

に示されている。(参照 19~23)

表 26 急性毒性試験結果概要 (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。(参照 24、25)

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。(参照 26)

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 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

投与群においては背景データを下回るものは1例のみであり、本群の平均値は背景データの平均値と類似していたことから、検体投与による影響とは考えられなかった。雌の全投与群でカリウムの増加が認められたが、背景データの範囲内であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

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。また、雌の 20,000 ppm 投与群で尿蛋白が減少したが、この変化と関連する病理組織学的所見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。

臓器重量測定において、20,000 ppm 投与群で認められた雄の心比重量²の増加及び雌の脳、卵巣及び脾絶対重量の減少は、いずれも最終体重の減少による二次的変化と考えられた。

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 ・ 摂餌量減少 (2 週目まで) ・ 食餌効率低下 ・ 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 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率低下 ・ 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 ・ 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

(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から、この変化

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

に毒性学的意義はないと考えられた。摂餌量において、300 mg/kg 体重/日投与群の雌では投与 2 週時まで減少傾向が認められたが、3 週時以降は対照群と同等であった。したがって、90 日間の平均摂餌量はやや低値を示したものの、この変化に毒性学的意義はないと考えられた。

血液学的検査及び血液生化学的検査において、統計学的有意差のみられた項目が認められたが、用量相関がないこと、投与前の傾向を反映していること、又は一過性の変化であることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

300 mg/kg 体重/日投与群の雌で胸腺の比重量が増加したが、関連する病理組織学的変化は認められなかった。また、病理組織学的検査において、300 及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雄で胸腺のろ胞明瞭化が有意に増加したが、胸腺の毒性を示唆する血液学的変化は認められなかった。したがって、これらの変化に毒性学的意義はないと考えられた。

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。

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た。雌では検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で投与部位の皮膚に痂皮、過角化症、表皮過形成等が認められたが、これらの変化は対照群にも認められたことから、投与方法に起因した変化であり、検体による毒性影響とは考えられなかった。したがって、投与部位の皮膚に、検体投与による局所刺激は認められなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制等が認められ、雌では検体投与による影響が認められなかったので、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、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で尿素的減少が認め

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、400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雌で尿蛋白の減少、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で尿 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。

臓器重量測定において、400 mg/kg 体重/日投与群の雄で心比重量、雌で甲状腺比重量、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で腎比重量が増加したが、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化であると考えられた。200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で下垂体絶対重量が増加したが、比重量に変化はなかったため、生物学的変動と考えられた。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても検体投与の影響が認められず、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	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 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（うち、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、雌雄で一貫性がないこと及び投与 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。その他にも、Hb、MCH、MCHC、WBC、Neu、Lym 等の変化が認められたが、投与量との関連が認められず、雌雄及び検査時期で一貫性が認められないことから、いずれも検体投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査において、TG が投与 52 週時に雌の全投与群で有意に低い値を示したが、投与 26 週時では認められず、また、いずれの動物の個体別値にも異常が認められなかったので、投与に起因するものとは考えられず、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た。カルシウムに関しては、投与 26 週時に 20,000 ppm 投与群の雌で、投与 52 週時に 20,000 ppm 投与群の雌雄及び 2,000 ppm 投与群の雌に認められた低値以外にも、投与 26 及び 52 週時に有意な低値が認められたが、上記群では背景データの範囲を外れる低値が認められたのに対し、その他の群ではいずれも範囲内の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。

尿検査において、尿蛋白の減少が 2,000 ppm 以上の投与群の雄（投与 25 及び 51 週時）及び 100 ppm 以上の投与群の雌（投与 25 及び 51 週時）で認められたが、これら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。

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 以上投与群の雄で腎及び肝比重量増加等、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）

