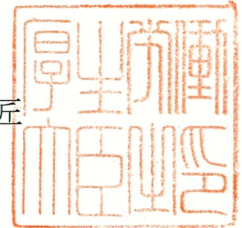


厚生労働省発生食 0516 第 1 号
令和元年 5 月 16 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 根本 匠



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品 ゲンタマイシン
農薬 アミスルブロム
農薬 シエノピラフェン
農薬 シモキサニル
農薬 ゴキサミド
農薬 フラメトピル
農薬 フルアジナム

以上

令和元年6月11日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

令和元年5月16日付け厚生労働省発生食0516第1号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくシエノピラフェンに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

シエノピラフェン

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：シエノピラフェン [Cyenopyrafen (ISO)]

(2) 用途：殺ダニ剤

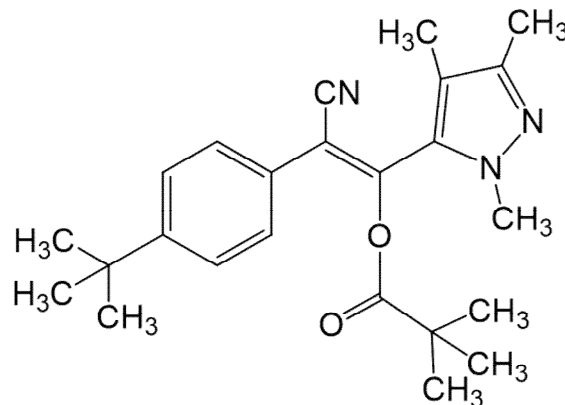
プロペンニトリル骨格を有する殺ダニ剤である。代謝生成物がミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅱに結合し、コハク酸からコエンザイム Q への電子の流れを阻害することにより作用を示すと考えられている。

(3) 化学名及び CAS 番号

(1*E*)-2-[4-(*tert*-Butyl)phenyl]-2-cyano-1-(1,3,4-trimethyl-1*H*-pyrazol-5-yl)vinyl pivalate (IUPAC)

Propanoic acid, 2,2-dimethyl-, (1*E*)-2-cyano-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-1-(1,3,4-trimethyl-1*H*-pyrazol-5-yl)ethenyl ester (CAS : No. 560121-52-0)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₂
分子量	393.52
水溶解度	3.0 × 10 ⁻⁴ g/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 5.6

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名となっているものについては、今回農薬取締法(昭和23年法律第82号)に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

(1) 国内での使用方法

① 30.0%シエノピラフェンフロアブル

作物名	適用	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	シエノピラフェン を含む 農薬の総 使用回数		
かんきつ	ミカンダニ チャノホリダニ	2000～ 3000倍	200～700 L/10 a	収穫7日 前まで	1回	散布	2回以内		
りんご なし もも ネクタリン 小粒核果類 おうとう かき いちじく	ハダニ類	2000倍		収穫前日 まで			1回	散布	1回
ぶどう				収穫14日 前まで					
アスパラガス				100～500 L/10 a					
いちご	ハダニ類 シクラメンホリダニ	2000倍	100～300 L/10 a	収穫前日 まで	2回以内	2回以内			
すいか メロン きゅうり しょくようほ おずき	ハダニ類	2000倍			100～300 L/10 a	収穫前日 まで	1回	1回	
みょうが (花穂)							散布、ただし 花穂の発生 期にはマルチフ ィルム被覆によ り散布液が直 接花穂に飛散 しない状態で 使用する。		

① 30.0%シエノピラフェンフロアブル (つづき)

作物名	適用	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	シエノピラフェン を含む 農薬の総 使用回数
みょうが (茎葉)	ハダニ類	2000倍	100～300 L/10 a	みょうが (花穂)の 収穫前日 まで ただし、花 穂を収穫 しない場 合にあつ ては開 花期終了 まで	1回	散布	1回
ピーマン ししとう なす	ハダニ類 チャノホリダニ			収穫前日 まで			
しそ しそ (花穂)				収穫3日 前まで			
はすいも (葉柄)	ハダニ類		収穫前日 まで				
茶	カンザワハダニ チャノホリダニ		200～400 L/10 a	摘菜7日 前まで			
食用ぎく	ハダニ類		100～300 L/10 a	収穫7日 前まで			
きく (葉)				収穫14日 前まで			

② 15.0%シエノピラフェン・7.5%ピリダベンフロアブル

作物名	適用	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	シエノピラフェン を含む 農薬の総 使用回数
かんきつ	ミカンハダニ サビダニ類 チャノホリダニ	1000倍	200～700 L/10 a	収穫7日 前まで	1回	散布	2回以内
茶	カンザワハダニ サビダニ類 チャノホリダニ		200～400 L/10 a	摘採14日 前まで			1回

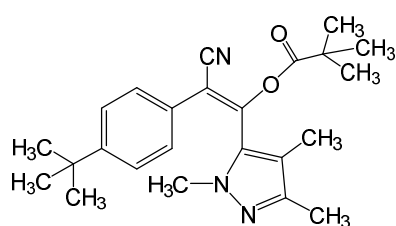
3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

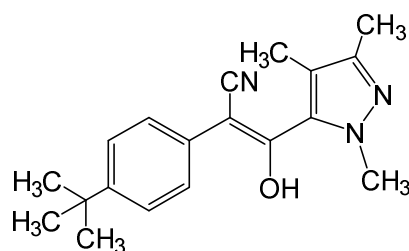
【国内】

① 分析対象物質

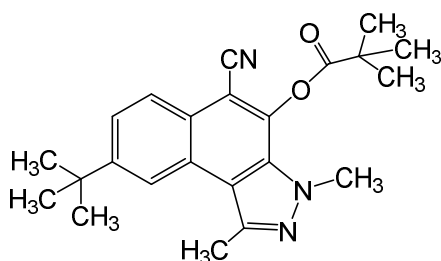
- ・ シエノピラフェン
- ・ (*Z*)-2-(4-*tert*-ブチルフェニル)-2-シアノ-1-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)ビニル= 2,2-ジメチルプロピオナート (以下、代謝物 B という)
- ・ (*E*)-2-(4-*tert*-ブチルフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)プロップ-2-エンニトリル (以下、代謝物 C という)
- ・ 8-(*tert*-ブチル)-5-シアノ-1,3-ジメチル-1*H*-ベンゾ[e]インダゾール-4-イル=2,2-ジメチルプロピオナート (以下、代謝物 D という)
- ・ (*E*)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2-ヒドロキシ-*tert*-ブチル)フェニル]-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)プロップ-2-エンニトリル (以下、代謝物 E という) 及びその抱合体



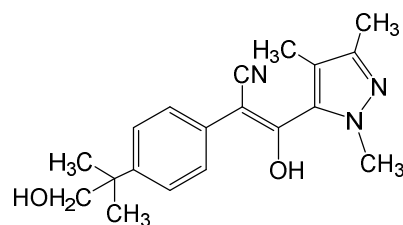
代謝物 B



代謝物 C



代謝物 D



代謝物 E

② 分析法の概要

i) シエノピラフェン

試料からアセトニトリル・水 (4 : 1) 混液又はリン酸酸性下含水アセトニトリルで抽出し、C₁₈カラム、NH₂カラム、グラファイトカーボンカラム又は C₁₈・グラファイトカーボン連結カラム等を用いて精製した後、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ (GC-NPD) 又は液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界 : 0.01~0.1 mg/kg

ii) 代謝物 B

試料からリン酸酸性下含水アセトニトリルで抽出し、C₁₈カラム、グラファイトカーボンカラム、アルミナ（酸性）カラム及びシリカゲルカラムを用いて精製した後、GC-NPD で定量する。

または、試料からリン酸酸性下含水アセトニトリルで抽出し、C₁₈カラム及びグラファイトカーボンカラムを用いて精製した後、LC-MS/MS にて定量する。

なお、代謝物 B の分析値は、換算係数1.00を用いてシエノピラフェン濃度に換算した値として示した。

定量限界：0.01～0.1 mg/kg（シエノピラフェン換算濃度）

iii) 代謝物 B、代謝物 C 及び代謝物 D

試料からリン酸酸性下含水アセトニトリルで抽出し、C₁₈カラム及びNH₂カラムを用いて精製する。代謝物 B、D を含む画分は、さらにアルミナ（酸性）カラム及びシリカゲルカラムを用いて精製した後、GC-NPD 又は LC-MS/MS で定量する。代謝物 C を含む画分はグラファイトカーボンカラムを用いて精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）で定量する。

なお、代謝物 B、代謝物 C 及び代謝物 D の分析値は、それぞれ換算係数1.00、1.27 及び1.04を用いてシエノピラフェン濃度に換算した値として示した。

定量限界：代謝物 B 0.01～0.1 mg/kg（シエノピラフェン換算濃度）

代謝物 C 0.013～0.13 mg/kg（シエノピラフェン換算濃度）

代謝物 D 0.011～0.11 mg/kg（シエノピラフェン換算濃度）

iv) 代謝物 E（抱合体含む）

試料からリン酸酸性下の含水アセトニトリルで抽出し、塩酸酸性下で抱合体を加水分解し、ヘキサン・ジエチルエーテル混液に転溶した後、NH₂カラム及びグラファイトカーボンカラム、必要に応じてアルミナ（酸性）カラムを用いて精製し、LC-MS/MS で定量する。

なお、代謝物 E（抱合体を含む）の分析値は、換算係数1.21を用いてシエノピラフェン濃度に換算した値として示した。

定量限界：0.013～0.13 mg/kg（シエノピラフェン換算濃度）

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたシエノピラフェンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：5.1 mg/kg 体重/day

(ADI 設定根拠資料①)

(動物種) 雄ラット

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

無毒性量：5 mg/kg 体重/day

(ADI 設定根拠資料②)

(動物種) ウサギ

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 発生毒性試験

(期間) 23日間

安全係数：100

ADI：0.05 mg/kg 体重/day

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌で子宮の腺癌の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能と考えられた。

(2) ARfD 設定の必要なし

シエノピラフェンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

シエノピラフェンとする。

作物残留試験において、代謝物 B、代謝物 C、代謝物 D 及び代謝物 E（抱合体を含む）の分析が行われているが、一部の作物を除き、いずれの代謝物もシエノピラフェンと比較して十分に低い残留濃度であることから、規制対象として代謝物 B、代謝物 C、代謝物 D 及び代謝物 E（抱合体を含む）を含めないこととした。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、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）としている。

（2）基準値案

別紙2のとおりである。

（3）暴露評価

① 長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体（1歳以上）	26.6
幼小児（1～6歳）	40.0
妊婦	18.2
高齢者（65歳以上）	35.6

注) 各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

シエノピラフェンの作物残留試験一覧表 (国内)

