

カフェンストロール及び代謝物 B の公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

カフェンストロール及び代謝物 B の水産 PEC は 0.18 ppb、BCF は 148（試験魚介類：シジミ）、魚介類における最大推定残留値は 0.13 mg/kg であった。

上記の魚介類における最大推定残留値に基づき算出した、カフェンストロール及び代謝物 B を暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 6 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、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 6 食品中より摂取されるカフェンストロール及び代謝物 B の推定摂取量

作物等名	残留値 (mg/kg)	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)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
魚介類	0.13	94.1	12.2	42.8	5.56	94.1	12.2	94.1	12.2
合計			12.2		5.56		12.2		12.2

- ・残留値は最大推定残留値を用いた。
- ・玄米のデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・「ff」：平成 10 年～12 年の国民栄養調査（参照 70~72）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
- ・妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたカフェンストロール及び代謝物 B の推定摂取量（μg/人/日）

## 7. 一般薬理試験

マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 7 に示されている。（参照 28）

表 7 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)	無作用量 (mg/kg 体重)	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 3	0, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内)	313	1,250	運動性低下、運動失調、筋緊張低下、反射低下等の非特異的な抑制性の変化  1,250 mg/kg 体重以上で全例死亡

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量* (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
一般状態	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、313、1,250、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし	
	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、313、1,250、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし	
	ICR マウス	雄 10	0、19.5、78.1、 313、1,250、 5,000 (腹腔内)	19.5	78.1	睡眠時間の延長	
呼吸・ 循環器系	呼吸、血圧、 心電図、心拍 数	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、1,250、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
消化器系	小腸 炭末輸送能	ICR マウス	雄 10	0、19.5、78.1、 313、1,250、 5,000 (腹腔内)	313	1,250	輸送能の抑制

\*：検体は全て 1%Tween80 水溶液に溶解して用いられた。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

カフェンストロール、各種代謝物及び各種原体混在物を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 8 及び 9 に示されている。(参照 29~32、34~39)

表 8 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与 経路	動物種 (溶媒)	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 一群雌雄各 5 匹 (0.5% CMC-Na 水溶液)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口	ICR マウス 一群雌雄各 5 匹 (0.5% Tween80 水溶液)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 一群雌雄各 5 匹 (蒸留水)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 一群雌雄各 6 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		暴露終了時に雌雄とも軽度な流涎
		>1.97	>1.97	

				死亡例なし
--	--	--	--	-------

表9 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

検体	投与経路	動物種 (溶媒)	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状
			雄	雌	
代謝物 B	経口	SD ラット 一群雌雄各 5 匹 (0.5% CMC-Na 水溶液)	1,220	928	自発運動量の減少、歩行失調、腹臥位、呼吸異常、眼瞼下垂、流涙等 死亡例あり
代謝物 G	経口	SD ラット 一群雌雄各 5 匹 (0.5% CMC-Na 水溶液)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 N	経口	SD ラット 一群雌雄各 5 匹 (0.5% CMC-Na 水溶液)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 1	経口	SD ラット 一群雌雄各 5 匹 (0.5% CMC-Na 水溶液)	1,400	1,169	自発運動量の減少、歩行失調、振戦、チアノーゼ、腹臥位、呼吸異常、流涙等 死亡例あり
原体混在物 2	経口	SD ラット 一群雌雄各 5 匹 (0.5% CMC-Na 水溶液)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 3	経口	SD ラット 一群雌雄各 5 匹 (0.5% CMC-Na 水溶液)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

## (2) 急性遅発性神経毒性試験

ニワトリ (Sterling Ranger 交雑種、一群雌 6~12 羽) を用いた経口 (0、5,000 mg/kg 体重、21 日間隔で 2 回) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

各投与後わずかな体重減少が見られたが、全観察期間を通して急性遅発性神経毒性は認められなかった。(参照 33)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験及び眼一次刺激性試験が実

施された。皮膚に対する刺激性は認められず、眼に対して可逆性の極軽度の刺激性が認められた。(参照 40、41)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験(Buehler 法及び Maximization 法)が実施されており、ともに皮膚感作性は認められなかった。(参照 42、43)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、200 及び 800 ppm : 平均検体摂取量は表 10 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 10 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.8	11.4	45.8
	雌	3.2	13.0	52.0

