha | 1 | 1 | 0.22 | 0.14 | <0.01 | <0.01 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| | | | 1 | 3 | 0.23 | 0.11 | 0.02 | 0.012* | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| | | | 1 | 7 | 0.01 | 0.01* | <0.01 | <0.01 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| スイカ (施設) 果実 2005年 | 2 | 30 g ai/ha | 1 | 1 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| | | | 1 | 3 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| | | | 1 | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| みかん (施設) 果皮 2004年 | 2 | 1,116 ~ 750 g ai/ha | 1 | 7 | 4.17 | 2.96 | 0.18 | 0.132 | <0.07 | <0.07 | 0.10 | 0.085 | 0.06 | 0.06 |
| | | | 1 | 14 | 3.84 | 2.32 | 0.16 | 0.102 | 0.10 | 0.078* | 0.08 | 0.07* | 0.07 | 0.06* |
| | | | 1 | 21 | 2.48 | 1.68 | 0.13 | 0.078* | <0.07 | <0.07 | <0.07 | <0.07 | 0.08 | 0.07* |
| みかん (施設) 果肉 2004年 | 2 | 1,116 ~750 g ai/ha | 1 | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| | | | 1 | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| | | | 1 | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| なつ みかん (露地) 果実 2004年 | 2 | 900 g ai/ha | 1 | 7 | 0.34 | 0.405 | <0.03 | 0.022* | <0.037 | <0.031 | <0.039 | <0.032 | <0.032 | <0.022 |
| | | | 1 | 14 | 0.33 | 0.282 | 0.02 | 0.02* | <0.037 | <0.031 | <0.039 | <0.032 | <0.032 | <0.022 |
| | | | 1 | 28 | 0.18 | 0.120 | <0.03 | <0.018 | <0.037 | <0.031 | <0.039 | <0.032 | <0.032 | <0.022 |
| | | | 1 | 56 | 0.20 | 0.108 | <0.03 | <0.018 | <0.037 | <0.031 | <0.039 | <0.032 | <0.032 | <0.022 |
| すだち (露地) 果実 2004年 | 1 | 750 g ai/ha | 1 | 7 | 0.13 | 0.13 | 0.01 | 0.01 | 0.024 | 0.024 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| | | | 1 | 14 | 0.03 | 0.03 | <0.01 | <0.01 | 0.024 | 0.024 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| | | | 1 | 28 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.024 | 0.024 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| | | | 1 | 56 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.024 | 0.024 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| かぼす (露地) 果実 2004年 | 1 | 960 g ai/ha | 1 | 6 | 0.23 | 0.22 | 0.02 | 0.02 | 0.024 | 0.024 | <0.013 | <0.013 | 0.021 | 0.021 |
| | | | 1 | 14 | 0.06 | 0.06 | <0.01 | <0.01 | 0.024 | 0.024 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| | | | 1 | 28 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.024 | 0.024 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| りんご (露地) 果実 2004年 | 2 | 900~ 750 g ai/ha | 1 | 1 | 0.76 | 0.505 | 0.06 | 0.035 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | 0.042 | 0.024 |
| | | | 1 | 3 | 0.41 | 0.255 | 0.03 | 0.018* | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | 0.021 | 0.016 |
| | | | 1 | 7 | 0.22 | 0.122 | 0.04 | 0.025* | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | 0.052 | 0.032 |
| | | | 1 | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |

| 作物名 実施年 | 試験圃 場数 | 使用 量 | 回 数 (回) | PHI (日) | シエノピラフェン | | B | | E | | C | | D | |
|------------------------------------|-----------|---------|---------------|------------|----------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| 日本なし (露地) 果実 2005年 | 2 | 1,050 | 1 | 1 | 0.72 | 0.385 | 0.05 | 0.035 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| | | ~750 | 1 | 3 | 0.34 | 0.192 | 0.04 | 0.018* | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| | | g | 1 | 7 | 0.33 | 0.175 | 0.04 | 0.025* | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| | | ai/ha | 1 | 14 | 0.08 | 0.068 | 0.01 | <0.01 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| もも (露地) 果皮 2005年 | 2 | 1,050 | 1 | 1 | 6.04 | 5.05 | 0.62 | 0.518 | <0.07 | <0.07 | 0.11 | 0.105 | 0.09 | 0.09 |
| | | ~600 | 1 | 3 | 5.00 | 3.52 | 0.81 | 0.522 | <0.07 | <0.07 | 0.16 | 0.145 | 0.29 | 0.19 |
| | | g | 1 | 7 | 2.02 | 1.10 | 0.43 | 0.238 | <0.07 | <0.07 | 0.09 | 0.08* | 0.28 | 0.17 |
| | | ai/ha | 1 | 14 | 0.56 | 0.298 | 0.14 | 0.088 | <0.07 | <0.07 | <0.07 | <0.07 | 0.23 | 0.165 |
| もも (露地) 果肉 2005年 | 2 | 1,050 | 1 | 1 | 0.02 | 0.015 | <0.01 | <0.01 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| | | ~600 | 1 | 3 | 0.02 | 0.012 | <0.01 | <0.01 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| | | g | 1 | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| | | ai/ha | 1 | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.013 | <0.011 | <0.011 |
| おうとう (施設) 果実 2005年 | 2 | 900~ | 1 | 1 | 0.36 | 0.35 | 0.02 | 0.02 | <0.013 | <0.013 | | | | |
| | | 750 g | 1 | 3 | 0.36 | 0.35 | 0.02 | 0.02 | <0.013 | <0.013 | | | | |
| | | ai/ha | 1 | 7 | 0.54 | 0.425 | 0.03 | 0.02 | <0.013 | <0.013 | | | | |
| | | | 1 | 14 | 0.20 | 0.175 | 0.01 | 0.01* | <0.013 | <0.013 | | | | |
| イチゴ (施設) 果実 2004年 | 2 | 375 g | 1 | 1 | 0.92 | 0.72 | 0.06 | 0.045 | <0.013 | <0.013 | 0.038 | 0.032 | 0.011 | 0.011* |
| | | ai/ha | 1 | 3 | 0.65 | 0.482 | 0.05 | 0.035 | 0.024 | 0.014* | 0.038 | 0.032 | 0.021 | 0.016 |
| | | | 1 | 7 | 0.36 | 0.29 | 0.04 | 0.022 | 0.024 | 0.016 | 0.038 | 0.026 | 0.021 | 0.021 |
| 茶 (露地) 荒茶 2004- 2005年 | 4 | 600 g | 1 | 7 | 50.5 | 19.6 | 2.6 | 1.18 | 3.51 | 1.71 | 5.33 | 2.64 | 1.25 | 0.962 |
| | | ai/ha | 1 | 14 | 2.9 | 1.1 | 0.2 | 0.138 | 0.85 | 0.40 | 0.38 | 0.222* | 0.42 | 0.212* |
| | | | 1 | 21-22 | 0.2 | 0.125 | <0.1 | <0.1 | 0.48 | 0.18* | <0.13 | <0.13 | 0.11 | 0.11* |
| 茶 (露地) 浸出液 2004- 2005年 | 4 | 600 g | 1 | 7 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | 3.15 | 1.37 | 2.29 | 1.27 | <0.11 | <0.11 |
| | | ai/ha | 1 | 14 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | 0.48 | 0.30 | 0.25 | 0.16* | <0.11 | <0.11 |
| | | | 1 | 21 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | 0.24 | 0.158* | <0.13 | <0.13 | <0.11 | <0.11 |