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度 (mg/kg) ^{注1)} 【シエノピラフェン/代謝物B/代謝物C/代謝物D/代謝物E】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
食用ぎく (花器全体)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 200 L/10 a	1	3, 7, 14	圃場A: 4.18/-/-/-/ ^{注2)} 圃場B: 3.76/-/-/-/
きく (葉)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 200 L/10 a	1	7, 14, 21	圃場A: 0.08/-/-/-/ 圃場B: 2.95/-/-/-/
アスパラガス (若茎)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 289, 272 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A: 0.18/-/-/-/ 圃場B: 0.15/-/-/-/
ピーマン (果実)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 221, 200 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A: 0.22/-/-/-/ 圃場B: 0.38/-/-/-/
なす (果実)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 250 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A: 0.08/<0.01/<0.013/<0.011/<0.013 圃場B: 0.22/*0.02/<0.013/<0.011/<0.013(*1回, 3日)
ししとう (果実)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 300 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A: 2.57/-/-/-/ 圃場B: 2.70/-/-/-/
食用ほおずき (果実)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 200 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A: <0.05/-/-/-/ 圃場B: <0.05/-/-/-/
きゅうり (果実)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 300, 200 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A: 0.32/-/-/-/ 圃場B: 0.08/-/-/-/
すいか (果肉)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 200 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A: <0.01/<0.01/<0.013/<0.011/<0.013 圃場B: <0.01/<0.01/<0.013/<0.011/<0.013
	3	30.0%フロアブル	2000倍散布 224~281 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A:<0.01/-/-/-/ 圃場B:<0.01/-/-/-/ 圃場C:<0.01/-/-/-/
すいか (果皮)	3	30.0%フロアブル	2000倍散布 224~281 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A: 0.14/-/-/-/ 圃場B: 0.34/-/-/-/ 圃場C: 0.18/-/-/-/
すいか (果実)	3	30.0%フロアブル	2000倍散布 224~281 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A: 0.04/-/-/-/ ^{注4)} 圃場B: 0.08/-/-/-/ ^{注4)} 圃場C: 0.04/-/-/-/ ^{注4)}
メロン (果肉)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 250 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A: <0.01/<0.01/-/-/<0.013 圃場B: <0.01/<0.01/-/-/<0.013
	3	30.0%フロアブル	2000倍散布 221~281 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A:<0.01/-/-/-/ 圃場B:<0.01/-/-/-/ 圃場C:<0.01/-/-/-/
メロン (果実)	3	30.0%フロアブル	2000倍散布 221~281 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A: 0.12/-/-/-/ 圃場B: 0.18/-/-/-/ 圃場C: 0.09/-/-/-/
はすいも (葉柄)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 300 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A: 0.21/-/-/-/ 圃場B: 0.21/-/-/-/
みかん (果肉)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 500, 744 L/10 a	1	7, 14, 21	圃場A: <0.01/<0.01/<0.013/<0.011/<0.013 圃場B: <0.01/<0.01/<0.013/<0.011/<0.013
	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 700L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A: <0.01/<0.01/-/-/<0.013 ^{注5)} 圃場B: <0.01/<0.01/-/-/<0.013 ^{注5)}
みかん (果皮)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 500, 744 L/10 a	1	7, 14, 21	圃場A: 4.14/0.18/0.10/*0.08/<0.07(*1回, 21日) 圃場B: 2.38/0.11/<0.07/0.06/*0.10(*1回, 14日)
	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 700 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A: 6.41/*0.21/-/-/<0.07(*2回, 14日) ^{注5)} 圃場B: 1.66/0.11/-/-/*0.22(*2回, 14日) ^{注5)}
みかん (果実)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 500, 744 L/10 a	1	7, 14, 21	圃場A: 1.15/-/-/-/ ^{注4)} 圃場B: 0.36/-/-/-/ ^{注4)}
	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 700 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A: 1.00/-/-/-/ ^{注4)} ^{注5)} 圃場B: *0.30/-/-/-/(*2回, 14日) ^{注4)} ^{注5)}
なつみかん (果実)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 600 L/10 a	1	7, 14, 28, 56	圃場A: 0.70/0.02/<0.026/<0.021/<0.025 圃場B: 0.32/<0.30/<0.039/<0.032/<0.037
	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 495 L/10 a 2000倍散布 1083~1917 L/10 a	2	7, 14, 28, 56	圃場A: 0.52/0.02/-/-/<0.013 ^{注5)} 圃場B: 0.90/0.03/-/-/<0.013(≠) ^{注6)} ^{注5)}
すだち (果実)	1	30.0%フロアブル	2000倍散布 500 L/10 a	1	7, 14, 28, 56	圃場A: 0.13/0.01/<0.013/<0.011/0.024
	1	30.0%フロアブル	2000倍散布 700 L/10 a	2	7, 14, 28, 56	圃場A: 0.32/0.02/-/-/*0.103(*2回, 14日) ^{注5)}
かぼす (果実)	1	30.0%フロアブル	2000倍散布 640 L/10 a	1	6, 14, 28, 56	圃場A: *0.22/*0.02/*<0.013/*0.021/*0.024(*1回, 6日)
	1	30.0%フロアブル	2000倍散布 800 L/10 a	2	7, 14, 28, 56	圃場A: 0.26/0.01/-/-/0.048 ^{注5)}
りんご (果実)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 600, 500 L/10 a	1	1, 3, 7, 21	圃場A: 0.38/0.02/<0.013/0.036/<0.013 圃場B: 0.76/0.06/<0.013/*0.052/<0.013(*1回, 7日)
日本なし (果実)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 700, 500 L/10 a	1	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.72/0.05/<0.013/*0.011/<0.013(*1回, 3日) 圃場B: 0.15/*0.02/<0.013/<0.011/<0.013(*1回, 7日)
もも (果肉)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 400, 700 L/10 a	1	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.02/<0.01/<0.013/<0.011/<0.013 圃場B: 0.02/<0.01/<0.013/<0.011/<0.013
もも (果皮)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 400, 700 L/10 a	1	1, 3, 7, 14	圃場A: 6.01/*0.80/*0.16/*0.28/<0.07(*1回, 3日) 圃場B: 5.12/0.50/*0.13/*0.10/<0.07(*1回, 3日)
もも (果実)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 400, 700 L/10 a	1	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.70/-/-/-/ ^{注7)} 圃場B: 0.62/-/-/-/ ^{注7)}
ネクタリン (果実)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 400, 500 L/10 a	1	1, 3, 7, 14	圃場A: *0.21/*0.01/-/-/<0.013(*1回, 3日) 圃場B: 0.36/0.02/-/-/<0.013

シエノピラフェンの作物残留試験一覧表 (国内)

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度 (mg/kg) 注1) 【シエノピラフェン/代謝物B/代謝物C/代謝物D/代謝物E】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
すもも (果実)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 500, 700 L/10 a	1	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.04/<0.01/-/-/<0.013 圃場B: <0.01/<0.01/-/-/<0.013
うめ (果実)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 250, 480 L/10 a	1	1, 3, 7, 14	圃場A: *0.76/0.02/-/-/<0.013(*1回, 3日) 圃場B: 1.65/0.06/-/-/<0.013
おうとう (果実)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 500, 600 L/10 a	1	1, 3, 7, 14	圃場A: *0.36/0.02/-/-/<0.013(*1回, 3日) 圃場B: *0.53/*0.03/-/-/<0.013(*1回, 7日)
いちご (果実)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 250 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A: 0.92/0.04/0.025/*0.021/*0.024(*1回, 7日) 圃場B: 0.56/0.06/0.038/*0.021/<0.013(*1回, 3日)
	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 300, 200 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A: 1.30/0.10/-/-/0.036 圃場B: 1.02/0.05/-/-/*0.024(*2回, 3日)
ぶどう (果実)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 500, 640 L/10 a	1	14, 21, 28, 42	圃場A: 0.09/<0.01/-/-/<0.013 圃場B: *2.80/*0.12/-/-/*0.024(*1回, 21日、**1回, 42日)
かき (果実)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 500 L/10 a	1	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.26/-/-/-/- 圃場B: 0.21/-/-/-/-
いちじく (果実)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 300, 366 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A: 0.36/-/-/-/- 圃場B: 0.70/-/-/-/-
茶 (荒茶)	4	30.0%フロアブル	2000倍散布 400 L/10 a	1	7, 14, 21	圃場A: 48.8/2.4/4.95/1.25/1.57 圃場B: 5.0/0.4/1.34/0.31/3.39 圃場C: 14.0/1.2/2.86/1.09/1.63 圃場D: 15.4/1.0/1.40/1.20/0.85
茶 (浸出液)	4	30.0%フロアブル	2000倍散布 400 L/10 a	1	7, 14, 21	圃場A: <0.1/<0.1/2.29/<0.11/1.09 圃場B: <0.1/<0.1/0.64/<0.11/3.08 圃場C: <0.1/<0.1/1.20/<0.11/0.85 圃場D: <0.1/<0.1/0.96/<0.11/0.48
しそ (葉)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 200, 179 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A: 22.4/-/-/-/- 圃場B: 22.4/-/-/-/-
しそ (花穂)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 200 L/10 a	1	3, 7, 14	圃場A: 22.1/-/-/-/- 圃場B: 14.0/-/-/-/-
みょうが (花穂)	2	30.0%フロアブル	2000倍散布 300, 350 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A: <0.04/-/-/-/- 圃場B: <0.04/-/-/-/-

注1) 当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

代謝物B、代謝物C、代謝物D及び代謝物E(抱合体を含む) の残留濃度は、シエノピラフェン濃度に換算した値で示した。

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留濃度が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載した。

注2) - : 分析せず

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

注4) 作物残留試験において測定した果肉及び外果皮の重量比のデータから、果実全体の残留濃度を算出した。

注5) かんきつの使用量は総使用回数2回以内 (30.0%フロアブル剤と15.0%フロアブル剤を各1回散布) とされているが、最大使用条件下での希釈後の使用濃度は両剤で同じとなるため、30.0%フロアブル剤を2回使用した当該試験は登録又は申請の適用の範囲内で実施されているとみなす。

注6) (#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

注7) 作物残留試験において測定した果肉、果皮及び種子の重量比のデータから、果実全体の残留濃度を算出した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のきく科野菜	10	10	○			3.76, 4.18(食用ぎく)
アスパラガス	0.5		申			0.15, 0.18
ピーマン	1	1	○			0.22, 0.38(\$)
なす	0.7	0.7	○			0.08, 0.22(\$)
その他のなす科野菜	5	5	○			2.57, 2.70(ししとう)
きゅうり (ガーキンを含む。)	1	1	○			0.08, 0.32(\$)
すいか		0.05	○			
すいか (果皮を含む。)	0.3		○			0.04, 0.04, 0.08(\$)
メロン類果実		0.05	○			
メロン類果実 (果皮を含む。)	0.5		○			0.09, 0.12, 0.18
その他の野菜	0.7	0.7	○			0.21, 0.21(はすいも)
みかん		0.05	○			
みかん (外果皮を含む。)	3		○			0.36, 1.15(\$)
なつみかんの果実全体	2	2	○			0.52, 0.90(#)
レモン	2	2	○			(なつみかんの果実全体参照)
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	2	2	○			(なつみかんの果実全体参照)
グレープフルーツ	2	2	○			(なつみかんの果実全体参照)
ライム	2	2	○			(なつみかんの果実全体参照)
その他のかんきつ類果実	2	2	○			(なつみかんの果実全体参照)
りんご	2	2	○			0.38, 0.76
日本なし	2	2	○			0.15, 0.72(\$)
西洋なし	2	2	○			(日本なし参照)
もも		0.1	○			
もも (果皮及び種子を含む。)	2		○			0.62, 0.70
ネクタリン	1	1	○			0.21, 0.36(\$)
あんず (アブリコットを含む。)	5	5	○			(うめ参照)
すもも (プルーンを含む。)	0.2	0.2	○			<0.01, 0.04(\$)
うめ	5	5	○			0.76, 1.65(\$)
おうとう (チェリーを含む。)	2	2	○			0.36, 0.53(\$)
いちご	3	3	○			1.02, 1.30
ぶどう	5	5	○			0.09, 2.80(\$)
かき	0.7	0.7	○			0.21, 0.26
その他の果実	2	2	○			0.36, 0.70(いちじく)
茶	60	60	○			5.0~48.8(\$)(n=4)
その他のスパイス	15	15	○			1.66, 6.41(\$)(みかんの果皮)
その他のハーブ	30	30	○			22.4, 22.4(しその葉)

申請 (国内における登録、承認等の申請、インポート/トランス申請) 以外の理由により本基準 (暫定基準以外の基準) を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

「登録有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で農薬等としての使用が認められていることを示している。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#) これらの作物残留試験は、登録又は申請の適用の範囲内で試験が行われていない。

(\$) これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留濃度を基準値策定の根拠とした。

シエノピラフェンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
その他のきく科野菜	10	15.0	1.0	6.0	26.0
アスパラガス	0.5	0.9	0.4	0.5	1.3
ピーマン	1	4.8	2.2	7.6	4.9
なす	0.7	8.4	1.5	7.0	12.0
その他のなす科野菜	5	5.5	0.5	6.0	6.0
きゅうり (ガーキンを含む。)	1	20.7	9.6	14.2	25.6
すいか (果皮を含む。)	0.3	2.3	1.7	4.3	3.4
メロン類果実 (果皮を含む。)	0.5	1.8	1.4	2.2	2.1
その他の野菜	0.7	9.4	4.4	7.1	9.9
みかん (外果皮を含む。)	3	53.4	49.2	1.8	78.6
なつみかんの果実全体	2	2.6	1.4	9.6	4.2
レモン	2	1.0	0.2	0.4	1.2
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	2	14.0	29.2	25.0	8.4
グレープフルーツ	2	8.4	4.6	17.8	7.0
ライム	2	0.2	0.2	0.2	0.2
その他のかんきつ類果実	2	11.8	5.4	5.0	19.0
りんご	2	48.4	61.8	37.6	64.8
日本なし	2	12.8	6.8	18.2	15.6
西洋なし	2	1.2	0.4	0.2	1.0
もも (果皮及び種子を含む。)	2	6.8	7.4	10.6	8.8
ネクタリン	1	0.1	0.1	0.1	0.1
あんず (アブリコットを含む。)	5	1.0	0.5	0.5	2.0
すもも (プルーンを含む。)	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2
うめ	5	7.0	1.5	3.0	9.0
おうとう (チェリーを含む。)	2	0.8	1.4	0.2	0.6
いちご	3	16.2	23.4	15.6	17.7
ぶどう	5	43.5	41.0	101.0	45.0
かき	0.7	6.9	1.2	2.7	12.7
その他の果実	2	2.4	0.8	1.8	3.4
茶	60	396.0	60.0	222.0	564.0
その他のスパイス	15	1.5	1.5	1.5	3.0
その他のハーブ	30	27.0	9.0	3.0	42.0
計		731.9	329.7	532.8	999.6
ADI比 (%)		26.6	40.0	18.2	35.6

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算式: 基準値案×各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

平成19年	2月23日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：かんきつ、りんご等）
平成19年	3月5日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年	1月17日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成20年	1月30日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成20年1	1月27日	残留農薬基準告示
平成21年	7月27日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ネクタリン、ぶどう等）
平成21年	8月4日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成22年	1月14日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年	6月4日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成22年1	2月13日	残留農薬基準告示
平成22年	9月29日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ピーマン、きゅうり等）
平成22年1	1月10日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成23年	7月21日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成23年1	1月29日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成24年1	1月2日	残留農薬基準告示
平成23年	6月22日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ししとう、かき等）
平成23年	9月21日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成24年	3月29日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成24年	6月22日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成25年	3月12日	残留農薬基準告示