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、摂餌量減少 ・T.Chol、カルシウム、TP 及び Alb 減少 ・尿 pH 低下 ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・尿 pH、尿比重 ・腎比重量増加、肝比重量増加、甲状腺絶対重量増加 ・子宮嚢胞 ・び慢性肝細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大(2匹) ・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 ・腎及び肝比重量増加 	<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
	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 	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率低下 ・腎暗調化、子宮腔内液貯留、子宮腺癌腹腔内転移巣、 ・膣及び子宮頸部粘液細胞層減少
	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 ・腎、肝及び甲状腺比重量増加、子宮絶対及び比重量増加 ・子宮腫瘍増加 ・子宮内膜過形成 ・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

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↑*
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

(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。

血液塗抹検査 (0 及び 8,000 ppm 投与群のみ実施) において、8,000 ppm 投与群の雌雄で投与 52 週時に認められた Neu 比の減少及び Lym 比の増加は、78 週時には同様の変化が認められず、また、同群の雄で認められた Eos 比率の増加は、雌では認められなかったため、いずれも偶発的変化と考えられた。

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
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週) ・肝絶対及び比重量増加 ・腸間膜リンパ節うっ血 ・唾液腺線条部上皮過形成 	4,000 ppm 以下毒性所見なし
800 ppm 以下	毒性所見なし	

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

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 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 7,500 ppm 投与群で同腹児数減少等が認められたので、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）、児動物で 1,500 ppm（P 雄：122 mg/kg 体重/日、P 雌：138 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：147 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：155 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 34）

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

／：評価できず。

(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、母動物では検体投与による影響は認められず、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ため、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、マウスを用いた小核試験、ラット子宮及び肝細胞を用いたコメットアッセイが実施された。

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

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 (B、C、D、E 及び I) の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスの小核試験が実施された。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/7 ^レ 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/7 ^レ 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/7 ^レ 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/7 ^レ 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/7 ^レ 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催腫瘍性に関する検討

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]で認められた子宮における催腫瘍性の作用機序解明のため、以下の試験が実施された。

① 遺伝子傷害性に関する検討試験

遺伝子障害性について検討するため、ラットの肝臓及び子宮を用いたコメントアッセイが実施された。

結果は表 37（遺伝毒性試験[13.]参照）に示されている。

追加実施されたコメントアッセイで陰性であり、その他の変異原性試験においても陰性であったことから、本剤には遺伝子傷害作用のないことが確認された。（参照 42）

② 非遺伝子傷害性に関する検討試験

非遺伝子障害性について検討するため、子宮肥大試験、ホルモン測定、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 非遺伝子傷害性に関する検討試験概要

試験の種類 (期間・投与方法)	供試動物 (匹/群)	投与量 (mg/kg 体重)	結果概要及び 無毒性量(mg/kg 体重)
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。 子宮内膜上皮及び腔粘膜上皮細胞丈、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。

③ まとめ

以上の結果から、本剤には遺伝子傷害性、直接的なエストロゲン作用及び

性ホルモンへの影響が認められなかった。一方、反復投与により肝薬物代謝酵素の誘導及びエストラジオール水酸化活性の増加が確認されたが、子宮における薬物代謝酵素誘導及びエストラジオール水酸化活性の増加は認められなかった。特に、エストラジオールの4位水酸化により生成され、エストラジオールよりも強い発がん物質である4-水酸化エストラジオールの増加が認められたことから、腫瘍発現メカニズムの一要因として肝臓におけるエストロゲン代謝活性の亢進、特に4-水酸化エストラジオールの関与が示唆された。(参照 52~55)

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。また、今回ピーマン、きゅうり及び食用ぎくの作物残留試験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（10 mg/kg 体重）単回投与群で投与 1～4 時間後、高用量（1,000 mg/kg 体重）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で約 60%、高用量投与で約 10%であった。主要排泄経路は糞中であり、投与後 48 時間に低用量群で 86%TAR 以上、高用量群で 91%TAR 以上が排泄された。また、腸肝循環が示唆され、胆汁中への排泄率は 8.4～64.1%TAR、再吸収率は約 36%TAR であった。組織中の放射能濃度は、消化管を除くと、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。組織蓄積性は低く、投与 120 時間後の総残留率は 0.11%以下であった。組織分布に性差及び標識間の差は認められなかった。尿中から親化合物は検出されず、代謝物として E、F、G、R 及び T が検出された（いずれも 2.3%TAR 以下）。糞中からは、低用量群で親化合物が 25～38%TAR、主要代謝物として O（12%TAR）、P（17～21%TAR）、R（約 44%TAR）及び T（10～13%TAR）が検出された。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。

