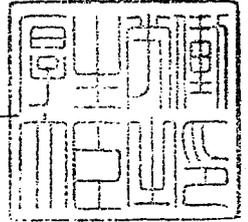


厚生労働省発食安第0123005号

平成 2 0 年 1 月 2 3 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和 2 2 年法律第 2 3 3 号）第 1 1 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

エスプロカルブ

平成 20 年 3 月 3 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 20 年 1 月 23 日厚生労働省発食安第 0123005 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくエスプロカルブに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

エスプロカルブ

1. 品目名：エスプロカルブ (Esprocarb)

2. 用途：除草剤

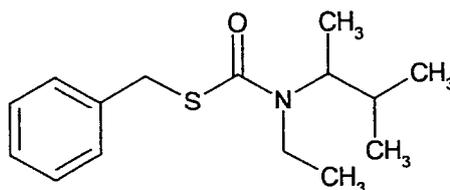
チオカーバメート系除草剤である。作用機構は、十分に解明されていないが、他のチオカーバメート系除草剤と同様に対象雑草に吸収された後、細胞分裂阻害、特に蛋白質合成阻害により生育を抑制または停止させることで、枯死させると考えられている。

3. 化学名：

S-benzyl 1,2-dimethylpropyl (ethyl) thiocarbamate (IUPAC)

S-(phenylmethyl) (1,2-dimethylpropyl) ethylcarbamothioate (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式 $C_{15}H_{23}NOS$

分子量 265.42

水溶解度 4.92 mg/L (20°C)

分配係数 $\log_{10} Pow=4.62$ (25°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用法は以下のとおり。

(1) 7.0%エスプロカルブ・0.25%ベンスルフロンメチル粒剤

| 作物名 | 適用雑草名・病変名 | 使用時期 | 使用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 |
|----------|--|------------------------------|---|---------|---------|----------|------|
| 移植 水稻 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ クログワイ オモダカ ヘラオモダカ ヒルムシロ セリ (東北) コウキヤガラ (東北) シズイ (東北) エゾノサヤヌカグサ (北海道) アオミドロ・藻類による 表層はく離 | 移植後 5～20 日 (ノビエ 2.5 葉期まで) | 砂壤土～埴土 (砂壤土では 減水深 1.5cm/日以下、 埴土～埴土では 減水深 2cm/日以下) | 3kg/10a | 1 回 | 湛水 散布 | 北海道 |
| | 移植後 5～15 日 (ノビエ 2.5 葉期まで) | 埴土～埴土 (減水深 2cm/日以下) | 東北、北陸、 関東以西の 普通期及び 早期栽培地帯 | | | | |

エスプロカルブを含む農薬の総使用回数：1回

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(2) 15.0%エスプロカルブ・0.60%ジメタメトリン・0.30%ピラゾスルフロンエチル・4.5%プレチラクロール粒剤

| 作物名 | 適用雑草名・病変名 | 使用時期 | 使用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 |
|----------|--|--|--------|---------|---------|----------|--------------------|
| 移植 水稻 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ クログワイ (北海道を除く) オモダカ (北海道を除く) ヒルムシロ コウキヤガラ (北海道を除く) シズイ (東北) セリ (九州を除く) エゾノサヤヌカグサ (北海道) アオミドロ・藻類による 表層はく離 | 移植後 5 日～ ノビエ 2.5 葉期まで ただし、移植後 30 日まで | 砂壤土～埴土 | 1kg/10a | 1 回 | 湛水 散布 | 全域の普通期及び 早期栽培地帯 |

エスプロカルブを含む農薬の総使用回数：1回

ジメタメトリンを含む農薬の総使用回数：2回以内

ピラゾスルフロンエチルを含む農薬の総使用回数：1回

プレチラクロールを含む農薬の総使用回数：2回以内

(3) 21.0%エスプロカルブ・0.75%ベンスルフロンメチル粒剤

| 作物名 | 適用雑草名・病変名 | 使用時期 | 使用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 |
|----------|---|----------------------------|---|---------|---------|----------|------|
| 移植 水稻 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (東北) オモダカ (東北) へらオモダカ クログワイ (東北) ヒルムシロ セリ エゾノサヤヌカグサ (北海道) シズイ (東北) アオミドロ・藻類による 表層はく離 | 移植後 5～20 日 (ノビエ2.5葉期まで) | 砂壤土～埴土 (砂壤土では 減水深1.5cm/日以下、 埴土～埴土では 減水深2cm/日以下) | 1kg/10a | 1回 | 湛水 散布 | 北海道 |
| | 移植後 5～15 日 (ノビエ2.5葉期まで) | 埴土～埴土 (減水深2cm/日以下) | 東北 | | | | |

エスプロカルブを含む農薬の総使用回数：1回

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(4) 30.0%エスプロカルブ・1.4%ベンスルフロンメチルフロアブル

| 作物名 | 適用雑草名・病変名 | 使用時期 | 使用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 |
|----------|--|---|-----------------------|---------------|---------|----------------|------|
| 移植 水稻 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (東北) クログワイ (東北) オモダカ (東北) ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類による 表層はく離 | 移植後 7～20 日 (ノビエ2.5葉期まで) | 埴土～埴土 (減水深2cm/日以下) | 500mL /10a | 1回 | 原液 湛水 散布 | 北海道 |
| | 移植後 7～15 日 (ノビエ2.5葉期まで) | 砂壤土～埴土 (砂壤土では 減水深1.5cm/日以下、 埴土～埴土では 減水深2cm/日以下) | 東北 | | | | |

エスプロカルブを含む農薬の総使用回数：1回

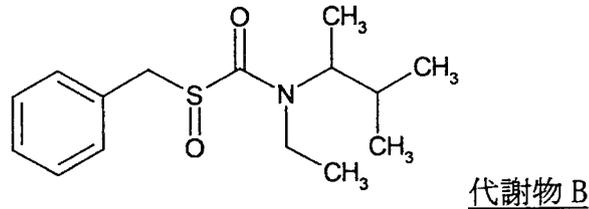
ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ エスプロカルブ
- ・ *S*-ベンジル *N*-(1, 2-ジメチルプロピル) -*N*-エチル-カルバモイルスルホキシド (代謝物 B)



② 分析法の概要

・ エスプロカルブ

試料をアセトンで抽出後、ジクロロメタンまたはヘキサンに転溶する。ヘキサン-アセトニトリル分配後、フロリジルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD^{注)}) で定量する。

注) NPD: Nitrogen Phosphorus Detector (窒素リン検出器)

・ 代謝物 B

試料をアセトンで抽出後、ジクロロメタンに転溶する。凝固法及びフロリジルカラムクロマトグラフィーで精製し、亜鉛未存在下塩酸中でエスプロカルブに還元し、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

定量限界 エスプロカルブ : 0.005~0.02 ppm

代謝物 B : 0.005~0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

水稲

水稲 (玄米) を用いた作物残留試験 (3 例) において、7.0%粒剤を 1 回湛水散布 (4kg/10a) したところ、散布後 120、102、108 日の最大残留量^{注)} は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

エスプロカルブ : <0.005、<0.005、<0.005 ppm

代謝物 B : <0.005、<0.005、<0.005 ppm

水稲 (稲わら) を用いた作物残留試験 (3 例) において、7.0%粒剤を 1 回湛水散布 (4kg/10a) したところ、散布後 120、102、108 日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

エスプロカルブ : <0.02、<0.02、<0.02 ppm

代謝物 B : <0.01、<0.01、<0.01 ppm

水稲 (玄米) を用いた作物残留試験 (2 例) において、30%フロアブルを 1 回湛

水散布(700mL/10a)したところ、散布後 100、82 日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

エスプロカルブ：<0.005、<0.005 ppm

代謝物 B：未実施

水稻(稲わら)を用いた作物残留試験(2例)において、30%フロアブルを1回湛水散布(700mL/10a)したところ、散布後 100、82 日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

エスプロカルブ：<0.01、0.02 ppm

代謝物 B：未実施

これらの試験結果の概要については、別紙1を参照。

注) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大使用条件下の作物残留試験)を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

(参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

7. 魚介類への推定残留量

本農薬については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本農薬の水産動植物被害予測濃度^{註1)}及び生物濃縮係数(BCF:Bioconcentration Factor)から、以下の通り魚介類中の推定残留量を算出した。

(1) 水産動植物被害予測濃度

本農薬が水田においてのみ使用されることから、水田PECtier2^{註2)}を算出したところ、0.23ppbとなった。

(2) 魚類濃縮性試験

エスプロカルブ(第一濃度区：0.03ppm、第二濃度区：0.003ppm)を用いた8週間の取込期間を設定したコイの魚類濃縮性試験が実施された。エスプロカルブの分析の結果から、BCFは171と算出された。

(3) 推定残留量

(1)及び(2)の結果から、水産動植物被害予測濃度：0.23ppb、BCF：171とした。

$$\text{推定残留量} = 0.23\text{ppb} \times (171 \times 5) = 196.65\text{ppb} = 0.19665\text{ppm}$$

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したも

の。

(参考：平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書)

8. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 19 年 9 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0913009 号により食品安全委員会あて意見を求めたエスプロカルブに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

| | |
|------------------------------|----------|
| 無毒性量：1 mg/kg 体重/day | |
| (動物種) | イヌ |
| (投与方法) | カプセル経口投与 |
| (試験の種類) | 慢性毒性試験 |
| (期間) | 1 年間 |
| 安全係数：100 | |
| <u>ADI：0.01 mg/kg 体重/day</u> | |

9. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

10. 基準値案

(1) 残留の規制対象

エスプロカルブ本体のみ

作物残留試験において、エスプロカルブ及び代謝物 B の分析が行われているが、代謝物 B は、玄米中において定量限界未満であることから、農産物の規制対象として含めないこととした。

また、魚介類については推定残留量を算出する際に得られた実測 BCF および水産 PEC がエスプロカルブのみを対象としていることから、魚介類の規制対象をエスプロカルブのみとすることとした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてエスプロカルブを設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のエスプロカルブが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量(TMD I)）のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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おこなった。

| | TMD I / ADI (%) ^{注)} |
|--------------|-------------------------------|
| 国民平均 | 4.2 |
| 幼小児 (1~6 歳) | 6.7 |
| 妊婦 | 3.9 |
| 高齢者 (65 歳以上) | 4.2 |

注) TMD I 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

エスプロカルブ作物残留試験一覧表

| 農作物 | 試験圃 場数 | 試験条件 | | | 最大残留量 (ppm) 【エスプロカルブ/代謝物B】 | |
|-------------|-----------|----------|----------------|----|-------------------------------|---------------------------------|
| | | 剤型 | 使用量・使用方法 | 回数 | 経過日数 | |
| 水稲 (玄米) | 3 | 7.0%粒剤 | 4kg/10a 湛水散布 | 1回 | 120日 | 圃場A:<0.005/<0.005 (1回、120日) (#) |
| | | | | | 102日 | 圃場B:<0.005/<0.005 (1回、102日) (#) |
| | | | | | 108日 | 圃場C:<0.005/<0.005 (1回、108日) (#) |
| 水稲 (稲わら) | 3 | 7.0%粒剤 | 4kg/10a 湛水散布 | 1回 | 120日 | 圃場A:<0.02/<0.01 (1回、120日) (#) |
| | | | | | 102日 | 圃場B:<0.02/<0.01 (1回、102日) (#) |
| | | | | | 108日 | 圃場C:<0.02/<0.01 (1回、108日) (#) |
| 水稲 (玄米) | 2 | 30%フロアブル | 700mL/10a 湛水散布 | 1回 | 100日 | 圃場A:<0.005/- (1回、100日) (#) |
| | | | | | 82日 | 圃場B:<0.005/- (1回、82日) (#) |
| 水稲 (稲わら) | 2 | 30%フロアブル | 700mL/10a 湛水散布 | 1回 | 100日 | 圃場A:<0.01/- (1回、100日) (#) |
| | | | | | 82日 | 圃場B:0.02/- (1回、82日) (#) |

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書「エスプロカルブ」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

エスプロカルブ推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

| 食品群 | 基準値案 (ppm) | 国民平均 TMDI | 幼小児 (1~6歳) TMDI | 妊婦 TMDI | 高齢者 (65歳以上) TMDI |
|----------|---------------|--------------|-----------------------|------------|------------------------|
| 米(玄米) | 0.02 | 3.7 | 2.0 | 2.8 | 3.8 |
| 魚介類 | 0.2 | 18.8 | 8.6 | 18.8 | 18.8 |
| 計 | | 22.5 | 10.5 | 21.6 | 22.6 |
| ADI比 (%) | | 4.2 | 6.7 | 3.9 | 4.2 |

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

妊婦及び高齢者については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参考)

これまでの経緯

- 昭和63年 3月24日 初回農薬登録
平成19年 9月 4日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
平成19年 9月13日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年 9月20日 食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年10月19日 第16回農薬専門調査会総合評価第二部会
平成19年12月 5日 第32回農薬専門調査会幹事会
平成19年12月13日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成20年 1月17日 食品安全委員会（報告）
平成20年 1月17日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成20年 1月23日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年 1月30日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|---------|-----------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

答申 (案)

エスプロカルブ

| 食品名 | 残留基準値 ppm |
|-----------|--------------|
| 米(玄米をいう。) | 0.02 |
| 魚介類 | 0.2 |

エスプロカルブに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定に
対して寄せられたコメントについて

- (1) 「食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部改正（食品中の農薬エスプロカルブの残留基準設定）」に関する意見の募集に対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成 20 年 3 月 18 日～平成 20 年 4 月 16 日

2. 現在までに寄せられた意見数

なし

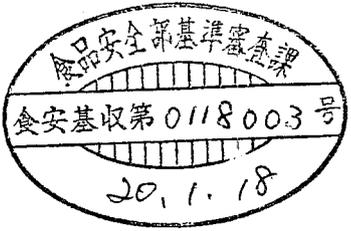
- (2) WTO 通報（衛生植物検疫措置の適用に関する協定（SPS 協定）に基づく通報）
に対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成 20 年 3 月 31 日～平成 20 年 5 月 29 日

2. 現在までに寄せられた意見数

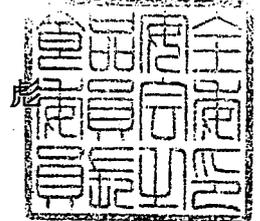
なし



府 食 第 5 9 号
平成 20 年 1 月 17 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号及び平成 19 年 9 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0913009 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたエスプロカルブに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

エスプロカルブの一日摂取許容量を 0.01 mg/kg 体重/日と設定する。



農薬評価書

エスプロカルブ

2008年1月

食品安全委員会

目次

| | |
|------------------------------|----|
| ○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..... | 4 |
| ○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..... | 7 |
| (1) 薬物動態..... | 7 |
| (2) 排泄..... | 7 |
| (3) 体内分布..... | 8 |
| (4) 代謝物同定・定量..... | 8 |
| 2. 植物体内運命試験..... | 9 |
| (1) 水稻..... | 9 |
| (2) 水稻及びヒエにおける吸収・分布比較試験..... | 10 |
| 3. 土壌中運命試験..... | 11 |
| (1) 好氣的湛水土壌中運命試験..... | 11 |
| (2) 好氣的土壌中運命試験..... | 11 |
| (3) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験..... | 12 |
| (4) 嫌氣的土壌中運命試験..... | 12 |
| (5) 土壌吸着試験..... | 13 |
| 4. 水中運命試験..... | 13 |
| (1) 加水分解試験..... | 13 |
| (2) 水中光分解試験(緩衝液)..... | 13 |
| (3) 水中光分解試験(自然水)..... | 13 |
| 5. 土壌残留試験..... | 14 |
| 6. 作物等残留試験..... | 14 |
| (1) 作物残留試験..... | 14 |
| (2) 魚介類における最大推定残留値..... | 15 |

| | |
|--------------------------|----|
| 7. 一般薬理試験 | 15 |
| 8. 急性毒性試験 | 17 |
| 9. 眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験 | 17 |
| 10. 亜急性毒性試験 | 18 |
| (1)90日間亜急性毒性試験(ラット) | 18 |
| (2)90日間亜急性毒性試験(イヌ) | 19 |
| (3)90日間亜急性神経毒性試験(ラット) | 19 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 20 |
| (1)1年間慢性毒性試験(イヌ) | 20 |
| (2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) | 21 |
| (3)18ヶ月間発がん性試験(マウス) | 21 |
| 12. 生殖発生毒性試験 | 22 |
| (1)2世代繁殖試験(ラット) | 22 |
| (2)発生毒性試験(ラット) | 23 |
| (3)発生毒性試験(ウサギ) | 23 |
| 13. 遺伝毒性試験 | 24 |
| 14. その他の試験—ChE 活性に対する影響 | 25 |
| | |
| Ⅲ. 食品健康影響評価 | 26 |
| | |
| ・別紙1:代謝物/分解物/原体混在物略称 | 30 |
| ・別紙2:検査値等略称 | 31 |
| ・参照 | 32 |

<審議の経緯>

清涼飲料水関連

- 1988年 3月 24日 初回農薬登録
2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0701015号)
(参照1)
2003年 7月 3日 同接受
2003年 7月 18日 食品安全委員会第3回会合(要請事項説明)(参照2)
2003年 10月 8日 追加資料受理(参照3)
(エスプロカルブを含む要請対象93農薬を特定)
2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会(参照4)
2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会(参照5)
2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会(参照6)

魚介類の残留基準設定関連

- 2007年 9月 4日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼(魚介類)
2007年 9月 13日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0913009号)、同接受(参照7~53)
2007年 9月 20日 第207回食品安全委員会(要請事項説明)(参照54)
2007年 10月 19日 第16回農薬専門調査会総合評価第二部会(参照55)
2007年 12月 5日 第32回農薬専門調査会幹事会(参照56)
2007年 12月 13日 第219回食品安全委員会(報告)
2007年 12月 13日より2008年1月11日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 1月 15日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年 1月 17日 第222回食品安全委員会(報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

| (2006年6月30日まで) | (2006年12月20日まで) | (2006年12月21日から) |
|----------------|-----------------|-----------------|
| 寺田雅昭(委員長) | 寺田雅昭(委員長) | 見上 彪(委員長) |
| 寺尾允男(委員長代理) | 見上 彪(委員長代理) | 小泉直子(委員長代理*) |
| 小泉直子 | 小泉直子 | 長尾 拓 |
| 坂本元子 | 長尾 拓 | 野村一正 |
| 中村靖彦 | 野村一正 | 畑江敬子 |
| 本間清一 | 畑江敬子 | 廣瀬雅雄** |
| 見上 彪 | 本間清一 | 本間清一 |