平成24年	10月24日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：はすいも）
平成25年	1月30日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年	3月18日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年	6月26日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成26年	3月10日	残留農薬基準告示
平成30年	6月14日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：アスパラガス）
平成30年	8月8日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成31年	1月15日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和元年	5月16日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和元年	5月17日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

○ 穂山	浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
	石井	里枝 埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
	井之上	浩一 学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
	大山	和俊 一般財団法人残留農薬研究所化学部長
	折戸	謙介 学校法人麻布獣医学園麻布大学獣医学部生理学教授
	魏	民 公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
	佐々木	一昭 国立大学法人東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
	佐藤	清 元 一般財団法人残留農薬研究所理事
	佐野	元彦 国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
	瀧本	秀美 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
	永山	敏廣 学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
	根本	了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
	二村	睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部長
	宮井	俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
	吉成	浩一 静岡県公立大学法人静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申（案）

シエノピラフェン

食品名	残留基準値 ppm
その他のきく科野菜 ^{注1)}	10
アスパラガス	0.5
ピーマン	1
なす	0.7
その他のなす科野菜 ^{注2)}	5
きゅうり（ガーキンを含む。）	1
すいか（果皮を含む。）	0.3
メロン類果実（果皮を含む。）	0.5
その他の野菜 ^{注3)}	0.7
みかん（外果皮を含む。）	3
なつみかんの果実全体	2
レモン	2
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	2
グレープフルーツ	2
ライム	2
その他のかんきつ類果実 ^{注4)}	2
りんご	2
日本なし	2
西洋なし	2
もも（果皮及び種子を含む。）	2
ネクタリン	1
あんず（アプリコットを含む。）	5
すもも（プルーンを含む。）	0.2
うめ	5
おうとう（チェリーを含む。）	2
いちご	3
ぶどう	5
かき	0.7
その他の果実 ^{注5)}	2
茶	60
その他のスパイス ^{注6)}	15
その他のハーブ ^{注7)}	30

注1)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エ
ンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

注2)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

注3)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注4)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注5)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

注6)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注7)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。



府 食 第 8 号
平成 31 年 1 月 15 日

厚生労働大臣
根本 匠 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 30 年 8 月 8 日付け厚生労働省発生食 0808 第 10 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたシエノピラフェンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

シエノピラフェンの一日摂取許容量を 0.05 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別 添

農薬評価書

シエノピラフェン (第6版)

2019年1月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 要 約	8
I. 評価対象農薬の概要	9
1. 用途	9
2. 有効成分の一般名	9
3. 化学名	9
4. 分子式	9
5. 分子量	9
6. 構造式	9
7. 開発の経緯	9
II. 安全性に係る試験の概要	11
1. 動物体内運命試験	11
(1) シエノピラフェン	11
(2) シエノピラフェン及び代謝物 B の比較代謝試験	19
2. 植物体内運命試験	21
(1) みかん	21
(2) なす	22
(3) いちご	23
3. 土壌中運命試験	24
(1) 好氣的土壌中運命試験	24
(2) 土壌表面光分解試験	24
(3) 土壌吸脱着試験	25
4. 水中運命試験	25
(1) 加水分解試験	25
(2) 水中光分解試験 (蒸留水)	25
(3) 水中光分解試験 (自然水)	26
5. 土壌残留試験	27
6. 作物残留試験	27
(1) 作物残留試験	27
(2) 推定摂取量	27
7. 一般薬理試験	28
8. 急性毒性試験	28

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	29
10. 亜急性毒性試験	29
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	29
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	30
(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	31
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	31
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	31
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	32
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	34
12. 生殖発生毒性試験	35
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	35
(2) 発生毒性試験(ラット)	36
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	37
13. 遺伝毒性試験	37
14. その他の試験ーラットの子宮における発がん性に関する検討	39
III. 食品健康影響評価	42
・別紙1: 代謝物/分解物略称	46
・別紙2: 検査値等略称	47
・別紙3: 作物残留試験成績	48
・別紙4: 推定摂取量	51
・参照	52

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 2007年 2月 23日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：かんきつ、りんご、なし等）
- 2007年 3月 5日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0305002号）
- 2007年 3月 6日 関係書類の接受（参照1～56）
- 2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 5月 18日 第11回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2007年 8月 23日 追加資料受理（参照57）
- 2007年 11月 9日 第17回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2007年 12月 5日 第32回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 12月 13日 第219回食品安全委員会（報告）
- 2007年 12月 13日 から2008年1月11日まで国民からの意見・情報の募集
- 2008年 1月 15日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 1月 17日 第222回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照58）
- 2008年 11月 27日 残留農薬基準告示（参照59）

－第2版関係－

- 2009年 7月 27日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ネクタリン、ぶどう等）
- 2009年 8月 4日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0804第5号）、関係書類の接受（参照60～62）
- 2009年 8月 6日 第297回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 1月 14日 第316回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照64）
- 2010年 12月 13日 残留農薬基準告示（参照65）

－第3版関係－

- 2010年 9月 29日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ピーマン、きゅうり及び食用ぎく）
- 2010年 11月 10日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1110第4号）、関係書類の接受（参照66～68）
- 2010年 11月 18日 第356回食品安全委員会（要請事項説明）

2011年 7月 21日 第391回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 69）

2012年 11月 2日 残留農薬基準告示（参照 74）

－第4版関係－

2011年 6月 22日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ししとう、かき等）

2011年 9月 21日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0921第1号）、関係書類の接受（参照 70～72）

2011年 9月 29日 第401回食品安全委員会（要請事項説明）

2012年 3月 29日 第425回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 73）

2013年 3月 12日 残留農薬基準告示（参照 78）

－第5版関係－

2012年 10月 24日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：はすいも）

2013年 1月 30日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0130第3号）、関係書類の接受（参照 75～77）

2013年 2月 4日 第462回食品安全委員会（要請事項説明）

2013年 3月 18日 第467回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 79）

2014年 3月 10日 残留農薬基準告示（参照 80）

－第6版関係－

2018年 6月 14日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：アスパラガス）

2018年 8月 8日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0808第10号）、関係書類の接受（参照 81～83）

2018年 8月 21日 第708回食品安全委員会（要請事項説明）

2018年 10月 22日 第56回農薬専門調査会評価第四部会

2018年 11月 9日 第165回農薬専門調査会幹事会

2018年 11月 20日 第721回食品安全委員会（報告）

2018年 11月 21日から12月20日まで 国民からの意見・情報の募集

2019年 1月 9日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2019年 1月 15日 第726回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常
*：2007年2月1日から	*：2009年7月9日から	*：2011年1月13日から
**：2007年4月1日から		

(2015年6月30日まで)	(2018年7月1日から)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山本茂貴（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	川西 徹
三森国敏（委員長代理）	吉田 緑
石井克枝	香西みどり
上安平冽子	堀口逸子
村田容常	吉田 充

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)		
鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑

小澤正吾
小林裕子

成瀬一郎
布柴達男

若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 真

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三***

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

要 約

ピラゾール系殺虫剤(殺ダニ剤)である「シエノピラフェン」(CAS No. 560121-52-0)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(アスパラガス)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(みかん、なす等)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、シエノピラフェン投与による影響は、肝臓(小葉中心性肝細胞肥大等)、腎臓(腎皮質尿細管褐色色素沈着等)、子宮(子宮内膜過形成等)及び眼(網膜萎縮)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。

発がん性試験において、ラットで子宮腺癌の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、性周期の間隔延長、妊娠期間短縮及び着床数の減少が認められた。

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

各試験で得られた無毒性量のうち低値は、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。

また、シエノピラフェンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤（殺ダニ剤）

2. 有効成分の一般名

和名：シエノピラフェン

英名：cyenopyrafen（ISO名）

3. 化学名

IUPAC

和名：(E)-2-(4-tert-ブチルフェニル)-2-シアノ-1-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)ビニル=2,2-ジメチルプロピオナート

英名：(E)-2-(4-tert-butylphenyl)-2-cyano-1-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)vinyl 2,2-dimethylpropionate

CAS (No. 560121-52-0)

和名：(1E)-2-シアノ-2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1-(1,3,4-トリメチル-1H-ピラゾール-5-イル)エテニル=2,2-ジメチルプロパノアート

英名：(1E)-2-cyano-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-1-(1,3,4-trimethyl-1H-pyrazol-5-yl)ethenyl 2,2-dimethylpropanoate

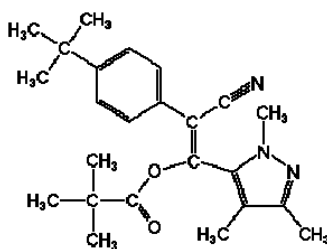
4. 分子式

C₂₄H₃₁N₃O₂

5. 分子量

393.52

6. 構造式



7. 開発の経緯

シエノピラフェンは、1998年に日産化学工業株式会社により開発されたピラゾール系殺虫剤（殺ダニ剤）である。作用機構は、生体内で代謝により生成

するシエノピラフェンの加水分解物がミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅱに作用し、コハク酸からコエンザイム Q への電子の流れを非拮抗的に阻害することにより、ハダニ類の細胞内呼吸を強く攪乱すると考えられている。

今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（アスパラガス）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II.1~4]は、シエノピラフェンのベンゼン環の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[ben-¹⁴C]シエノピラフェン」という。）、ピラゾール環の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン」という。）及び代謝物B（Z異性体）のベンゼン環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（以下「[ben-¹⁴C]B」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からシエノピラフェンの濃度（mg/kg 又はµg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) シエノピラフェン

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）に[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン又は[ben-¹⁴C]シエノピラフェンをそれぞれ 10 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は 1,000 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回強制経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿及び全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中において、低用量群では投与 1~4 時間後に C_{max} (0.999~1.14 µg/g) に達し、 $T_{1/2}$ は 3.1~5.2 時間であった。高用量群では投与 3~6 時間後に C_{max} (11.9~20.5 µg/g) に達し、 $T_{1/2}$ は 5.8~9.9 時間であった。一方、全血中では、低用量投与 2~4 時間後、高用量投与 1~6 時間後で C_{max} (0.58~0.70 µg/g 及び 6.72~10.7 µg/g) に達した。血漿中の平均放射能濃度は全血中の濃度よりも高かった。標識位置及び雌雄による差は認められなかった。（参照 2）

表 1 血漿及び全血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	[pyr- ¹⁴ C]シエノピラフェン				[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン			
			T _{max} (hr)	C _{max} (μg/g)	T _{1/2} (hr)	AUC (hr・μg/g)	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/g)	T _{1/2} (hr)	AUC (hr・μg/g)
10	雄	血漿	2	1.05	3.1	6.69	1	1.14	4.4	7.44
		全血	2	0.575	4.0	3.98	2	0.700	11.4*	6.75
	雌	血漿	4	1.07	5.2*	9.37	2	0.999	4.7	7.89
		全血	4	0.601	5.0	5.06	2	0.650	19.2*	8.40
1,000	雄	血漿	4	11.9	9.9	208	3	16.0	5.9*	156
		全血	3	6.72	8.4	127	3	8.62	4.9*	82.4
	雌	血漿	6	13.5	—	183	6	20.5	5.8	299
		全血	1	7.63	8.7*	130	6	10.7	—	122

* : 各群の個別データのばらつきにより薬物動態解析のデータ処理で定義した許容範囲基準に適合していない。

— : 算出不可。

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④c.]における胆汁及び尿中排泄率並びに肝臓及びカーカス¹中放射能から算出された吸収率は、少なくとも低用量群の雄で66.0%、雌で56.4%、高用量群の雄で9.18%、雌で10.2%であった。(参照2)

② 分布

Wistar ラット（一群雌雄各6匹）に[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを低用量又は高用量で単回強制経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表2に示されている。

低用量群のT_{max}付近では、血漿より高い濃度を示す組織は肝臓及び腎臓のみであった。投与24時間後には放射能濃度は減衰したが、肝臓、腎臓、脂肪、カーカス及び骨中の放射能濃度が高かった。

高用量群のT_{max}付近では、血漿より高い濃度を示す組織は肝臓のみであった。投与24時間後には放射能濃度は概ね減衰したが、肝臓及びカーカス中の放射能濃度が高かった。

組織中の放射能濃度は、いずれの投与量及び性別においても、肝臓が最も高かった。標識位置及び性別による差は認められなかった。(参照2)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	投与 24 時間後
10	雄	肝臓(11.8)、血漿(1.18)	肝臓 (0.701)、腎臓 (0.139)、脂肪 (0.088)、甲状腺 (0.061)、カーカス (0.054)、精巣上体(0.030)、血漿(0.027)
	雌	肝臓(7.54)、腎臓(0.607)、血漿(0.499)	肝臓 (0.574)、カーカス (0.081)、骨 (0.066)、腎臓(0.064)、脂肪(0.061)、脾臓(0.032)、血漿(0.022)
1,000	雄	肝臓(70.4)、血漿(15.5)	肝臓(15.8)、腎臓(3.39)、脂肪(3.05)、血漿(1.46)
	雌	肝臓(94.4)、血漿(17.1)	肝臓 (29.5)、カーカス (5.99)、腎臓 (3.08)、血漿(2.35)

