

農薬評価書

テブフロキン

2012年3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	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験（ラット）	7
(1) 吸収	7
(2) 分布	7
(3) 代謝	8
(4) 排泄	9
2. 植物体内運命試験	10
(1) 水稲	10
(2) トマト	11
(3) ほうれんそう	12
3. 土壌中運命試験	13
(1) 好氣的湛水土壌運命試験	13
(2) 好氣的土壌代謝運命試験	13
(3) 嫌氣的土壌中運命試験（分解物 M1）	14
(4) 土壌吸着性試験	14
4. 水中運命試験	15
(1) 加水分解試験（緩衝液）	15
(2) 水中光分解試験	15
(3) 水中光分解試験（分解物 M1）	16
5. 土壌残留試験	17
6. 作物等残留試験	17
(1) 作物残留試験	17

(2) 乳汁移行試験	17
(3) 推定摂取量	17
7. 一般薬理試験	18
8. 急性毒性試験	19
(1) 急性毒性試験	19
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	20
10. 亜急性毒性試験	21
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	21
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	22
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	23
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	24
(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)	24
(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	25
(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)	26
(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	27
12. 生殖発生毒性試験	27
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	27
(2) 発生毒性試験 (ラット)	29
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	29
13. 遺伝毒性試験	30
Ⅲ. 食品健康影響評価	32
・別紙 1: 代謝物/分解物略称	35
・別紙 2: 検査値等略称	36
・別紙 3: 作物残留試験成績	38
・参照	40

<審議の経緯>

2010年	3月	4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：水稲）
2010年	6月	18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 0618 第4号）、関係書類の接受（参照 1～47）
2010年	6月	24日	第337回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	1月	14日	第5回農薬専門調査会評価第二部会
2011年	10月	25日	追加資料受理（参照 48、49）
2011年	12月	2日	第12回農薬専門調査会評価第二部会
2012年	1月	13日	第79回農薬専門調査会幹事会
2012年	1月	19日	第415回食品安全委員会（報告）
2012年	1月	19日	から2月17日まで 国民からの御意見・情報の募集
2012年	2月	27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
2012年	3月	1日	第421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>

(2011年1月6日まで)

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

(2011年1月7日から)

小泉直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：2009年7月9日から

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年4月1日から)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充

泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

増村健一**
松本清司
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

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

要 約

殺菌剤「テブフロキン」(CAS No. 376645-78-2)について各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

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(水稻、トマト及びほうれんそう)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、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、テブフロキン投与による影響は、主に造血系(溶血性貧血、脾臓うっ血、髄外造血亢進等)、肝臓(ラット変異細胞巢等)、胆道(イヌ粘膜上皮過形成)、動脈(マウス大動脈炎)及び膀胱(粘膜上皮過形成等)に認められた。

ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性影響が見られる用量で、骨格変異(過剰肋骨等)の発生頻度増加が認められたが、奇形は認められず、ウサギでは骨格奇形及び変異はみられなかったことから、テブフロキンに催奇形性はないと考えられた。

発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の4.13 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.041 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：テブフロキン

英名：tebufloquin

3. 化学名

IUPAC

和名：6-*tert* ブチル-8-フルオロ-2,3-ジメチル-4-キノリル=アセタート

英名：6-*tert*butyl-8-fluoro-2,3-dimethyl-4-quinolyl acetate

CAS (No.376645-78-2)

和名：6-(1,1-ジメチルエチル)-8-フルオロ-2,3-ジメチル-4-キノリニル
=アセタート

英名：6-(1,1-dimethylethyl)-8-fluoro-2,3-dimethyl-4-quinolinyll acetate

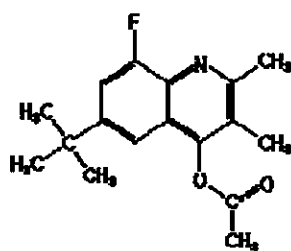
4. 分子式

$C_{17}H_{20}FNO_2$

5. 分子量

289.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

テブフロキンは、明治製菓株式会社により開発された殺菌剤で、ミトコンドリア電子伝達系を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：水稲）がなされている。海外での登録はなされていない。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]はテブフロキンのベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -テブフロキン」という。）及び代謝物 M1 のベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -M1」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度について、特に断りがない場合はテブフロキンに換算した。代謝物/分解物略称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（ラット）

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 8 匹）に ^{14}C -テブフロキンを低用量（2 mg/kg 体重）又は高用量（100 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

吸収された放射能は雌雄に関係なく、低用量群では投与 3 時間後、高用量群では投与 12 時間後に最高値に達し、約 30 時間の半減期で体内から消失した。

全血及び血漿中の濃度推移から赤血球への移行は少ないと考えられた。

（参照 2）

表 1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)		2		100	
性別		雄	雌	雄	雌
全血	T_{\max} (hr)	3.0	3.0	12.0	12.0
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	2.7	3.1	99.2	86.2
	$T_{1/2}$ (hr)	32.9	42.8	33.9	37.7
	AUC ($\text{hr}\cdot\mu\text{g/g}$)	38.0	45.1	2,250	2,720
血漿	T_{\max} (hr)	3.0	3.0	12.0	12.0
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	4.4	5.1	137	132
	$T_{1/2}$ (hr)	32.0	33.3	30.6	31.9
	AUC ($\text{hr}\cdot\mu\text{g/g}$)	57.2	72.8	3,370	3,740

