

	<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)

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・網赤血球数増加 ・ALT^{§§}及びAST 増加 ・Cre 増加 ・肝及び脾比重量増加 ・心臓弁膜の炎症 ・肝小葉中心性肝細胞肥大、肝小肉芽腫 ・膀胱粘膜固有層単核細胞集簇 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・網赤血球数増加^{§§} ・MCV 減少 ・ALT^{§§}、AST^{§§}、BUN 及び Glob 増加 ・A/G 比減少 ・肝比重量増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・心臓弁膜の炎症 ・肝小葉中心性肝細胞肥大、肝小肉芽腫 ・膀胱粘膜上皮過形成
300 ppm 以上	300 ppm 以下毒性所見なし	・膀胱粘膜固有層単核細胞集簇 [§]
50 ppm		毒性所見なし

§ : 300 ppm では統計学的な有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§ § : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(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、2、12 及び 70 mg/kg 体重/日（雌は投与後 4 週にわたり体重が減少したため、投与開始 4 週後より 70 mg/kg 体重/日から 50 mg/kg 体重/日に変更した。70/50 mg/kg 体重/日と記載。）〕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 24 に示されている。

70/50 mg/kg 体重/日投与群の雌の病理組織学的検査において、肝外胆管粘膜上皮過形成（2 例）及び胆のう粘膜上皮過形成（3 例）が認められ、統計学的有意差はなく、その発生機序も不明であるが、90 日間亜急性毒性試験のイヌでは通常観察されない所見のため検体投与に起因する可能性が高いと考えられた。

本試験において、70 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 70/50 mg/kg 体重/日投与群の雌で嘔吐等が認められたので、無毒性量は雌雄で 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 32）

表 24 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌*
雄：70 mg/kg 体重/日 雌：70/50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐 ・T.Chol 及び TG 増加 ・ALP、ALT、AST、及び GGT 増加[§] ・無機リン減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・胆のう膨満 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐 ・体重減少 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝外胆管粘膜上皮過形成[§] ・胆のう粘膜上皮過形成[§]

	<ul style="list-style-type: none"> ・び慢性肝細胞肥大 ・肝外胆管粘膜上皮過形成[§] ・単一細胞性肝細胞壊死[§] ・肝炎症性細胞浸潤[§] ・胆のう粘膜上皮過形成 	
12 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

* : 投与開始 4 週後より 50 mg/kg 体重/日に変更された。

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

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 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、150、500 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 25 1 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.05	6.15	20.4	62.6
	雌	2.62	7.74	26.1	79.1

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

500 ppm 投与群の雄で認められた精巣上体の絶対及び比重量増加は、組織学的に乏精子症を示す動物が対照群と比較して少なかったことによるもので、偶発的な変化と考えられた。

1,500 ppm 投与群の雌で軽度な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。同群では体重増加抑制や表 26 に示すような明らかな毒性所見が認められたことから、この低下は、神経毒性的な変化ではなく体重増加抑制等に伴う筋力低下等の全身状態の変化を反映したものと考えられた。

150ppm 投与群の雄で軽度な PLT の増加が認められたが、同群において関連する所見が認められないこと、投与 26 週のみを観察された変化であること、試験実施施設における背景値の範囲内であり、対照群が背景値の下限に近いこと等を総合して判断し、同変化は検体投与による変化ではないと考えられた。

本試験において、500 ppm 投与群の雌雄で、Ht 及び TG 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄で 150 ppm (雄 : 6.15 mg/kg 体重/日、雌 : 7.74 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 33)

表 26 1 年間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・尿潜血及び尿沈渣 RBC 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・後肢握力低下 ・皮膚 (眼周囲) 赤色物付着