* : 低用量群では、雄で投与 2 時間後、雌で投与 4 時間後、高用量群では、雄で投与 4 時間後、雌で投与 6 時間後。

③ 代謝

a. 尿及び糞中代謝物

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a. 及び b.] から得られた投与後 24 時間の尿及び投与後 48 時間の糞を用いた代謝試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 3 に示されている。

尿中から未変化のシエノピラフェンは検出されなかった。主要代謝物は E であり、0.1%TAR～2.3%TAR であった。そのほかに代謝物 F、G 及び R が 0.6%TAR 以下で検出された。糞中からは、低用量群では未変化のシエノピラフェンが 24.7%TAR～38.1%TAR 検出され、主要代謝物は R (42.9%TAR～44.7%TAR)、P (17.4%TAR～20.6%TAR)、O (12.0%TAR～12.2%TAR) 及び T (9.5%TAR～12.9%TAR) であった。高用量群では、ほとんどが未変化のシエノピラフェン (85.0%TAR～91.6%TAR) であり、低用量群で検出された代謝物が 6.0%TAR 以下で検出された。

尿及び糞中ともに、代謝物プロファイルはいずれの用量でも質的に類似しており、性差は認められなかった。(参照 2)

表 3 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	シエノ ピラフェン	代謝物
[pyr- ¹⁴ C] シエノ ピラフェン	10	雄	尿	ND	E(0.6)、R(0.6)、G(0.4)、未知代謝物(1.1)
			糞	24.7	R(42.9)、T(12.9)、E(2.4)、G(0.8)、未知代謝物(3.4)
		雌	尿	ND	E(2.3)、R(0.4)、G(0.3)、F(0.2)、未知代謝物(1.2)
			糞	28.6	R(44.7)、T(9.5)、E(1.0)、F(0.8)、未知代謝物(0.1)
	1,000	雄	尿	ND	E(0.1)、R(0.2)、未知代謝物(0.3)
			糞	88.6	R(5.0)、E(1.4)、未知代謝物(0.5)
		雌	尿	ND	E(0.6)、R(0.3)、未知代謝物(0.2)
			糞	91.6	R(6.0)、未知代謝物(0.4)
[ben- ¹⁴ C] シエノ ピラフェン	10	雄	尿	ND	E(0.9)、G(0.5)、F(0.4)、未知代謝物(2.1)
			糞	32.5	P(20.6)、O(12.2)、E(4.8)、G(4.1)、未知代謝物(16.3)
		雌	尿	ND	E(1.9)、G(0.3)、F(0.2)、未知代謝物(1.2)
			糞	38.1	P(17.4)、O(12.0)、G(4.0)、E(2.0)、未知代謝物(19.0)
	1,000	雄	尿	ND	E(0.2)、G(0.1)、未知代謝物(0.4)
			糞	90.2	P(2.0)、O(1.6)、未知代謝物(2.0)
		雌	尿	ND	E(0.7)、G(0.1)、未知代謝物(0.5)
			糞	85.0	P(2.9)、O(2.5)、未知代謝物(0.6)

ND：検出されず。

b. 胆汁中代謝物

胆汁中排泄試験[1. (1)④c.]で得られた投与後 48 時間の胆汁を用いた代謝試験が実施された。また、それらについて、酵素処理 (β -グルクロニターゼ/スルファターゼ) による加水分解の影響についても検討された。

胆汁中代謝物は表 4 に示されている。

胆汁中の代謝物プロファイルはいずれの用量でも質的に類似しており、未変化のシエノピラフェンは検出されず、性差は認められなかった。

低用量群における主要代謝物は V (11.0%TAR~20.0%TAR) 及び U (14.9%TAR~18.6%TAR) であり、これらは酵素又は酵素+阻害剤処理の結果から、V は E 抱合体、U は C 抱合体として同定された。そのほかに代謝物 E、F、G 及び R が 4.7%TAR 以下で検出された。高用量群における主要代謝物は U (4.2%TAR~5.0%TAR) 及び V (1.5%TAR~2.2%TAR) であり、ほかに代謝物 E 及び G が 0.8%TAR 以下で検出された。(参照 2)

表 4 胆汁中代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	酵素 処理	シエノ ピラフェン	代謝物
[pyr- ¹⁴ C] シエノ ピラフェン	10	雄	無	ND	V(20.0)、U(18.6)、G(4.3)、E(1.2)、F(0.4)
			有	ND	E(26.5)、C(18.4)、G(4.9)、F(4.7)、R(2.0)
		雌	無	ND	U(14.9)、V(11.0)、G(4.7)、E(2.9)、 R(0.9)、F(0.5)
			有	ND	E(17.2)、C(11.8)、F(3.8)、G(3.5)、R(3.2)
	1,000	雄	無	ND	U(4.2)、V(2.2)、G(0.6)、E(0.2)
			有	ND	C(2.4)、U(1.7)、E(1.6)、V(0.9)、G(0.2)、 F(0.2)、R(0.1)
		雌	無	ND	U(5.0)、V(1.5)、G(0.8)、E(0.2)
			有	ND	U(4.2)、V(1.7)、C(0.7)、E(0.8)、G(0.5)、 R(0.1)

ND：検出されず。

c. 肝臓及び血漿中代謝物

体内分布試験[1. (1)②]における T_{max} 付近の肝臓及び血漿を用いた代謝試験が実施された。

肝臓及び血漿中代謝物は表 5 に示されている。

肝臓中、血漿中ともに、代謝物プロファイルはいずれの用量でも質的に類似しており、未変化のシエノピラフェンは検出されず、性差は認められなかった。

肝臓中では、低用量群における主要代謝物は R であり、55.6%TRR～72.1%TRR であった。そのほかに代謝物 C (8.4%TRR～17.5%TRR)、E (8.7%TRR～14.7%TRR)、F、T 及び G (いずれも 4.3%TRR 以下) が検出された。高用量群における主要代謝物は R (16.6%TRR～49.4%TRR)、C (17.5%TRR～54.9%TRR) 及び E (9.8%TRR～23.1%TRR) であった。

血漿中では、低用量群における主要代謝物は C (61.3%TRR～74.4%TRR) であり、ほかに代謝物 E (6.5%TRR～11.9%TRR)、F、G 及び R (いずれも 3.7%TRR 以下) が検出された。高用量群における主要代謝物は C (79.8%TRR～82.6%TRR) であり、ほかに代謝物 E が検出された。

シエノピラフェンのラット体内における代謝経路として①エステルの加水分解 (C の生成)、②ベンゼン環 *tert*-ブチル基の水酸化 (E の生成)、ピラゾール環 3 位メチル基の水酸化 (F の生成)、*tert*-ブチル基とメチル基の両方の水酸化 (G の生成)、③両環架橋の開裂 (O、P、R 及び T の生成)、④グルクロン酸抱合化 (U 及び V の生成) が考えられた。(参照 2)

表 5 肝臓及び血漿中代謝物 (%TRR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	シエノ ピラフェン	代謝物(T _{max} 付近 ¹⁾)
[pyr- ¹⁴ C] シエノ ピラフェン	10	雄	肝臓	ND	R(72.1)、E(8.7)、C(8.4)、T(4.3)、F(0.5)、 G(0.5)、未知代謝物(4.3)
			血漿	ND	C(61.3)、E(11.9)、F(3.7)、G(1.4)、R(1.4)、 未知代謝物(5.4)
		雌	肝臓	ND	R(55.6)、C(17.5)、E(14.7)、T(1.9)、F(0.7)、 未知代謝物(9.0)
			血漿	ND	C(74.4)、E(6.5)
	1,000	雄	肝臓	ND	R(49.4)、C(17.5)、E(9.8)、T(2.4)、未知 代謝物(18.1)
			血漿	ND	C(79.8)、E(7.1)
		雌	肝臓	ND	C(54.9)、E(23.1)、R(16.6)、F(1.5)、未 知代謝物(1.9)
			血漿	ND	C(82.6)、E(5.6)

¹⁾ 低用量群では、雄で投与 2 時間後、雌で投与 4 時間後、高用量群では、雄で投与 4 時間、雌で投与 6 時間後。

ND：検出されず。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄 (低用量)

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C]シエノピラフェン又は [ben-¹⁴C]シエノピラフェンを低用量で単回強制経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 24、48 及び 120 時間 (試験終了時) の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

尿及び糞中放射能の大部分は投与後 48 時間に排泄され、主に糞中に排泄された。標識位置及び性別による差は認められなかった。

表 6 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]シエノピラフェン				[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	2.6	63.5	4.3	60.8	4.0	81.1	3.5	80.4
投与後 48 時間	3.1	89.4	5.0	86.4	4.3	93.3	4.2	94.1
投与後 120 時間	3.2	92.1	5.1	89.6	4.5	93.8	4.4	94.8

また、投与 120 時間後の組織分布は表 7 に示されている。総残留放射能は 0.02%TAR~0.11%TAR 以下と低く、表に示した組織以外では定量限界未満であった。(参照 2)

表 7 主要組織の残留放射能濃度（投与 120 時間後、 $\mu\text{g/g}$ ）

[pyr- ¹⁴ C] シエノピラフェン	雄	脂肪(0.010)、心臓(0.006)、肝臓(0.005)、腎臓(0.002)
	雌	脂肪(0.013)、肝臓(0.012)
[ben- ¹⁴ C] シエノピラフェン	雄	肝臓(0.031)、骨(0.027)、皮膚(0.014)、脂肪(0.011)、 腎臓(0.009)、血球(0.005)、全血(0.002)
	雌	血球(0.149)、全血(0.055)、肝臓(0.047)、皮膚(0.023)、 脂肪(0.013)、腎臓(0.011)、膵臓(0.004)

b. 尿及び糞中排泄（高用量）

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に [pyr-¹⁴C]シエノピラフェン又は [ben-¹⁴C]シエノピラフェンを高用量で単回強制経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 24、48 及び 120 時間（試験終了時）の尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

尿及び糞中放射能の大部分は投与後 48 時間に排泄され、主に糞中に排泄された。標識位置及び雌雄による差は認められなかった。

表 8 尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[pyr- ¹⁴ C]シエノピラフェン				[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	0.6	87.0	1.1	90.1	0.8	83.8	1.4	69.2
投与後 48 時間	0.8	96.7	1.3	98.7	1.1	97.1	2.1	91.8
投与後 120 時間	0.8	98.5	1.3	99.2	1.2	98.9	2.2	93.5

また、投与 120 時間後の組織分布は表 9 に示されている。総残留放射能は 0.07%TAR 以下と低く、表に示した組織以外では定量限界未満であった。（参照 2）

表 9 主要組織の残留放射能濃度（120 時間後、 $\mu\text{g/g}$ ）

[pyr- ¹⁴ C] シエノピラフェン	雄	全て定量限界未満
	雌	全て定量限界未満
[ben- ¹⁴ C] シエノピラフェン	雄	皮膚(1.57)、肝臓(0.625)、カーカス(0.255)
	雌	肝臓(3.18)、皮膚(2.40)

c. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に [pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを低用量又は高用量で単回強制経口投与し、胆汁中排泄試

験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

高用量群における胆汁中排泄率は雌雄ともに低用量群より低く、主に糞中に排泄された。(参照 2)

表 10 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	64.1	51.5	8.37	9.18
尿	1.78	4.7	0.60	0.84
糞	33.5	41.7	87.0	89.8
肝臓	0.01	0.01	0.01	0.01
カーカス	0.06	0.16	0.20	0.16

⑤ 腸肝循環

ラットにおける主要排泄経路が胆汁であったため、腸肝循環試験が実施された。胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雄 2 匹) に [pyr-¹⁴C] シエノピラフェンを低用量で強制経口投与し、投与後 6 時間に排泄された胆汁を、胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雄 3 匹) の十二指腸内にそれぞれ約 1 g 注入して再吸収を検討した。

投与後 24 時間の排泄率及び投与 24 時間後の残存率は表 11 に示されている。投与後 24 時間までの胆汁中に 25.2%TAR が排泄され、尿及び糞中にはそれぞれ 7.1%TAR 及び 26.4%TAR が排泄された。胆汁及び尿中排泄、肝臓及びカーカス中残存の合計より、消化管からの [pyr-¹⁴C] シエノピラフェンの再吸収率は 35.9%TAR と計算された。

表 11 投与後 24 時間の排泄率及び投与 24 時間後の残存率 (%TAR)

試料	胆汁	尿	糞	肝臓	消化管	カーカス
排泄率又は残存率	25.2	7.1	26.4	0.6	39.6	3.0

胆汁、尿及び消化管中における代謝物は表 12 に示されている。再吸収後の胆汁中に検出された代謝物は F、U、G 及び V であり、シエノピラフェン投与後の胆汁とほぼ同様であった。尿中からは E、G 及び R、消化管からは C、G、R、T、U 及び V が検出された。

