

分解物として DN-2-OH が検出された。

BCDN の分解物として DN-CO が、DN-3-OH の分解物として MG が検出された。(参照 48)

(14) 水中安定性試験 (BCDN 及び DN-2-OH)

BCDN 又は DN-2-OH を、pH 1、3、4、7 及び 9 の緩衝液に 100 mg/L となるよう添加し、室温で BCDN は 11 日間、DN-2-OH は 4 日間放置し、BCDN 及び DN-2-OH の水中安定性試験が実施された。

BCDN 及び DN-2-OH は、pH 3~9 の範囲において水溶液中で平衡関係にあると考えられた。pH 1~4 の範囲では BCDN の異性体が生成し、特に pH 1 で生成量が多かったことから、pH 1 の条件下では BCDN、DN-2-OH 及び BCDN の異性体の 3 化合物間で平衡関係にあると考えられた。(参照 49)

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（茨城）、火山灰土・軽埴土（茨城）、沖積土・砂質埴土（高知）及び沖積土・埴壤土（高知）を用いてジノテフラン及び分解物（MNG、UF 及び DN）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。その結果は表 38 に示されている。(参照 50)

表 38 土壌残留試験成績試験（推定半減期）

		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期 (日)	
				ジノテフラン	ジノテフラン +分解物 ²⁾
容器内試験	湛水状態	0.4 mg/kg	火山灰土・壤土	6	>120
			沖積土・砂質埴土	5	>120
	畑水分状態	0.6 mg/kg	火山灰土・軽埴土	7	45
			沖積土・埴壤土	7	44
圃場試験	水田状態	1 ^G g ai/箱 + 400 ^G g ai/ha×2	火山灰土・壤土	2	2
			沖積土・砂質埴土	8	>120
	畑地状態	1,000 ^G g ai/ha + 600 ^{SP} g ai/ha×2	火山灰土・軽埴土	24	38
			沖積土・埴壤土	14	22

注) 1)容器内試験では純品、圃場試験では G：粒剤及び SP：水溶剤を用いた

2)分解物：MNG、UF 及び DN の合計

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻、果実及び野菜を用いてジノテフラン及び代謝物 MNG、UF 及び DN を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果は別紙 3 に示されている。

ジノテフランの最大残留値は、最終散布後 7 日目に収穫された茶（荒茶）の 19.7 mg/kg であった。可食部において、代謝物 MNG の最大値は、最終散布 21 日後に収穫されたうめ（果実）の 0.17mg/kg、UF 及び DN の最大値は、いずれも最終散布 7 日後に収穫されたうめ（果実）のそれぞれ 0.32 及び 0.13 mg/kg であった。（参照 51～53、122、123、130、131、140）

（2）乳汁への移行試験①

ホルスタイン種泌乳牛（一群 2 頭）を用いて、7 日間連続経口（3、12 及び 48 mg/頭/日）投与による乳汁移行試験が実施された。

投与開始 1 日後から最終投与 7 日後まで、搾乳した試料からジノテフラン、代謝物 MNG、UF 及び DN は検出されなかった。（参照 54、55）

（3）乳汁への移行試験②

5 年齢のホルスタイン種の泌乳牛（体重 518～698kg）3 頭にジノテフランを 200 mg/頭の濃度で直接単回噴霧し、血液、乳汁を採取し、血漿及び乳汁中濃度を測定した。血液の採取は投与直前から投与後 10 日まで、乳汁の採取は投与直前から投与後 240 時間まで実施した。血漿中濃度は投与後 1 日以降、乳汁中濃度は投与後 12 時間以降、いずれの時点においても検出限界（0.01µg/g）未満であった。（参照 127）

（4）鶏卵への移行試験

154 日齢のジュリア種の産卵鶏（体重 1.22-1.77kg）20 羽にジノテフランを 14mg/羽の濃度で直接単回噴霧し、血液、鶏卵をそれぞれ 10 羽から採取し、血漿、卵黄及び卵白中濃度を測定した。採取は投与前日から投与後 10 日まで実施された。血漿、卵黄及び卵白中濃度は投与後 1 日以降、いずれの時点においても検出限界（0.01µg/g）未満であった。（参照 126）