植物体内運命試験において、果実及び葉に処理された放射能の多くは表面に残留（48%TRR 以上）し、経時的に抽出画分中放射能の増加がみられたが、処理部位から非処理部位への移行性はほとんどみられなかった。果実及び葉中の主要放射能成分は親化合物であり、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、野菜及び茶を用いて、シエノピラフェン、代謝物 B、C、D 及び E を分析対象化合物として、作物残留試験が実施された。シエノピラフェンの最高値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 50.5 mg/kg であった。代謝物の最高値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）における C の 5.33 mg/kg であった。

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）及び網膜（眼球網膜萎縮）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、10,000 ppm 以

上投与群の雌で子宮の腺癌の発生頻度増加が認められたため、催腫瘍性の機序解明のため、ラットの子宮及び肝臓を用いたコメットアッセイ、子宮肥大試験、ホルモン測定、肝臓及び子宮薬物代謝酵素誘導試験が実施された。その結果、本剤には子宮での遺伝子傷害性、直接的なエストロゲン作用及び性ホルモンへの影響は認められなかった。一方、反復投与により肝薬物代謝酵素の誘導及びエストラジオール水酸化活性の増加が確認された。エストラジオールの4位水酸化により生成される4-水酸化エストラジオールはエストラジオールよりも強い発がん物質であることから、腫瘍発現メカニズムの一要因として、肝臓におけるエストロゲンの代謝活性亢進による4-水酸化エストラジオール増加が示唆された。

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

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

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表40に示されている。

表40 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 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：腎及び肝比重量増加等 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：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：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：同腹児数減少等	

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⁾
	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	母動物：毒性所見なし 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
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
	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

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

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/日であったので、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。

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ほとんど一緒であった。

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

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

略称	化学名
B	(<i>Z</i>)-2-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-2-cyano-1-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)vinyl 2,2-dimethylpropionate
C	(<i>E</i>)-2-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-3-hydroxy-3-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)prop- 2-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-O-デエチラーゼ
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MROD	メトキシレゾルフィン-O-デメチラーゼ
Neu	好中球数
PCNA	増殖性細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゾルフィン-O-デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RDS	複製 DNA 合成
T _{1/2}	消失半減期
T-6-OH	テストステロン-6β-水酸化
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高血中薬物濃度到達時間
TP	総タンパク
TRR	総残留放射能
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 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	シエンピラフェン		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 7 14	12.5 4.20 1.78	12.5 4.18 1.77								
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	0.38 0.22 0.18								
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	<0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011	
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	0.32 0.18 0.06								
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	<0.011 <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				
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	<0.011 <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*				
なつみかん (露地) 果実 2004年	2	900	1 1 1 1	7 14 28 56	0.34 0.33 0.18 0.20	0.405 0.282 0.120 0.108	<0.03 0.02 <0.03 <0.03	0.022* 0.02* <0.018 <0.018	<0.037 <0.037 <0.037 <0.037	<0.031 <0.031 <0.031 <0.031	<0.039 <0.039 <0.039 <0.039	<0.032 <0.032 <0.032 <0.032	<0.032 <0.032 <0.032 <0.032	<0.022 <0.022 <0.022 <0.022
なつみかん (露地) 果実 2006年	2	742 ~2,876	2 2 2 2	7 14 28 56	0.91 0.91 0.36 0.32	0.605 0.460 0.215 0.205	0.03 0.03 0.02 0.01	0.018* 0.018* 0.012* 0.01*	<0.013 <0.013 <0.013 <0.013	<0.013 <0.013 <0.013 <0.013				
すだち (露地) 果実 2004年	1	750	1 1 1 1	7 14 28 56	0.13 0.03 <0.01 <0.01	0.13 0.03 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.024 0.024 0.024 0.024	0.024 0.024 0.024 0.024	<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 <0.011 <0.011
すだち (露地) 果実 2006年	1	1,050	2 2 2 2	7 14 28 56	0.32 0.12 0.01 <0.01	0.32 0.12 0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01 <0.01	0.097 0.109 0.097 0.061	0.091 0.103 0.097 0.061				