② 吸収率

尿、胆汁及び糞中排泄試験 [1. (4)②] より得られた尿中及び胆汁中排泄並びにカーカス¹の残留率からテブフロキンの吸収率は投与後 48 時間で 73.5~92.4% と算出された。（参照 3）

(2) 分布

Fischer ラット（一群雌雄各 9 匹）に ^{14}C -テブフロキンを低用量（2 mg/kg 体

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）。

重)又は高用量(100 mg/kg 体重)で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

低用量群では消化管(内容物を含む。)、骨格筋、血液、肝臓、カーカス、脂肪及び骨に 1%TAR 以上の分布が認められた。高用量群では、1%TAR 以上となる組織は骨を除き低用量群と同じであった。(参照 2)

表 2 主要臓器及び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 ¹⁾	投与 96 時間後
2	雄	消化管*(11.1)、血漿(3.24)、腎臓(3.00)、肝臓(2.89)、膀胱(2.43)、全血液(2.12)、副腎(1.76)、肺(1.60)、心臓(1.17)、ハーダー腺(0.93)、血球(0.902)	肝臓(0.192)、副腎(0.046)、消化管*(0.040)、血漿(0.039)腎臓(0.036)、ハーダー腺(0.029)、全血液(0.027)、皮膚(0.024)、血球(0.019)
	雌	消化管*(8.86)、血漿(3.84)、肝臓(3.19)、膀胱(2.92)、腎臓(2.77)、全血液(2.53)、副腎(2.43)、肺(1.84)、脾臓(1.65)、心臓(1.46)、ハーダー腺(1.28)	肝臓(0.193)、副腎(0.074)、血漿(0.058)、消化管*(0.052)、全血液(0.039)、腎臓(0.035)、ハーダー腺(0.028)、血球(0.025)
100	雄	消化管*(492)、血漿(108)、肝臓(94.3)、全血液(76.8)、ハーダー腺(62.3)、膀胱(61.2)、血球(53.0)、心臓(43.8)、肺(42.3)、腎臓(42.1)	ハーダー腺(6.06)、肝臓(5.04)、消化管*(3.06)、血漿(2.69)、全血液(2.20)、血球(1.85)
	雌	消化管(491)、血漿(103)、肝臓(97.7)、全血液(73.2)、ハーダー腺(59.2)、膀胱(51.0)、血球(47.0)、腎臓(42.9)、心臓(39.6)、副腎(35.9)	肝臓(8.70)、ハーダー腺(5.76)、血漿(3.44)、消化管*(2.80)、全血液(2.57)

*: 内容物含む

¹⁾: 2 mg/kg 体重投与群では投与 3 時間後、100 mg/kg 体重投与群では投与 12 時間後

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (4)①]で得られた投与後 96 時間の尿及び糞並びに胆汁排泄試験[1. (4)②]で得られた投与後 48 時間の胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 3 に示されている。

テブフロキンの代謝反応は、第一相でテブフロキンの加水分解によって M1 が生成される。M1 の *tert*ブチル基又は 2-及び 3-位メチル基の酸化及びこれらの組み合わせ等による反応が進行し、M2、M3、M4、M5 及び M10 を経て M8、M9 及び M11 へ代謝される。これらはさらに、第二相で一部が抱合化を受けグルクロン酸及び硫酸抱合体へ代謝された後、胆汁中に排泄され、尿及び糞から速やかに体外に排泄されると考えられた。(参照 3、4)