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、800 ppm 投与群雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等、50 ppm 以上投与群雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (11.4 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm 未満であると考えられた。(参照 44)

表 11 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた所見

投与群	雄	雌
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ T.Chol、PL、FFA 及び TP 減少</li> <li>・ GPT 及び A/G 比上昇</li> <li>・ 空腸粘膜の乳白色化</li> <li>・ 空腸絨毛上皮細胞脂肪滴増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 空腸粘膜の乳白色化</li> <li>・ 空腸絨毛上皮細胞脂肪滴増加</li> </ul>
200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul>	

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、200 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.8	27.6	285
	雌	3.2	32.9	312

本試験において、2,000 ppm 投与群雌雄で赤血球 ChE 活性低下、200 ppm 以上投与群雌で Ht 及び RBC 減少、T.Chol 増加が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (27.6 mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (3.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 45)

(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）を用いたカプセル経口（原体：0、10、30、90 及び 270 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群雄で赤血球 ChE 活性低下、30 mg/kg 体重/日以上投与群雌で胆管上皮細胞脂肪滴増加等が認められたので、無毒性量は雄で 10 mg/kg 体重/日未満、雌で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 46)

表 13 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた所見

投与群	雄	雌
270 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>尿比重上昇</li> <li>CPK 活性低下</li> <li>肝細胞好酸化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>振戦</li> <li>肺気管支起始部褐色/暗赤色</li> <li>肝細胞好酸化</li> </ul>
90 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>後肢の運動失調</li> <li>体重増加抑制</li> <li>食餌効率低下</li> <li>尿潜血反応陽性</li> <li>肺気管支起始部褐色/暗赤色</li> <li>肺炎症性細胞浸潤</li> <li>肺泡マクロファージ増加</li> <li>神経線維の変性（延髄、胸・腰髄、腰髄背根、坐骨神経、腓骨神経）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>後肢の運動失調</li> <li>食餌効率低下</li> <li>赤血球 ChE 活性低下</li> <li>神経線維の変性（延髄、胸・腰髄、腰髄背根、坐骨神経、腓骨神経）</li> </ul>
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hb、Ht 及び RBC 減少</li> <li><math>\alpha_2</math>-Glob 分画の増加</li> <li>胆管上皮細胞脂肪滴増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hb、Ht 及び RBC 減少</li> <li>胆管上皮細胞脂肪滴増加</li> <li>肺炎症性細胞浸潤</li> <li>肺泡マクロファージ増加</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>赤血球 ChE 活性低下</li> </ul>	毒性所見なし

日以上		
-----	--	--

#### (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、12.5、100 及び 800 ppm : 平均検体摂取量は表 14 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 14 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		12.5 ppm	100 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/ 日)	雄	0.86	6.76	54.7
	雌	0.99	7.74	61.9

本試験において、800 ppm 投与群雌雄で食餌効率の軽度な低下が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 6.76 mg/kg 体重/日、雌 : 7.74 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 47)

### 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、0.1、0.3、10 及び 30 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 15 に示されている。

本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群雄で肝小葉間胆管上皮脂肪滴増加、10 mg/kg 体重/日以上投与群雌で Hb、Ht 及び RBC の減少が認められたので、無毒性量は雄で 10 mg/kg 体重/日、雌で 0.3 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 48)

表 15 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
30 mg/kg 体重/日	・肝小葉間胆管上皮脂肪滴増加	・肝小葉間胆管上皮脂肪滴増加
10 mg/kg 体重/日 以上	・10 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	・Hb、Ht 及び RBC 減少
0.3 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)

Fischer ラット (一群雌雄各 60 匹、中間と殺群雌雄各 10 匹) を用いた混

餌（原体：0、12.5、400 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 16 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 16 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		12.5 ppm	400 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.44	14.3	28.6
	雌	0.53	17.7	36.0

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、400 ppm 以上投与群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 12.5 ppm（雄：0.44 mg/kg 体重/日、雌：0.53 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 49）