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

| | | |
|-------------|-------|------|
| 鈴木勝士 (座長) | 小澤正吾 | 出川雅邦 |
| 廣瀬雅雄 (座長代理) | 高木篤也 | 長尾哲二 |
| 石井康雄 | 武田明治 | 林 真 |
| 江馬 眞 | 津田修治* | 平塚 明 |
| 太田敏博 | 津田洋幸 | 吉田 緑 |

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

| | | |
|-------------|------|------|
| 鈴木勝士 (座長) | 三枝順三 | 根岸友恵 |
| 廣瀬雅雄 (座長代理) | 佐々木有 | 林 真 |
| 赤池昭紀 | 高木篤也 | 平塚 明 |
| 石井康雄 | 玉井郁巳 | 藤本成明 |
| 泉 啓介 | 田村廣人 | 細川正清 |
| 上路雅子 | 津田修治 | 松本清司 |
| 臼井健二 | 津田洋幸 | 柳井徳磨 |
| 江馬 眞 | 出川雅邦 | 山崎浩史 |
| 大澤貫寿 | 長尾哲二 | 山手丈至 |
| 太田敏博 | 中澤憲一 | 與語靖洋 |
| 大谷 浩 | 納屋聖人 | 吉田 緑 |
| 小澤正吾 | 成瀬一郎 | 若栗 忍 |
| 小林裕子 | 布柴達男 | |

(2007年4月1日から)

| | | |
|-------------|-----------|------|
| 鈴木勝士 (座長) | 佐々木有 | 根岸友恵 |
| 林 真 (座長代理*) | 代田眞理子**** | 平塚 明 |
| 赤池昭紀 | 高木篤也 | 藤本成明 |
| 石井康雄 | 玉井郁巳 | 細川正清 |
| 泉 啓介 | 田村廣人 | 松本清司 |
| 上路雅子 | 津田修治 | 柳井徳磨 |
| 臼井健二 | 津田洋幸 | 山崎浩史 |
| 江馬 眞 | 出川雅邦 | 山手丈至 |
| 大澤貫寿 | 長尾哲二 | 與語靖洋 |
| 太田敏博 | 中澤憲一 | 吉田 緑 |
| 大谷 浩 | 納屋聖人 | 若栗 忍 |
| 小澤正吾 | 成瀬一郎*** | |
| 小林裕子 | 西川秋佳** | |
| 三枝順三 | 布柴達男 | |

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

要 約

チオカーバメート系除草剤であるエスプロカルブ (CAS No. 85785-20-2) 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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (水稻及びヒエ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性 (ラット及びマウス)、亜急性毒性 (イヌ及びラット)、亜急性神経毒性 (ラット)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、エスプロカルブ投与による影響は主に肝臓及び腎臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性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最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1 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 0.01 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

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：エスプロカルブ

英名：esprocarb (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：S-ベンジル(RS)-1,2-ジメチルプロピル(エチル)チオカーバメート

英名：S-benzyl (RS)-1,2-dimethylpropyl(ethyl)thiocarbamate

CAS (No. 85785-20-2)

和名：S(フェニルメチル)(1,2-ジメチルプロピル)エチルカーバモチオエート

英名：S(phenylmethyl)(1,2-dimethylpropyl)ethylcarbamoethioate

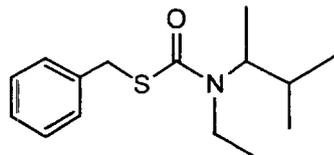
4. 分子式

C₁₅H₂₃NOS

5. 分子量

265.42

6. 構造式



7. 開発の経緯

エスプロカルブは、米国ストウファー・ケミカル社（現シンジェンタ社）によって開発されたチオカーバメート系除草剤であり、水田雑草の中でイネ科雑草のノビエ、カヤツリグサ科雑草のタマガヤツリ、マツバイ、ホタルイ等に選択的に作用して防除効果を示す。作用機構は十分に解明されていないが、他のチオカーバメート系除草剤と同様に細胞分裂阻害、特に蛋白質合成阻害によりノビエの生育を抑制または停止させ、枯死させるものと考えられている。

日本では1988年に水稻を対象として農薬登録されており、現所有者は日産化学工業株式会社である。また今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II.1~4）は、エスプロカルブのフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（[phe- ^{14}C]エスプロカルブ）及びプロピル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（[pro- ^{14}C]エスプロカルブ）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はエスプロカルブに換算した。代謝物/分解物/原体混在物及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 薬物動態

SD ラット（一群雌雄各5匹）に[phe- ^{14}C]エスプロカルブを低用量（10 mg/kg 体重）または高用量（500 mg/kg 体重）で単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

低用量群における血漿中放射能の最高濃度到達時間（ T_{\max} ）は雌雄とも0.6時間であり、最高濃度（ C_{\max} ）は4.4~5.7 $\mu\text{g/mL}$ 、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は37~45時間であった。各パラメーターに性差は認められなかった。

高用量群では、 T_{\max} は雄で19時間、雌で6.4時間、 C_{\max} は雌雄で60.6~79.7 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は雌雄で41~46時間であり、 T_{\max} にのみ大きな性差が認められた。

また、いずれの投与群においても、親化合物あるいは代謝物の消化管における再吸収が示唆された。（参照8）

表1 血漿中放射能濃度推移

| 投与量 | 低用量 | | 高用量 | |
|---------------------------------|-----|-----|------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| T_{\max} (時間) | 0.6 | 0.6 | 19 | 6.4 |
| C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$) | 4.4 | 5.7 | 60.6 | 79.7 |
| $T_{1/2}$ (時間) | 37 | 45 | 41 | 46 |

(2) 排泄

SD ラット（一群雌雄各11匹）に[phe- ^{14}C]エスプロカルブを低用量または高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後72時間及び192時間の尿及び糞中排泄率は表2に示されている。

低用量群では、投与後192時間で総投与放射能（TAR）の93.8~96.4%が糞尿中に排泄され、このうち尿中には62.5~71.1%TAR、糞中には22.7~33.9%TARが排泄された。高用量群では、投与後192時間の糞尿中に91.2~92.2%TARが排泄され、このうち尿中に63.0~71.8%TAR、糞中に20.4~28.2%TARが排泄された。

いずれの投与群においても、主要排泄経路は尿中であつた。投与後192時間に

における尿中排泄率と各組織残留率の合計から、吸収率は投与量にかかわらず雄で 71.4~72.0%、雌で 62.8~63.2%であった。また、投与 192 時間後の組織中及び消化管内容物への残存は非常に少なく、それぞれ 0.3% TAR 以下であった。(参照 8)

表 2 投与後 72 時間及び 192 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量 | 低用量 | | | | 高用量 | | | |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 性別 | | | | | | | | |
| 試料 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 投与後 72 時間 | 69.1 | 21.8 | 60.8 | 31.7 | 69.1 | 19.3 | 60.5 | 26.5 |
| 投与後 192 時間 | 71.1 | 22.7 | 62.5 | 33.9 | 71.8 | 20.4 | 63.0 | 28.2 |

(3) 体内分布

SD ラット (一群雌雄各 11 匹) に [phe-¹⁴C] エスプロカルブを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

投与 24 時間後において、低用量群では雌雄とも肝及び腎、高用量群では雌雄の肝、腎及び脂肪、さらに雌の生殖腺で比較的高い放射能濃度が検出された (消化管を除く)。しかし、投与 192 時間後では、いずれの投与群も組織中濃度は血液中濃度と同程度またはそれ以下にまで減少した。(参照 8)

表 3 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

| 投与量 | 性別 | 24 時間後 | 192 時間後 |
|-----|----|--|--------------------------|
| 低用量 | 雄 | 小腸(4.59)、大腸(2.85)、肝(1.46)、腎(1.24)、脂肪(0.64)、血液(0.54) | 肝(0.12)、腎(0.11)、血液(0.08) |
| | 雌 | 大腸(3.91)、小腸(3.32)、肝(1.16)、腎(0.91)、脂肪(0.58)、胃(0.49)、生殖腺(0.45)、血液(0.43) | 腎(0.13)、血液(0.13) |
| 高用量 | 雄 | 胃(795)、小腸(231)、大腸(144)、脂肪(92.9)、腎(65.2)、肝(47.1)、血液(22.0) | 血液 (4.49) 、全ての組織で血中濃度未満 |
| | 雌 | 胃(1,140)、大腸(272)、小腸(263)、脂肪(132)、生殖腺(95.1)、肝(55.7)、腎(49.0)、皮膚(28.2)、脾(22.7)、血液(21.7) | 血液 (4.25) 全ての組織で血中濃度未満 |

(4) 代謝物同定・定量

SD ラット (一群雌雄各 11 匹) に [phe-¹⁴C] エスプロカルブを低用量または高用量で単回経口投与し、尿及び糞中の代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞における代謝物は表 4 に示されている。

尿中に親化合物は検出されなかった。尿中の主要代謝物は G 及び J であり、それぞれ尿中の総残留放射能 (TRR) の 18.6~43.6% 及び 28.5~36.3% を占めた。その他に C (低用量群のみ)、I、L、M 及び N が同定された。