表3 尿、糞及び胆汁中代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	テブフ ロキン	代謝物
2	雄	尿	—	M9(14.9)、M8(9.26)、M11(6.16)、M7(2.18)、 M10(1.44)、U-R1(1.41)、M4(1.41)、その他(1.0未満)
		糞	—	M9(14.7)、M8(10.1)、M11(4.92)、M5(2.74)、 U-R1(1.88)、M4(1.47)、M7(1.47)、M10(1.32)、 M2(1.11)、M3(1.11)、その他(1.06未満)
		胆汁	<0.73	M8-GA(11.3)、M9+M3-GA(5.18)、U-R1-GA(4.00)、 M5-GA(2.25)、M4-GA(2.07)、M9-SA+M7-GA(1.43) その他(1.0未満)
	雌	尿	—	M9(15.9)、M8(9.95)、M11(4.89)、 M11-SA+M8-SA(4.40)、M9-SA(3.73)、M7(3.46)、 M4(3.23)、U-R1(1.48)、その他(1.0未満)
		糞	—	M8(6.26)、M11-SA+M8-SA(5.5)、M9-SA(5.29)、 M9(4.31)、M11(3.55)、M7(2.25)、U-R1(1.92)、 M2(1.58)、その他(1.21未満)
		胆汁	<0.74	M8-GA(4.31)、M11-SA+M8-SA(3.63)、 M9-SA+M7-GA(3.00)、U-R1-GA(2.34)、 M5-GA(2.31)、M4-GA(1.83)、M9+M3-GA(1.46)
100	雄	尿	—	M9(21.7)、M8(12.7)、M11(10.5)、M10(2.94)、 M9-SA(1.54)、U-R1(1.51)、M7(1.29)、M4(1.16)、 その他(1.0未満)
		糞	—	M8(9.76)、M11(5.91)、M9(5.71)、U-R1(3.47)、 M5(3.22)、M10(3.08)、その他(2.14未満)
		胆汁	<0.36	M8-GA(5.70)、M4-GA(3.55)、M5-GA(2.67)、 U-R1-GA(1.76)、M9+M3-GA(1.41)、 その他(1.0未満)
	雌	尿	—	M9(19.11)、M11(9.37)、M8(6.55)、M10(5.83)、 M9-SA(3.94)、M11-SA+M8-SA(3.78)、U-R1(1.68)、 M4(1.48)、M7(1.11)、その他(1.0未満)
		糞	—	M9-SA(6.57)、M11-SA+M8-SA(5.67)、M11(4.53)、 M8(3.83)、M10(3.83)、U-R1(3.23)、M9(2.89)、 M5(1.94)、その他(1.91未満)
		胆汁	<0.24	M4-GA(4.48)、M5-GA(2.99)、M11-SA+M8-SA(2.11)、 M9-SA+M7-GA(1.81)、M8-GA(1.79)、 M9+M3-GA(1.10)、その他(1.0未満)

— : 検出されず

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に ¹⁴C-テブフロキンを低用量 (2 mg/kg 体重) 又は高用量 (100 mg/kg 体重) で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

投与後 96 時間で 94.0~98.1%TAR が体外に排泄され、排泄経路及び速度に顕著な性差及び投与用量による差はなかった。低用量群の雄では尿及び糞中排泄率はほぼ等しかったが、それ以外の群では、尿中排泄の方が糞中排泄より高い傾向が認められた。(参照 4)

表 4 投与後 96 時間の尿中及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	2 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	46.2	57.4	61.7	58.5
糞	45.8	36.0	35.2	38.3
ケージ洗液	1.96	1.60	1.15	1.23
消化管 (含内容物)	0.22	0.16	0.27	0.32
カーカス	1.29	1.19	2.00	1.67
総回収率	95.5	96.3	100	100

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹、高用量雌のみ 3 匹) に ¹⁴C-テブフロキンを低用量 (2 mg/kg 体重) 又は高用量 (100 mg/kg 体重) で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、胆汁及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 48 時間の排泄率は 72.8~93.9%であった。低用量群の雄における胆汁中及び尿中への排泄率はほぼ等しく、他の群では尿中排泄の方が高い傾向が認められた。これは、非胆管カニューレーションのラットと同様の結果であった。(参照 3)

表 5 投与後 48 時間の尿、胆汁及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	2 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	42.8	29.8	27.3	26.5
尿	45.7	41.1	45.1	40.9
糞	3.45	10.4	3.81	3.68
ケージ洗浄	1.97	2.08	1.46	1.64
消化管 (含内容物)	4.06	6.27	10.3	21.0
カーカス	3.99	3.33	10.1	6.06
総回収率	102	93.0	98.1	99.9

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

水稻 (品種: コシヒカリ) をファイトトロン内 (光源: 太陽光及びメタルハライドランプ、水稻慣行栽培期の東京地方の温湿度) でポット栽培し、¹⁴C-テブフ

ロキンを4 mg/ポット (800 g ai/ha 相当) の用量で出穂2週間前、出穂期及び出穂2週間後の計3回、水稻に全面散布し、植物体内運命試験が実施された。最終散布14日後に茎葉部(穂を含む。)を採取し、最終散布35日後(収穫期)に玄米と稲わらを採取し、試料とした。

各試料中の残留放射能分布は表6に、同定された代謝物濃度は表7に示されている。収穫期における玄米中の残留放射能は0.616mg/kgであり、親化合物が0.084mg/kg(13.7%TRR)、主要代謝物M1が0.174mg/kg(28.3%TRR)検出された。その他、代謝物M2、M3、M4及びM8が検出されたが、いずれも8%以下であった。抽出残渣中の放射能は、最終処理14日後の茎葉で0.678mg/kg(10.7%TRR)であり、最終処理35日後の玄米及び稲わらにおいては、それぞれ0.157mg/kg(25.3%TRR)及び1.72mg/kg(15.5%TRR)であった。(参照5)

表6 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

	試料	残留放射能
最終処理14日後	茎葉(穂を含む) 又は稲わら	6.32
	茎葉(穂を含む) 又は稲わら	11.0
最終処理35日後	玄米	0.616
	もみ殻	11.3
	根部	1.28