表 17 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
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ T.Chol 減少</li> <li>・ PL 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 食餌効率低下</li> </ul>
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 赤血球 ChE 活性低下</li> <li>・ 副腎、脾絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 赤血球 ChE 活性低下</li> </ul>
12.5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 18 ヶ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 72 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

表 18 18 ヶ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.09	11.1	108
	雌	0.99	10.0	107

本試験において、1,000 ppm 投与群雌雄で赤血球 ChE 活性低下が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：11.1 mg/kg 体重/日、雌：10.0 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 50）

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、50、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 19 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			50 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.25	46.8	253
		雌	2.61	53.4	289
	F <sub>1</sub> 世代	雄	3.20	65.8	355
		雌	3.48	73.2	389

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

親動物では、5,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等、雌で妊娠期間短縮等、1,000 ppm 以上投与群雌雄で空腸絨毛上皮空胞化等が認められた。また、5,000 ppm 投与群 F<sub>1</sub> 雄で肛門生殖突起間距離短縮等、1,000 ppm 以上投与群 F<sub>1</sub> 雌で生殖結節・膣口間距離短縮等が認められた。

児動物では、5,000 ppm 投与群で出産生存時数減少等、F<sub>2</sub> では 1 母体の児動物を除いて生後 3 日までに他の母体の児動物の死亡が認められた。1,000 ppm 以上投与群で児動物の体重増加抑制等が認められた。

本試験において、親動物及び児動物に対する無毒性量は、雌雄とも 50 ppm（P 雄：2.25 mg/kg 体重/日、P 雌：2.61 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：3.20 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 3.48 mg/kg 体重/日）、繁殖能については 1,000 ppm（P 雄：46.8 mg/kg 体重/日、P 雌：53.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：65.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：73.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 51）

表 20 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・妊娠期間短縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肛門生殖突起間距離短縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・尿道下裂</li> <li>・妊娠期間短縮</li> <li>・出産児数減少</li> </ul>



	1,000 ppm 以上	・空腸粘膜乳白色化 ・空腸絨毛上皮空胞化	・空腸粘膜乳白色化 ・空腸絨毛上皮空胞化	・空腸粘膜乳白色化 ・空腸絨毛上皮空胞化	・生殖結節・膈口間距 離短縮 ・空腸粘膜乳白色化 ・空腸絨毛上皮空胞化
	50 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	5,000 ppm	・出産生存児数減少 ・生後4日以降の体重 増加抑制	・出産生存児数減少 ・生後4日以降の体重 増加抑制	・出産生存児数減少 ・4日生存率低下 ・出生時体重低下	・出産生存児数減少 ・4日生存率低下 ・出生時体重低下
	1,000 ppm 以上	・離乳前の体重増加抑 制	・離乳前の体重増加抑 制	・生後4日以降の体重 増加抑制 ・4日生存率低下	・生後4日以降の体重 増加抑制 ・4日生存率低下
	50 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

## (2) 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、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 200 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制がみられたが、胎児では検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 40 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 52)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、20、100 及び 500 mg/kg 体重/日 溶媒: 0.5%CMC) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 500 mg/kg 体重/日投与群で流産 (妊娠 20、23 日に各 1 例)、死亡 (妊娠 24 日: 1 例) 及び体重増加抑制が認められたが、胎児では検体投与に関連した影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 500 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 53)

## 1.3. 遺伝毒性試験

カフェンストロールの細菌を用いた 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線維芽細胞株 (CHL) を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 21 に示されており、全て陰性であった。カフェンストロールに遺伝毒性はないと考えられた。

また、カフェンストロールの代謝物 B、G、N 及び原体混在物 1、2、3 について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 22 に示されている。いずれの試験においても結果は陰性であった。（参照 54~63）

表 21 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>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	0~2,000 µg/disc (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	0~2,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来線維芽細胞株(CHL)	0~25 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (一群雄 7 匹)	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

表 22 遺伝毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

試験	被験物質	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	代謝物 B	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	0~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	代謝物 G			陰性
	代謝物 N			陰性
	原体混在物 1	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	0~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	原体混在物 2			陰性
	原体混在物 3			陰性