糞中からは親化合物が検出されたが、3%TAR 以下であった。代謝物として D、E、F、H、I、K、L、N 及び W が同定された。

エスプロカルブのラット体内における代謝経路は、①一次酸化による C (S 酸化)、K (環の水酸化)、D 及び E (側鎖の水酸化) の生成、②側鎖の開裂による G、H、L 及び M の生成、③二次酸化による I、N 及び W の生成、④グリシン抱合による J の生成であると考えられた。(参照 8)

表 4 尿及び糞における代謝物 (%TRR) *

| 投与量 | 性別 | 試料 | エスプロカルブ | 代謝物 |
|-----|----|----|---------|---|
| 低用量 | 雄 | 尿 | ND | J(36.3)、G(20.1)、C(9.5)、I+M(12.1)、L+M(3.5)、M+N(1.5) |
| | | 糞 | 検出** | D、E、H、I、N、W 検出 |
| | 雌 | 尿 | ND | J(31.5)、G(18.6)、C(11.4)、I+M(16.8)、L+M(4.1)、M+N(1.6) |
| | | 糞 | ND | E、H、I、K、N、W 検出 |
| 高用量 | 雄 | 尿 | ND | G(43.6)、J(28.5)、I+M(11.4)、L+M(2.1)、M+N(1.9) |
| | | 糞 | 検出 | D、E、F、H、I、L、N 検出 |
| | 雌 | 尿 | ND | J(34.7)、G(29.5)、I+M(14.9)、L+M(4.9)、M+N(1.2) |
| | | 糞 | 検出 | D、E、H、I、K、L、N、W 検出 |

ND：検出されず

*：数値は、尿あるいは糞中の総残留放射能 (TRR) をそれぞれ 100%としたときの値。

**：定量値は不明であるが同定はされた代謝物。

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

[phe-¹⁴C]エスプロカルブを 2,800 g ai/ha の用量で、移植後約一週間の水稻 (品種：日本晴) に湛水処理し、植物体内運命試験が実施された。

地上部植物体の各部位における総残留放射能は表 5 に示されている。

茎葉中の放射能濃度は、処理 7 日後に最大 (5.76 mg/kg) となり、それ以降は徐々に減少した。処理 114 日後における稲体内の総残留放射能は 2.2%TAR であり、葉及び茎では 49.3~50.4%TRR (1.1%TAR)、籾中では非常に低く 0.4%TRR (0.008%TAR) であった。

表 5 地上部植物体の各部位における総残留放射能 (湿重量に対する濃度、mg/kg)

| 採取時期 | 処理3日後 | 処理7日後 | 処理17日後 | 処理31日後 | 処理60日後 | 処理114日後* |
|------|-------|-------|--------|--------|--------|------------|
| 葉 | 5.40 | 5.76 | 3.06 | 1.95 | 0.89 | 2.96(49.3) |
| 茎 | | | | 0.94 | 0.38 | 1.07(50.4) |
| 籾 | 試料なし | | | | | 0.27(0.4) |

*：処理 114 日後の濃度は湿重量=乾重量。()内の数値は%TRR。

また、先の分布試験で使用したエスプロカルブの 10 倍の比放射能を持つエスプロカルブを、2,800 g a.i./ha の用量で水面施用し、処理 29 及び 60 日後に採取された葉及び茎、処理 163 日後に採取された葉、茎、玄米及び籾殻における代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料の総残留放射能濃度は、葉及び茎では処理 29 日後に最高値（それぞれ 3.76 mg/kg 及び 1.96 mg/kg）を示したが、収穫期（163 日後）にはそれぞれ 1.54 mg/kg 及び 0.50 mg/kg まで減少し、玄米では 0.23 mg/kg、籾殻では 0.16 mg/kg であった。

茎葉部では代謝物 I 及び N が同定されたが、これらの濃度は非常に低く、それぞれ 0.005 mg/kg 及び 0.010 mg/kg であった。その他の代謝物は極性の高い代謝物（抱合体）であることが示唆された。玄米中の放射能は抽出残渣が大部分を占め（0.15 mg/kg、玄米中の 65%TRR）、水抽出液は 0.028 mg/kg（玄米中の 12%TRR）であった。水抽出画分は放射能濃度が非常に低く、代謝物の同定はできなかった。いずれの試料においても、親化合物は検出されなかった。

エスプロカルブの水稻体内における主要代謝経路は、一次酸化、側鎖開裂、二次酸化及び抱合であると考えられた。（参照 9）

（2）水稻及びヒエにおける吸収・分布比較試験

[phe-¹⁴C]エスプロカルブまたは[pro-¹⁴C]エスプロカルブを 0.01 mg/kg となるように添加した水耕液を用いて水稻（品種：日本晴）及びヒエを栽培し、エスプロカルブの吸収・分布比較試験が実施された。

浸漬 3、6、24 時間及び 3、7 日後の各部位における放射能分布は表 6 に示されている。

いずれの植物においても、根及び茎葉中の放射能は経時的に増加し、それに伴い水耕液中の残存量は減少した。標識位置による差異は認められなかった。水稻では、浸漬 7 日後の根及び茎葉でそれぞれ 14.7～15.9%TAR 及び 8.9～10.6%TAR、水耕液では 36.9～38.7%TAR であった。ヒエは水稻に比べて吸収量が大きく、浸漬 7 日後の根及び茎葉でそれぞれ 19.3～22.7%TAR 及び 29.1～36.2%TAR であった。水稻とヒエの吸収量の差は、生育速度の違いによるものと考えられた。

水稻全体の放射能濃度は、両標識体ともに浸漬 7 日後に最大（0.22～0.26 mg/kg）となり、茎葉中の濃度は根に比べ低い推移を示した。一方、ヒエ全体の放射能濃度は浸漬 3 日後に最大（0.17～0.21 mg/kg）となり、浸漬 3～7 日後には根より茎葉中の方が高い濃度を示した。（参照 10）

表6 水稻及びヒエの各部位における放射能分布 (%TAR)

| 植物名 | 標識体 | 試料 | 3時間後 | 6時間後 | 24時間後 | 3日後 | 7日後 |
|-----|-----------------------------------|-----|------|------|-------|------|------|
| 水稻 | [phe- ¹⁴ C] エスプロカルブ | 根 | 1.3 | 2.1 | 8.2 | 11.0 | 15.9 |
| | | 茎葉 | 0.6 | 0.9 | 1.8 | 4.1 | 8.9 |
| | | 水耕液 | 94.1 | 96.8 | 69.7 | 63.1 | 38.7 |
| | [pro- ¹⁴ C] エスプロカルブ | 根 | 0.8 | 1.2 | 6.4 | 7.9 | 14.7 |
| | | 茎葉 | 0.3 | 0.5 | 1.6 | 4.7 | 10.6 |
| | | 水耕液 | 94.8 | 92.1 | 71.1 | 59.9 | 36.9 |
| ヒエ | [phe- ¹⁴ C] エスプロカルブ | 根 | 3.8 | 7.5 | 7.7 | 23.2 | 22.7 |
| | | 茎葉 | 1.1 | 1.0 | 3.4 | 17.9 | 36.2 |
| | | 水耕液 | 89.1 | 82.6 | 71.7 | 41.9 | 15.7 |
| | [pro- ¹⁴ C] エスプロカルブ | 根 | 3.3 | 2.4 | 10.4 | 10.0 | 19.3 |
| | | 茎葉 | 0.7 | 0.7 | 3.1 | 11.5 | 29.1 |
| | | 水耕液 | 90.3 | 88.4 | 63.5 | 57.6 | 18.4 |

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]エスプロカルブを、純水で湛水状態にした壤土（大阪）に乾土あたり 4 mg/kg をアセトニトリル溶液として水面に滴下して添加し、25°Cの暗条件下で 182 日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

処理当初の表面水中には 42.9%TAR（うち、親化合物が 42.8%）が存在し、182 日後には 2.3%TAR（同、1.0%TAR）に減少した。土壌中放射能は初期の 53.6% TAR（同、53.3%TAR）から 59 日後の 63.7%TAR（同、62.1%TAR）にまで増加した後、182 日までに 52.1%TAR（同、51.4%TAR）に減少した。土壌中の非抽出放射能は 182 日後に 8.1%TAR に達した。揮発性放射能は 182 日間に 33.9%TAR に達し、そのうち 18.5%TAR が親化合物、15.2%TAR が二酸化炭素であった。試験系全体として、親化合物は初期の 96.1%TAR から 182 日後の 70.9%TAR に減少し、このうちの 18.5%TAR は蒸発した。

分解物はいずれも 2%TAR 以下であった。同定された分解物は B（2つのジアステレオマーを含む）及び C で、それぞれ個別に最大で 0.4%TAR が検出された。

エスプロカルブの好氣的湛水土壌における推定半減期は 306 日であった。（参照 11）

(2) 好氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]エスプロカルブを沖積・壤土（大阪）及び火山灰・壤土（茨城）の非滅菌土壌及び滅菌土壌に乾土あたり 4 mg/kg となるように添加し、28°Cの暗条件下で、非滅菌土壌では 98 日間（大阪土壌）及び 56 日間（茨城土壌）、滅菌土壌では 77 日間（大阪土壌）及び 56 日間（茨城土壌）、酸素を通気してインキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