表7 各試料中の残留放射能分布及び代謝物濃度

収穫時期	試料	テブフロキン		M1		M2		M3		M4		M8	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
最終処理14日後	茎葉*	0.903	14.3	1.54	24.4	0.412	6.53	0.316	5.01	0.273	4.32	0.765	12.1
	玄米	0.084	13.7	0.174	28.3	0.046	7.51	0.026	4.13	0.008	1.22	0.016	2.58
最終処理35日後	稲わら	1.04	9.48	1.73	15.6	0.465	4.21	0.611	5.52	0.601	5.44	1.52	13.7

*: 穂を含む

注: 代謝物濃度はテブフロキン換算値を示す。

(2) トマト

トマト(品種:ルネッサンス)をファイトロン内(光源:太陽光、トマト慣行栽培期の東京地方の温湿度)でポット栽培し、¹⁴C-テブフロキンを3 mg/ポット(600 g ai/ha 相当)の用量で播種約11、12及び13週後に茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。最終散布1、7及び14日後にトマト果実(14日後は葉も採取)を採取し試料とした。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物濃度は表8に示されている。

果実試料中の残留放射能は、その多くが抽出液中に回収され(74.3~

83.5%TRR)、抽出残渣中の放射能は6.6~12.1%TRRであった。トマト(果実)中の親化合物は経時的に減衰し、14日後にM4及びM8がそれぞれ37.5及び10.4%TRR検出された。ほかにM1、M2及びM3が検出されたがいずれも10%TRR以下であった。(参照6)

表8 各試料中の残留放射能分布及び代謝物濃度

収穫時期	試料	テブフロキン		M1		M2		M3		M4		M8	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
最終処理 1日後	果実	0.099	28.7	0.088	25.5	0.012	3.54	0.019	5.54	0.063	18.3	0.019	5.57
最終処理 7日後	果実	0.031	8.80	0.031	8.94	0.021	5.89	0.039	11.2	0.093	26.9	0.026	7.56
最終処理 14日後	果実	0.008	4.51	0.008	4.40	0.008	4.62	0.016	8.67	0.068	37.5	0.019	10.4
	葉	0.980	11.8	0.827	9.89	0.505	6.07	1.15	13.8	1.40	16.8	1.01	12.2

注：各試料中の残留放射能濃度はテブフロキン換算値を示す。

(3) ほうれんそう

ほうれんそう(品種：リビエラ)をファイトトン内(光源：太陽光、ほうれんそう慣行栽培期の東京地方の温湿度)でポット栽培し、¹⁴C-テブフロキンを1.2mg/ポット(600g ai/ha相当)の用量で、播種約44日後、その1及び2週後にほうれんそうに全面散布し、植物体内運命試験が実施された。最終散布1、7及び14日後にほうれんそう地上部を採取し試料とした。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物濃度は表9に示されている。

試料中の残留放射能は、その多くが抽出液中に回収され(58.1~86.8%TRR)、抽出残渣中の放射能は最大で4.1%TRR(最終散布14日後)であった。ほうれんそう中の親化合物は経時的に減衰し、主要代謝物M2及びM4が生成され、14日後にそれぞれ約15%TRR検出された。(参照7)

表9 各試料中の残留放射能分布及び代謝物濃度

収穫時期	テブフロキン		M1		M2		M3		M4		M8 グルコース抱合体	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
最終処理 1日後	8.65	41.8	2.27	11.0	1.98	9.53	0.925	4.48	1.85	8.90	0.664	3.22
最終処理 7日後	4.02	22.9	0.564	3.22	2.37	13.6	0.918	5.24	2.33	13.3	1.14	6.48
最終処理 14日後	1.05	8.47	0.141	1.13	1.91	15.2	0.518	4.09	1.83	14.6	1.05	8.36

注：各試料中の残留放射能濃度はテブフロキン換算値を示す。

テブフロキンの植物における代謝経路は、テブフロキンの脱アセチル化による M1 の生成、M1 の側鎖メチル基の酸化 (M2 又は M3) 及び *tert*-ブチル基の酸化 (M4) であった。M2 及び M4 は更なる酸化を受けて M8 を生成し、これらの代謝物はデンプン、タンパク質、リグニン、ヘミセルロース等の植物構成成分に取り込まれ、結合型残留物を形成すると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌運命試験

埴壤土 (栃木) を水深約 1.5 cm に湛水し、25±2°Cの暗所下で 29 日間のプレインキュベーション後、¹⁴C-テブフロキンを 0.798 mg/kg 乾土(800 g ai/ha 相当)の用量で土壌処理し、最長 84 日間インキュベーションする好氣的湛水土壌運命試験が実施された。

