

表9 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (65/65) ・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・TP 減少 ・Cre 及び ALP 増加 ・腎臓褪色 ・肝臓：褪色、好酸性細胞増加 ・胃潰瘍 ・精巣萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (61/65) ・Glu 及び TP 減少 ・BUN 及び Cre 増加 ・胃潰瘍
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Glu、TG 及び Glob 減少 ・BUN 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾臓重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・TG 及び Glob 減少 ・ALP 増加 ・肝比重量増加 ・心臓重量減少 ・腎臓：腎盂拡張、結石、腎炎/腎盂腎炎 ・肝臓：好酸性細胞増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2年間慢性毒性試験(イヌ)①

ビーグル犬(一群雌雄各8匹)を用いた混餌(原体:0、20、300及び4,500 ppm)投与による2年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表10に示されている。

本試験において、4,500 ppm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、無毒性量は雌雄とも300 ppm (7.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照2)

表10 2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
4,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・RBC、Hb、Ht 及び Chol 減少 ・WBC 増加 ・尿量増加 ・Cre 減少 ・PLT 及び LDH 増加 ・尿比重増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・RBC、Hb、Ht 及び Chol 減少 ・WBC 増加 ・尿量増加 ・カルシウム及び Alb 減少 ・肝臓：うっ血、褐色色素沈着、脂肪化、炎症
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 2年間慢性毒性試験(イヌ)②

イヌ(雌雄、犬種名及び匹数不明)を用いた混餌(原体:0、50、300及び5,400 ppm)投与による2年間慢性毒性試験が実施された。

5,400 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制、肝重量増加、雄でRBC、Ht 及び Hb 減少、WBC 増加、ALP 増加、T.Chol 減少、雌でALT 増加、腎重量増加が認められた。また、同群では病理組織学的検査において肝臓(単核性炎症性細胞巣、

類洞細胞内褐色色素顆粒、単核性炎症性細胞浸潤)、腎臓(尿細管上皮褐色色素顆粒)、胆嚢(粘膜上皮過形成)並びに眼(桿体及び錐体細胞数の減少を伴う両側性の網膜萎縮)に病変が認められた。

本試験において、5,400 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、肝重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 7.5 mg/kg 体重/日、雌: 8.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 9)

(5) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 60 匹) 用いた混餌 (原体: 0、625、1,250 及び 2,500 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に、肝腫瘍及び前胃乳頭腫発生頻度は表 12 に示されている。

2,500 ppm 投与群の死亡動物には肝腫瘍が認められた。同群の雌雄で肝腫瘍及び前胃乳頭腫の発生頻度増加が認められた。

本試験において、625 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、無毒性量は雌雄とも 625 ppm 未満 (雄: 119 mg/kg 体重/日未満、雌: 143 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 2、3、9)

(肝腫瘍の発生機序に関しては [14. (1)~(3)] を参照。)

表 11 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性変化)

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (10/60) ・前胃の白色巣 ・胃潰瘍 	<ul style="list-style-type: none"> ・胃潰瘍 ・肝結節性病変
1,250 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・前胃の白色巣
625 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・MCV 及び分葉核球数減少 ・Lym 及び RBC 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝結節性病変 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・分葉核球数減少 ・Lym 増加 ・肝絶対及び比重量増加

表 12 肝腫瘍及び前胃乳頭腫の発生頻度

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	625	1,250	2,500	0	625	1,250	2,500
肝臓	腺腫	8/58 \$\$	18/60*	12/56	25/59**	1/55 \$\$	5/59	4/57	19/58**
	癌	1/48 \$\$	3/50	4/46	15/44**	0/45 \$\$	1/47	1/44	5/46*
	腺腫又は癌	9/58 \$\$	21/60*	16/56	40/59**	1/55 \$\$	6/59	5/57	24/58**
前胃	乳頭腫	0/49 \$\$	0/46	0/43	4/40*	0/45 \$	3/48	4/44	6/45*

\$: p<0.05, \$\$: p<0.01 (Cochran-Armitage の傾向検定)

* : p<0.05, ** : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法)