#### 1.4. その他の毒性試験

##### (1) 28 日間亜急性毒性試験 -ChE 活性検討- (ラット)

Fischer ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、12.5、50 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		12.5 ppm	50 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/ 日)	雄	0.91	4.1	15.4
	雌	0.96	4.3	16.2

本試験において、200 ppm 投与群雌雄で赤血球 ChE 活性低下が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄：4.1 mg/kg 体重/日、雌：4.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 64)

## (2) 28 日間亜急性毒性試験 -脳、赤血球、血漿 ChE 活性抑制作用検討- (マウス)

ICR マウス (雄、6 週齢、9 匹) を用いて、カフェンストロール、カーバメート系殺虫剤プロポキスル及びカーバメート系 ChE 阻害剤フィズスチグミンの ChE 活性抑制作用比較試験が実施された。

脳、赤血球及び血漿 ChE 活性に対する各剤の IC<sub>50</sub> 値は表 24 に示されている。

赤血球及び血漿標本は 9 匹から採取した血液を混合し作製し、脳標本は採血した 9 匹を含むすべての動物の脳を用いて作製した。脳及び赤血球 ChE 活性は Ellman ら (1961) の方法を修正し、血漿 ChE 活性は Garry と Routh (1965) の方法を修正して測定した。

本試験において、カフェンストロールの脳と赤血球 ChE 活性に対する阻害活性に違いは見られなかった。脳に対する阻害活性では、カフェンストロールはカーバメート系殺虫剤であるプロポキスルの約 20 分の 1、フィズスチグミンの 100 分の 1 以下であった。(参照 65)

表 24 ChE 活性に対する IC<sub>50</sub> 値

	カフェンストロール	プロポキスル	フィズスチグミン
脳	2.52×10 <sup>-5</sup>	1.54×10 <sup>-6</sup>	7.29×10 <sup>-8</sup>
赤血球	2.73×10 <sup>-5</sup>	1.37×10 <sup>-6</sup>	2.69×10 <sup>-7</sup>
血漿	1.40×10 <sup>-7</sup>	2.00×10 <sup>-5</sup>	9.22×10 <sup>-7</sup>

表中の数字はモル濃度を示す。

## (3) 90 日間亜急性毒性及び 8 週間回復試験 -ChE 活性阻害作用の回復性検討- (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体：0、270 mg/kg 体重/日) 投与による、ChE 活性阻害作用の回復性を確認するための 90 日間亜急性毒性試験及び 8 週間回復試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見とその回復性は表 25 に示されている。

カフェンストロールをイヌに対して 90 日間経口投与した時に認められる嘔吐、振戦は休薬により速やかに回復し、後肢の運動失調についても回復傾向が認められた。また、ChE 活性低下についても、速やかな回復がみられた。

(参照 66)

表 25 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見  
及び ChE の変化とその回復性

投与群	毒性所見及び ChE の変化	回復性
270 mg/kg 体重/日	嘔吐、振戦	休薬 2 週でほぼ回復
	後肢の運動失調	回復徴候あり
	血清 ChE 活性低下	休薬 1 日で回復傾向、7 日で 対照群との差なし
	赤血球 ChE 活性低下	休薬後徐々に回復、21 日で対 照群との差なし

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「カフェンストロール」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、単回経口投与後の血漿中放射能濃度は 1 mg/kg 体重投与群で 0.38~0.67 時間後に、50 mg/kg 体重投与群で 2.50~3.50 時間後に  $C_{max}$  に達した後、二相性の減衰を示した。ラット及びイヌに 50 mg/kg 体重を経口投与しても血漿中にはカフェンストロールは認められなかった。血漿中の主要代謝物として B が認められた。組織内では投与後 0.5 あるいは 4 時間で全血及び肝臓等で比較的高濃度に認められ、主な排泄経路はラットでは尿、イヌでは糞であった。尿中からは未変化のカフェンストロールは認められず、主要代謝物として D 及び F が認められた。胆汁中にも未変化のカフェンストロールは認められず、主要代謝物として C (B の抱合体) 及び E (D の抱合体) が認められた。カフェンストロールのラット及びイヌ体内における主要代謝経路はトリアゾール環の脱ジエチルカルバモイル化 (B) 及びそれに続くグルクロン酸抱合 (C)、ベンゼン環のメチル基等の酸化 (D 及び F) であると考えられた。