注) ・散布には30%フロアブル剤を使用した。

・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。

・複数の試験機関で、定量限界が異なる場合の最高値は、大きい値を用いた。

・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。

<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 (μ g/人/日) | ff (g/人/日) | 摂取量 (μ g/人/日) | ff (g/人/日) | 摂取量 (μ g/人/日) | ff (g/人/日) | 摂取量 (μ g/人/日) |
| ナス | 0.14 | 4.0 | 0.056 | 0.9 | 0.126 | 3.3 | 0.462 | 5.7 | 0.789 |
| みかん | 2.96 | 41.6 | 123 | 35.4 | 105 | 45.8 | 136 | 42.6 | 126 |
| なつみかん | 0.405 | 0.1 | 0.040 | 0.1 | 0.040 | 0.1 | 0.040 | 0.1 | 0.040 |
| その他のかん きつ | 0.22 | 0.4 | 0.088 | 0.6 | 0.132 | 0.1 | 0.022 | 0.1 | 0.022 |
| りんご | 0.505 | 35.3 | 17.8 | 36.2 | 18.3 | 30.0 | 15.1 | 35.6 | 18.0 |
| なし | 0.385 | 5.2 | 2.00 | 4.5 | 1.73 | 5.4 | 2.08 | 3.2 | 1.23 |
| もも | 5.05 | 0.5 | 2.52 | 0.7 | 3.54 | 4.0 | 2.02 | 0.1 | 0.50 |
| おうとう | 0.425 | 0.1 | 0.042 | 0.1 | 0.042 | 0.1 | 0.042 | 0.1 | 0.042 |
| イチゴ | 0.72 | 0.3 | 0.216 | 0.4 | 0.288 | 0.1 | 0.072 | 0.1 | 0.072 |
| 茶 | 19.6 | 3.0 | 58.8 | 1.4 | 27.4 | 3.5 | 68.6 | 4.3 | 84.3 |
| 合計 | | | 205 | | 156 | | 224 | | 231 |

注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数シエノピラフェンの平均残留値のうち最大のものをを用いた(参照 別紙 3)。

- ・ff:平成10年~12年の国民栄養調査(参照 62~64)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シエノピラフェンの推定摂取量(μ g/人/日)
- ・スイカは全データが定量限界未満であったため、摂取量の計量はしていない。
- ・その他のかんきつにはかぼすの値を用いた。

<参照>

- 1 農薬抄録シエノピラフェン：日産化学工業株式会社、2006年、未公表
- 2 ラット体内における代謝試験（単回投与試験）（GLP 対応）：Huntington Life Sciences Ltd.、2005年、未公表
- 3 ラットにおける腸肝循環：日産化学工業株式会社、2006年、未公表
- 4 シエノピラフェン及びBP2の比較代謝試験：日産化学工業株式会社、2006年、未公表
- 5 温州みかんにおける代謝試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2005年、未公表
- 6 なすにおける代謝試験（GLP 対応）：Huntington Life Sciences Ltd.、2005年、未公表
- 7 いちごにおける代謝試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2006年、未公表
- 8 好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2005年、未公表
- 9 土壌表面光分解運命試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2006年、未公表
- 10 シエノピラフェンの土壌吸脱着試験（GLP 対応）：Huntington Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 11 加水分解運命試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2005年、未公表
- 12 水中光分解運命試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2006年、未公表
- 13 土壌残留試験結果：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2004、2005年、未公表
- 14 作物残留試験結果：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2004、2005年、未公表
- 15 ラット及びイヌを用いた生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：（財）食品農医薬品安全性評価センター、2005年、未公表
- 16 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Huntington Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 17 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Huntington Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 18 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Huntington Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 19 代謝物Bのラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safeparm Laboratories Ltd.、2005年、未公表
- 20 代謝物Cのラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safeparm Laboratories Ltd.、2005年、未公表