	<ul style="list-style-type: none"> ・骨髄有核細胞数増加 ・MCV 及び MCH 増加 ・WBC、Lym 及び Neu 増加 ・Glu 減少 ・I.Bil 増加 ・無機リン及びカリウム増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・骨髄（大腿骨、胸骨）造血亢進 ・脾うっ血、髓外造血亢進 ・膀胱粘膜上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・尿比重低下 ・Ht、Hb、RBC 減少 ・網赤血球数増加 ・MCV 及び MCH 増加 ・PLT 増加 ・Neu 増加 ・APTT 延長 ・ALT 増加、BUN 増加 ・TP 減少 ・D.Bil、I.Bil 及び T.Bil 増加 ・肝比重量増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・赤色眼脂 ・骨髄（大腿骨、胸骨）造血亢進 ・脾うっ血 ・変異肝細胞巣（好塩基細胞） ・ハーダー腺単核細胞浸潤
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・網赤血球数増加 ・PLT 増加 ・TG 減少 ・D.Bil 及び T.Bil 増加 ・クロール減少 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿量増加 ・Ht 減少 ・Lym 及び WBC 増加 ・AST 増加 ・T.Cho 及び Glu 減少 ・Alb 及び A/G 比減少 ・TG 減少
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 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、10 及び 50 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 27 に示されている。

50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄全例で嘔吐が認められ、有意差はないが発現週数では対照群を上回り、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で胆のう粘膜上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 34）

表 27 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
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・無機リン減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・胆のうの膨満（2 例）及び壁肥厚（1 例） ・肝外胆管粘膜上皮過形成^a（2 例） 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・PLT 増加 ・ALP 増加 ・ALT 増加^s ・肝絶対及び比重量増加^s ・胆のう壁肥厚（3 例）

	・胆のう粘膜上皮過形成 ^a	・肝外胆管粘膜上皮過形成 ^a (3例) ・胆のう粘膜上皮過形成 ^a
10 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	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。

a：これらの所見に明らかな炎症性変化はなく、胆のう粘膜上皮過形成には胆石又はコレステリン沈着も認められなかった。

(3) 2年間発がん性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体：0、150、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 28 2 年間発がん性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.33	18.3	55.1
	雌	6.92	23.3	72.4

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

1,500ppm 投与群の雌雄で神経線維変性が増加した坐骨神経は、同群で増加した神経根神経症が増加した脊髓腹根の末梢部と考えられることから、坐骨神経の変化はいずれも神経根神経症の重篤化と関連するものであり、神経毒性に関連する所見ではないと考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で膀胱粘膜上皮過形成が、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 150 ppm (雄：5.33 mg/kg 体重/日、雌：6.92 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 35)

表 29 2 年間発がん性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・脾絶対及び比重量増加* ・脾うっ血 ・骨髓 (大腿骨、胸骨) 造血亢進 ・クッパー細胞褐色色素沈着(ヘモジデリン) ・変異肝細胞巣(好酸性細胞) ・近位尿細管褐色色素沈着 ・神経根神経症 (重篤化) ・坐骨神経神経線維変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼周囲赤色付着物、眼球退色 ・摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・Lym 及び WBC 増加 ・脾絶対[§]及び比重量増加 ・赤色眼脂 ・脾うっ血 ・骨髓(大腿骨、胸骨)造血亢進 ・クッパー細胞褐色色素沈着(ヘモジデリン) ・変異肝細胞巣(好塩基細胞)

		<ul style="list-style-type: none"> ・近位尿細管褐色色素沈着 ・膀胱粘膜上皮過形成 ・神経根神経症（発生頻度増加） ・坐骨神経神経線維変性 ・ハーダー腺単核細胞浸潤
500 ppm 以上	・膀胱粘膜上皮過形成	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・神経根神経症（重篤化）
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

*：臓器重量に関して、単核球性白血病、褐色細胞腫又は精巣間細胞腫により、各々著しい腫大を示した脾臓、副腎又は精巣については、重量データから除外し評価を行った。

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(4) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、50、250 及び 1,250 ppm：平均検体摂取量は表 30 を参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 30 18 か月発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	1,250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.40	26.6	141
	雌	5.30	26.6	148