（5）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ジノテフランを暴露評価対象化合物とした際に農産物から摂取される推定摂取量が表 39 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からジノテフランが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された作物（かんしょ、だいこん、非結球あぶらな科葉菜類、なばな類、レタス、非結球レタス、ねぎ、アスパラガス、にら、にんじん、きゅうり（葉）、きゅうり（花）、食用カーネーション、食用トレニア、しそ、しそ（花穂）、はっか、かんきつ、びわ、小粒核果類、ぶどう、キウイフルーツ、ズッキーニ、しそ科葉菜）を含む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仮定の下に行った。

表 39 食品中より摂取されるジノテフランの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重:54.2 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	696	396	565	768

7. 一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 40 に示されている。(参照 56)

表 40 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 5	0、550、850、 300、2,000、 2,600 (経口)	550	850	2,600 mg/kg 体重投 与群で雌雄それぞれ 4 及び 3 例が死亡。 2,000 mg/kg 体重以 上投与群で振戦、痙 攣、皮膚蒼白、腹這 い姿勢、外刺激に対 する反応低下、発声 及び眼瞼下垂、1,300 mg/kg 体重以上投与 群で立毛、体温低下、 850 mg/kg 体重以上 投与群で自発運動低 下及び群居性低下。
	自発運動 量	ICR マウス	雄 10	0、850、 1,300、2,000 (経口)	1,300	2,000	2,000 mg/kg 体重で 顕著な自発運動量の 低下。
	睡眠増強 作用	ICR マウス	雄 10	0、850、 1,300、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	痙攣誘発 作用 (電撃痙攣)	ICR マウス	雄 10	0、850、 1,300、2,000 (経口)	2,000	—	2000 mg/kg 体重投 与群で死亡例の増加 傾向が認められた が、有意ではなかつ た。
	鎮痛作用 (酢酸 writhing 法)	ICR マウス	雄 10	0、550、 850、1,300、 2,000 (腹腔内)	550	850	850 mg/kg 体重以上 投与群で用量相関性 に writhing 回数減 少。
	体温	SD ラット	雄 5	0、550、 850、1,300、 2,000 (経口)	550	850	850 mg/kg 体重以上 投与群で体温低下。 2,000 mg/kg 体重投 与群で 2 例死亡。
	脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、10、30、 100 (静脈内)	100	—	影響なし
呼吸・ 循環器系	呼吸数・ 血圧、 血流量、 心拍数、 心電図	ビーグル 犬	雄 3	0、10、30、 100 (静脈内)	100	—	影響なし

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
自律神経	瞳孔径	SD ラット	雄 5	0, 850, 1,300, 2,000 (経口)	850	1,300	1,300 mg/kg 体重以上投与群で縮瞳
	摘出 輸精管 収縮	SD ラット	雄 3	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻³ g/mL	10 ⁻³ g/mL で電気刺激による筋収縮増大
消化器	炭末 輸送能	ICR マウス	雄 10	0, 850, 1,300, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻³ g/mL	10 ⁻³ g/mL で His 収縮を抑制。ACh、バリウム収縮に対しては影響なし。
骨格筋	懸垂時間	ICR マウス	雄 10	0, 850, 1,300, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	腓骨神経- 前脛骨 筋収縮 (麻酔下)	日本 白色種 ウサギ	雄 4	0, 10, 30, 100 (静脈内)	100	—	影響なし
	摘出横隔 膜神経筋 収縮	SD ラット	雄 4	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻³ g/mL	>10 ⁻³ g/mL	影響なし
腎機能	腎機能	SD ラット	雌雄 5	雌雄 : 0, 360, 550, 850, 1,300 雄 : 2,000 (経口)	雄 : 550 雌 : 850	雄 : 850 雌 : 1,300	1300 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で尿電解質濃度の上昇、850mg/kg 体重以上投与群の雄で尿量増加。
血液	血液凝固、 PT, APTT, RBC, WBC, Ht, Hb	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 10, 30, 100 (静脈内)	100	—	影響なし
受容体	受容体 結合試験	マウス、 ラット、 モルモット	—	10 ⁻⁴ M	—	—	末梢性 His H1 受容体及び中枢性、筋肉性ニコチンN受容体との結合が抑制、His H2 受容体との結合が増大。

注) 溶媒として、経口投与試験及び静脈内投与試験では蒸留水を用いた。

— : 最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ジノテフランのラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 41 に示されている。(参照 57~60)