非滅菌土壌では、両土壌とも処理直後には親化合物が 90.1～93.4%TAR 検出

されたが、試験終了時には 10.9~44.8%TAR まで減少した。主要分解物は B であり、最大で大阪土壌では 11.3%TAR (処理 28 日後)、茨城土壌では 42.3%TAR (処理 14 日後) 検出されたが、試験終了時にはそれぞれ 2.8%TAR 及び 6.8%TAR まで減少した。二酸化炭素は大阪土壌及び茨城土壌で試験終了時に 40.2%TAR 及び 11.7%TAR であった。非抽出性残留放射能は、処理直後の 3.0~3.8%TAR から試験終了時の 24.2~31.7%TAR まで経時的に増加した。

一方、滅菌土壌では、試験終了時において親化合物が 83.7~86.8%TAR 検出され、分解物としては B が 3.1%TAR (大阪土壌のみ)、その他の分解物が 1.4~3.9%TAR 検出されたのみであり、エスプロカルブの土壌中における分解は主に微生物によるものであることが示された。

好氣的土壌中におけるエスプロカルブの主要分解経路は、S 原子の酸化による B の生成に引き続いて起こるフェニル環の開裂による二酸化炭素の発生であると考えられた。非滅菌及び滅菌土壌における推定半減期はそれぞれ 29~52.8 日及び 366~1,360 日であった。(参照 12)

(3) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]エスプロカルブを、沖積・壤土(大阪)及び火山灰・壤土(茨城)に乾土あたり 4 mg/kg となるように添加し、初期の 28 日間は 28℃の暗条件下好氣的にインキュベートした後、湛水にして窒素流下で嫌氣状態にし、処理 84 日後までインキュベートする好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

初期の好氣的条件下では、親化合物は速やかに減衰して処理 28 日後には 56.4~57.1%TAR となった。それに伴い分解物 B が 9.2~11.3%TAR に増加し、二酸化炭素が 6.4~7.9%TAR 発生した。

嫌氣条件下では還元反応によって B が親化合物へ還元された。嫌氣条件下では二酸化炭素の発生は観察されないか、減少していた。(参照 13)

(4) 嫌氣的湛水土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]エスプロカルブを、純水で湛水状態にしてさらに窒素流下で嫌氣状態にした沖積・壤土(大阪)に乾土あたり 4 mg/kg となるように添加し、28℃の暗条件下で 84 日間インキュベートする嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

水相からは、放射能はほとんど検出されず、全ての分析時点で 1%TAR 未満であった。

土壌からは処理 28 日後に親化合物が 89.8%TAR 検出され、試験終了時(処理 84 日後)には 83.3%TAR になった。分解物は検出されなかった。二酸化炭素は最大で 1.0%TAR (処理 84 日後) 検出された。

非抽出性残留放射能は、処理直後の 3.2%TAR から処理 56 日後の 10.5%TAR まで経時的に増加し、試験終了時には 5.9%TAR に減少した。

エスプロカルブの嫌氣的湛水土壌条件における推定半減期は 517 日であった。(参照 14)

(5) 土壌吸着試験

4種類の国内の土壌（軽埴土：宮城、新潟及び茨城、砂壤土：宮崎）を用いた土壌吸着試験が実施された。

- Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 37.2~136、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 1,940~4,040 であった。（参照 15）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

非標識エスプロカルブを pH 5（フタル酸緩衝液）、7（リン酸緩衝液）及び 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となるように添加した後、25°C 及び 40°C で 30 日間、それぞれインキュベートする加水分解試験が実施された。

エスプロカルブは pH 5~9 の各緩衝液中で加水分解に対し安定であった。（参照 16）

(2) 水中光分解試験（緩衝液）

非標識エスプロカルブを pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に 2 mg/L となるように添加した後、25°C で 40 日間ブラックライトランプ照射（光強度：15 W/m^2 、波長：258~485 nm）する水中光分解試験が実施された。また、 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ エスプロカルブを同緩衝液に 2.8 mg/L となるように添加して同条件で 30 日間照射し、分解物同定及び定量に用いた。

推定半減期は 21.1 日（北緯 38 度¹、夏の太陽光換算で 14 日）であった。主要分解物として G 及び V がそれぞれ 14% TAR 検出され、他に B、C 及び G がそれぞれ 6~8% TAR 検出された。（参照 17）

(3) 水中光分解試験（自然水）

$[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ エスプロカルブを滅菌自然水（英国、湖水）に 2 mg/L となるように添加した後、25°C で 16 日間キセノンランプ照射（光強度：平均 1.29 $\text{MJ}/\text{m}^2/\text{日}$ 、波長：300~400 nm）する水中光分解試験が実施された。

推定半減期は 212 日（北緯 35 度、春の太陽光換算では 405 日）であり、分解物としては B のみが 0.2~0.3% TAR 検出された。

4. (2) で得られた結果との差は、使用した光源の違い（低波長側に吸収が大きいブラックライトランプと太陽光に類似したキセノンランプ）によるものであると考えられた。従って、エスプロカルブは太陽光下では安定であると考えられた。（参照 18）

¹米国カリフォルニア リッチモンド（参考：東京は北緯 35 度）。

5. 土壌残留試験

火山灰・埴土（茨城）及び洪積・埴壤土（大阪）を用いて、エスプロカルブを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

結果は表 7 に示されている。推定半減期は、容器内で 60～114 日、圃場で 8 日であった。（参照 19）

表 7 土壌残留試験成績（推定半減期）

| 試験 | 濃度* | 土壌 | エスプロカルブ |
|-------|---------------|--------|---------|
| 容器内試験 | 2.8 mg/kg | 火山灰・埴土 | 114 日 |
| | | 洪積・埴壤土 | 60 日 |
| 圃場試験 | 2,800 g ai/ha | 火山灰・埴土 | 8 日 |
| | | 洪積・埴壤土 | 8 日 |

※容器内試験で純品、圃場試験で粒剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻を用いて、エスプロカルブ及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は表 8 に示されている。水稻（玄米）ではいずれの化合物も定量限界未満であり、稲わらでのみエスプロカルブが 0.02 mg/kg 検出された。（参照 21、22）

表 8 作物残留試験成績

| 作物名 (部位) 実施年 | 試験 圃場数 | 使用量 (g ai/ha) | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | | | |
|-----------------------|-----------|---------------------|-----------|------------|------------|--------|--------|--------|
| | | | | | エスプロカルブ | | 代謝物B | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| 水稻 (玄米) 1986年度 | 3 | 2,800 ^G | 1 | 102-120 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| 水稻 (稲わら) 1986年度 | 3 | 2,800 ^G | 1 | 102-120 | <0.02 | <0.015 | <0.01 | <0.01 |
| 水稻 (玄米) 1997年度 | 2 | 2,100 ^{SC} | 1 | 82-100 | <0.005 | <0.005 | / | / |
| 水稻 (稲わら) 1997年度 | 2 | 2,100 ^{SC} | 1 | 82-100 | 0.02 | 0.01* | / | / |

・処理方法は湛水散布とし、G：粒剤、SC：フロアブル剤を用いた。

・複数の試験機関で定量限界が異なる場合の最高値は、大きい値を示した（例えば A 機関で 0.006 検出され、B 機関で <0.008 の場合、<0.008 とした）。

・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。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に < を付して記載した。

(2) 魚介類における最大推定残留値

エスプロカルブ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。

エスプロカルブの水産 PEC は 0.23 ppb、BCF は 171（試験魚種:コイ）、魚介類における最大推定残留値は 0.197 ppm であった。（参照 44）

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、エスプロカルブ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 9 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、エスプロカルブが最大の残留を示す使用条件で水稻に使用され、かつ、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 9 食品中より摂取されるエスプロカルブの推定摂取量

| 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 | 0.197 | 94.1 | 18.5 | 42.8 | 8.4 | 94.1 | 18.5 | 94.1 | 18.5 |
| 合計 | | | 18.5 | | 8.4 | | 18.5 | | 18.5 |

- ・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 57～59）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」：残留値から求めたエスプロカルブの推定摂取量（ μg /人/日）。

7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、イヌ、モルモット及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10 に示されている。（参照 22）