各採取時期における表面水及び土壌抽出液中分解物の残留放射能は表 10 に示されている。

水相の放射能は急速に減少し、処理 3 日後には 1.2% TAR であった。土壌中の放射能は田面水からの移行により処理 3 日後には 95.6%まで増加したが、処理 84 日後には 73.8% TAR への緩やかな減少が認められた。抽出残渣中の残留放射能は、処理直後の 2.09% TAR から 26.9% TAR に増加した。¹⁴CO₂の生成は痕跡程度であった。

テブフロキンの主要分解経路は急速に M1 に分解された後、M1 は穏やかに消失し、一部は M2 を経由し最終的に土壌有機物に結合するか、腐植成分に親和した形態になると考えられた。

テブフロキン及び M1 の好氣的湛水土壌中における推定半減期は、0.12 及び 327 日と考えられた。(参照 8)

表 10 表面水及び土壌抽出液中分解物の残留放射能 (%TAR)

処理後日数(日)	非滅菌					滅菌	
	0 ^{a)}	1 ^{a)}	3 ^{b)}	7 ^{b)}	84 ^{b)}	7 ^{b)}	70 ^{b)}
テブフロキン	86.6	9.57	3.46	1.84	<1.50	25.8	<3.58
M1	13.7	89.7	92.1	85.8	72.9	66.1	83.4
M2	<1.34	<1.70	<1.31	0.38	<1.12	<0.78	<0.60
その他	0.11	0.27	<2.36	1.83	0.93	<1.16	<0.90

a) : 水相+土壌抽出液 b) : 土壌抽出液のみ

(2) 好氣的土壌運命試験

好氣的条件下 (最大容水量の 50%) で、25±2°Cの暗所下で 14 日間プレインキュベーションした後、¹⁴C-テブフロキンを 0.698 mg/kg (700 g ai/ha 相当) の

用量で埴壤土（北海道）に処理し、最長 84 日間インキュベーションする好氣的土壤中運命試験が実施された。

非滅菌土壌では、テブフロキンは急速に分解され、処理直後の 99.1%TAR から処理 3 日後には 1.5%TAR まで低下した。

一方、分解物として M1 が生成され、3 日後に最大 97.5%TAR となった。M1 の分解は穏やかで処理 84 日後に 80.3%TAR であった。M1、M5 のほか M7 が痕跡量認められた。

テブフロキンの好氣的土壌における分解は急速に M1 に分解後、M5 及び M7 を経由して、最終的に結合残留物を生成するほか、一部は CO₂ に無機化されるものと考えられた。

テブフロキン及び M1 の好氣的土壌中の推定半減期は、0.5 及び 280 日と考えられた。（参照 9）

（3）嫌氣的土壌中運命試験（分解物 M1）

嫌氣的条件下、暗所、25±2℃で 39 日間のプレインキュベーションの後、¹⁴C-M1 を埴壤土（栃木）及び Mili-Q 水に加え湛水状態とし、0.799 mg/kg（800 g ai/ha 相当）の用量で処理し、最長 84 日間インキュベーションして嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

水相の放射能は少なく、処理 0 日後で 1.32%TAR であった。M1 は処理 0 日後で最大で 93.3%TAR となった後、穏やかに分解し処理 84 日後には 62.6%TAR に低下した。一方で抽出残渣中の放射能は処理 84 日後には 34.3%TAR に増加した。

嫌氣的土壌中での M1 の主要分解経路は、一部 M4 を経由して最終的には土壌有機物に結合するか、腐植成分に親和した形態になると考えられた。

M1 の嫌氣的土壌中での推定半減期は 157 日と考えられた。（参照 10）

（4）土壌吸着性試験

① テブフロキンの土壌吸着試験

¹⁴C-テブフロキンをを用いた、5 種類の土壌 [砂壤土（青森）、壤土（福島）、シルト質埴壤土（栃木）、シルト質埴土（埼玉）、砂土（徳島）] における土壌吸着試験が実施された。

テブフロキンは湛水土壌条件下において速やかに分解するため、Freundlich の吸着等温線の作成は困難であった。そのため吸着平衡 12 時間における値を吸着パラメーターとして用いて土壌中における移動性を評価した。結果は表 11 に示されている。（参照 11）

表 11 テブフロキンの土壌吸着試験結果概要

土壌	砂壤土	壤土	シルト質埴壤土	シルト質埴土	砂土
K_{ads}	15.3	16.5	66.4	28.3	12.6
K_{adsoc}	535	3,510	744	682	18,000

K_{ads} : Freundlich の吸着係数 K_{adsoc} : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

② 土壌吸着試験（分解物 M1）

M1 を用いた、5 種類の土壌 [砂壤土（青森）、壤土（福島）、シルト質埴壤土（栃木）、シルト質埴土（埼玉）、砂土（徳島）] における土壌吸着試験が実施された。結果は表 12 に示されている。（参照 12）

表 12 M1 の土壌吸着試験結果概要

土壌	砂壤土	壤土	シルト質埴壤土	シルト質埴土	砂土
K_{ads}	8.73	3.71	43.2	9.73	0.81
K_{adsoc}	305	789	483	234	1,160