表 41 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	2,800	2,000	顔面赤色汚染、顔面痲皮、自発運動低下、よろめき歩行、円背位、虚脱、縮瞳、流涙、流涎過多、頻呼吸、呼吸困難、軟便、泌尿器周囲黄色汚染、強直性若しくは間代性痙攣、振戦 雄：3,000 mg/kg 体重以上、 雌：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	2,450	2,280	体重減少、自発運動の低下、よろめき歩行、振戦、強直性痙攣、呼吸困難 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	軽度の体重減少、紅斑及び軽度の浮腫 死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>4.09	>4.09	

代謝物 446-DO、BCDN、DN、DN-3-OH、FNG、PHP 及び UF 並びに混在物 2-MTI-446、FMPZ 及び FPZ の急性毒性試験が実施された。また、代謝物 MG、MNG 及び NG、並びにジクロロメタン及び酢酸エチルについては、急性経口毒性に関する文献が報告されている。結果は表 42 に示されている。(参照 61~76)

表 42 急性毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
446-DO	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
BCDN	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
DN	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
DN-3-OH	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
FNG	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
PHP	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	3,560	3,190	自発運動減少、腹臥、呼吸促迫 雌雄：2,600 mg/kg 体重以上で

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
					死亡例
UF	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
混在物 2-MTI-446	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,140	1,200	自発運動低下、間代性痙攣 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で 死亡例
混在物 FMPZ	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下 死亡例なし
混在物 FPZ	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	4,370	3,960	自発運動低下、体重増加抑制又 は体重減少 雌雄：2,600 mg/kg 体重以上で 死亡例
		ICR マウス 雌雄各 5 匹	2,280	2,400	自発運動低下、腹臥位、間代性 痙攣 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で 死亡例
MG	経口	マウス*	680**		痙攣
MNG	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>1,000	>1,000	症状及び死亡例なし
		ICR マウス 雌雄各 3 匹	>1,540	>1,540	体重減少 死亡例なし
NG	経口	ラット*	10,200**		チアノーゼ
		マウス*	3,850**		
		モルモット*	3,120**		
混在物 A	経口	ラット*	1,600**		不明
混在物 B	経口	ラット*	6,100**		活動性低下、被刺激性の低下、 昏睡状態
		マウス*	4,100**		
		モルモット*	5,500**		

注) *：系統、性別、匹数不明

**：雌雄についての記載なし

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体：0、325、750 及び 1,500 mg/kg 体重、溶媒：0.5% CMC 溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。神経毒性に関連する所見は得られなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,500 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 77)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験が実施され、皮膚及び眼に対して軽度の刺激性が認められた。(参照 77、78)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 78~80)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、5,000、25,000 及び 50,000 ppm : 平均検体摂取量は表 43 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 43 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5,000 ppm	25,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	34	336	1,620	3,160
	雌	38	384	1,870	3,620

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

また、25,000 ppm 以上投与群の雌雄で検体の忌避作用によると考えられる飼料の掻き出しが認められた。

本試験において、25,000 ppm 投与群の雄及び 5,000 ppm 以上投与群の雌において体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雄で 5,000 ppm (336 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (38 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 81)

表 44 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
50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • APTT 減少、リンパ球数比の増加 • Glu、TP、Glob 減少、BUN 増加 • 副腎皮質球状帯空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> • 副腎比重量²の減少
25,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制、摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> • 副腎皮質球状帯空胞化
5,000 ppm 以上	5000 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制、摂餌量減少
500 ppm		<ul style="list-style-type: none"> • 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 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、5,000、25,000 及び 50,000 ppm : 平均検体摂取量は表 45 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

² 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)

表 45 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5,000 ppm	25,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	81	844	4,440	10,600
	雌	102	1,060	5,410	11,600

50,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が、同群の雄で Alb 増加が認められた。本試験において、50,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25,000 ppm（雄：4,440 mg/kg 体重/日、雌：5,410 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 82）

（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、1,600、8,000 及び 24,000³ ppm：平均検体摂取量は表 46 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 46 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		1,600 ppm	8,000 ppm	24,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	58	307	862
	雌	58	323	950

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

高用量投与群では忌避作用による摂取量の著しい減少が見られたため検体濃度を変更した。40,000 又は 30,000 ppm（最終 24,000 ppm 投与群）の投与期間中、3 例から黒色便が認められたが、これは著しい摂餌量の減少に伴うストレス性の胃腸粘膜の出血に起因すると考えられた。

本試験において、24,000 ppm 投与群の雄及び 1,600 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 8,000 ppm（307 mg/kg 体重/日）、雌で 1,600 ppm（58 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 83）