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 31 に示されている。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、1,250 ppm 投与群の雌雄とも体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 250 ppm（雄：26.6 mg/kg 体重/日、雌：26.6 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 36）

表 31 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・大動脈炎 ・膀胱粘膜上皮細胞質空胞化及び粘膜固有層単核細胞集簇 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・大動脈炎 ・膀胱粘膜上皮細胞質空胞化、粘膜固有層単核細胞集簇及び粘膜上皮過形成
250 ppm 以下	毒性所見なし	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 Hannover GALAS ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 を参照）投与による 2 世代

繁殖試験が実施された。

表 32 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	1,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.43	13.7	69.2
		雌	3.94	15.9	78.3
	F ₁ 世代	雄	3.75	14.8	78.2
		雌	4.13	16.9	85.7

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

1,000 ppm 投与群の P 世代雌、F₁ 世代雄に肝臓比重量の増加が認められたが、病理組織学的検査において異常は認められず、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、親動物では 200 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加が、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められ、児動物では 1,000 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は、親動物の雄で 200 ppm (13.7mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (4.13 mg/kg 体重/日)、児動物で 200 ppm (雄：14.3 mg/kg 体重/日、雌：16.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 37)

表 33 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	1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・脾比重量増加 ・脾うっ血 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・脾比重量増加 ・副腎絶対及び比重量減少 ・卵巢絶対重量減少 ・脾うっ血 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・脾比重量増加 ・髓外造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・脾比重量増加 ・副腎比重量減少 ・脱毛 ・脾うっ血
	200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし			・肝絶対及び比重量増加
	50ppm				毒性所見なし
児動物	1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量低下
	200 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

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover GALAS ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、5、20 及び 80 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%カルボキシメチルセルロース) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

骨格変異である過剰肋骨、椎骨数増加などの中軸骨格の発生に対する影響が高用量投与群においてみられたが、中軸骨格系を含む骨格の奇形及び内臓奇形はいずれの投与群においてもその発現頻度は対照群と同程度であり、さらに外表奇形はいずれの投与群にも観察されなかった。

本試験において、母動物では 20 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児では 80 mg/kg 体重/日投与群で胎児体重の低下、骨格変異 (過剰肋骨を伴う仙椎前椎骨数増加) の増加が認められたことから、無毒性量は、母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 20 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 38)

表 34 発生毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
80 mg/kg 体重/日	・脱毛	・低体重 ・骨格変異 (過剰肋骨、仙椎前椎骨数 27)
20 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制、摂餌量減少	20 mg/kg 体重/日以下
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体: 0、5、25 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%カルボキシメチルセルロース) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、母動物では 25 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められ、胎児では 150 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたので、無毒性量は、母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 25 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 39)

表 35 発生毒性試験 (ウサギ) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
150 mg/kg 体重/日	・摂餌量低下 ・流産 (1 例)	・低体重 (雄)
25 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制	25 mg/kg 体重/日以下
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

13. 遺伝毒性試験

テブフロキンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 36 に示されているとおり、すべて陰性であったことから、テブフロキンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 40、41、42)

表 36 遺伝毒性試験概要 (テブフロキン)

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)	①0.76~5,000 µg/7° ㈬ト (+/-S9) ②4.9~5,000 µg/7° ㈬ト (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	① 59.0~144 µg/mL (-S9) ② 73.7~180 µg/mL (+S9) (処理 6 時間、回復 18 時間) ③ 11.3~90 µg/mL (-S9) (処理 24 時間、回復なし) ④ 5.6~45 µg/mL (-S9) (処理 48 時間、回復なし)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	① 125、250、500mg/kg 体重 (単回強制経口投与 24 時間後) ② 500 mg/kg 体重 (単回強制投与 48 時間後)	陰性

*: 被験物質は DMSO に溶解して用いた。

+/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

-S9: 代謝活性化系非存在下

+S9: 代謝活性化系存在下

代謝物/分解物 M1 及び M14 並びに原体混在物 RS-3 及び RS-5 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 37 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 43、44、45、46)