ラットに経口投与されたシエノピラフェンは吸収後代謝を受け、主に胆汁中に U 及び V (ともにグルクロン酸抱合体) として排泄されるが、その約 36% が消化管より再吸収された後、再び主に胆汁中に排泄された。再吸収後の胆汁中代謝物は概ねシエノピラフェン投与後の胆汁中代謝物と類似していたが、C よりも代謝が進んだと考えられる成分 (E、G 等) の比率が増加

していた。(参照 3)

表 12 胆汁、尿及び消化管中における代謝物 (%TAR)

試料	胆汁		尿	消化管
	シエノピラフェン 投与時	再吸収後		
代謝物	V(11.9)、U(8.9)、 G(4.9)、F(1.0)	V(12.2)、G(6.8)、 U(3.2)、F(0.8)	R(4.8)、G(0.8)、 E(0.4)	V(15.6)、U(11.3)、R(6.2)、 G(5.4)、C(0.6)、T(0.6)

注) 尿：3 匹の平均値、消化管：代表的な 1 匹の値

(2) シエノピラフェン及び代謝物 B の比較代謝試験

Wistar ラット (一群雄 2~3 匹) に [ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は [ben-¹⁴C]B を低用量で単回強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 13 に示されている。

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン投与では、投与 1 時間後に C_{max} (1.3 µg/g) に達し、T_{1/2} は 3.1 時間であった。[ben-¹⁴C]B 投与では、投与 3 時間後に C_{max} (0.72 µg/g) となり、T_{1/2} は 3.4 時間であった。(参照 4)

表 13 血漿中薬物動態学的パラメータ

検体	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/g)	T _{1/2} (hr)	AUC(hr・µg/g)
[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン	1.0	1.3	3.1	7.4
[ben- ¹⁴ C]B	3.0	0.72	3.4	5.8

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (2) ④b.] における胆汁及び尿中排泄率並びに肝臓及びカーカス中放射能から算出された吸収率は、シエノピラフェンで少なくとも 53.1%、代謝物 B で少なくとも 32.9%であった。(参照 4)

② 分布

投与 72 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 14 に示されている。

両検体とも投与 72 時間後における各組織の放射能レベルは低く、特異的な組織残留性は認められなかった。(参照 4)

表 14 投与 72 時間後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン	[ben- ¹⁴ C]B
肝臓(0.08)、膀胱(0.06)、腎臓(0.02)、他は定量限界未満	腎臓(0.02)、他は定量限界未満

③ 代謝

投与後 24 時間の尿及び糞中代謝物は表 15 に示されている。

尿中の主要代謝物は両検体ともに E であった。糞中の主要成分は、両検体ともに未変化のシエノピラフェン及び B であった。糞中の主要代謝物は、[ben-¹⁴C]シエノピラフェン投与では E (20.0%TAR) 及び P (14.0%TAR)、[ben-¹⁴C]B 投与では E (12.9%TAR) であった。[ben-¹⁴C]シエノピラフェン及び[ben-¹⁴C]B 投与後の糞及び尿中代謝物のプロファイルは、質的に類似していた。(参照 4)

表 15 投与後 24 時間の尿及び糞中代謝物 (%TAR)

[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン		[ben- ¹⁴ C]B	
尿	糞	尿	糞
E(1.8)、G(0.2)、F(0.1)	シエノピラフェン(24.0)、E(20.0)、P(14.0)、O(6.9)、C(6.3)、G(4.8)、F(3.3)	E(0.8)、G(0.1)	B(65.7)、E(12.9)、C(3.1)、P(1.1)、G(1.0)、O(0.3)、F(0.2)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

投与後 48 及び 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 16 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄され、[ben-¹⁴C]シエノピラフェン投与及び[ben-¹⁴C]B 投与の排泄プロファイルに大きな違いは認められなかった。(参照 4)

表 16 投与後 48 及び 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

検体 試料	[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン		[ben- ¹⁴ C]B	
	尿	糞	尿	糞
投与後 48 時間	3.1	93.4	1.8	97.1
投与後 72 時間	3.2	94.6	1.9	97.7

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雄 2 匹) における胆汁、尿及び糞中排泄率並びに体内残存率は表 17 に示されている。

[ben-¹⁴C]B 投与後 48 時間の胆汁中排泄率は、[ben-¹⁴C]シエノピラフェン

に比べて低かった。主要成分は、両検体ともに胆汁中では代謝物 U 及び V、糞及び消化管中ではともに未変化のシエノピラフェン及び B であった。（参照 4）

表 17 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率並びに体内残存率 (%TAR)

検体	胆汁	尿	糞	肝臓	消化管	カーカス
[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン	49.7	3.4	46.7	<0.1	1.7	<0.1
[ben- ¹⁴ C]B	31.0	1.9	66.5	<0.1	2.5	<0.1

⑤ まとめ

以上の結果から、ラットにおけるシエノピラフェン及び B の代謝プロファイルは、吸収率の違いはあるものの、代謝の違いは認められず、エステル結合が加水分解されて C となり、その後、水酸化反応を中心とした代謝を受けると推定された。（参照 4）

2. 植物体内運命試験

(1) みかん

みかん（品種：青島温州）の果実及び葉に、フロアブル剤に調製した [ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は [pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを水で希釈して 150 mg/L 処理液としたものを 1 回塗布処理し（1,050 g ai/ha に相当）、処理直後、7、14 及び 28 日後（[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理区は処理 28 日後のみ）に採取された果実及び葉を試料とした植物体内運命試験が実施された。なお、一部の果実及び葉については、処理時にビニール袋で被覆保護し、非処理試料とした。

処理直後及び 28 日後（収穫期）のみかん試料中における放射能分布は表 18 に示されている。

果実の残留放射能は果皮に残留し、果肉からは放射能は検出されなかった。

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理直後の果実において、未変化のシエノピラフェンは 98.5%TRR を占め、処理 28 日後には 68.6%TRR に減少した。処理後 7～28 日の間に代謝物 B が最大 4.4%TRR 検出されたほか、代謝物 D 及び I が合計 0.4%TRR～1.6%TRR 検出された。処理 28 日後の果実からは代謝物 V（E の糖抱合体）及び W（P の糖抱合体）がそれぞれ 6.9%TRR 及び 0.2%TRR 検出された。処理葉における代謝物の種類並びに未変化のシエノピラフェン及び代謝物の存在割合は、果実と類似していた。

[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理 28 日後の果実及び葉では、未変化のシエノピラフェンがそれぞれ約 90%TRR を占め、代謝物は B、D 及び I が合計でそれぞれ 4.0%TRR 及び 4.1%TRR 検出された。

処理時に被覆された果実及び葉からは、放射能は検出されなかった。（参照 5）

表 18 処理直後及び 28 日後のみかん試料中における放射能分布（%TRR）

試料		果実			葉		
		全体 ¹⁾	表面 洗浄液	果実	全体 ¹⁾	表面 洗浄液	葉
[ben- ¹⁴ C] シエノピラフェン	処理直後	100 (0.289)	98.4	1.6	100 (18.3)	98.7	1.3
	処理 28 日後	100 (0.164)	61.3	38.7	100 (14.9)	76.7	23.4
[pyr- ¹⁴ C] シエノピラフェン	処理 28 日後	100 (0.394)	87.1	12.9	100 (19.1)	90.6	9.4

¹⁾ () 内は残留放射能濃度 (mg/kg)。

(2) なす

人工照明付生育チャンバー内で栽培したなす（品種：Moneymaker）の植物全体に、フロアブル剤に調製した[ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを水で希釈して 150 mg/L としたものを、噴霧散布器を用いて散布処理し（散布量：300 g ai/ha）、散布直後、7 及び 14 日後に採取された果実及び葉を試料とした植物体内運命試験が実施された。なお、一部の果実については、散布時にビニール袋で被覆保護し、非処理試料とした。

散布直後及び 14 日後のなす試料中における放射能分布は表 19 に示されている。

散布 14 日後の果実において、未変化のシエノピラフェンは[ben-¹⁴C]シエノピラフェン及び[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理区でそれぞれ 76.4%TRR (0.050 mg/kg) 及び 52.1%TRR (0.044 mg/kg) を占めた。代謝物は B、C、D 及び I が最大 2%TRR 検出された。葉においても、散布 14 日後の約 70%TRR が未変化のシエノピラフェンであり、果実と同じ代謝物が検出された。

散布 7 及び 14 日後の果皮、果肉及び葉の抽出液の水溶性画分からは、約 10%TRR～20%TRR の残留放射能が検出された。これらの果皮、果肉及び葉の水溶性画分の酵素及び酸加水分解物からは、少量（1%TRR～6%TRR）の未変化のシエノピラフェンのほか、微量（1.5%TRR 未満）の代謝物 B、C 及び I が検出された。未変化のシエノピラフェン及びこれらの代謝物は抱合体として存在していたのではなく、抽出成分に付着していたと考えられた。なお、これらの測定値は上記のそれぞれの分析値に加算された。

散布時に被覆しておいた果実からは、散布 14 日後に 0.003～0.010 mg/kg の残留放射能が検出され、未変化のシエノピラフェン及び代謝物の移行性は少なかった。（参照 6）

表 19 散布直後及び 14 日後のなす試料中における放射能分布 (%TRR)

試料		果実			
部位		全体 ¹⁾	表面洗淨液	果皮	果肉
[ben- ¹⁴ C] シエノピラフェン	散布直後	100(0.053)	94.2	2.4	3.5
	散布 14 日後	100(0.065)	75.2	16.9	8.0
[pyr- ¹⁴ C] シエノピラフェン	散布直後	100(0.050)	94.3	2.2	3.5
	散布 14 日後	100(0.085)	47.7	23.8	28.5

¹⁾ () 内は残留放射能濃度 (mg/kg)。

(3) いちご

温室内で栽培したいちご (品種: さちのか) の果実及び葉に、フロアブル剤に調製した [ben-¹⁴C] シエノピラフェンを水で希釈して 150 mg/L とした処理液を塗布し (450 g ai/ha 相当)、処理直後、1、7 及び 14 日後に採取された果実並びに処理直後及び 14 日後に採取された葉を試料とした植物体内運命試験が実施された。なお、一部の果実については、処理時にビニール袋で被覆保護し、非処理試料とした。

果実の残留放射能濃度は散布当日 2.62 mg/kg であり、その 97.7%TRR が表面洗淨液中に回収され、果実中に 2.3%TRR が分布した。全残留放射能のうち、98.5%TRR が未変化のシエノピラフェンであった。処理 14 日後、果実全体から 2.84 mg/kg の残留放射能が検出された。表面洗淨液中に 93.1%TRR が、果実中に 6.9%TRR が分布した。全残留放射能のうち 95.1%TRR が未変化のシエノピラフェンで、代謝物として B、C、D、E 及び I が最大 1.7%TRR、合計約 3%TRR 検出された。

葉における総残留放射能は、処理直後に約 81.1 mg/kg であり、そのほぼ全量が洗淨液中に回収された。また、98.8%TRR が未変化のシエノピラフェンであった。処理 14 日後には 38.0 mg/kg の総残留放射能が検出され、96.8%TRR が未変化のシエノピラフェンであった。代謝物として B、D、E 及び I が合計 2%TRR 以下で検出された。(参照 7)

シエノピラフェンの植物における主要代謝経路は、光により異性化し代謝物 B が生成された後、B の環化により代謝物 D が生成、又は代謝物 B の分子内転位とそれに続く酸化開裂により代謝物 I が生成する経路、ほかに、シエノピラフェン又は代謝物 B のエステルの加水分解による代謝物 C の生成と C の水酸化により代謝物 E が生成する経路が考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

軽埴土（静岡）に[ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを 1.0 mg/kg（1,050 g ai/ha 相当）となるように添加し、25±2°Cの暗条件下で 189 日間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における放射能分布及び分解物は表 20 に示されている。

シエノピラフェンの土壤中における推定半減期は 123～154 日（平均 138 日）、DT₉₀は 409～511 日（平均 460 日）であった。

シエノピラフェンは、エステル加水分解により C へ変換され、C はさらに O 及び R へ変換され、R は一部がメチル化により S へと変換された。これらの分解物は両環ともに ¹⁴CO₂ へ無機化された。（参照 8）

表 20 好氣的土壤における放射能分布及び分解物（%TAR）

処理後 経過日数	[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン					[pyr- ¹⁴ C]シエノピラフェン						
	シエノ ピラフェン	¹⁴ CO ₂	抽出 残渣	分解物		シエノ ピラフェン	¹⁴ CO ₂	抽出 残渣	分解物			
				C	O				C	R	S	未同定
0 日	96.5	—	0.2	<0.1	<0.1	96.3	—	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
189 日	40.8	26.0	25.3	2.1	3.0	33.2	12.9	19.3	0.3	1.3	8.3	19.3 ¹⁾

¹⁾ 4 種類の未同定分解物が各 1.8%TAR～8.6%TAR で認められた。

—：分析せず。

(2) 土壤表面光分解試験

ガラス製容器に入れた軽埴土（静岡）に[ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを 1.0 mg/kg（1,050 g ai/ha 相当）となるように添加し、25±2°Cでキセノンランプ（光強度：300 W/m²、波長：300～800 nm）を 10 日間照射する土壤表面光分解試験が実施された。