³ 高用量群については、忌避作用による摂餌量の減少が認められたため、初日から 4 日までは 40,000 ppm、5～11 日目は 30,000 ppm、12 日目から 24,000 ppm と投与濃度を変更した。

表 47 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
24,000 ppm (開始時 40,000～ 30,000ppm)	・体重増加抑制、摂餌量減少、飲 水量低下	・摂餌量減少
8,000 ppm 以上	8,000ppm 以下毒性所見なし	
1,600 ppm 以上		・体重増加抑制

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、5,000 及び 50,000 ppm：平均検体摂取量は表 48 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 48 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	33	327	3,410
	雌	40	400	3,810

50,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。

機能観察総合検査（FOB）において、検体投与に関連する変化は認められず、検体投与に関連する病理所見も認められなかった。

本試験において、50,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 5,000 ppm（雄 327 mg/kg 体重/日、雌 400 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 84）

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、640、3,200 及び 16,000 ppm：平均検体摂取量は表 49 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 49 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		640 ppm	3,200 ppm	16,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20	111	559
	雌	22	108	512

死亡例はなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

本試験において、雄では毒性所見が認められず、3,200 ppm 以上投与群の雌で体

重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 16,000 ppm (559 mg/kg 体重/日)、雌で 640 ppm (22 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 85)

表 50 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
16,000 ppm	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ Neu 減少 ・ Alb、カリウム増加 ・ 尿 pH 上昇
3,200 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 卵巣及び子宮比重量増加
640 ppm		毒性所見なし

(2) 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 90 匹: 対照群及び 20,000 ppm 投与群は雌雄各 100 匹) を用いた混餌 (原体: 0、60、200、2,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 51 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 51 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		60 ppm	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.98	9.89	99.7	991
	雌	3.81	12.5	127	1,330

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

20,000 ppm 投与群の雄に腎盂拡張が見られたが、腎臓の鉍質沈着増加に関連した変化であると考えられ、ジノテフラン投与による変化である可能性は低いと考えられた。また同群の雄に見られた前立腺の慢性活動性炎症については、同系統の老齢ラットによく見られる自然発生病変である。本試験において前立腺にリンパ球系細胞浸潤あるいは化膿性炎症も観察されており、これらを合計した発生頻度には有意な差は認められないことから、この変化は検体投与によるものとは考えられなかった。

20,000 ppm 投与群の雌に見られた子宮腫瘍に対応すると考えられる子宮内膜間質ポリープについては、有意な増加は認められず背景データの範囲内であることから、検体投与との関連性はないと考えた。

全投与群雌に尿 pH 低下が見られたが、検体投与の影響と考えられなかった。

甲状腺 C 細胞過形成、腺腫及び癌発生数については、表 53 に示されている。雄

では 20,000 ppm 投与群で甲状腺 C 細胞腺腫増加が認められたが、腫瘍が増加する際に認められる C 細胞過形成病変の増加が見られなかったこと、C 細胞腺腫と C 細胞癌の合計が有意に増加していないことから、甲状腺 C 細胞腺腫は検体投与によるものとは考えられなかった。C 細胞腺腫の発生頻度 (17%) は、背景データ (1.7 ~ 24%) の範囲内であった。また、雌についても C 細胞過形成が 60、200 及び 2,000 ppm 投与群で有意に増加したが、用量相関性が見られず、C 細胞腺腫の発生数とも関連性が見られなかったことから、C 細胞過形成の発生増加は検体投与の影響と考えられなかった。

また、20,000 ppm 投与群の雌で肺に転移性癌が認められたが、その原発部位の内訳は乳腺、胸腺、皮膚、甲状腺及び腎であり、特段の偏在は認められなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄 : 99.7 mg/kg 体重/日、雌 : 127 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 86)

表 52 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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ MCV 増加、分葉核好中球数減少 ・ Cre 増加 ・ 腎盂鉍質沈着、腎リンパ組織球系細胞浸潤、腎盂潰瘍 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ MCH、MCHC 増加、Mon 減少 ・ TP、Alb、カルシウム、カリウム減少 ・ リンパ節肥大 ・ 下垂体赤色点/斑増加
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 53 甲状腺 C 細胞過形成、腺腫及び癌発生数