表 37 遺伝毒性試験概要 (代謝物/原体混在物)

被験物質*	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
M1	<i>in vitro</i>	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	①39.1~5,000 µg/7° ㈬ト (-S9) ②313~5,000 µg/7° ㈬ト (+S9)	陰性
M14			①2.4~5,000 µg/7° ㈬ト (-S9) ②39.1~5,000 µg/7° ㈬ト (+S9)	陰性
原体混在物 RS-3		<i>Escherichia coli</i>	①9.8~5,000 µg/7° ㈬ト(-S9) ②39.1~5,000 µg/7° ㈬ト(+S9)	陰性

原体混在物 RS-5		(WP2 <i>uvrA</i> 株)	9.8~5,000 $\mu\text{g/l}$ ν -ト (+/-S9)	陰性
---------------	--	---------------------	--	----

* : 被験物質は DMSO に溶解して用いた。
 +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下
 -S9:代謝活性系非存在下
 +S9 : 代謝活性系存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「テブフロキン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識されたテブフロキンのラットを用いた動物体内運命試験において、テブフロキンは投与後速やかに代謝され、親化合物は尿中及び糞中に認められなかった。投与されたテブフロキンは、尿及び糞の両方の経路で排泄され、糞中への排泄には胆汁排泄が大きく寄与していた。吸収率は、73.5～92.4%であると考えられた。

¹⁴C で標識されたテブフロキンを用いた植物体内運命試験の結果、主要成分は親化合物 (8.47～13.7%TRR)、M1(28.3%TRR)、M2(15.2%TRR)、M4(14.6～37.5%TRR)及びM8(10.4%TRR)であった。

テブフロキン及び代謝物 M1、M2 及びその抱合体、M3 及びその抱合体、M4 及びその抱合体並びに M8 及びその抱合体を分析対象化合物とした水稻の作物残留試験が実施された。玄米においてテブフロキンは検出限界以下、また M1、M2、M3、M4 及び M8 の最大残留値はそれぞれ、0.11、0.077、0.022、0.011 及び 0.031 mg/kg であった。

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（ラット変異細胞巣等）、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高用量で、中軸骨格の変異が増加したが、中軸骨格系を含む骨格の奇形の発現頻度は対照群と同程度であり、またウサギでは骨格奇形及び変異の増加は認められなかった。これらの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。

植物体内運命試験における主要代謝物は、すべて動物体内で生成される化合物であったが、M1 は水稻で 10%TRR を超えて検出され、急性経口毒性試験においてテブフロキンの毒性と同程度であった。以上より、農産物中の暴露評価対象物質をテブフロキン及び代謝物 M1 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 38 に示されている。

表 38 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、100、300、 1,000、2,000 ppm	雄：5.72 雌：20.3	雄：17.3 雌：66.9	雄：Ht、Hb 減少等 雌：肝絶対及び比重量増加 等
		雄：0、5.72、17.3、 57.7、122 雌：0、6.74、20.3、 66.9、134			
	1年間 慢性毒性 試験	0、50、150、500、 1,500 ppm	雄：6.15 雌：7.74	雄：20.4 雌：26.1	雄：Ht、Hb、RBC 減少等 雌：尿量増加、Ht 減少等
		雄：0、2.05、6.15、 20.4、62.6 雌：0、2.62、7.74、 26.1、79.1			
	2年間 発がん性 試験	0、150、500、1,500 ppm	雄：5.33 雌：6.92	雄：18.3 雌：23.3	雄：膀胱粘膜上皮過形成等 雌：体重増加抑制、神経根 神経症増加等 (発がん性は認められな い)
雄：0、5.33、18.3、 55.1 雌：0、6.92、23.3、 72.4					
2世代 繁殖試験	0、50、200、1,000 ppm	親動物及び 児動物	親動物及び 児動物	親動物 雄：体重増加抑制、髄外造 血亢進等 雌：肝絶対及び比重量増加 等 児動物：体重増加抑制、胸 腺絶対及び比重量増加等 (繁殖能に対する影響は 認められない)	
	P 雄：0、3.43、 13.7、69.2 P 雌：0、3.94、 15.9、78.3 F ₁ 雄：0、3.75、 14.8、78.2 F ₁ 雌：4.13、16.9、 85.7	P 雄：13.7 P 雌：15.9 F ₁ 雄：14.8 F ₁ 雌：4.13	P 雄：69.2 P 雌：78.3 F ₁ 雄：78.2 F ₁ 雌：16.9		
発生毒性 試験	0、5、20、80	母動物：5 胎児：20	母動物：20 胎児：80	母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異(過剰肋骨 等) 増加等 (催奇形性は認められな い)	
マウス	90日間	0、50、300、2,000 ppm	雄：40.4	雄：270	雄：肝小葉中心性肝細胞肥