(6) 2年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体: 0、7.5、45 及び 270 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。なお、最高用量群の投与量は、投与 1~16 週までは 1.25 ppm、17 週以降 270 ppm に引き上げられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に、肝腫瘍発生頻度は表 14 に示されている。

270 ppm 投与群の雌で肝腫瘍の発生頻度増加が認められた。

本試験において、45 ppm 以上投与群の雌雄で ALP 及び AST 増加等、雌で ALT 増加が認められたので、無毒性量は雌雄で 7.5 ppm (雄: 1.0 mg/kg 体重/日、雌: 1.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、9)

表 13 2 年間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見
(非腫瘍性変化)

投与群	雄	雌
270 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT 増加 ・ 腎比重量増加 ・ 肝腫瘍、肝結節性病変* ・ 変異肝細胞巣 ・ 精細管変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝腫瘍、肝結節性病変*
45 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 及び AST 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 副腎髄質褐色色素変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT 増加
7.5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注) *: 雌雄不明の毒性所見については雌雄両方に記載した。

表 14 肝腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	7.5	45	270	0	7.5	45	270
投与群 (ppm)								
腺腫のみ	9/79	3/69	14/80	12/70	5/80	2/69	4/80	11/66
癌のみ	8/79	12/69	11/80	8/70	1/80	2/69	0/80	3/66
腺腫及び癌の併発	2/79	3/69	3/80	7/70	1/80	1/69	0/80	1/66
合計	19/79	18/69	28/80	27/70	7/80	5/69	4/80	15/66*

*: p<0.05

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 35 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、500 及び 2,500 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、親動物では 2,500 ppm 投与群の P 及び F₁ 雄で体重増加抑制、500 ppm 以上投与群の P 及び F₁ 雌で腎臓髄質外層の尿細管拡張を主とする病理組織学的所見が認められ、児動物では 500 ppm 以上投与群の F₂ 児動物で生存率低下が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 500 ppm [25 mg/kg 体重/日 (計算値²)]、雌で 25 ppm [1.25 mg/kg 体重/日 (計算値)]、児動物で 25 ppm [1.25

² 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 14) (以下同じ)。

mg/kg体重/日（計算値）] 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）

表 15 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	2,500 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・腎盂拡張 (水腎)	・体重増加抑制
	500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし	・腎臓髓質外層 の尿細管拡張	500 ppm 以下 毒性所見なし	・腎臓髓質外層 の尿細管拡張
	25 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	2,500 ppm	・体重増加抑制 ・生存率低下		・体重増加抑制 ・腎盂拡張	
	500 ppm 以上			・生存率低下	
	25 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 3 世代繁殖試験（ラット）

ラット（系統及び匹数不明）を用いた混餌（原体：0、25、500 及び 2,500 ppm）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、親動物では 2,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（全世代）、摂餌量減少（F₁、F₂ 及び F₃）、雌で肝細胞の細胞質好酸性増加（F₁ 及び F₂）、腎症（F₁ 及び F₂）、水腎（F₂）が、児動物では 500 ppm 以上投与群で低体重（F₁、F₂ 及び F₃）、2,500 ppm 投与群で脾臓の髓外造血（F₂）、甲状腺 C 細胞過形成（F₃）が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 500 ppm（125 mg/kg 体重/日）、児動物で 25 ppm（1.3 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 9）

(3) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、20、90 及び 180 mg/kg 体重/日、溶媒：2%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

母動物においては、90 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎及び立毛がみられ、180 mg/kg 体重/日投与群で尿による腹部被毛の汚れ、異常呼吸音、運動低下、色素涙等の症状がみられ、妊娠 13 日以降は体重が低下し、3 匹が死亡した。胎児においては、90 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重並びに骨化遅延（上後頭骨、胸椎又は胸骨分節）又は内臓変異（側脳室又は腎盂の軽度拡張、皮下又は腹腔内出血等）等の変異が増加し、180 mg/kg 体重/日投与群では吸収胚の増加、低体重がみられたが、いずれの投与群においても奇形は認められなかった。

本試験において、90 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で流涎及び立毛が、胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3、9）