K_{ads} : Freundlich の吸着係数

K_{adsoc} : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験（緩衝液）

pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（塩化カリウム/ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に ^{14}C -テブフロキンを 1 mg/kg になるように添加し、 $25 \pm 1^\circ C$ の暗所下で最長 30 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

すべての pH において 30 日間のインキュベーションでテブフロキンの分解が認められ、処理 30 日後には pH 4、5、7 及び 9 でそれぞれ 0.9 未満、38.3、58.9 及び 0.9 未満% TAR となった。主要分解物は M1 であり処理 30 日後には、同 pH でそれぞれ 100、64.5、42.7 及び 103% TAR となった。他に痕跡程度の放射能が認められた。テブフロキンの加水分解経路は、テブフロキンの脱アセチル化による M1 の生成であり、生成された M1 は加水分解的に安定であると考えられた。

テブフロキンの各緩衝液中での推定半減期は、pH 4、5、7 及び 9 でそれぞれ 3.3、21.3、40.6 及び 0.6 日であった。（参照 13）

(2) 水中光分解試験

pH 7 の滅菌緩衝液及び田面水に ^{14}C -テブフロキンを 1 mg/kg となるように添加し、 $25^\circ C \pm 1^\circ C$ で最長 14 日間、キセノン光 ($21.4 W/m^2$ 、波長 300~400 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

照射区における放射能分布及び分解物は表 13 に、推定半減期は表 14 に示されている。

緩衝液中では、テブフロキンは経時的に減少し、主要分解物として M14 (最大 41.8%TAR) 及び M1 (最大 1.2%TAR) が認められた。田面水中でも、テブフロキンは経時的に減少し、M14 (最大 12.2%TAR) 及び M1 (最大 4.1%TAR) が認められた。いずれの条件においても 10%TAR を超える主要分解物は M14 のみであった。

テブフロキンの分解プロファイルは緩衝液と田面水で差が認められ、緩衝液中では、加水分解速度が遅いためテブフロキン自身が光分解を受けるのに対して、田面水ではテブフロキンの加水分解物である M1 も光分解を受けるためと考えられた。

テブフロキンは M14 又は M1 を生成し、最終的には CO₂ まで分解されると考えられた。(参照 14)

表 13 照射区における放射能分布及び分解物 (%TAR)

試験水	滅菌緩衝液				滅菌田面水			
	0	1	3	14	0	1	3	14
照射時間 (日)								
テブフロキン	99.5	82.9	45.3	3.6	100	80.7	33.1	<1.6
M1	<0.9	1.2	<1.1	<1.2	<0.9	4.1	1.0	<1.1
M14	<1.2	14.8	41.8	20.5	<1.1	8.0	12.2	<1.5

表 14 テブフロキンの推定半減期 (日)

試験水	緩衝液		田面水	
	照射区	対照区	照射区	対照区
試料				
キセノン光	2.8	33.4	1.4	2.4
太陽光換算*	8.4 ^{a)}	33.4 ^{b)}	9.4 ^{a)}	2.4 ^{b)}

a) 自然太陽光下での光分解のみに起因する分解定数 (試験条件における正味の分解定数/換算係数)

b) 自然条件下での加水分解定数 (暗所対照区の分解定数)

*: 北緯 35 度 (東京)、春 (4~6 月)

(3) 水中光分解試験 (分解物 M1)

滅菌緩衝液(pH 7 : NaOH-リン酸カリウム)に M1 を 1.0 mg/L となるように添加し、25±2℃で最長 24 時間、キセノン光 (光強度 : 21.7 W/m²、波長 : 300~400 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

M1 は経時的に分解され、照射開始 9 時間後には 11%TAR に、24 時間後には検出限界未満となった。暗所対照区では、24 時間後に 98%TAR であった。

M1 の緩衝液 (pH 7) 中での推定半減期は 2.9 時間、北緯 35 度 (東京) 春の太陽光下に換算では 8.1 時間であった。(参照 15)

5. 土壌残留試験

沖積土・軽埴土（高知）及び火山灰土・埴壤土（熊本）を用いて、テブフロキン（顆粒水和剤）を 800 g ai/ha で 2 回施用し、テブフロキン、分解物 M1 及び M14 を分析対象とした土壌残留試験（圃場）が実施された。

結果は表 15 に示されている。テブフロキン及び分解物 M14 はすべて定量限界未満であった。M1 は散布直後に約 0.5 mg/kg 検出され、以後経時的に減衰した。（参照 16）

表 15 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期 ²⁾ （日）
圃場試験 （水田）	800 g ai/ha （2 回）	沖積土・軽埴土	1.9
		火山灰土・埴壤土	23.3

¹⁾顆粒水和剤（20.0%）使用。

²⁾推定半減期の数値は、テブフロキン+M1+M14 の含量値から求められた。

6. 作物等残留試験

（1）作物残留試験

水稻を用いてテブフロキン、代謝物 M1、M2 及びその抱合体（以下同じ。）、M3、M4 並びに M8 を分析対象とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。テブフロキンはすべて定量限界未満であった。代謝物の合算値の最大残留量は、可食部では散布 14 日後に収穫した玄米に 0.25 mg/kg、非可食部では、稲わらに 10.2 mg/kg 認められた。（参照 17）