作物名 (栽培形態) 分析部位 実施年	試験 圃場 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
かぼす (露地) 果実 2004年	1	960	1	6	0.23	0.22	0.02	0.02	0.024	0.024	<0.013	<0.013	0.021	0.021
			1	14	0.06	0.06	<0.01	<0.01	0.024	0.024	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.024	0.024	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.013	0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
かぼす (露地) 果実 2006年	1	1,200	2	7	0.27	0.26	0.01	0.01	0.048	0.048				
			2	14	0.07	0.07	<0.01	<0.01	0.036	0.036				
			2	28	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.036	0.036				
			2	56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.048	0.048				
りんご (露地) 果実 2004年	2	900 ~750	1	1	0.76	0.505	0.06	0.035	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	0.042	0.024
			1	3	0.41	0.255	0.03	0.018*	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	0.021	0.016
			1	7	0.22	0.122	0.04	0.025*	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	0.052	0.032
			1	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
日本なし (露地) 果実 2005年	2	1,050 ~750	1	1	0.72	0.385	0.05	0.035	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	3	0.34	0.192	0.04	0.018*	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	7	0.33	0.175	0.04	0.025*	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	14	0.08	0.068	0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
もも (露地) 果皮 2005年	2	1,050 ~600	1	1	6.04	5.05	0.62	0.518	<0.07	<0.07	0.11	0.105	0.09	0.09
			1	3	5.00	3.52	0.81	0.522	<0.07	<0.07	0.16	0.145	0.29	0.19
			1	7	2.02	1.10	0.43	0.238	<0.07	<0.07	0.09	0.08*	0.28	0.17
			1	14	0.56	0.298	0.14	0.088	<0.07	<0.07	<0.07	<0.07	0.23	0.165
もも (露地) 果肉 2005年	2	1,050 ~600	1	1	0.02	0.015	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	3	0.02	0.012	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
ネクタリン (露地) 果実 2006年	2	600 ~750	1	1	0.37	0.28	0.02	0.015*	<0.013	<0.013				
			1	3	0.21	0.20	0.02	0.015	<0.013	<0.013				
			1	7	0.08	0.07	0.01	0.01*	<0.013	<0.013				
			1	14	0.11	0.07	0.01	0.01*	<0.013	<0.013				
すもも (露地) 果実 2006年	2	750 ~1,050	1	1	0.04	0.025*	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
			1	3	0.04	0.025*	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
			1	7	0.01	0.025*	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
			1	14	0.03	0.020*	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013				
うめ (露地) 果実 2006年	2	375 ~720	1	1	1.65	1.05	0.06	0.035	<0.013	<0.013				
			1	3	0.77	0.62	0.02	0.015	<0.013	<0.013				
			1	7	0.28	0.23	0.01	0.01*	<0.013	<0.013				
			1	14	0.24	0.19	0.01	0.01*	<0.013	<0.013				
おうとう (施設) 果実 2005年	2	900 ~750	1	1	0.36	0.35	0.02	0.02	<0.013	<0.013				
			1	3	0.36	0.35	0.02	0.02	<0.013	<0.013				
			1	7	0.54	0.425	0.03	0.02	<0.013	<0.013				
			1	14	0.20	0.175	0.01	0.01*	<0.013	<0.013				
いちご (施設) 果実 2004年	2	375	1	1	0.92	0.72	0.06	0.045	<0.013	<0.013	0.038	0.032	0.011	0.011*
			1	3	0.65	0.482	0.05	0.035	0.024	0.014*	0.038	0.032	0.021	0.016
			1	7	0.36	0.29	0.04	0.022	0.024	0.016	0.038	0.026	0.021	0.021
いちご (施設) 果実 2006年	2	300 ~450	2	1	1.31	1.04	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	0.42	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	1.68	0.12	0.08	<0.013	<0.013				
			1	28	0.80	0.74	0.03	0.03	<0.013	<0.013				
			1	42	0.90	0.78	0.03	0.03	0.024	0.022				
茶 (露地) 荒茶 2004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*