表 16 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
180 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（3例） ・尿による腹部被毛の汚れ、異常呼吸音、自発運動量減少、色素涙 ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・吸収胚増加
90 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎及び立毛 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・骨化遅延又は内臓変異を有する胎児数増加
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～29 日に強制経口（原体：0、3、12 及び 36 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 36 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）②

NZW ウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、20、60 及び 180 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、60 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で食欲不振、抑うつ等の臨床症状が、180 mg/kg 体重/日投与群の胎児で全胚吸収が認められたため、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 60 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）

表 17 発生毒性試験（ウサギ）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
180 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（11例） ・チアノーゼ及び消瘦 ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・全胚吸収
60 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・食欲不振、抑うつ及び呼吸困難 	60 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

1.3. 遺伝毒性試験

アシフルオルフェンナトリウム塩（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、出芽酵母を用いた体細胞組換え試験、マウスリンフォーマ細胞及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO 細胞）を用いた前進突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験、ラット及びショウジョウバエを用いた優性致死試験、ショウジョウバエを用いた体細胞突然変異試験（white-ivory system）、Y 染色体欠失試験及び染色体異常試験（bithorax テスト）が実施された。

結果は表 18 に示されている。細菌、出芽酵母及びショウジョウバエを用いた

試験の一部で陽性の結果が得られたが、細菌を用いた試験では再現性はみられなかった。哺乳動物を用いた試験系では *in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても結果は陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、3、5、6)

表 18 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>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	50~5,000 µg/7 [*] レト (+/-S9)	TA100(+S9) で弱陽性 ¹⁾
		<i>S. typhimurium</i> 詳細不明	詳細不明	TA100 で陰性
		<i>S. typhimurium</i> 詳細不明	詳細不明	陰性
		<i>S. typhimurium</i> 詳細不明	詳細不明	陰性
	体細胞組換え試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D5)	0.03~15 mg/7 [*] レト (+/-S9)	(-S9) で陽性 ²⁾
	前進突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (TK ⁺ 座)	18~128 µg/mL (+S9) 25~387 µg/mL (-S9)	陰性
		CHO 細胞 (HPRT 座)	325~450 µg/mL (+S9) 450~650 µg/mL (-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.1~50 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	0、0.37、1.11、1.37 mg/kg 体重/日 (5 日間強制経口投与)	陰性
	優性致死試験	SD ラット (一群雄 10 匹)	0、80、360、800 mg/kg 体重/日 (5 日間強制経口投与)	陰性
		ショウジョウバエ (雄)	1.5%、24 時間	陽性
	体細胞突然変異試験	ショウジョウバエ (雄) (white-ivory system)	1.5%、2 時間	陰性
	伴性劣勢致死試験	ショウジョウバエ (雄)	1.5%、24 時間	陰性
	Biothorax test	ショウジョウバエ (雄)	1.5%、24 時間	陰性
	Y 染色体欠失試験	ショウジョウバエ (雄)	1.5%、24 時間	陽性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) : 4,000~5,000 µg/7^{*}レト(+S9)で復帰変異コロニー数が 1.5~1.8 倍に増加

2) : 0.75~2.25 mg/7^{*}レト(-S9)で体細胞組換え頻度が用量相関的に増加

14. その他の試験

(1) マウス肝におけるペルオキシゾーム誘導試験

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 5 匹) に、アシフルオルフェンナトリウム塩を 4 週間混餌 (原体 : 0、350、1,740、及び 5,210 ppm) 投与して、肝のペルオキシゾーム誘導試験が実施された。

光学顕微鏡観察では、最高用量投与群の雌雄で肝小葉中心部におけるペルオキ

シゾームの増加が、電子顕微鏡観察では、350 ppm 以上投与群でペルオキシゾームの数及び大きさの用量相関性のある増加が認められたことから、アシフルオルフェンナトリウム塩は弱いペルオキシゾーム増殖剤であることが示唆された。(参照 5)