（2）乳汁移行試験

ホルスタイン系、泌乳乳牛（2 頭）にテブフロキンの代謝物である M1（20 mg）、M2（4.68 mg）及び M8（7.04 mg）を 7 日間、カプセルを用いて連続経口投与した。投与量は、各代謝物の稲わらの最大残留量の 2 倍量を含む稲わら 2 kg を摂取すると想定し、設定された。

投与開始後及び投与終了後のいずれの時期においても乳汁への移行は認められなかった。（参照 18）

（3）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値における最大推定残留値を用いてテブフロキン及び代謝物 M1 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 16 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、テブフロキンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたすべ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 16 食品中より摂取されるテブフロキンの推定摂取量^{注)}

食品名	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 (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)
米	0.11	185	20.4	97.7	10.8	140	15.4	189	20.8

注)：テブフロキンの作物残留値は検出限界以下であったため、暴露評価対象物質である代謝物 M1 の最大残留値をテブフロキンの最大残留値とした。

- ・「ff」：平成 10～12 年の国民栄養調査 (参照 50～52) の結果に基づく食品摂取量 (g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値から求めたテブフロキンの推定摂取量 (mg/人/日)

7. 一般薬理試験

テブフロキンをを用い、ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 19)

表 17 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
一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 3	0、200、 600、2,000 (経口)	200	600	2,000 mg/kg 体重の雌雄：警戒性鈍化、腹臥位、針金後肢把握低下、低体温、視覚位置反応低下、受動性低下、疼痛反応鈍化、歩行失調、歩行不能、正向反射着地不全、肢筋緊張度低下等 雄：間代性痙攣、身もだえ、呼吸促進等 600 mg/kg 体重で体重増加抑制傾向 2,000 mg/kg 体重で死亡例 (雌雄各 2 例)
一般症状 (機能観察総合評価法)	Wistar ラット	雄 5	0、80、240、 800 (経口)	80	240	240 mg/kg 体重以上で体重減少又は増加抑制、腹臥位又は横臥位、体温低下、呼吸不全、歩行失調、移動性減少、接近反応鈍化、正向反射着地不全、腹筋及び肢筋緊張度低下、前肢及び後肢握力低下、覚醒状態低下、接触反応鈍化、着地時後肢開脚値低下等 800 mg/kg 体重で死亡例 (4 例)

中枢神経系	自発運動量	Wistarラット	雄 5	0、8、24、80、240、800 (経口)	24	80	80 mg/kg 体重以上で自発運動量減少 800 mg/kg 体重で死亡例(2例)
	抗痙攣作用 (電撃痙攣)	ICRマウス	雄 8	0、200、600、2,000 (経口)	200	600	2,000 mg/kg 体重で間代性痙攣及び強直性伸展痙攣抑制 600 mg/kg 体重で強直性痙攣の抑制
循環器系	血圧・心拍数	Wistarラット	雄 5	0、8、24、80、240、800 (経口)	8	24	24 mg/kg 体重以上で心拍数減少 800 mg/kg 体重で死亡例(2例)
腎機能	尿量・尿中電解質及び尿浸透圧	Wistarラット	雄 5	0、80、240、800 (経口)	80	240	240 mg/kg 体重で尿量増加、電解質排泄量及び浸透圧減少 800 mg/kg 体重でNa ⁺ 排泄増加、K ⁺ 排泄減少、Na ⁺ /K ⁺ 比増加 800 mg/kg 体重で死亡例(1例)
血液系	血液学検査 (投与3時間後採血)	Wistarラット	雄 5	0、8、24、80、240、800 (経口)	24	80	80 mg/kg 体重以上で白血球数減少
	血液学検査 (投与24時間後採血)	Wistarラット	雄 5	0、8、24、80 (経口)	80	—	影響なし

・溶媒はすべて0.5W/V%メチルセルロース水溶液が用いられた。

—：最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

テブフロキン原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。

(参照 20、21、22)

表 18 急性毒性試験概要 (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*	Wistarラット 雌 3匹	/		円背位、起立不能、昏迷、鎮静、自発運動量低下、よろめき歩行、筋力低下、呼吸緩徐 腺胃部の赤色あるいは黒色斑散在、ガス貯留(胃)、小腸赤色化、口周囲部被毛汚れ 2,000 mg/kg 体重で全例死亡。300 mg/kg 体

				重では症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸緩徐、呼吸異常音、 自発運動低下、眼周囲 及び鼻周囲赤色物付着、 口周囲赤色物付着、 眼瞼閉鎖、肝臓暗調化、 肺赤色・黒色斑、肺白 色斑、気管泡沫液、 全暴露群の雄で死亡例 あり
		>5.24	>5.24	