	雄					雌				
	0	60	200	2,000	20,000	0	60	200	2,000	20,000
投与量 (ppm)	0	60	200	2,000	20,000	0	60	200	2,000	20,000
検査動物数	99	89	90	88	100	100	90	90	89	100
C 細胞腺腫	8	12	10	12	17*	12	11	12	5	13
C 細胞癌	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1
合計	9	12	10	12	17	12	11	13	6	14
C 細胞過形成	28	30	24	26	28	27	38*	45**	43**	22

Fisher-Irwin の直接確率計算法、* : p<0.05、** : p<0.01

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、25、250、2,500 及び 25,000 ppm : 平均検体摂取量は表 54 参照) 投与による 18 カ月間の発がん性試験が実施された。

表 54 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	250 ppm	2,500 ppm	25,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.35	34.1	345	3,690
	雌	4.38	45.1	441	4,730

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。各投与群で認められた主な所見は表 55 に示されている。

25,000 ppm 投与群の雌で子宮腫瘍、腎盂拡張及び卵巣傍性のう胞増加が認められたが、腎盂拡張については腎及び尿路系に一時的な病変の増加は認められなかったことから、ジノテフラン投与による変化である可能性は低いと考えられた。卵巣におけるのう胞は同系統の老齢マウスで頻繁に認められる変化である。また、病理組織学的検査により子宮の腫瘍性病変に差が観察されなかったことから、肉眼的に観察された子宮腫瘍については、検体投与と関連性はないと考えられた。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、25,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,500 ppm (雄 : 345 mg/kg 体重/日、雌 : 441 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 87)

表 55. 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
25,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 骨髄色素沈着 ・ 副腎皮質細胞肥大 ・ ハーダー腺リンパ形質細胞性細胞浸潤増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制
2,500 ppm 以下	毒性所見なし	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) ①

SD ラット (P 世代 : 一群雌雄各 30 匹、F₁ 世代 : 一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、2,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 56 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 56 2 世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群			200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	16.2	164	1,690
		雌	18.4	190	1,840
	F ₁ 世代	雄	21.4	210	2,170
		雌	21.9	220	2,230

各投与群で認められた毒性所見は、表 57 に示されている。

本試験において、親動物では 20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 20,000 ppm 投与群の雌雄で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 2,000 ppm（P 雄：164 mg/kg 体重/日、P 雌：190 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：210 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：220 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 88）

表 57 2 世代繁殖試験（ラット）①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	20,000ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・下垂体及び胸腺 絶対重量、比重 量減少	・体重増加抑制、 摂餌量減少	・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・心及び胸腺絶対 及び比重量減 少
	2,000 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
児動物	20,000ppm	・低体重 ・胸腺絶対重量減 少 ・脾絶対及び比重 量減少	・低体重 ・胸腺及び脾絶対 重量減少	・低体重	・低体重 ・脾比重量減少
	2,000 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) 2 世代繁殖試験（ラット）②

泌尿器系への影響を検討するために、SD ラット（一群雌雄 10 匹）を用いて混餌（原体：0、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 58 参照）投与による 2 世代繁殖試験の追加試験が実施された。

表 58 2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群			2,000 ppm	20,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	147	1,390
		雌	180	1,690
	F ₁ 世代	雄	198	2,040
		雌	211	2,180

親動物及び児動物における各投与群で認められた主な所見は、それぞれ表 59 に示されている。

泌尿器系に対して、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物では 20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 20,000 ppm 投与群の雌雄で低体重増加が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 2,000 ppm (P 雄: 147mg/kg 体重/日、P 雌: 180 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 198 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 211 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 89)

表 59 2 世代繁殖試験（ラット）②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	20,000ppm	・体重増加抑制、 摂餌量減少	・体重増加抑制、 摂餌量減少	・体重増加抑制、 摂餌量減少	・体重増加抑制、 摂餌量減少
	2,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	20,000ppm	・低体重	・低体重	・低体重	・低体重
	2,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2 世代繁殖試験（ラット）③

Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体: 0、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 60 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 60 2 世代繁殖試験（ラット）③の平均検体摂取量

投与群			300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	24.1	79.9	241	822
		雌	26.8	90.1	268	907
	F ₁ 世代	雄	27.2	90.5	269	935
		雌	29.6	96.5	293	1,000

各投与群で認められた毒性所見は、表 61 に示されている。

本試験において、親動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 3,000 ppm (P 雄 : 241 mg/kg 体重/日、P 雌 : 268 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 269 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 293 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 135)

表 61 2 世代繁殖試験 (ラット) ③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	10,000ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・脾絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (1 例) ・軟便 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・脾絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・甲状腺絶対及び比重量減少
	3,000 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
児動物	10,000ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・脾絶対及び比重量減少
	3,000 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