(2) マウス肝における細胞増殖活性 (S 期反応) 試験

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 8 匹) に、アシフルオルフェンナトリウム塩を 3 日間、1 週間又は 2 週間混餌 (原体 : 0、350、1,740、及び 5,210 ppm) 投与して、肝の細胞増殖活性 (S 期反応) 試験が実施された。と殺 1 週間前に、BrdU を容れた浸透圧ミニポンプが皮下に埋植された。

5,210 ppm 投与群の雌雄で、用量相関性のある肝絶対及び比重量増加及び汎小葉性肝細胞肥大が認められた。肝細胞肥大は雄で顕著であり、投与 1 週間後にピークに達した。投与 2 週間後には、最高用量群の雄で単細胞壊死及びアポトーシス細胞の増加が観察された。また、全投与群の雌雄の肝臓において、用量相関性のある有意な BrdU の取り込みが認められた。(参照 5)

(3) マウス肝における酵素誘導試験

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 10 匹) に、アシフルオルフェンナトリウム塩を 4 週間混餌 (原体 : 0、350、1,740、及び 5,210 ppm) 投与して、肝の酵素誘導試験が実施された。

350 ppm 以上投与群の雌雄で、ペルオキシゾームの脂肪酸代謝に関与するシアン非感受性パルミトイル CoA オキシダーゼ (PALCoA) 活性の用量相関性のある有意な増加 (雄で 58~576%、雌で 3~707%増加) が認められた。最高用量群では、PALCoA 活性の増加とともに GSH 濃度が減少した (雄で 9%、雌で 15%減少)。(参照 5)

III. 食品健康影響評価

農薬「アシフルオルフェン」はポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国及び豪州が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C 又は ¹³C で標識したアシフルオルフェンナトリウム塩のラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたアシフルオルフェンナトリウム塩の腸管吸収率は、低用量で 81~95%、高用量で 70~90%であった。臓器及び組織中への蓄積性は認められなかった。血中、尿中及び胆汁中の主要代謝物は B (回収放射能の 90%以上) であり、糞中の主要代謝物は腸内細菌によって代謝されたと考えられる C (59~83%) であった。主要排泄経路は尿中 (47~82% TAR) 及び糞中 (5~41% TAR) であった。

¹⁴C で標識したアシフルオルフェンナトリウム塩の稲、らっかせい及びだいずを用いた植物体内運命試験の結果、植物体における主要代謝物は B、C 及び数種類の抱合体であった。

各種毒性試験結果から、アシフルオルフェンナトリウム塩投与による影響は、主に肝臓 (肝細胞肥大等)、腎臓 (腎重量増加、腎炎等)、胃 (潰瘍) 及び血液 (貧血) に認められた。催奇形性、繁殖能に対する影響及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雌雄マウスで肝腫瘍及び前胃乳頭腫の発生頻度増加が認められた。肝腫瘍の発生機序検討試験では、マウスの肝臓においてペルオキシゾームの増加、BrdU の有意な取り込み及び PALCoA 活性増加が認められた。前胃乳頭腫については、本剤がウサギの眼及び皮膚に対して刺激性を有すること、ラット及びマウスで胃潰瘍が認められていることから、本剤の刺激性作用に起因した腫瘍である可能性が高いと考えられた。

以上のことから、マウスにみられたこれらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあ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、食品の暴露評価対象物質をアシフルオルフェンナトリウム塩 (親化合物)、代謝物 B 及び C 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 19 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がマウスを用いた 2 年間発がん性試験における 1.0 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