処理 10 日後のシエノピラフェンの残存量は、光照射区で 63.2%TAR～71.8%TAR、暗所区で 87.0%TAR～93.3%TAR であった。光照射区の分解物として B、C、O、R 及び ¹⁴CO₂（それぞれ、最大で 5.3%TAR、1.4%TAR、1.6%TAR、1.0%TAR 及び 3.4%TAR）が検出された。暗所区では B、C、R 及び ¹⁴CO₂ が検出されたが、いずれも 1%TAR を超えることはなかった。

シエノピラフェンの推定半減期及び DT₉₀は、光照射区でそれぞれ 23.4 及び 77.7 日、暗所区でそれぞれ 91.2 及び 303 日であった。

シエノピラフェンは土壤表面で光分解を受け、その一部が異性化し、分解物 B が生成した。シエノピラフェン及び分解物 B はエステルの加水分解により分解物 C へと変換され、分解物 C はさらに O 及び R へと変換された。これらの分解物は両環ともに ¹⁴CO₂ へ無機化された。（参照 9）

(3) 土壌吸脱着試験

4 種類の土壌 [壤土 (埼玉)、砂壤土 (米国)、シルト質埴土 (埼玉) 及び砂土 (英国)] を用いて、土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 84.6~462、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{ads_{oc}}$ は 4,730~16,900 であった。Freundlich の脱着係数 K_{des} は 553~1,170、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K_{des_{oc}}$ は 17,600~111,000 であった。シエノピラフェンはシルト質埴土中では微移動性であったが、その他の土壌中では非移動性を示した。(参照 10)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に [ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は [pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを 0.05 mg/L となるように添加した後、暗条件下、25°C で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

処理 30 日後の各緩衝液中における分解物は表 21 に示されている。

シエノピラフェンの加水分解速度は pH の上昇とともに速くなり、推定半減期は pH 4、7 及び 9 の緩衝液でそれぞれ 166、25.7 及び 0.9 日であった。10%TAR 以上検出された分解物は、いずれの緩衝液においても C のみであり、pH 9 を除いては処理 30 日後に最大となった。ほかに、[ben-¹⁴C]シエノピラフェンでは Q、[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンでは R が検出された。その他の分解物はいずれも 1.6%TAR 以下であった。

緩衝液中において、エステルの加水分解により生成した C が主要な分解物であった。C は比較的安定であったが、徐々に分解し、二重結合の開裂に伴い分解物 Q 及び R が生成した。(参照 11)

表 21 処理 30 日後の各緩衝液中における分解物 (%TAR)

pH	[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン			[pyr- ¹⁴ C]シエノピラフェン		
	シエノピラフェン	分解物 C	分解物 Q	シエノピラフェン	分解物 C	分解物 R
4	85.4	11.1	0.2	89.7	10.6	0.4
7	42.0	53.8	1.9	41.8	56.9	2.3
9	0.1	93.9*	6.2	<0.1	93.7**	5.1

* : 最大値は 101%TAR (処理 5 日後)。

** : 最大値は 98.9%TAR (処理 14 日後)。

(2) 水中光分解試験 (蒸留水)

滅菌した蒸留水に、[ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は [pyr-¹⁴C]シエノピラフェンをそれぞれ 0.05 mg/L となるように加えた後、25±2°C で 10 日間、キセノンランプ照射 (光強度 : 300 W/m²、測波長 : 300~800 nm) する水中

光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水中において、シエノピラフェンは光照射により速やかに減衰し、処理 4 時間後の残存率は[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理区で 0.8%TAR、[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理区で 0.4%TAR であった。両標識体ともに、主要分解物として、B、J、K、L、M、N 及び F69 (J 及び K の構造異性体) がそれぞれ最大で 19.6%TAR、10.1%TAR、24.9%TAR、28.6%TAR、17.5%TAR、12.7%TAR 及び 14.6%TAR 検出されたが、処理 10 日後には全て 4%TAR 未満まで減少した。これら以外に、C、O 及び R を含む多くの分解物が検出された。一方、暗所区におけるシエノピラフェンの分解速度は光照射区と比べると緩慢であり、処理 10 日後に未変化のシエノピラフェンは 70%TAR～90%TAR が残存した。

主要分解物として C が最大 22.3%TAR 検出された。蒸留水における推定半減期及び DT₉₀ は、それぞれ 0.02 及び 0.06 日 (24.4 及び 80.9 分) であり、春季東京 (北緯 35°) の太陽光下で換算した推定半減期は 0.05 日 (74.0 分) であった。(参照 12)

(3) 水中光分解試験 (自然水)

滅菌した自然水 [河川水 (茨城)] に、[ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は [pyr-¹⁴C]シエノピラフェンをそれぞれ 0.05 mg/L となるように加えた後、25 ±2°C で 10 日間、キセノンランプ照射 (光強度: 300 W/m²、測波長: 300 ~800 nm) する水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水においては、滅菌蒸留水中より速やかに減衰し、光照射区における処理 1 日後の未変化のシエノピラフェン残存率は、[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理区で 0.6%TAR、[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理区で 0.1%TAR であった。主要分解物として[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理の光照射区で B 及び F24 (未同定分解物) がそれぞれ 17.9%TAR 及び 22.3%TAR 検出されたが、処理 10 日後にはそれぞれ 0.1%TAR 未満及び 19.0%TAR に減少した。一方、暗所区では、処理 10 日後の未変化のシエノピラフェンは 2%TAR 以下であり、主要分解物として C が最大 94.7%TAR 検出された。[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理の光照射区では、10%TAR を超える分解物は認められず、暗所区で分解物 C が最大 95.0%TAR 認められた。両標識体処理区で、これら以外に J、K、L、M、N、O、R 及び F69 を含む多くの分解物が検出された。自然水における推定半減期及び DT₉₀ は、それぞれ 0.02 及び 0.07 日 (31.8 及び 105.8 分) であり、春季東京 (北緯 35°) の太陽光下で換算した推定半減期は 0.07 日 (96.5 分) であった。(参照 12)

加水分解試験及び水中光分解試験 (蒸留水) [4. (1) 及び (2)] から、シエノピラフェンは光により異性化し分解物 B へ変換された後、次の異なる 2 通りの光

環化反応を受けた。1つは分解物 J、K 及び F69 への変換後、L へ変換される経路で、もう 1つは分解物 N への変換後、M へ変換される経路であった。上記環化物以外にシエノピラフェンのエステルの加水分解により分解物 C が生成し、これは分解物 O 及び R へと変換された。生成した光分解物の消失は速く、最終的には極性化合物及び CO₂ へ変換された。

5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土（高知）及び火山灰土・軽埴土（熊本）を用い、シエノピラフェン及び分解物 C を分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場及び容器内）が実施された。

結果は表 22 に示されている。（参照 13）

表 22 土壌残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期（日）	
			シエノピラフェン	シエノピラフェン ＋分解物 C
ほ場試験	900 g ai/ha	沖積土・埴壤土	5	5
	900～1,800 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	2～4	2～4
容器内試験	1.0 mg/kg	沖積土・埴壤土	3	8
		火山灰土・軽埴土	5	5

¹⁾ ほ場試験で 30%フロアブル剤、容器内試験で純品を使用。

6. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

果物、野菜、茶等を用いて、シエノピラフェン並びに代謝物 B、C、D 及び E を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されており、シエノピラフェン並びに代謝物 B、C、D 及び E の最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 50.5、2.6、5.33、1.25 及び 3.51 mg/kg であった。シエノピラフェンは散布 21 日後には 0.2 mg/kg に減少した。（参照 14、61、67、72、77、82、83）

(2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、シエノピラフェンを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 23 に示されている（詳細は別紙 4）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法からシエノピラフェンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 23 食品中から摂取されるシエノピラフェンの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	81.5	53.4	75.0	109

7. 一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。
結果は表 24 に示されている。(参照 15)

表 24 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/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)	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
呼吸・ 循環器 系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	ビーグル 犬	雄 3	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし

注) 溶媒には 0.5%MC 水溶液が用いられた。

—：最小作用量を設定できなかった。

8. 急性毒性試験

シエノピラフェン（原体）の急性毒性試験が実施された。
結果は表 25 に示されている。(参照 16～18)

表 25 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 3 匹	/		投与量：5,000 mg/kg 体重 立毛（投与 2 時間後：1 匹、投与 3 日後に消失） 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^a	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		分泌物（色素涙及び赤色鼻汁）、 被毛の濡れ及び汚れ（白色） 死亡例なし
		>5.01	>5.01	

a：4 時間暴露（粉じん）

代謝物 B、C、D、E 及び I の急性経口毒性試験が実施された。
結果は表 26 に示されている。（参照 19～23）

表 26 急性経口毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
代謝物 B	SD ラット 雌 6 匹	>2,500	症状及び死亡例なし
代謝物 C	SD ラット 雌 6 匹	約 2,000	円背位、嗜眠、運動失調、呼吸数減少、呼吸困難、立毛、四肢蒼白及び下痢 2,000 mg/kg 体重投与群で 3 例死亡
代謝物 D	SD ラット 雌 6 匹	>2,500	症状及び死亡例なし
代謝物 E	SD ラット 雌 6 匹	>2,500	症状及び死亡例なし
代謝物 I*	ICR マウス 雌 5 匹	>300	症状及び死亡例なし

*：代謝物 I については、光分解物の中でも合成が極めて困難であり、マウスで急性毒性が実施されたが、限界投与量 2,000 mg/kg 体重での試験を実施できるほどの検体量は確保できなかった。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモット（雌）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は陽性と判断された。

CBA/Ca マウス（雌）を用いた局所リンパ節による皮膚感作性試験が実施された。皮膚感作性は陽性と判断された。（参照 24～27）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、5,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 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	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	39.5	409	1,660
	雌	46.2	465	1,820

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

血液生化学的検査において、雌の全投与群で Glu が減少したが、500 ppm 投与群においては減少の程度は軽微であり、有害影響とは判断されなかった。雌の全投与群でカリウムの増加が認められたが、いずれの投与群においても増加の程度は軽微であり、有害影響とは判断されなかった。

尿検査において、雌の全投与群で尿 pH が低下したが、5,000 及び 500 ppm 投与群では、変化は軽微であり、用量相関が認められなかったため、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雄で肝及び甲状腺/上皮小体比重量²増加、雌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 500 ppm（雄：39.5 mg/kg 体重/日、雌：46.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 28）

表 28 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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ 摂餌量減少（投与 1～2 週） ・ 食餌効率低下（投与 1～6 週） ・ Glu 減少、リン増加 ・ 尿 pH 低下 ・ 腎比重量増加 ・ 甲状腺/上皮小体絶対重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 消瘦（投与 2 週以降） ・ 摂餌量減少（投与 1 週以降） ・ 食餌効率低下（投与 1 週） ・ TG 減少、リン増加 ・ 尿 pH 低下 ・ 腎比重量増加
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝及び甲状腺/上皮小体比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ Glu、T.Chol 及びカルシウム減少 ・ 肝比重量増加 ・ 腎尿細管褐色色素（リポフスチン*）沈着
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

*：Schmorl 反応にて確認。

（2）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、100 及び 300 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

雌雄の全投与群において、投与 1 週時に体重増加抑制がみられ、雌では有意差も認められたが、2 週時以降は対照群と同等に増加したこと、300 mg/kg 体重/日投与群の雌では投与 2 週時まで摂餌量の減少が認められたが、3 週時以降は対照群と同等であったことから、検体投与の影響とは判断されなかった。

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったの
で、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日と考えられた。
(参照 29)

(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 6 匹) を用いた閉塞貼付 (原体 : 0、100、300 及
び 1,000 mg/kg 体重/日) による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制及び食餌
効率減少が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性所見は認められ
なかったの、無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日、雌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。(参照 30)

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) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、2、20、
200 及び 400 mg/kg 体重/日) 投与による 1 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 29 に示されている。

血液生化学的検査において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で Glu の
増加及び T.Chol の減少が認められたが、これらに対応する病理組織学的変
化又は検査時期における一貫性が認められなかったことから検体投与の影
響ではないと考えられた。

尿検査において、400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で尿比重の増加、同投与
群の雌で尿 pH の上昇が認められたが、腎毒性を示唆する病理組織学的所見
が認められなかったことから、検体又は代謝物の排泄に対する腎臓の適応性
応答と考えられた。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性所見は認められず、
400 mg/kg 体重/日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 400 mg/kg 体重/日、雌で 200 mg/kg 体重/日である
と考えられた。(参照 31)

表 29 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重/日	400 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・ 体重増加抑制 (投与 0~52 週) ・ 摂餌量減少 (投与 1~52 週) ・ Ht、Hb 及び RBC 減少
200 mg/kg 体重/日以下		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）

Wistar ラット [一群雌雄各 70 匹（発がん性群：雌雄各 50 匹、慢性毒性群：雌雄各 20 匹）] を用いた混餌 [原体：0、20、100（慢性毒性群のみ）、2,000、10,000（発がん性群のみ）及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 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 30 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(ppm)		20	100	2,000	10,000	20,000	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	慢性毒性群 (1~52 週)	雄	1.0	5.1	104	/	1,050
		雌	1.3	6.9	140	/	1,390
	発がん性群 (1~104 週)	雄	0.92	/	91	460	967
		雌	1.2	/	124	641	1,540