(4) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 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-Na 水溶液) 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、摂餌量低下及び飲水量増加が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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 90)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 22 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、52、125 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC-Na 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実

施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で自発運動低下、腹臥姿勢、浅速呼吸、鼻・耳介の潮紅、振戦、摂餌量低下及び飲水量減少が、125 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、肝褐色化及び胃粘膜灰白色斑が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 52 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 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 91）

13. 遺伝毒性試験

ジノテフラン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来（CHL/IU）細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 62 に示されている。結果は全て陰性であったことから、ジノテフランには遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 92～95）

表 62 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	1,000～16,000 µg/ディスク(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①1.2～5,000 µg/プレート(+/-S9) ②313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞株(CHL/IU)	①500～2,000 µg/mL(直接法) ②500～2,000 µg/mL(+/-S9) (代謝活性化法)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	BDF1 マウス(骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	270, 540, 1,080 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

ジノテフランの代謝物 446-DO、BCDN、DN、DN-3-OH、FNG、MG、MNG、NG、PHP 及び UF 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 63 に示されており、全て陰性であった（参照 96～105）

表 63 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
446·DO	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)	①5～5,000 µg/l ^o 未満(+/-S9) ②156～5,000 µg/l ^o 未満 (+/-S9)	陰性
BCDN		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5～5,000 µg/l ^o 未満(+/-S9) ②156～5,000 µg/l ^o 未満 (+/-S9)	陰性
DN		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①0.305～5,000 µg/l ^o 未満 (+/-S9) ②156～5,000 µg/l ^o 未満 (+/-S9)	陰性
DN·3·OH		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5～5,000 µg/l ^o 未満(+/-S9) ②156～5,000 µg/l ^o 未満 (+/-S9)	陰性
FNG		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5～5,000 µg/l ^o 未満(+/-S9) ②156～5,000 µg/l ^o 未満 (+/-S9)	陰性
MG		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5～5,000 µg/l ^o 未満(+/-S9) ②156～5,000 µg/l ^o 未満 (+/-S9)	陰性
MNG		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	1,000～5,000 µg/l ^o 未満 (+/-S9)	陰性
NG		<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537、TA1538 株)	87.5～2,800 µg/l ^o 未満 (+/-S9)	陰性
PHP		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5～5,000 µg/l ^o 未満(+/-S9) ②156～5,000 µg/l ^o 未満 (+/-S9)	陰性
UF		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①0.305～5,000 µg/l ^o 未満 (+/-S9) ②156～5,000 µg/l ^o 未満 (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

ジノテフランの混在物 2-MTI-446、FMPZ、FPZ、A 及び B の細菌を用いた復帰突然変異試験、FPZ のチャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/TU) を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 64 に示されている。復帰突然変異試験の結果は、混在物 A を除き全て陰性であったので、2-MTI-446、FMPZ 及び B に遺伝毒性はないものと考えられた。混在物 A の細菌 (TA100、TA102、TA97 及び TA98 株) を用いた復帰突然変異試験に関する文献が提出されており、S9 mix の存在の有無にかかわらず TA98 及び TA100 株で陽性であったが、混在物 A は原体中 0.2% 以下と微量であるため特に問題になるとは考えられなかった。

FPZ については、染色体異常試験を除き、全て陰性であった。*in vitro* 染色体異常試験で陽性反応が認められたが、*in vivo* 小核試験が陰性であったので、生体において問題となる遺伝毒性が発現するとは考えられなかった。(参照 106~113)

表 64 遺伝毒性試験概要 (混在物)

化合物	試験		対象	処理濃度*	結果
2-MTI-446	<i>in vitro</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)	①0.305~5,000 µg/l ^o V-ト (+/-S9) ②156~5,000 µg/l ^o V-ト (+/-S9)	陰性
FMPZ	<i>in vitro</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)	①5~5,000 µg/l ^o V-ト (+/-S9) ②156~5,000 µg/l ^o V-ト (+/-S9)	陰性
FPZ	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5~5,000 µg/l ^o V-ト (+/-S9) ②156~5,000 µg/l ^o V-ト (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(CHL/IU)	①20~140 µg/mL (直接法) ②35~65 µg/mL (直接法) ③70~670 µg/mL (+/-S9) (代謝活性化法)	陰性
	<i>in vivo/in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (1 群雄 3 匹)	2,500、5,000mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	ddY マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	125、250、500mg/kg 体重 (2 回腹腔内投与) (投与 24 時間後にと殺)	陰性
混在物 A	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、 TA100、TA102 株)	1,000~50,000 µg/l ^o V-ト (+/-S9)	陽性
混在物 B	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA92、TA94、TA98、 TA100、TA1535、 TA1537 株)	~5,000 µg/l ^o V-ト (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