作物名 (栽培形態) 分析部位 実施年	試験 圃場 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
2005年 茶 (露地) 浸出液 2004- 2005年	4	600	1 1 1	7 14 21	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	3.15 0.48 0.24	1.37 0.30 0.158*	2.29 0.25 <0.13	1.27 0.16* <0.13	<0.11 <0.11 <0.11	<0.11 <0.11 <0.11

- 注) ・散布には30%フロアブル剤を使用した。
 ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
 ・複数の試験機関で、定量限界が異なる場合の最高値は、大きい値を用いた。
 ・すべてのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3kg)		小児（1~6歳） (体重：15.8kg)		妊婦 (体重：55.6kg)		高齢者(65歳以上) (体重：54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)
食用ぎく	4.18	0.4	1.67	0.1	0.42	0.5	2.09	0.7	2.93
ピーマン	0.38	4.4	1.67	2	0.76	1.9	0.72	3.7	1.41
なす	0.14	4.0	0.56	0.9	0.126	3.3	0.462	5.7	0.789
きゅうり	0.32	16.3	5.22	8.2	2.62	10.1	3.23	16.6	5.31
なつみかん	0.605	0.1	0.060	0.1	0.060	0.1	0.060	0.1	0.060
その他の かんきつ	0.32	0.4	0.128	0.6	0.192	0.1	0.032	0.1	0.032
りんご	0.505	35.3	17.8	36.2	18.3	30.0	15.1	35.6	18.0
なし	0.385	5.2	2.00	4.5	1.73	5.4	2.08	3.2	1.23
もも	5.05	0.5	2.52	0.7	3.54	4.0	2.02	0.1	0.50
ネクタリン	0.28	0.1	0.028	0.1	0.028	0.1	0.028	0.1	0.028
すもも	0.025	0.2	0.005	0.1	0.003	1.4	0.035	0.2	0.005
うめ	1.05	1.1	1.16	0.3	0.315	1.4	1.47	1.6	1.68
おうとう	0.425	0.1	0.042	0.1	0.042	0.1	0.042	0.1	0.042
いちご	1.04	0.3	0.312	0.4	0.416	0.1	0.104	0.1	0.104
ぶどう	1.68	5.8	9.74	4.4	7.39	1.6	2.69	3.8	6.38
茶	19.6	3.0	58.8	1.4	27.4	3.5	68.6	4.3	84.3
みかんの皮	3.59	0.1	0.359	0.1	0.359	0.1	0.359	0.1	0.359
合計			102		64		117		124

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用いた(別紙3参照)。

・ff：平成10~12年の国民栄養調査(参照68~70)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)

・摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたシエノピラフェンの推定摂取量(μ g/人/日)

・すいか、メロン及びみかん(果肉)は全データが定量限界未満であったため、摂取量の計量はしていない。

・その他のかんきつにはすだちの値、ぶどうにはデラウェアの値を用いた。

<参照>

- 1 農薬抄録シエノピラフェン：日産化学工業株式会社、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）：Safeparm Laboratories Ltd.、2005年、未公表
- 20 代謝物 C のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safeparm

- Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
- 21 代謝物 D のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Safepharm 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) : Safepharm 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、一部公表予定
- 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 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 64 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 65 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 66 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）
- 67 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）
- 68 農薬抄録シエノピラフェン：日産化学工業株式会社、2010 年、一部公表予定
- 69 作物残留試験成績：日産化学工業株式会社、2009 年、未公表
- 70 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）