表 10 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 一般症状 (Irwin法) | ICR マウス | 雄 5 雌 5 | 0、250、500、 1,000、2,000、 4,000、8,000 (経口) | — | 250 | 250 mg/kg体重以上で握力低下。 4,000 mg/kg体重以上で警戒性、反応性及び自発運動性の低下、触覚反応や痛覚反応の低下、よろめき歩行、正向反射障害、体温下 |

| | | | | | | | |
|---------|---------|------------------|---------|---|----------------|----------------|---|
| | | | | | | | 降、立毛、屈筋反射の低下、雄1匹と雌2匹が死亡。 8,000 mg/kg体重ではより顕著に認められ、雌雄ともに全動物が死亡。 |
| | 脳波 | 日本白色種ウサギ | 雄 3 | 20、50、100 (静脈内) (30分間隔で漸増投与) | 50 | 100 | 皮質脳波の低振幅速波化及び深部脳波の低振幅化の後、死亡 |
| | 体温 | 日本白色種ウサギ | 雄 3 | 0、5、20、50、 100、200 (静脈内) | 50 | 100 | 低下 200 mg/kg体重では死亡 |
| 呼吸・循環器系 | 呼吸数 | ビーグル犬 | 雄 2 | 50、100、200 (静脈内) (1時間間隔で漸増投与) | 100 | 200 | 呼吸興奮の後、抑制投与20分後に死亡 |
| 自律神経系 | 瞳孔径 | 日本白色種ウサギ | 雄 3 | 0、5、20、50、 100、200 (静脈内) | 50 | 100 | 縮瞳 200 mg/kg体重では全動物が死亡 |
| | 子宮運動 | 日本白色種ウサギ | 雌 3 | 5、10、20、50、 100、200 (静脈内) (漸増投与) | 20 | 50 | 律動抑制 |
| | 摘出回腸収縮 | Hartley モルモット | 雄 | $2.5 \times 10^{-4} \sim 10^{-3}$ g/mL (<i>in vitro</i>) | 10^{-3} g/mL | — | 影響なし |
| | 摘出輸精管収縮 | Wistar ラット | 雄 | $2.5 \times 10^{-4} \sim 10^{-3}$ g/mL (<i>in vitro</i>) | 10^{-3} g/mL | — | 影響なし |
| | 小腸輸送能 | SD ラット | 雄 10 | 0、250、500、1,000、 2,000、4,000 (皮下) | 4,000 | — | 影響なし |
| 骨格筋系 | 前脛骨筋収縮 | 日本白色種ウサギ | 雄 3 | 6、25、50、100 (静脈内) (30分間隔で漸増投与) | 100 | — | 100 mg/kg体重投与後まもなく死亡したが、死亡直前まで収縮反応に影響は認められなかった。 |
| 血液系 | 溶血性 | 日本白色種ウサギ | 雄 | $1 \times 10^{-6} \sim 10^{-3}$ g/mL (<i>in vitro</i>) | 10^{-6} g/mL | 10^{-5} g/mL | 溶血作用 |
| | 血液凝固 | 日本白色種ウサギ | 雄 3 | 0、10、20、50 (静脈内) | 50 | — | 凝固作用無し |
| 腎機能系 | 腎機能 | SD ラット | 雄 4 | 0、250、500、 1,000、2,000 (腹腔内) | 1,000 | 2,000 | 尿タンパク増加 |

* : 検体は全てポリエチレングリコールに懸濁して用いられた。

— : 無作用量または作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

エスプロカルブのSDラットを用いた急性経口、経皮及び吸入毒性試験及びICRマウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。各試験の結果は表11に示されている。(参照23~25)

表11 急性毒性試験結果概要 (原体)

| 動物種 | 投与経路 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|------------------|------|-----------------------------|--------|--|
| | | 雄 | 雌 | |
| SDラット 雌雄各10匹 | 経口 | 4,600 | 3,700 | 自発運動低下、尿失禁、被毛汚染、鼻周囲の血様物質による汚れ、血様眼脂及び深く遅い呼吸 雄：2,960 mg/kg 体重以上、雌：1,750 mg/kg 体重以上で死亡 |
| ICRマウス 雌雄各10匹 | 経口 | 8,000 | 9,100 | うずくまり、自発運動低下、粗毛 雄：4,730 mg/kg 体重以上、雌：6,150 mg/kg 体重以上で死亡 |
| SDラット 雌雄各10匹 | 経皮 | >5,200 | >5,200 | 自発運動低下、血様眼脂、鼻周囲の血様物質による汚れ、被毛汚染及び適用部位の軽度の脱毛 死亡例なし |
| SDラット 雌雄各5匹 | 吸入 | LC ₅₀ (mg/L) | | 暴露時には口及び首周囲の被毛湿潤、閉眼。 暴露後は口腔周囲被毛湿潤、粗毛、血涙、着色鼻漏、顔、顎及び前肢に褐色斑。 死亡例なし |
| | | >4.06 | >4.06 | |

エスプロカルブの代謝物及び原体混在物のSDラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。各試験の結果は表12に示されている。(参照26~29)

表12 急性毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

| 検体 | 動物種 | 投与経路 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|------------------|----------------|------|-----------------------------|-------|---|
| | | | 雄 | 雌 | |
| B (代謝物) | SDラット 雌雄各5匹 | 経口 | 1,510 | 1,620 | 運動抑制、眼瞼下垂、円背位 雄：1,500 mg/kg 体重以上、雌：1,260 mg/kg 体重以上で死亡 |
| EspS1 (原体混在物) | SDラット 雌雄各5匹 | 経口 | 4,040 | 2,530 | 運動抑制または失調、流涎、粗毛、虚脱、徐呼吸または浅呼吸、眼瞼下垂 雄：3,160 mg/kg 体重以上、雌：2,000 mg/kg 体重以上で死亡 |
| EspC (原体混在物) | SDラット 雌雄各5匹 | 経口 | 3,000 | 2,200 | 運動抑制 雄：3,160 mg/kg 体重以上で死亡、雌はいずれの投与群でも死亡 |
| EspU (原体混在物) | SDラット 雌雄各5匹 | 経口 | 2,160 | 1,330 | 運動抑制、眼瞼下垂、流涎、円背位姿勢、粗毛、過敏反応 雌雄ともいずれの投与群でも死亡 |

9. 眼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眼刺激性試験が実施された。眼に対する刺激性は認め

られなかった。(参照 30)

CBA/Ca マウスの局所リンパ節を用いた皮膚感作性試験 (LLNA 法) が実施された結果、皮膚感作性が認められた。(参照 31)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、600、1,800 及び 5,400 ppm: 平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 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 | 600 ppm | 1,800 ppm | 5,400 ppm |
|-------------------------|---|---------|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 6 | 37 | 105 | 328 |
| | 雌 | 7 | 41 | 117 | 356 |

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

600 ppm 以上投与群の雄及び 1,800 ppm 以上投与群の雌で摂餌量の低下が認められ、特に投与 1 週で顕著であった。これは検体混入による摂餌忌避のためと考えられ、その後回復が認められたが、全試験期間を通して低下傾向を示した。検体投与群の雌で赤血球 ChE 活性の有意な増加、1,800 ppm 以上投与群の雌で脳 ChE 活性の有意な増加が認められたが、用量相関性はなく、毒性学的な意義は無いものと考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で尿細管上皮過形成 (再生性) 及び硝子滴沈着、600 ppm 以上投与群の雌で肝比重量²増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm 未満、雌で 100 ppm (7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 32)

表 14 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 |
|--------------|---|--|
| 5,400 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 1 例死亡 ・ T.Chol 増加 ・ 肝細胞壊死、肝細胞好酸性変化及び肝細胞肥大 ・ 骨髄の炎症、出血、壊死、リンパ系組織でのリンパ球減少 (いずれも死亡例のみ) | <ul style="list-style-type: none"> ・ 2 例死亡 ・ 肝細胞壊死、肝細胞好酸性変化及び肝細胞肥大 ・ 骨髄の炎症、出血、壊死、リンパ系組織でのリンパ球減少 (いずれも死亡例のみ) |
| 1,800 ppm 以上 | | ・ 体重増加抑制及び摂餌量低下 |
| 600 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量低下 ・ BUN 増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝比重量増加 |

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

| | | |
|------------|-----------------------|--------------------|
| | ・肝比重量増加 | |
| 100 ppm 以上 | ・尿細管上皮過形成（再生性）及び硝子滴沈着 | 100 ppm において毒性所見なし |

(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、45、200 及び 500 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 15 に示されている。

本試験において、45 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞好酸性変化及び肝細胞肥大等が認められたことから、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 33）

表 15 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 |
|------------------|--|---|
| 500 mg/kg 体重/日* | <ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺（3 例） ・削瘦、自発運動低下、粘膜蒼白及び体温低下 ・黄疸（切迫と殺例のみ） ・体重減少及び摂餌量低下 ・GGT 増加、Alb、T.Chol 及び Ca 低下 ・骨髄低形成 | <ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺（2 例） ・削瘦、自発運動低下、粘膜蒼白、体重減少及び摂餌量低下 ・脱水症状、前後肢の黄色の着色、黄疸（いずれも切迫と殺例のみ） ・GGT 増加、Alb 及び Ca 低下 ・骨髄低形成（切迫と殺例のみ） |
| 200 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・流涎、腹側胸部及び生殖器等の黄色の着色、嘔吐及び下痢 ・RBC、Hb 及び Ht 低下 ・TG 及び T.Bil 増加、Glu 低下 ・肝細胞壊死 | <ul style="list-style-type: none"> ・流涎、腹側胸部及び生殖器等の黄色の着色、嘔吐及び下痢 ・体重増加抑制傾向 ・PLT 増加、APTT 延長 ・ALP 及び T.Bil 増加 ・肝細胞壊死、胆汁うっ滞 |
| 45 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・PLT 増加、APTT 延長 ・ALP 増加 ・肝絶対・比重量増加 ・肝細胞好酸性変化及び肝細胞肥大 ・腎尿細管変性 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対・比重量増加 ・肝細胞好酸性変化及び肝細胞肥大 |
| 10 mg/kg 体重/日 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

*：500 mg/kg 体重/日投与群には、生存動物（雄 1 例、雌 2 例）及び死亡動物の生存時に認められた所見を示した。

(3) 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、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 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 16 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 | | 200 ppm | 1,000 ppm | 5,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 14 | 70 | 352 |
| | 雌 | 15 | 72 | 367 |