追加提出されたりんご、レタス、ばれいしょ及びなたねを用いた植物体内運命試験並びにラットを用いた2世代繁殖試験を含む参照に挙げた資料を用いて「ジノテフラン」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、ラットにおける血漿中濃度は、低用量単回投与投与群で0.3~0.6時間後、高用量投与群で2時間後に C_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は4~8時間及び14~15時間であった。吸収率は、98.5~98.9%であった。投与量、投与方法及び性別に関わらず主要排泄経路は尿中であった。組織内濃度は、胃、腎臓、腸管及び膀胱で高かった。尿中に排泄された放射能の大部分はジノテフランであり、主要代謝物は446-CO、446-DO及びPHP-Acであった。糞中からはジノテフランがわずかに検出され、代謝物としてMNG、446-DO-Acなどがわずかに検出された。主要代謝経路は、脱ニトロ化、テトラヒドロフラン環の酸化、分子内環化、加水分解、グアニジン部及びテトラヒドロフラン環の開裂、脱メチル化又はニトロ基の還元と考えられた。

植物体内運命試験の結果、ジノテフランを葉面処理した場合、水稻で移行が認められたが、その他の植物では処理部位以外への移行は少なく、可食部への移行はわずかであった。土壌処理した場合、植物体に容易に吸収され、地上部全体に移行したが、果実部及び根部での分布はわずかであった。結実期の果樹において未成熟果実に処理した場合、処理放射能のほとんどが処理部にとどまり、果実内部への移行が認められたが、濃度は低かった。主要代謝物として、UF、DN及びMNGが認められ、その他、PHP、446-DO、MG、DN-2-OH、DN-3-OH及びBCDNが検出された。主要代謝物であるUF、MNG及びDNの代謝試験の結果から、UF及びMNGは植物体で代謝され減衰し、UFについては抱合体を生成した。DNは葉面及び植物体中で代謝を受けたが、その減衰は緩慢であり、また土壌から植物体には吸収されなかった。

稲、果樹及び野菜を用いてジノテフラン及び代謝物MNG、UF、DNを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。ジノテフランの最大残留値は、最終散布後7日目に収穫された茶（荒茶）の19.7 mg/kgであった。代謝物MNGの最大値は、最終散布21日後に収穫されたうめ（果実）の0.17 mg/kg、UF及びDNの最大値は、いずれも最終散布7日後に収穫されたうめ（果実）のそれぞれ0.32及び0.13 mg/kgであった。

ホルスタイン種の泌乳牛を用いて、3、12及び48 mg/頭/日の7日間連続経口投与による乳汁試験が実施されたところ、乳汁からジノテフラン、代謝物MNG、UF及びDNは検出されなかった。200mg/頭の濃度の直接単回噴霧による、血液、乳汁試験が実施されたところ、いずれもジノテフランは検出されなかった。

産卵鶏に14mg/羽の濃度の直接単回噴霧による、血液、鶏卵への残留試験が実施されたところ、いずれもジノテフランは検出されなかった。

各種毒性試験結果から、ジノテフラン投与による毒性所見は多くなく、体重増加抑制等が散見された。神経毒性、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。

代謝物 (NG、MNG、FNG、PHP、446-DO、UF、MG、DN-3-OH、BCDN 及び DN) の遺伝毒性は認められなかった。

ジノテフラン原体中の混在物 2-MTI-446、FMPZ、B の細菌を用いた復帰突然変異試験は、全て陰性であった。混在物 A の細菌 (*S.typhimurium* TA100、TA102、TA97 及び TA98 株) を用いた復帰突然変異試験に関する文献が提出されており、S9mix の存在の有無にかかわらず TA98 及び TA100 株で陽性であったが、混在物 A は原体中 0.2%以下と微量であるため特に問題になるとは考えられなかった。

また、混在物 FPZ については、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた *in vivo/in vitro*UDS 試験が実施され、染色体異常試験を除き、全て陰性であった。*in vitro* 染色体異常試験で陽性反応が認められたが、*in vivo* 小核試験が陰性であったことから生体において特に問題となるような毒性が発現するとは考えられなかった。