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⁾
	亜急性毒性試験	雄：0、6.71、40.4、 270 雌：0、7.92、47.7、 318	雌：7.92	雌：47.7	大、肝小肉芽腫等 雌：肝小肉芽腫、膀胱粘膜 固有層単核細胞集簇増加 等
	18 か月 発がん性 試験	0、50、250、1,250 ppm 雄：0、5.4、26.6、 141、 雌：0、5.3、26.6、 148	雌雄：26.6	雄：141 雌：148	雌雄：体重増加抑制、膀胱 粘膜上皮過形成等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、5、25、150	母動物：5 胎児：25	母動物：25 胎児：150	雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制 (催奇形性は認められな い)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：0、2、12、70 雌：0、2、12、 70/50*	雄：12 雌：12	雄：70 雌：70/50	雄：肝絶対及び比重量増 加、びまん性肝細胞腫大等 雌：摂餌量減少
	1 年間 慢性毒性 試験	0、2、10、50	雄：10 雌：10	雌雄：50	雄：ALP 増加等 雌：摂餌量減少、ALP 増 加等

¹⁾：備考に最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

*：最高投与群の投与量は、雌で投与4週から終了時まで50 mg/kg 体重/日とした。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた2世代繁殖試験の4.13mg/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。

ADI	0.041 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.13 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	名称	化学名
M1	AF02-M1	6- <i>tert</i> -butyl-8-fluoro-2,3-dimethyl-4(1 <i>H</i>)-quinolinone
M2	AF02-M2	6- <i>tert</i> -butyl-8-fluoro-3-(hydroxymethyl)-2-methyl-4(1 <i>H</i>)-quinolinone
M3	AF02-M3	6- <i>tert</i> -butyl-8-fluoro-3-(hydroxymethyl)-3-methyl-4(1 <i>H</i>)-quinolinone
M4	AF02-M4	8-fluoro-6-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-2,3-dimethyl-4(1 <i>H</i>)-quinolinone
M5	AF02-M5	6- <i>tert</i> -butyl-8-fluoro-1,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid
M7	AF02-M7	2-(8-fluoro-1,4-dihydro-2,3-dimethyl-4-oxoquinolin-6-yl)-2-methylpropanoic acid
M8	AF02-M8	8-fluoro-6-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-(hydroxymethyl)-2-methyl-4(1 <i>H</i>)-quinolinone
M9	AF02-M9	8-fluoro-1,4-dihydro-6-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-2-methyl-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid
M10	AF02-M10	7- <i>tert</i> -butyl-5-fluorofuro[3,4- <i>b</i>]quinoline-1,9(3 <i>H</i> ,4 <i>H</i>)-dione
M11	AF02-M11	5-fluoro-7-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)furo[3,4- <i>b</i>]quinoline-1,9(3 <i>H</i> ,4 <i>H</i>)-dione
M14	AF02-M14	4-acetoxy-6- <i>tert</i> -butyl-8-hydroxy-2,3-dimethylquinoline
U-R1	U-R1	8-fluoro-6-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-2,3-bis(hydroxymethyl)-4(1 <i>H</i>)-quinolinone
原体混在物 RS-3	—	—
原体混在物 RS-5	—	—