水稻を用いた植物体内運命試験では、主要成分としてカフェンストロール、B、D、F、G、H、I、J、K、M 等が認められた。玄米中にカフェンストロールは認められず、B 及び N が検出されたがいずれも 0.0003 mg/kg 以下であった。

土壌中運命試験では、土壌中推定半減期は好氣的湛水条件下で 14~25 日、嫌氣的条件下で 40 日であり、主要分解物はともに B であった。滅菌土壌でも B が僅かに認められたが、カフェンストロールは 1 年後でも処理量のほとんどが残存した。

加水分解試験では、pH 3 では加水分解されにくく安定であったが、pH 7 での推定半減期は 124~679 日、pH 9 では 70.8 時間~2.84 日と著しく加水分解が進行した。水中光分解試験では、半減期は 18.2~24.5 時間、東京 (北緯 35°) の春期太陽光換算で 5.17~7.36 日であった。

火山灰・壤土及び沖積・壤土を用い、カフェンストロール及び各種分解物を対象とした土壌残留試験 (圃場及び容器内) では、水田条件における半減期はカフェンストロールで 7 日以内~13.9 日、カフェンストロールと分解物 B 及び H との合計で 3.2~115 日であり、畑地条件における半減期はカフェンストロールで 4~18 日、カフェンストロールと分解物 B との合計で 3.7~140 日であった。

水稻を用いたカフェンストロールを分析対象化合物とした作物残留試験では、カフェンストロールは、玄米及び稲わらとも定量限界未満であった。また、カフェンストロールと代謝物 B の魚介類における最大推定残留値は 0.13 ppm であった。

カフェンストロールの急性経口  $LD_{50}$  はラット、マウスとも雌雄で 5,000

mg/kg 体重超、経皮 LD<sub>50</sub> はラットの雌雄で 2,000 mg/kg 体重超、吸入 LC<sub>50</sub> はラットの雌雄で 1.97 mg/L 超であった。

代謝物 B の急性経口 LD<sub>50</sub> はラットの雄で 1,218 mg/kg 体重、雌で 928 mg/kg 体重、代謝物 G 及び N の急性経口 LD<sub>50</sub> はラットの雌雄でともに 5,000 mg/kg 体重超であった。

原体混在物 1 の急性経口 LD<sub>50</sub> はラットの雄で 1,400 mg/kg 体重、雌で 1,169 mg/kg 体重、原体混在物 2 及び 3 の急性経口 LD<sub>50</sub> はラットの雌雄でともに 5,000 mg/kg 体重超であった。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験及び眼一次刺激性試験の結果、皮膚に対する刺激性は認められず、眼に対して可逆性の極軽度の刺激性が認められた。また、モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果、皮膚感作性は認められなかった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 3.2 mg/kg 体重/日未満、マウスで 3.2 mg/kg 体重/日、イヌで 10 mg/kg 体重/日未満であった。

慢性毒性試験で得られた無毒性量は、イヌで 0.3 mg/kg 体重/日であった。ラットの慢性毒性/発がん性併合試験、マウスの発がん性試験でそれぞれ 0.44 mg/kg 体重/日及び 10.0 mg/kg 体重/日であった。なお、イヌを用いた亜急性毒性試験の 10 mg/kg 体重/日投与群雄で赤血球 ChE 活性低下が認められたため無毒性量が設定出来なかったが、慢性毒性試験ではこれらの所見が見られなかったことから、イヌにおける無毒性量は 0.3 mg/kg 体重/日であると考えられた。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物及び児動物とも 2.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 40 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 500 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験として、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線維芽細胞株 (CHL) を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施されており、結果はすべて陰性であった。

代謝物 B、G、N 及び原体混在物 1、2、3 の細菌を用いた復帰突然変異試験では、結果は全て陰性であった。

各種毒性試験結果から、カフェンストロール投与による影響は主に小腸、肝臓及び神経に認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をカフェンストロールのみ、魚介類中の暴露評価対象物質をカフェンストロール及び代謝物 B 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 26 に示されている。