ウサギの発生毒性試験において認められた神経毒性症状と疑われる所見については、一般薬理試験において動物の中樞神経抑制作用と自律神経興奮作用が示唆されており、これらの結果と矛盾しないと考えられた。しかし動物代謝試験の結果から、ジノテフランが速やかに代謝を受けて排泄されることが示されており、蓄積効果による毒性症状の持続はないと推察された。また、認められた神経毒性を示唆する所見は、いずれも一日摂取許容量 (ADI) 設定根拠の無毒性量よりも遥かに高用量でしか観察されなかった。

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ジノテフラン (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 65 に示されている。

表 65 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 ⁴
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 500, 5,000, 25,000, 50,000 ppm 雄：0, 34, 336, 1,620, 3,160 雌：0, 38, 384, 1,870, 3,620	雄：336 雌：38	雄：1,620 雌：384	雌雄：体重増加 抑制及び摂餌量 減少
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0, 500, 5,000, 50,000 ppm 雄：0, 33, 327, 3,410 雌：0, 40, 400, 3,810	雄：327 雌：400	雄：3,410 雌：3,810	雌雄：体重増加 抑制等 (神経毒性は認 められない)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 60, 200, 2,000, 20,000 ppm 雄：0, 2.98, 9.89, 99.7, 991 雌：0, 3.81, 12.5, 127, 1,330	雄：99.7 雌：127	雄：991 雌：1,330	雌雄：体重増加 抑制等 (発がん性は認 められない)
	2世代 繁殖試験 ①	0, 200, 2,000, 20,000 ppm P雄：0, 16.2, 164, 1,690 P雌：0, 18.4, 190, 1,840 F ₁ 雄：0, 21.4, 210, 2,170 F ₁ 雌：0, 21.9, 220, 2,230	親動物及び児動 物 P雄：164 P雌：190 F ₁ 雄：210 F ₁ 雌：220	親動物及び児動 物 P雄：1,690 P雌：1,840 F ₁ 雄：2,170 F ₁ 雌：2,230	親動物 雌雄：体重増加 抑制等 児動物 雌雄：低体重等 (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, 2,000, 20,000ppm P雄：0, 147, 1,390 P雌：0, 180, 1,620 F ₁ 雄：0, 198, 2,040 F ₁ 雌：0, 211, 2,180	親動物及び児動 物 P雄：147 P雌：180 F ₁ 雄：198 F ₁ 雌：211	親動物及び児動 物 P雄：1,390 P雌：1,690 F ₁ 雄：2,040 F ₁ 雌：2,180	親動物 雌雄：体重増加 抑制等 児動物 雌雄：低体重 (繁殖能に対す る影響は認め られない)

⁴ 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	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 ⁴
	2世代 繁殖試験 ③	0、300、1,000、3,000、 10,000 ppm ----- P雄：0、24.1、79.9、 241、822 P雌：0、26.8、90.1、 268、907 F ₁ 雄：0、27.2、90.5、 269、935 F ₁ 雌：0、29.6、96.5、 293、1,000	親動物及び児動物 P雄：241 P雌：268 F ₁ 雄：269 F ₁ 雌：293	親動物及び児動物 P雄：822 P雌：907 F ₁ 雄：935 F ₁ 雌：1,000	親動物 雌雄：体重増加 抑制等 児動物 雌雄：低体重等 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)
	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：300 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	90日間 亜急性 毒性試験	0、500、5,000、 25,000、50,000 ppm ----- 雄：81、844、4,440、 10,600 雌：102、1,060、5,410、 11,600	雄：4,440 雌：5,410	雄：10,600 雌：11,600	雌雄：体重増加 抑制等
	18カ月間 発がん性 試験	0、25、250、2,500、 25,000 ppm ----- 雄：0、3.35、34.1、345、 3,690 雌：0、4.38、45.1、441、 4,730	雄：345 雌：441	雄：3,690 雌：4,730	雌雄：体重増加 抑制等 (発がん性は認 められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、52、125、300	母動物：52 胎児：300	母動物：125 胎児：-	母動物： 体重増加抑制等 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、1,600、8,000、24,000 ppm ----- 雄：0、58、307、862 雌：0、58、323、950	雄：307 雌：-	雄：862 雌：58	雌雄：体重増加 抑制等