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)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 19 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)		
			米国	豪州 2)	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 20, 80, 320, 1,250, 2,500, 5,000 ppm	32	雄: 24 雌: 30	雌雄: 32
		0, 2, 8, 32, 125, 250, 500 [雄: 0, 1.5, 6.1, 24, 93, 192, 402 雌: 0, 1.8, 7.4, 30, 119, 237, 442]3)	RBC 及び Ht 減 少、肝絶対及び比 重量増加等	肝重量増加等	雌雄: 肝細胞肥大 等
	2年間 慢性毒性 試験	雄: 0, 0.22/40*, 1.2, 7.1, 51 雌: 0, 0.29/58*, 1.6, 9.6, 60	/	9.6 雄: 肝細胞肥大 雌: RBC 及び Ht 減少	雄: 7.1 雌: 9.6 雄: 肝細胞肥大 雌: RBC 及び Ht 減少
	2年間 慢性毒性/ 発がん性併 合試験	0, 25, 150, 500, 2,500, 5,000 ppm 0, 1.25, 7.5, 25, 125, 250 [雄: 0, 1.2, 6.9, 23, 123, 268 雌: 0, 1.5, 8.8, 30, 154, 297]3)	25 体重増加抑制、肝 絶対及び比重量 増加等 (発がん性は認め られない)	雄: 1.2 雌: 1.5 雄: 心筋変性及び 心筋線維症 雌: 胆管線維症 (発がん性は認め られない)	雌雄: 25 雌雄: 肝比重量増 加、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	0, 25, 500, 2,500 ppm	親動物: 1.25 児動物: 1.25 繁殖能: 125	親動物: 1.9 児動物: 59	親動物 雄: 25 雌: 1.25 児動物: 1.25	
	0, 1.25, 25, 125 [雄: 0, 1.6, 31, 158 雌: 0, 1.9, 37, 189]3)	親動物: 腎髄質外 層の尿細管拡張 児動物: 生存率低 下 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	親動物: 腎髄質外 層の尿細管拡張 児動物: 低体重、 腎盂拡張 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	親動物 雄: 体重増加抑制 雌: 腎髄質外層の 尿細管拡張 児動物: 生存率低 下 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	
	3世代	0, 25, 500, 2,500 ppm	/	親動物: 125	親動物: 125

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ①		
			米国	豪州 ②	食品安全委員会
	繁殖試験	0, 13, 25, 125	/	児動物：1.3 親動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)	児動物：1.3 親動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0, 20, 90, 180	母動物：20 胎児：20 母動物：流涎及び立毛 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物：20 胎児：20 母動物：臨床所見、体重増加抑制 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物：20 胎児：20 母動物：流涎及び立毛 胎児：低体重等 (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, 20, 80, 320, 1,250, 2,500, 5,000 ppm	48	雄：49.7 雌：64.8	雌雄：48
		0, 3, 12, 48, 188, 375, 750 [雄:0, 34, 135, 497, 213, 509, 1,200 雌:0, 41, 155, 648, 267, 620, 1,270]③	肝臓の脂肪浸潤	肝重量増加等	雌雄：肝臓の脂肪浸潤等
	18カ月間発がん性試験	0, 625, 1,250, 2,500 ppm	—	—	雌雄：—
		雄：0, 119, 259, 655 雌：0, 143, 313, 711	肝絶対及び比重量増加等 (雌雄で肝腫瘍、前胃乳頭腫の発生頻度増加)	体重増加抑制、肝腫瘍 (雌雄で肝腫瘍、前胃乳頭腫の発生頻度増加)	雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (雌雄で肝腫瘍、前胃乳頭腫の発生頻度増加)
	2年間	0, 7.5, 45, 270** ppm	6.75	雄：1.0	雄：1.0