— : 該当せず

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物血中濃度時間曲線下面積
C _{max}	最高濃度
D.Bil	直接ビリルビン
DMSO	ジメチルスルフォキシド
GA	グルクロン酸抱合体
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
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 [=血中血球容積 (PCV)]
I.Bil	間接ビリルビン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
SA	硫酸抱合体
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド

T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
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] 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg) (公的分析機関)												合量*
					テブフロキン		M1		M2		M3		M4		M8		
					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	最高値	平均値	
水稲 (露地) [玄米] 2009年	800DL	1	2	14	<0.01	<0.01	0.047	0.047	0.022	0.022	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.11
			2	21	<0.01	<0.01	0.047	0.047	0.033	0.033	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.011	0.011	0.12
			2	28	<0.01	<0.01	0.035	0.029	0.022	0.022	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.011	0.011	0.09
	800DL	1	2	14	<0.01	<0.01	0.094	0.094	0.055	0.055	0.011	0.011	<0.011	<0.011	0.021	0.016	0.20
			2	21	<0.01	<0.01	0.023	0.023	0.033	0.033	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.011	0.011	0.10
			2	27	<0.01	<0.01	0.023	0.023	0.033	0.033	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.021	0.021	0.11
水稲 (露地) [稲わら] 2009年	800DL	1	2	14	<0.04	<0.04	2.41	2.36	0.429	0.424	0.275	0.270	0.286	0.280	0.593	0.588	4.0
			2	21	<0.04	<0.04	2.16	2.14	0.528	0.522	0.187	0.182	0.209	0.209	0.395	0.390	3.5
			2	28	<0.04	<0.04	0.620	0.614	0.198	0.192	0.176	0.176	0.154	0.154	0.354	0.348	1.5
	800DL	1	2	14	<0.04	<0.04	5.85	5.66	1.29	1.27	0.484	0.484	0.979	0.957	1.83	1.76	10.2
			2	21	<0.04	<0.04	1.84	1.78	0.583	0.566	0.253	0.248	0.429	0.412	1.03	0.994	4.0
			2	27	<0.04	<0.04	2.53	2.48	0.792	0.786	0.374	0.368	0.594	0.594	1.19	1.17	5.4
作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg) (社内分析機関)												合量*
					テブフロキン		M1		M2		M3		M4		M8		
					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	最高値	平均値	
水稲 (露地) [玄米] 2009年	800DL	1	2	14	<0.01	<0.01	0.05	0.04	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.2
				21	<0.01	<0.01	0.04	0.03	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.2
				28	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.2
	800DL	1	2	14	<0.01	<0.01	0.08	0.08	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.02	0.2
				21	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.2
				27	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.2
水稲 (露地) [稲わら] 2009年	800DL	1	2	14	<0.04	<0.04	2.33	2.30	0.54	0.52	0.15	0.14	0.21	0.20	0.26	0.26	3.5
				21	<0.04	<0.04	1.93	1.86	0.46	0.46	0.08	0.08	0.19	0.18	0.21	0.21	2.8
				28	<0.04	<0.04	0.46	0.44	0.17	0.17	0.10	0.10	0.18	0.18	0.28	0.27	1.2
	800DL	1	2	14	<0.04	<0.04	5.32	5.18	0.95	0.94	0.26	0.26	0.64	0.64	0.89	0.86	7.9
				21	<0.04	<0.04	2.59	2.58	0.78	0.76	0.18	0.18	0.48	0.48	0.54	0.53	4.6
				27	<0.04	<0.04	2.41	2.38	0.76	0.76	0.28	0.28	0.54	0.53	0.71	0.71	4.7