* : 溶媒は 0.5%メチルセルロース水溶液を用いた。

1) : 毒性等級法により評価

マウスを用いた原体混在物 RS-3 及び RS-5 並びに代謝物/分解物 M1 及び M14 の急性毒性試験が実施された。結果は表 19 に示されている。(参照 23~26)

表 19 急性経口毒性試験概要 (代謝物/原体混在物)

被験物質	動物種	LD ₅₀ mg/kg 体重	観察された症状
		雌	
M1*	ICR マウス 雌 3 匹	300<LD ₅₀ ≤2,000 ¹⁾	はいずれ姿勢、横臥位、うずくまり、鎮静、昏迷、よろめき歩行、攣縮、振戦、呼吸緩徐、体温下降、外陰部被毛湿潤、全身被毛湿潤 2,000 mg/kg 体重で全例死亡 300 mg/kg 体重では症状及び死亡例なし
M14*	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	鎮静 死亡例なし
原体混在物 RS-3**	ICR マウス 雌 3 匹	300<LD ₅₀ ≤2,000 ¹⁾	昏睡、努力性呼吸、腹臥位、はいずれ姿勢、横臥位、鎮静、昏迷、よろめき歩行、呼吸深大 2,000 mg/kg 体重で全例死亡 300 mg/kg 体重では死亡例なし
原体混在物 RS5**	ICR マウス 雌 3 匹	300<LD ₅₀ ≤2,000 ¹⁾	腹臥位、鎮静 2,000 mg/kg 体重で全例死亡 300 mg/kg 体重では死亡例なし

* : 溶媒は 0.5%メチルセルロースを用いた。

** : 溶媒はコーン油を用いた。

1) : 毒性等級法により評価

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。その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認めら

れなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、皮膚感作性は陽性であった。(参照 27~29)

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、100、300、1,000 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.72	17.3	57.7	122
	雌	6.74	20.3	66.9	134

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雄で軽度な前・後肢握力低下が認められたが、脳、脊髄、坐骨神経及び下腿筋などの病理組織学的検査で異常は認められなかった。同群では一貫して約 15% の体重増加抑制が認められ、表 21 に示すように毒性影響が明らかに認められている投与量であることから、前・後肢握力低下は神経毒性的な変化というよりむしろ体重増加抑制や筋力低下等の全身状態の悪化を反映したものと考えられた。

膀胱粘膜上皮過形成については、膀胱粘膜に対する細胞障害性反応の代償性変化として粘膜上皮の過形成が生じたものと考えられた。

本試験において、300 ppm 投与群の雄で Ht 及び Hb の減少等、1,000 ppm 投与群の雌で Ht、Hb 及び RBC の減少等が認められたので無毒性量は雄で 100 ppm (5.72 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (20.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 30)

表 21 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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・前・後肢握力低下 ・赤色尿 ・尿中 RBC、WBC、潜血及びタンパク質増加 ・MCV 及び MCH 増加 ・Glu 減少 ・カリウム増加 ・クロール減少 ・膀胱粘膜上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿中 RBC 増加 ・MCV 及び MCH 増加 ・Lym 及び WBC 増加 ・ALT 及び GGT 増加 ・Glu、TP、Alb、A/G 比減少 ・I.Bil 増加 ・カリウム増加 ・クロール減少 ・膀胱粘膜上皮過形成

	<ul style="list-style-type: none"> 膀胱粘膜上皮内/粘膜下出血 膀胱粘膜上皮アポトーシス 膀胱粘膜上皮変性/好中球浸潤[§] 	<ul style="list-style-type: none"> 膀胱粘膜上皮内/粘膜下出血[§] 膀胱粘膜上皮アポトーシス 髓外造血亢進
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 尿比重低下 摂餌量減少 RBC 減少 網赤血球及び骨髓有核細胞数増加 PLT 増加 TG 減少 D.Bil 及び I.Bil 増加 無機リン増加 肝比重量増加 脾絶対及び比重量増加 脾うっ血/充血及び褐色色素 (ヘモジデリン) 沈着 膀胱粘膜上皮過形成[§] 髓外造血亢進 骨髓 (胸骨及び大腿骨) 造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 尿比重低下 摂餌量減少 Ht、Hb 及び RBC 減少 網赤血球及び骨髓有核細胞数増加 AST 増加 T.Chol 及び TG 減少 T.Bil 及び D.Bil 増加 脾絶対及び比重量増加 肝絶対及び比重量増加 脾うっ血/充血及び褐色色素 (ヘモジデリン) 沈着 膀胱粘膜上皮過形成[§] 骨髓 (胸骨及び大腿骨) 造血亢進
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> Ht 及び Hb 減少 T.Chol 減少 T.Bil 増加 	300 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR 系マウス (一群各 10 匹) を用いた、混餌 (原体 : 0、50、300 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	300 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.71	40.4	270
	雌	7.92	47.7	318

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄及び 300 ppm 投与群の雌において膀胱粘膜固有層単核細胞集簇等が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm (40.4 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (7.92 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 31)