/：投与群が設定されていない。

検体投与に関連した死亡率の増加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 31、子宮内膜過形成、腺腫及び腺癌の発生頻度は表 32 に示されている。

血液学的検査において、20,000 及び 2,000 ppm 投与群の雌では投与 13 週時に APTT が短縮し、投与 26 週時にも 100 ppm 以上投与群の雄で同様の変化が認められたが、投与 52 週時に同様の変化が認められなかったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

血液生化学的検査において、投与 52 週時に雌の全投与群で TG が有意に低値を示したが、対照群の雌 2 匹で個体別値が高値を示したことが一因と考えられ、検体投与による影響とは判断されなかった。投与 52 週時に雄の全投与群でカルシウムが有意な低値を示したが、2,000 ppm 以下投与群では軽微な変動であったので、毒性学的意義のない変化と考えられた。

腫瘍性病変について、10,000 ppm 以上投与群の雌において、子宮内膜腺癌の発生頻度が増加し、背景データ (0%~8.3%) の範囲を超えていた。これらの群では子宮内膜腺腫が各 2 例認められ、子宮内膜腺腫及び腺癌の発生頻度の合計が、10,000 ppm 以上の投与群で有意に高かった。また、前腫瘍性病変と考えられる子宮内膜過形成の発生頻度が 10,000 ppm 以上の投与群で有意に増加した。

上記の腫瘍以外に、20,000 ppm 投与群の雄において甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度が有意に増加したが、背景データ (4.0%~13.6%) の範囲内であり、また、10,000 ppm 投与群の雌では子宮内膜間質ポリープが有意に増加したが、用量相関性が認められなかったことから、これらは検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で TG 減少、雌で甲状腺ろ胞

上皮細胞過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 5.1 mg/kg 体重/日、雌 : 6.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 32)
(子宮における催腫瘍性に関する検討は [14.] 参照)

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
(非腫瘍性病変)

試験群	投与群	雄	雌
慢性 毒性 群	20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 0~52 週)、摂餌量減少 (投与 1~8 週) ・ T.Chol、カルシウム、TP 及び Alb 減少 ・尿 pH 低下 ・腎及び肝^a比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・腎皮質尿細管褐色色素沈着 ・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 0~52 週)、摂餌量減少 (投与 1~52 週) ・尿 pH 及び比重低下 ・腎及び肝比重量増加、甲状腺絶対重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大(2 匹)^a ・腎皮質尿細管褐色色素沈着 ・子宮腺腔拡張
	2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・TG 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・PT 延長 ・ T.Chol、カルシウム減少 ・甲状腺比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成^b
	100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
発がん 性 群	20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 0~104 週) ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率低下 (投与 1~16 週) ・膣及び子宮頸部粘液細胞層減少^a
	10,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量増加 ・腎皮質尿細管褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 0~104 週) ・腎、肝及び甲状腺比重量増加、子宮絶対及び比重量増加 ・子宮内膜過形成^a ・眼球網膜萎縮 ・腎皮質尿細管褐色色素沈着
	2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^b : 2,000 ppm 投与群では有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 32 子宮内膜過形成、腺腫及び腺癌の発生頻度

投与群 (ppm)	0	20	2,000	10,000	20,000
検査動物数	50	50	50	50	50
子宮内膜過形成	3	6	6	12 ↑	16 ↑
子宮内膜腺腫	0	0	0	2	2
子宮内膜腺癌	1	1	4	5	16 ^{**a}
子宮内膜腺腫及び 腺癌の合計	1	1	4	7*	18 ^{**}

Fisher 直接確率法；↑：p<0.05、↑↑：p<0.01

Peto 検定；*：p<0.05、**：p<0.01

a：腹腔内転移巣が5例に認められた。

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体：0、80、800、4,000 及び 8,000 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		80 ppm	800 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.3	92.5	465	938
	雌	11.9	110	581	1,230

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

臓器重量測定において、8,000 ppm 投与群の雌で腎比重量の増加が認められたが、絶対重量の増加はなく、腎重量の変化に関連すると思われる病理組織学的所見が腎臓に認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

検体投与に関連して増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、4,000 ppm 以上投与群の雄及び 8,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 800 ppm (92.5 mg/kg 体重/日)、雌で 4,000 ppm (581 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 33)

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
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 ・脾髄外造血亢進
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 ・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（P 世代：一群雌雄各 28 匹、F₁ 世代：一群雌雄各 24 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 35 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 35 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	300 ppm	1,500 ppm	7,500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	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。

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

親動物では、7,500 ppm 投与群で性周期の間隔が延長し、交尾までの同居日数が長い雌が多く、着床数が減少した。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。

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 動物は途中でと殺された。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 投与群の 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等、1,500 ppm 以上投与群の雌で副腎絶対及び比重量増加が認められ、児動物では 1,500 ppm 投与群の雄で包皮分離遅延、7,500 ppm 投与群の雌で同腹児数

減少等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物の雄で 1,500 ppm (P 雄 : 122 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 147 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (P 雌 : 27.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 30.9 mg/kg 体重/日)、児動物の雄で 300 ppm (P 雄 : 24.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 28.4 mg/kg 体重/日)、雌で 1,500 ppm (P 雌 : 138 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 155 mg/kg 体重/日) と考えられた。また、7,500 ppm 投与群の雌で性周期の延長、妊娠期間短縮及び着床数減少が認められ、さらに同群 F₁ 動物の繁殖能を評価できなかつたので、繁殖能に対する無毒性量は雌雄とも 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) であると考えられた。(参照 34)

表 36 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 (投与 1 週以降) ・摂餌量減少 (投与 1 週以降) ・食餌効率減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 1 週以降) ・摂餌量減少 (投与 1 週以降) ・脱毛 (投与 1 週以降) ・性周期の延長及び交尾までの同居期間延長 ・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 	<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	・包皮分離遅延 ^a	1,500 ppm 以下 毒性所見なし	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			

/ : 評価できず。

^a : 7,500 ppm では検査が実施されなかつた。

(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、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、母動物ではいずれの投与群においても毒性所見は認められず、胎児では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重がみられたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 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。

50 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物において、妊娠 6~29 日に体重増加抑制が認められた。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。

胎児には、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物で 50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ、胎児でいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったのので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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 (L5178Y) 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 UDS 試験、ラット子宮及び肝細胞を用いたコメット試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 37 に示されているとおり、全て陰性であったことから、シエノピラフェンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 37~42)

表 37 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) (3 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	① 51.5～250 µg/mL(-S9)、 87.2～250 µg/mL(+S9) (3 時間処理/20 時間培養) ② 4.27～30.0 µg/mL(-S9) (20 時間処理/20 時間培養) ③ 59.1～300µg/mL (+S9) (3 時間処理/20 時間培養)	陰性
<i>in vivo/ in vitro</i>	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 2 及び 14 時間後に肝細胞を採取)	陰性
<i>in vivo</i>	コメット試験	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 3 及び 24 時間後に子宮を採取)	陰性
	コメット試験	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 3 及び 24 時間後に肝臓を採取)	陰性
	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、各用量投与 24 時間後及び最高用量投与 48 時間後に標本作成)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B（植物由来）、C（動物、植物及び土壌由来）、D（植物由来）、E（動物及び植物由来）及び I（植物由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験又はマウスの小核試験が実施された。

結果は表 38 に示されているとおり、いずれの試験結果も陰性であった。（参照 43～51）

表 38 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
代謝物 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(骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
代謝物 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(骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	350、700、1,400 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
代謝物 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(骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
代謝物 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(骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
代謝物 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—ラットの子宮における発がん性に関する検討

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]で子宮における発がん性が認められた。シエノピラフェンに遺伝毒性はないものと考えられたことから、作用機序解明のため、子宮肥大試験、ホルモン測定並びに肝臓及び子宮薬物代謝酵素誘導試験が実施された。試験概要は表 39 に示されている。

表 39 発がん性作用機序の解明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 (匹/群)	投与量 (mg/kg 体重/日)	結果概要及び 無毒性量(mg/kg 体重/日)
子宮肥大試験 (3日間・経口)	Wistar ラット 雌 6匹	0、250、500、 1,000	1,000 mg/kg 体重/日群で体重増加抑制。 子宮内膜上皮及び膣粘膜上皮細胞丈、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匹	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 ジェステロン比には、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匹	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。 無毒性量：9.65 mg/kg 体重/日
子宮薬物代謝 酵素誘導 (28日間・混餌)	Wistar ラット 雌 20匹	0、20,000 ppm ----- 0、1,160	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。子宮エストラジオール水酸化活性(2 位及び4位)及び CYP1B1 mRNA 誘導なし。

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、本剤には遺伝毒性が認められなかっただけでなく、直接的なエストロゲン作用及び性ホルモンへの影響も認められなかった。また、子宮における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は認められなかった。一方、反復投与により肝臓における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。特に、エストラジオールより

も子宮に強い発がん性を示す 4-水酸化エストラジオールを生成させるエストラジオール 4 位水酸化活性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）

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。なお、今回、作物残留試験（アスパラガス）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したシエノピラフェンを用いた動物体内運命試験において、ラットに経口投与されたシエノピラフェンの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。吸収率は低用量投与群で約 60%、高用量投与群で約 10%と算出された。投与放射能は主に糞中に排泄された。また、腸肝循環が示唆された。組織中放射能濃度は、いずれの性別及び投与量でも概して肝臓及び腎臓で高かった。尿中から未変化のシエノピラフェンは検出されず、代謝物として E、F、G 及び R が検出された。糞中からは、低用量投与群で未変化のシエノピラフェンのほか、主要代謝物として O、P、R 及び T が検出された。

¹⁴C で標識したシエノピラフェン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未変化のシエノピラフェンであり、代謝物として 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。

果実、野菜、茶等を用いて、シエノピラフェン並びに代謝物 B、C、D 及び E を分析対象化合物として、作物残留試験が実施された。シエノピラフェン並びに代謝物 B、C、D 及び E の最大残留値は、茶（荒茶）の 50.5、2.6、5.33、1.25 及び 3.51 mg/kg であった。

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（小葉中心性肝細胞肥大等）、腎臓（腎皮質尿細管褐色色素沈着等）、子宮（子宮内膜過形成等）及び眼（網膜萎縮）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。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌で子宮の腺癌の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能と考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、性周期の間隔延長、妊娠期間短縮及び着床数の減少が認められた。

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

各試験における無毒性量等は表 40 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³、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。

また、シエノピラフェンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性/発がん性併合試験
(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)	発生毒性試験
(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
ARfD	設定の必要なし

³ 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近似していた。

表 40 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、500、5,000、20,000 ppm 雄：0、39.5、409、1,660 雌：0、46.2、465、1,820	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：体重増加抑制等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	慢性毒性群 0、20、100、2,000、 20,000 ppm 雄：0、1.0、5.1、104、1,050 雌：0、1.3、6.9、140、1,390	雄：5.1 雌：6.9	雄：104 雌：140	雄：TG 減少 雌：甲状腺ろ胞上皮細胞過形成等 (雌で子宮内膜腺癌 が増加)
		発がん性群 0、20、2,000、10,000、 20,000 ppm 雄：0、0.92、91、460、967 雌：0、1.2、124、641、1,540			
	2 世代 繁殖試験	0、60、300、1,500、7,500 ppm P 雄：0、4.9、24.2、122、620 P 雌：0、5.4、27.4、138、697 F ₁ 雄：0、5.8、28.4、147 F ₁ 雌：0、6.2、30.9、155	親動物 P 雄：122 P 雌：27.4 F ₁ 雄：147 F ₁ 雌：30.9 児動物 P 雄：24.2 P 雌：138 F ₁ 雄：28.4 F ₁ 雌：155 繁殖能 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：155 児動物 P 雄：122 P 雌：697 F ₁ 雄：147 F ₁ 雌：— 繁殖能 P 雄：620 P 雌：697 F ₁ 雄：— F ₁ 雌：—	親動物 雄：体重増加抑制等 雌：副腎絶対及び比重量増加 児動物 雄：包皮分離遅延 雌：同腹児数減少等 繁殖能：性周期の間隔 延長、妊娠期間短縮及 び着床数減少
		発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：100	母動物：— 胎児：1,000
マウス	18 か月間 発がん性 試験	0、80、800、4,000、8,000 ppm 雄：0、9.3、92.5、465、938 雌：0、11.9、110、581、1,230	雄：92.5 雌：581	雄：465 雌：1,230	雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認めら れない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、5、50、100	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	0、10、100、300	雄：300 雌：300	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見なし

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 ¹⁾
	1年間 慢性毒性 試験	0、2、20、200、400	雄：400 雌：200	雄：－ 雌：400	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等
ADI			NOAEL：5.1 及び 5 SF：100 ADI：0.05		
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 ウサギ発生毒性試験		