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) (公的分析機関)												合量*
					テブフロキン		M1		M2		M3		M4		M8		
					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	最高値	平均値	
水稲 (露地) [玄米] 2009年	300WDG	1	2	14	<0.01	<0.01	0.059	0.059	0.033	0.033	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.011	0.011	0.14
				21	<0.01	<0.01	0.059	0.059	0.044	0.044	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.011	0.011	0.15
				28	<0.01	<0.01	0.047	0.047	0.044	0.038	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.011	0.011	0.13
	300WDG	1	2	14	<0.01	<0.01	0.105	0.105	0.077	0.077	0.022	0.022	0.011	0.011	0.021	0.021	0.25
				21	<0.01	<0.01	0.035	0.035	0.055	0.055	0.011	0.011	<0.011	<0.011	0.031	0.026	0.15
				27	<0.01	<0.01	0.023	0.023	0.055	0.055	0.011	0.011	<0.011	<0.011	0.021	0.021	0.13
水稲 (露地) [稲わら] 2009年	300WDG	1	2	14	<0.04	<0.04	2.84	2.80	0.484	0.478	0.231	0.231	0.231	0.226	0.447	0.442	4.2
				21	<0.04	<0.04	1.30	1.29	0.297	0.292	0.132	0.132	0.143	0.143	0.281	0.276	2.2
				28	<0.04	<0.04	0.655	0.650	0.165	0.165	0.099	0.099	0.099	0.099	0.208	0.208	1.3
	300WDG	1	2	14	<0.04	<0.04	3.28	3.22	0.847	0.842	0.352	0.346	0.715	0.715	1.57	1.56	6.7
				21	<0.04	<0.04	1.52	1.48	0.616	0.616	0.319	0.314	0.506	0.506	1.38	1.38	4.3
				27	<0.04	<0.04	1.61	1.56	0.605	0.578	0.341	0.336	0.473	0.462	1.27	1.26	4.2
作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg) (社内分析機関)												合量*
					テブフロキン		M1		M2		M3		M4		M8		
					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	最高値	平均値	
水稲 (露地) [玄米] 2009年	300WDG	1	2	14	<0.01	<0.01	0.06	0.06	0.03	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.2
				21	<0.01	<0.01	0.05	0.04	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.2
				28	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.2
	300WDG	1	2	14	<0.01	<0.01	0.11	0.10	0.07	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.02	0.2
				21	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.02	0.2
				27	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.02	0.2
水稲 (露地) [稲わら] 2009年	300WDG	1	2	14	<0.04	<0.04	3.14	3.11	0.64	0.63	0.23	0.23	0.34	0.33	0.58	0.58	4.9
				21	<0.04	<0.04	1.38	1.36	0.33	0.32	0.12	0.12	0.22	0.22	0.21	0.20	2.3
				28	<0.04	<0.04	0.50	0.49	0.14	0.14	0.08	0.08	0.13	0.13	0.15	0.14	1.0
	300WDG	1	2	14	<0.04	<0.04	2.34	2.31	0.51	0.5	0.19	0.18	0.48	0.48	0.77	0.76	4.3
				21	<0.04	<0.04	1.02	1.00	0.45	0.45	0.14	0.14	0.35	0.34	0.73	0.72	2.7
				27	<0.04	<0.04	1.12	1.12	0.37	0.37	0.21	0.20	0.41	0.40	0.80	0.80	2.9