1,000 ppm 以上投与群雌雄で摂餌量低下及び体重増加抑制が認められ、雌雄とも 5,000 ppm 投与群の投与 1 週で顕著であった。これらは検体の忌避作用に起因するものであり、検体投与による影響ではないと考えられた。また、同群の雄でのみ、投与 4 週に前肢握力の低下が認められたが、一過性でかつ用量相関性も認められないことから、神経毒性によるものではなく、摂餌量及び体重変化を反映したものであると考えられた。

本試験において神経毒性は認められなかったことから、神経毒性に対する無毒性量は 5,000 ppm（雄：352 mg/kg 体重/日、雌：367 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 34、51）

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、1、8 及び 64 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。

死亡例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 17 に示されている。

64 mg/kg 体重/日投与群の雌で PLT 増加及び APTT の延長が統計学的に有意な変化として認められたが、PT の延長及び剖検時の出血傾向は認められず、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、検体投与群の雌では有核赤血球及び MCHC の増加、MCV 及び MCH の低下が認められたが、Hb、Ht、RBC 及び網状赤血球数に変化は認められず、塗抹血液像にも著変は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。

64 mg/kg 体重/日投与群の雌で皮膚線維乳頭腫及び扁平上皮乳頭腫が各 1 例認められたが、良性かつ偶発的であり、毒性学的意義は特にないものと判断された。

本試験において、8 mg/kg 体重/日以上以上の雄で副腎皮質の過形成及び肥大、64 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対・比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 1 mg/kg 体重/日、雌で 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 35、51）

表 17 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 |
|---------------|--|--|
| 64 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率低下傾向 ・ALP 増加 ・肝及び副腎絶対・比重量増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量及び食餌効率低下傾向 ・ALP 増加 ・肝及び甲状腺絶対・比重量増加 |

| | | |
|--------------------|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺絶対重量増加 ・肝細胞肥大 ・甲状腺濾胞上皮過形成 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞肥大 ・甲状腺濾胞上皮過形成 |
| 8 mg/kg 体重/日 以上 | ・副腎皮質の過形成及び肥大 | 8 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし |
| 1 mg/kg 体重/日 | 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)

SD ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、25、125、600 及び 1,800 ppm : 平均検体摂取量は表 18 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 18 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 | | 25 ppm | 125 ppm | 600 ppm | 1,800 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 1.1 | 4.9 | 24 | 73 |
| | 雌 | 1.1 | 5.5 | 28 | 85 |

検体投与による死亡率への影響は認められなかった。1,800 ppm 投与群の雄で Glu 及び中性脂肪の低下、125 ppm 以上投与群の雄及び 600 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。病理組織学的検査において、進行性心筋症、肝の線維化を伴う過形成等が散見されたが、いずれの症状も対照群を含めた全群に見られており、有意差及び用量相関性のある所見は認められなかった。腫瘍性病変についても、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、125 ppm 以上投与群の雄及び 600 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められたことから、無毒性量は雄で 25 ppm (1.1 mg/kg 体重/日)、雌で 125 ppm (5.5 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、51)

(3) 18ヶ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、25、250 及び 2,400 ppm : 平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

表 19 18ヶ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 25 ppm | 250 ppm | 2,400 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 2.8 | 27 | 274 |
| | 雌 | 3.4 | 34 | 342 |

検体投与による死亡率への影響は認められなかった。2,400 ppm 投与群の雄で肝及び腎の変色、胃粘膜の石灰化、同群雌で肝比重量増加、肺の変色、腎乳頭石

灰化の発生頻度増加が認められた。250 ppm 以上投与群の雄では一過性の着色鼻漏が認められた。腫瘍性病変に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雄で着色鼻漏、2,400 ppm 投与群の雌で腎乳頭石灰化の増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 25 ppm (2.8 mg/kg 体重/日)、雌で 250 ppm (34 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 37)

1 2. 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 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、25、125 及び 600 ppm : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 20 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 5 ppm | 25 ppm | 125 ppm | 600 ppm | |
|-------------------------|-------------------|-------|--------|---------|---------|----|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | P 世代 | 雄 | 0.29 | 1.45 | 7.2 | 34 |
| | | 雌 | 0.33 | 1.69 | 8.4 | 38 |
| | F ₁ 世代 | 雄 | 0.29 | 1.43 | 7.2 | 35 |
| | | 雌 | 0.34 | 1.73 | 8.7 | 41 |

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

親動物では、600 ppm 投与群の雌でも腎比重量の増加が認められたが、雄で認められた腎の組織学的変化は認められなかったことから、体重低下に伴う二次的变化と考えられた。親動物の交尾率及び出産率等の繁殖能に関する指標には検体投与の影響は認められなかった。

児動物の剖検において、検体投与に関連すると思われる外表及び内臓異常は認められなかった。

本試験において、親動物では 125 ppm 以上投与群の雄で腎の病理組織学的変化等、600 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等、児動物では 600 ppm 投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 25 ppm (P 雄 : 1.45 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 1.43 mg/kg 体重/日)、雌で 125 ppm (P 雌 : 8.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 8.7 mg/kg 体重/日)、児動物で 125 ppm (P 雄及び F₁ 雄 : 7.2 mg/kg 体重/日、P 雌 : 8.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 8.7 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 38)

表 21 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 | 600 ppm | ・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・腎絶対・比重量増加 ・糸球体腎炎 | ・体重増加抑制及び摂餌量低下 | ・体重増加抑制 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・腎の硝子滴沈着 | ・体重増加抑制 ・摂餌量及び食餌効率低下 |
| | 125 ppm 以上 | ・腎の病理組織学的変化（腎盂拡張、硝子滴沈着、尿細管の線維化を伴う過形成及び肥大） | 125 ppm 以下 毒性所見なし | ・腎比重量増加 ・腎の病理組織学的変化（腎盂拡張、糸球体腎炎、尿細管の線維化を伴う過形成） | 125 ppm 以下 毒性所見なし |
| | 25 ppm | 25 ppm 以下 毒性所見なし | | 25 ppm 以下 毒性所見なし | |
| 児動物 | 600 ppm | ・低体重 | | ・低体重 | |
| | 125 ppm | 125 ppm 以下毒性所見なし | | 125 ppm 以下毒性所見なし | |

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 27 匹）の妊娠 6~20 日に強制経口（原体：0、5、50 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）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 22 に示されている。

胎児の外表、内臓及び骨格検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下、胎児では 500 mg/kg 体重/日投与群で低体重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 50 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 22 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 |
|------------------|--------------------------------|---------------------------|
| 500 mg/kg 体重/日 | ・着色鼻漏 ・腎比重量増加 ・肝絶対・比重量増加 | ・低体重 |
| 50 mg/kg 体重/日 以上 | ・体重増加抑制及び摂餌量低下 | 50 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし |
| 5 mg/kg 体重/日 | 毒性所見なし | |

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 7~19 日に強制経口（原体：0、20、100 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群において、また妊娠 22 日及び 24 日の各 1 例に検体投与に起因するものと考えられる流産、体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で後期吸収胚数及び着床数に対する死亡胚・胎児及び奇形胎児数の割合に有意な増加が認められた。外表、内臓及び骨格検査では、検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 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 40)

13. 遺伝毒性試験

エスプロカルブの細菌を用いた 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由来肺線維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 23 に示されており、全て陰性であった。エスプロカルブに遺伝毒性はないと考えられた。(参照 41~44)

表 23 遺伝毒性試験概要 (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) | 2,000~26,000 µg/disk | 陰性 |
| | 復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株) | 50~5,000 µg/plate (+/-S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 チャイニーズハムスター由来肺線維芽細胞 (CHL) | 18~72 µg/mL (-S9) 18~288 µg/mL (+S9) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 7 匹) | 0, 500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

エスプロカルブの代謝物及び原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果は全て陰性であった (表 24)。(参照 45~49)

表 24 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

| 被験物質 | 試験 | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|------------|----------|---|--|----|
| B (代謝物) | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 $hcr^- trp^-$ 株) | 0.0375~0.6 µl/plate (-S9) 0.15~2.4 µl/plate (+S9) | 陰性 |

| | | | | |
|------------------|--------------|--|---|----|
| EspS1 (原体混在物) | 復帰突然 変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> ⁻ <i>trp</i> ⁻ 株) | 5~80 µg/plate (-S9) 10~160 µg/plate (+S9) | 陰性 |
| EspS2 (原体混在物) | 復帰突然 変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> ⁻ <i>trp</i> ⁻ 株) | 125~2,000 µg/plate (-S9) 5~80 µg/plate (+S9) | 陰性 |
| EspC (原体混在物) | 復帰突然 変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> ⁻ <i>trp</i> ⁻ 株) | 18.8~300 µg/plate (+/-S9) | 陰性 |
| EspU (原体混在物) | 復帰突然 変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> ⁻ <i>trp</i> ⁻ 株) | 0.625~10 µl/plate (+/-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—ChE 活性に対する影響

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) に、コーン油に溶解したエスプロカルブを低用量及び高用量 (雄 : 1,000 及び 3,270 mg/kg 体重、雌 : 1,260 及び 4,000 mg/kg 体重、高用量はそれぞれ LD₅₀ 相当量) で単回強制経口投与し、投与 4 及び 24 時間後における赤血球、血漿及び脳の ChE 活性について検討された。なお、陽性対照にはパラチオン原体を用いた。