－：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-enenitrile
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-enenitrile
F	(<i>E</i>)-2-[4-(<i>tert</i> -butyl)phenyl]-3-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-1,4-dimethylpyrazol-5-yl)prop-2-enenitrile
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-enenitrile
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-enenitrile, <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-enenitrile, <i>O</i> -conjugate
W	4-(2-hydroxy- <i>tert</i> -butyl)benzoic acid, <i>O</i> -conjugate
F24	未同定
F69	J 及び K の構造異性体

<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
AUC	薬物濃度曲線下面積
C _{max}	最高濃度
CYP	チロクローム P450
DT ₉₀	90%が分解するのに要した日数
EROD	エトキシレゾルフィン- <i>O</i> -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- <i>O</i> -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- <i>O</i> -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
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) 分析部位 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	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
食用ぎく (施設) 花器全体 2009年	2	300	1 1 1	3 ^a 7 14	12.5 4.20 1.78	8.73 3.97 1.50	/	/	/	/	/	/	/	/
アスパラガス (施設) 若茎 2014年	2	434 ~408	1 1 1	1 3 7	0.18 0.09 <0.01	0.165 0.075 <0.01	/	/	/	/	/	/	/	/
ピーマン (施設) 果実 2009年	2	300 ~332	1 1 1	1 3 7	0.39 0.22 0.19	0.28 0.168 0.098	/	/	/	/	/	/	/	/
なす (施設) 果実 2005年	2	375	1 1 1	1 3 7	0.22 0.23 0.01	0.14 0.11 0.01*	<0.01 0.02 <0.01	<0.01 0.012* <0.01	<0.013 <0.013 <0.013	<0.013 <0.013 <0.013	<0.013 <0.013 <0.013	<0.013 <0.013 <0.013	<0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011
ししとう (露地) 果実 2009年	1	450	1 1 1	1 3 7	2.61 1.40 0.22	2.57 1.39 0.22	/	/	/	/	/	/	/	/
ししとう (露地) 果実 2010年	1	450	1 1 1	1 3 7	2.71 1.47 0.18	2.70 1.46 0.18	/	/	/	/	/	/	/	/
きゅうり (施設) 果肉 2009年	2	300 ~450	1 1 1	1 3 7	0.33 0.18 0.06	0.183 0.103 0.038	/	/	/	/	/	/	/	/
すいか (施設) 果実 2005年	2	300	1 1 1	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.013 <0.013 <0.013	<0.013 <0.013 <0.013	<0.013 <0.013 <0.013	<0.013 <0.013 <0.013	<0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011
メロン (施設) 果実 2006年	2	375	1 1 1	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.013 <0.013 <0.013	<0.013 <0.013 <0.013	/	/	/	/
はすいも (施設) 葉柄 2011年	2	450	1 1 1	1 3 7	0.21 0.14 0.06	0.21 0.115 0.055	/	/	/	/	/	/	/	/
みかん (施設) 果肉 2004年	2	1,116 ~750	1 1 1	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.013 <0.013 <0.013	<0.013 <0.013 <0.013	<0.013 <0.013 <0.013	<0.013 <0.013 <0.013	<0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011
みかん (施設) 果皮 2004年	2	1,116 ~750	1 1 1	7 14 21	4.17 3.84 2.48	2.96 2.32 1.68	0.18 0.16 0.13	0.132 0.102 0.078*	<0.07 0.10 <0.07	<0.07 0.078* <0.07	0.10 0.08 <0.07	0.085 0.07* <0.07	0.06 0.07 0.08	0.06 0.06* 0.07*
みかん (施設) 果肉 2007年	2	1,050	2 2 2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.013 <0.013 <0.013	<0.013 <0.013 <0.013	/	/	/	/
みかん (施設) 果皮 2007年	2	1,050	2 2 2	7 14 21	6.50 5.44 4.29	3.59 3.12 2.51	0.19 0.21 0.17	0.12 0.12 0.10	0.16 0.23 0.17	0.10* 0.12* 0.12*	/	/	/	/

作物名 (栽培形態) 分析部位 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	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
いちご (施設) 果実 2006年	2	300 ~450	2	1	1.31	1.05	0.05	0.058	0.036	0.022*				
			2	3	0.96	0.75	0.07	0.048	0.036	0.023*				
			2	7	0.50	0.418	0.03	0.022	0.036	0.022*				
巨峰 (施設) 果実 2006年	1	750	1	14	0.09	0.060	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
			1	21	0.09	0.065	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
			1	28	0.03	0.020	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
			1	42	0.03	0.030	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
デラウェア (施設) 果実 2006年	1	750 ~960	1	14	1.96	1.30	0.07	0.05	<0.013	<0.013				
			1	21	2.82	1.69	0.12	0.08	<0.013	<0.013				
			1	28	0.80	0.735	0.03	0.03	<0.013	<0.013				
			1	42	0.90	0.785	0.03	0.03	0.024	0.022				
かき (露地) 果実 2009年	2	750	1	1	0.27	0.203								
			1	3	0.22	0.168								
			1	7	0.16	0.10								
			1	14	0.14	0.073								
いちじく (露地) 果実 2010年	2	450 ~549	1	1	0.72	0.53								
			1	3	0.22	0.16								
			1	7	0.06	0.05								
茶 (露地) 荒茶 2004- 2005年	4	600	1	7	50.5	19.6	2.6	1.18	3.51	1.71	5.33	2.64	1.25	0.962
			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	1	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	3.15	1.37	2.29	1.27	<0.11	<0.11
			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
しそ (施設) 葉 2010年	2	269 ~300	1	1 ^a	42.3	41.0								
			1	3	22.7	22.4								
			1	7	5.72	4.84								

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。
- ・農薬の使用回数及び使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、回数又は PHI に^aを付した。

<別紙 4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児（1~6歳） (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
その他の きく科野菜	3.97	1.5	5.96	0.1	0.40	0.6	2.38	2.6	10.3
アスパラガス	0.165	1.7	0.28	0.7	0.12	1.0	0.17	2.5	0.41
ピーマン	0.28	4.8	1.34	2.2	0.62	7.6	2.13	4.9	1.37
なす	0.14	12.0	1.68	2.1	0.29	10.0	1.40	17.1	2.39
その他の なす科野菜	2.70	1.1	2.97	0.1	0.27	1.2	3.24	1.2	3.24
きゅうり	0.183	20.7	3.79	9.6	1.76	14.2	2.60	25.6	4.68
その他の野菜	0.21	13.4	2.81	6.3	1.32	10.1	2.12	14.1	2.96
なつみかん	0.605	1.3	0.79	0.7	0.42	4.8	2.90	2.1	1.27
その他の かんきつ	0.32	5.9	1.89	2.7	0.86	2.5	0.80	9.5	3.04
りんご	0.505	24.2	12.2	30.9	15.6	18.8	9.49	32.4	16.4
なし	0.385	6.4	2.46	3.4	1.31	9.1	3.50	7.8	3.00
もも	0.015	3.4	0.05	3.7	0.06	5.3	0.08	4.4	0.07
ネクタリン	0.28	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
すもも	0.025	1.1	0.03	0.7	0.02	0.6	0.02	1.1	0.03
うめ	1.05	1.4	1.47	0.3	0.32	0.6	0.63	1.8	1.89
おうとう	0.425	0.4	0.17	0.7	0.30	0.1	0.04	0.3	0.13
いちご	1.05	5.4	5.67	7.8	8.19	5.2	5.46	5.9	6.20
ぶどう	1.69	8.7	14.7	8.2	13.9	20.2	34.1	9.0	15.2
かき	0.203	9.9	2.01	1.7	0.35	3.9	0.79	18.2	3.69
その他の果実	0.53	1.2	0.64	0.4	0.21	0.9	0.48	1.7	0.90
みかんの皮	3.59	0.1	0.36	0.1	0.36	0.1	0.36	0.1	0.36
その他のハーブ	22.4	0.9	20.2	0.3	6.72	0.1	2.24	1.4	31.4
合計			81.5		53.4		75.0		109

注)・残留値は、登録又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ういた(別紙3参照)。

- ・「ff」：平成17~19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照63)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたシエノピラフェンの推定摂取量(μg/人/日)
- ・『もも』については、果肉の値を用いた。
- ・『その他のきく科野菜』については、食用ぎくの値を用いた。
- ・『その他のなす科野菜』については、ししとうの値を用いた。
- ・『その他の野菜』については、はすいもの値を用いた。
- ・『その他のかんきつ』については、すだち及びかぼすのうち残留値の高いすだちの値を用いた。
- ・『ぶどう』については、デラウェアの値を用いた。
- ・『その他の果実』については、いちじくの値を用いた。
- ・『その他のハーブ』については、しその値を用いた。
- ・すいか、メロン、みかん(果肉)及び茶(浸出液)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。

<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、2007年、一部公表
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口毒性試験（GLP 対応）：Huntington Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
17. 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
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）：Safepharma 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）：Safepharma

- Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
21. 代謝物 D 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
 22. 代謝物 E 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
 23. 代謝物 I のマウスを用いた急性経口毒性試験 : 日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
 24. ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
 25. ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
 26. モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : (株)ボゾリサーチセンター、2004 年、未公表
 27. マウスを用いた局所リンパ節による皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
 28. ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
 29. イヌを用いたカプセル投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
 30. ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
 31. イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2006 年、未公表
 32. ラットを用いた 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2006 年、未公表
 33. マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2006 年、未公表
 34. ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2006 年、未公表
 35. ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
 36. ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
 37. 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
 38. マウス L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2004 年、未公表
 39. ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance

- Laboratories Ltd.、2004 年、未公表
40. ラットを用いた *in vivo-in vitro* 肝・不定期 DNA 合成(UDS)試験 (GLP 対応) :
Huntingdon Life Sciences、2006 年、未公表
 41. マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、2004 年、
未公表
 42. ラットを用いたコメットアッセイー子宮、肝臓ー : 日産化学工業株式会社、
2006 年、未公表
 43. 代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safeparm
Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
 44. 代謝物 C の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safeparm
Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
 45. 代謝物 D の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safeparm
Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
 46. 代謝物 E の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safeparm
Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
 47. 代謝物 I の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 日産化学工業株式
会社、2005 年、未公表
 48. 代謝物 B のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories
Ltd.、2005 年、未公表
 49. 代謝物 C のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories
Ltd.、2005 年、未公表
 50. 代謝物 D のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories
Ltd.、2005 年、未公表
 51. 代謝物 E のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories
Ltd.、2005 年、未公表
 52. ラットを用いた子宮肥大確認試験 : 日産化学工業株式会社、2006 年、未公表
 53. ラットを用いたホルモン測定試験 : 日産化学工業株式会社、2006 年、未公表
 54. ラットを用いた 4 週間反復投与による肝酵素活性影響試験 : 日産化学工業株
式会社、2006 年、未公表
 55. ラットを用いた 4 週間反復投与による子宮酵素活性影響試験 : 日産化学工業
株式会社、2006 年、未公表
 56. 食品健康影響評価について (平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第
0305002 号)
 57. シエノピラフェンの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について : 日産
化学工業株式会社、2007 年、未公表
 58. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 20 年 1 月 17 日付け府食第 60
号)
 59. 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 20 年 11 月 27 日付け厚生労働省告示第 529 号）
60. 農薬抄録シエノピラフェン：日産化学工業株式会社、2009 年、一部公表
 61. 作物残留試験成績：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2006、2007 年、未公表
 62. 食品健康影響評価について（平成 21 年 8 月 4 日付け厚生労働省発食安 0804 第 5 号）
 63. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
 64. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 22 年 1 月 14 日付け府食第 30 号）
 65. 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 22 年 12 月 13 日付け厚生労働省告示第 417 号）
 66. 農薬抄録シエノピラフェン：日産化学工業株式会社、2010 年、一部公表
 67. 作物残留試験成績：日産化学工業株式会社、2009 年、未公表
 68. 食品健康影響評価について（平成 22 年 11 月 10 日付け厚生労働省発食安 1110 第 4 号）
 69. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 23 年 7 月 21 日付け府食第 604 号）
 70. 食品健康影響評価について（平成 23 年 9 月 21 日付け厚生労働省発食安 0921 第 1 号）
 71. 農薬抄録シエノピラフェン：日産化学工業株式会社、2011 年、一部公表
 72. 作物残留試験成績：日産化学工業株式会社、2009 年、2010 年、未公表
 73. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 3 月 29 日付け府食第 312 号）
 74. 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 24 年 11 月 2 日付け厚生労働省告示第 558 号）
 75. 食品健康影響評価について（平成 25 年 1 月 30 日付け厚生労働省発食安 0130 第 3 号）
 76. 農薬抄録シエノピラフェン：日産化学工業株式会社、2012 年、一部公表
 77. 作物残留試験成績：日産化学工業株式会社、2011 年、未公表
 78. 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 25 年 3 月 12 日付け厚生労働省告示第 45 号）
 79. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 25 年 3 月 18 日付け府食第 217 号）
 80. 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 26 年 3 月 10 日付け厚生労働省告示第 66 号）
 81. 食品健康影響評価について（平成 30 年 8 月 8 日付け厚生労働省発食安 0808 第 10 号）

82. 農薬抄録シエノピラフェン：日産化学工業株式会社、2018年、一部公表
83. 作物残留試験成績：日産化学工業株式会社、2018年、未公表