注：代謝物の数値はテブフロキン換算値（換算係数 M1：1.17 M2：1.10 M3：1.10 M4：1.10 M8：1.04）

*：合量値は平均値から算出

<参照>

- 1 農薬抄録テブフロキン（殺菌剤）（平成22年1月12日作成）：明治製菓株式会社、一部公表予定
- 2 AF-02 を用いたラットにおける体内運命試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences, LLC、2009年、未公表
- 3 AF-02 を用いたラットにおける体内運命試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009年、未公表
- 4 [¹⁴C]AF02 を用いたラットにおける体内運命試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009年、未公表
- 5 AF-02 の水稲における代謝運命（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009年、未公表
- 6 AF-02 のトマトにおける代謝運命（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009年、未公表
- 7 AF-02 のほうれんそうにおける代謝運命（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009年、未公表
- 8 AF-02 の好氣的湛水土壌代謝運命（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009年、未公表
- 9 AF-02 の好氣的土壌代謝運命（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009年、未公表
- 10 M1 の嫌氣的土壌中代謝運命（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009年、未公表
- 11 AF-02 の土壌吸着性試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009年、未公表
- 12 AF02-M1 の土壌吸着性試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009年、未公表
- 13 AF-02 の加水分解運命試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009年、未公表
- 14 AF-02 の水中光分解運命試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009年、未公表
- 15 AF02-M1 の水中光分解試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2009年、未公表
- 16 土壌残留性試験結果：残留農薬研究所、2008年、未公表
- 17 残留試験結果：残留農薬研究所、2008年、未公表
- 18 乳汁移行性試験結果：畜産生物科学安全研究所、2008年、未公表
- 19 AF-02 原体の生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：日精バイリス株式会社、2009年、未公表
- 20 AF-02 原体のラットにおける急性経口毒性試験（毒性等級法）（GLP 対応）：残留農薬研究所、2007年、未公表
- 21 AF-02 原体のラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2005年、未公表
- 22 AF-02 原体のラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2008年、未公表
- 23 原体混在物 AF02-RS3 のマウスにおける急性経口毒性試験（毒性等級法）（GLP 対応）：残留農薬研究所、2008年、未公表
- 24 原体混在物 AF02-RS5 のマウスにおける急性経口毒性試験（毒性等級法）（GLP

- 対応) : 残留農薬研究所、2008年、未公表
- 25 代謝物 AF02-M1 のマウスにおける急性経口毒性試験(毒性等級法) (GLP 対応)、2008年、未公表
 - 26 AF02-M14 のマウスにおける急性経口毒性試験(毒性等級法) (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2008年、未公表
 - 27 AF-02 原体のウサギにおける皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2005年、未公表
 - 28 AF-02 原体のウサギにおける眼刺激性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2005年、未公表
 - 29 AF-02 原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2005年、未公表
 - 30 AF-02 原体のラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2007年、未公表
 - 31 AF-02 原体のマウスにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2007年、未公表
 - 32 AF-02 原体のイヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2007年、未公表
 - 33 AF-02 原体のラットにおける 1年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2008年、未公表
 - 34 AF-02 原体のイヌにおける 1年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2009年、未公表
 - 35 AF-02 原体のラットにおける発がん性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2009年、未公表
 - 36 AF-02 原体のマウスにおける発がん性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2009年、未公表
 - 37 AF-02 原体のラットにおける繁殖毒性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2009年、未公表
 - 38 AF-02 原体のラットを用いる催奇形性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2008年、未公表
 - 39 AF-02 原体のウサギを用いる催奇形性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2008年、未公表
 - 40 AF-02 原体の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2005年、未公表
 - 41 AF-02 原体のチャイニーズハムスター培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2005年、未公表
 - 42 AF-02 原体のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2005年、未公表
 - 43 原体混在物 AF02-RS3 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 残留農薬

研究所、2009年、未公表

- 44 原体混在物 AF02-RS5 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2009年、未公表
- 45 AF02-M1 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2009年、未公表
- 46 AF02-M14 の細菌を用いる復帰当然変異試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2009年、未公表
- 47 食品健康影響評価について(平成 22 年 6 月 18 日付け厚生労働省発食安 0618 第 4 号)
- 48 食品健康影響評価に係る追加資料の提出(要望事項に対する回答資料) [テブフロキン] : Meiji Seika ファルマ株式会社、2011年、未公表
- 49 農薬抄録 テブフロキン (AF-02) (殺菌剤) (平成 23 年 7 月 22 日改訂) : Meiji Seika ファルマ株式会社、一部公表予定
- 50 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
- 51 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
- 52 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