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)		
			米国	豪州 2)	食品安全委員会
	発がん性 試験	0、1.13、6.75、40.5 [雄:0、10、64、39 雌:0、15、64、39]3)	肝絶対及び比重量増加等 (雌で肝腫瘍発生頻度増加)	雌: 1.5 ALT、AST 及び ALP 増加、肝重量増加、副腎変性、肝臓の増殖性変化等	雌: 1.5 雄: ALP 及び AST 増加等 雌: ALT 増加 (雌で肝腫瘍発生頻度増加)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、3、12、36	母動物: 36 胎児: 36 母動物: 毒性所見なし 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	12 胎児: 低体重 (催奇形性は認められない)	母動物: 36 胎児: 36 母動物: 毒性所見なし 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、20、60、180	母動物: 20 胎児: 60 母動物: 食欲不振、抑うつ等 胎児: 全胚吸収 (催奇形性は認められない)	母動物: 60 胎児: 60 母動物の死亡、体重増加抑制、臨床所見及び全胚吸収 (催奇形性は認められない)	母動物: 20 胎児: 60 母動物: 食欲不振、抑うつ等 胎児: 全胚吸収 (催奇形性は認められない)
イヌ	2年間 慢性毒性 試験①	0.20、300、4500ppm ----- 0、0.5、7.5、113 [雄:0、0.52、73、121 雌:0、0.51、83、154]3)	7.5 肝絶対及び比重量増加等	雄: 0.52 雌: 8.3 雄: 尿量増加 雌: 肝重量増加等	雌雄: 7.5 雌雄: 肝絶対及び比重量増加等
	2年間 慢性毒性 試験②	0.50、300、5,400ppm ----- 雄: 0、14、75、118 雌: 0、13、86、114	/	雄: 7.5 雌: 8.6 体重増加抑制、肝重量増加等	雄: 7.5 雌: 8.6 雌雄: 体重増加抑制、肝重量増加等
ADI (cRfD)			NOAEL: 1.25 UF: 100 cRfD: 0.013	NOEL: 10 (マウス) NOEL: 12 (ラット) SF: 100	NOAEL: 1.0 SF: 100 ADI: 0.01

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	豪州 ²⁾	食品安全委員会
				ADI : 0.01	
	ADI (cRfD) 設定根拠資料		ラット 2 世代 繁殖試験	<ul style="list-style-type: none"> ・マウス 2 年間 発がん性試験 ・ラット 2 年間慢性毒 性/発がん性併合試 験 	マウス 2 年間 発がん性試験

/: 試験記載なし。

-: 無毒性量は設定できなかった。

NOAEL: 無毒性量 NOEL: 無影響量 LOAEL: 最小毒性量 LOEL: 最小影響量

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を記した。

²⁾: 豪州ではすべて無影響量が示されている。

³⁾: 豪州資料に記載されている検体摂取量。

*: 投与 33 週以降、用量が雄雌それぞれ 40 及び 58 mg/kg 体重/日に引き上げられた。

** : 投与 1~16 週までは 1.25 ppm、17 週以降、270 ppm に引き上げられた。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	名称 (略称)	化学名
B	acifluorfen	5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-2-nitrobenzoic acid
C	acifluorfen amine	5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-2-aminobenzoic acid
D	acifluorfen acetamide	<i>N</i> -acetyl 5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-2-aminobenzoic acid
E	descarboxy acifluorfen	
F	acifluorfen methyl ester	methyl 5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-2-nitrobenzoate
G		2-chloro-4-trifluoromethylphenol
H	抱合体	3-carboxy-4-nitrophenyl thio- β -D-glucopyranoside
I	抱合体	S-(3-carboxy-4-nitrophenyl)-cysteine
J	denitro acifluorfen	

<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
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
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
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
Cre	クレアチニン
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
GSH	還元型グルタチオン
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
LDH	乳酸脱水素酵素
Lym	リンパ球数
MCV	平均赤血球容積
PALCoA	シアン非感受性パルミトイル CoA オキシダーゼ
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
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}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<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11月29日付け厚生労働省告示第499号）
- 2 US EPA : Acifluorfen : Toxicology Chapter for RED. (1999)
- 3 US EPA : Data Evaluation Records (1998、1999)
- 4 US EPA : SODIUM ACIFLUORFEN. HED Chapter for the Reregistration Eligibility Decision Document. (2002)
- 5 US EPA : Mechanism of Toxicity SARC Second Report:Acifluorfen. (2003)
- 6 US EPA : Acifluorfen : Review of Mutagenicity Studies. (1999)
- 7 US EPA : Sodium Acifluorfen:Revised Product and Residue Chemistry Chapters of the Reregistration Eligibility Decision (2001)
- 8 US EPA : Reregistration of sodium acifluorfen for uses on soybeans, peanuts and rice (2000)
- 9 Australia APVMA : Residues Monograph and Toxicology Evaluation Reports for Acifluorfen. (1979~2005)
- 10 食品健康影響評価について（平成20年3月11日付け厚生労働省発食安第0311001号）
- 11 INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY : Environmental Health Criteria 104 : Principle for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food (1990)