検体投与群で運動抑制、頻尿、下痢等の症状がみられたが、神経毒性によると思われる症状は認められず、また陽性対照群においてもほぼ同等な症状がみられた。

雄では、検体投与群のいずれの試料においても ChE 活性阻害は認められず、陽性対照群ではいずれの試料でも有意な活性阻害が認められた。一方雌では、陽性対照群では投与 4 時間後の血漿を除く全ての試料で有意な ChE 活性阻害が認められ、検体投与群では投与 24 時間後の血漿でのみ ChE 活性の低下 (阻害) が認められた。しかし、血漿 ChE 活性は ChE 活性阻害を検討する上での 1 つの指標にすぎないこと、また、用量相関性がなく阻害率も 25% 以下と低いことから、雌の投与 24 時間後の血漿で認められた ChE 活性阻害は偶発的であると考えられた。

従って、本剤はラットに対して LD₅₀ 相当量の投与においても ChE 活性を阻害しないと判断された。(参照 50)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「エスプロカルブ」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低用量群で投与 0.6 時間後に、高用量群で投与 6.4~19 時間後に C_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は 37~46 時間であった。主要排泄経路は尿中であり、投与後 192 時間の尿中に 62.5~71.8% TAR が排泄された。主要組織中の残留放射能濃度は、投与 24 時間後では肝、腎、脂肪及び雌の生殖腺で比較的高かったが、投与 192 時間後ではいずれの組織も血液と同程度またはそれ以下にまで減少した。尿中の主要代謝物は G 及び J であり、親化合物は検出されなかった。糞中からは親化合物及び数種類の代謝物が検出されたが、いずれも微量であった。主要代謝経路は、一次酸化（S 酸化及び水酸化）、側鎖開裂、二次酸化及び抱合であると考えられた。

水稻を用いた植物体内運命試験において、玄米における放射能濃度は非常に低く、代謝物の同定はできなかった。茎葉部では代謝物 I 及び N が非常に低濃度で検出された。いずれの試料でも親化合物は検出されなかった。主要代謝経路は、一次酸化、側鎖開裂、二次酸化及び抱合であると考えられた。また、水稻及びヒエにおける吸収・分布について比較検討された結果、ヒエは水稻に比べて植物体への吸収量が大きく、この差は生育速度の違いによるものと考えられた。

好氣的湛水土壤中運命試験では、エスプロカルブの推定半減期は 306 日であり、主要分解物は二酸化炭素であった。好氣的土壤中運命試験では、推定半減期は 29~52.8 日であり、主要分解物として分解物 B 及び二酸化炭素が認められた。嫌氣的土壤中運命試験では、推定半減期は 517 日であり、ごく微量の二酸化炭素のみが検出された。好氣的土壤中におけるエスプロカルブの主要分解経路は、S 原子の酸化に引き続いて起こるベンゼン環の開裂による二酸化炭素の発生であると考えられ、非滅菌土壌との比較により、エスプロカルブの土壌中における分解は主に微生物的によるものであることが示された。

土壌吸着試験において、Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 37.2~136、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 1,940~4,040 であった。

加水分解試験において、エスプロカルブは pH 5~9 の各緩衝液中で安定であった。水中光分解試験では、緩衝液における推定半減期は 21.1 日（北緯 38 度、夏の太陽光換算で 14 日）、主要分解物は G 及び V であった。一方、自然水における推定半減期は 212 日（北緯 35 度、春の太陽光換算では 405 日）であり、分解物として微量の B のみが検出された。両者の違いは使用した光源の違いによるものと考えられ、エスプロカルブは太陽光下では安定であると考えられた。

火山灰・埴土（茨城）及び洪積・埴壤土（大阪）を用いて、エスプロカルブを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。推定半減期は、容器内で 60~114 日、圃場で 8 日であった。

水稻を用いて、エスプロカルブ及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試

験が実施された。水稻（玄米）ではいずれの化合物も定量限界未満であり、稲わらでのみエスプロカルブが 0.02 mg/kg 検出された。また、魚介類におけるエスプロカルブの最大推定残留値は 0.197 ppm であった。

エスプロカルブのラットにおける急性経口 LD₅₀ は雄で 4,600 mg/kg 体重、雌で 3,700 mg/kg 体重、急性経皮 LD₅₀ は雌雄とも 5,200 mg/kg 体重超、急性吸入 LC₅₀ は雌雄とも 4.06 mg/L 超、マウスの急性経口 LD₅₀ は雄で 8,000 mg/kg 体重、雌で 9,100 mg/kg 体重であった。また、ラットにおける代謝物 B の急性経口 LD₅₀ は雄で 1,510 mg/kg 体重、雌で 1,620 mg/kg 体重、原体混在物 EspS1 の急性経口 LD₅₀ は雄で 4,040 mg/kg 体重、雌で 2,530 mg/kg 体重、原体混在物 EspC の急性経口 LD₅₀ は雄で 3,000 mg/kg 体重、雌で 2,200 mg/kg 体重、EspU の急性経口 LD₅₀ は雄で 2,160 mg/kg 体重、雌で 1,330 mg/kg 体重であった。

ウサギを用いた眼刺激性試験では眼に対する刺激性は認められなかったが、CBA/Ca マウスの局所リンパ節を用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）において皮膚感作性が認められた。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 6 mg/kg 体重/日未満、イヌで 10 mg/kg 体重/日であった。亜急性神経毒性試験において、神経毒性は認められなかった。

慢性毒性試験で得られた無毒性量は、イヌで 1 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得られた無毒性量は、それぞれ 1.1 mg/kg 体重/日、2.8 mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められなかった。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物で 1.43 mg/kg 体重/日、児動物で 7.2 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 50 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児で 100 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由来肺線維芽細胞（CHL）を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施されており、結果は全て陰性であった。エスプロカルブに遺伝毒性はないと考えられた。代謝物及び原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験においても、結果は全て陰性であった。

各種毒性試験結果から、エスプロカルブ投与による影響は主に肝臓及び腎臓に認められた。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をエスプロカルブ（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 25 に示されている。

表 25 各試験における無毒性量及び最小毒性量

| 動物種 | 試験 | 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 | 雄：－ 雌：7 | 雄：6 雌：41 | 雄：尿細管上皮過形成(再生性) 及び硝子滴沈着 雌：肝比重量増加等 |
| | 90日間亜急性 神経毒性試験 | 雄：352 雌：367 | 雄：－ 雌：－ | 毒性所見なし (神経毒性は認められない) |
| | 2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験 | 雄：1.1 雌：5.5 | 雄：4.9 雌：28 | 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量 低下 (発がん性は認められない) |
| | 2世代繁殖試験 | 親動物 P雄：1.45 P雌：8.4 F ₁ 雄：1.43 F ₁ 雌：8.7 児動物 P雄：7.2 P雌：8.4 F ₁ 雄：7.2 F ₁ 雌：8.7 | 親動物 P雄：7.2 P雌：38 F ₁ 雄：7.2 F ₁ 雌：41 児動物 P雄：34 P雌：38 F ₁ 雄：35 F ₁ 雌：41 | 親動物 雄：腎の病理組織学的変化等 雌：体重増加抑制等 児動物 雌雄：低体重 (繁殖能に対する影響は認めら れない) |
| | 発生毒性試験 | 母動物：5 胎児：50 | 母動物：50 胎児：500 | 母動物：体重増加抑制及び摂餌 量低下 胎児：低体重 (催奇形性は認められない) |
| マウス | 18ヶ月間 発がん性試験 | 雄：2.8 雌：34 | 雄：27 雌：342 | 雄：着色鼻漏 雌：腎乳頭石灰化の増加等 (発がん性は認められない) |
| ウサギ | 発生毒性試験 | 母動物：100 胎児：100 | 母動物：200 胎児：200 | 母動物：流産及び体重増加抑制 等 胎児：後期吸収胚数増加等 (催奇形性は認められない) |
| イヌ | 90日間 亜急性毒性試験 | 雄：10 雌：10 | 雄：45 雌：45 | 雌雄：肝細胞好酸性変化及び肝 細胞肥大等 |
| | 1年間 慢性毒性試験 | 雄：1 雌：8 | 雄：8 雌：64 | 雄：副腎皮質の過形成及び肥大 雌：肝絶対・比重量増加等 |

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示した。

－：無毒性量または最小毒性量は設定できなかった。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験において、雄の無毒性量が設定できなかったが、この試験での最小毒性量より低用量の無毒性量がより長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において得られたことから、ラットの無毒性量は 1.1 mg/kg 体重/日と考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1 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 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

| | |
|--------------|-----------------|
| ADI | 0.01 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性試験 |
| (動物種) | イヌ |
| (期間) | 1 年間 |
| (投与方法) | カプセル経口投与 |
| (無毒性量) | 1 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

| 略称 | 化学名 |
|-------|--|
| B | <i>S</i> -ベンジル <i>N</i> (1,2-ジメチルプロピル)- <i>N</i> エチル-カルバモイル スルホキシド 少なくとも2種類のジアステレオマーを含む |
| C | <i>S</i> -ベンジル <i>N</i> (1,2-ジメチルプロピル)- <i>N</i> エチル-カルバモイル スルホン |
| D | <i>S</i> -ベンジル <i>N</i> (1,2-ジメチル-2-ヒドロキシプロピル)- <i>N</i> エチル -チオカルバマート |
| E | <i>S</i> -ベンジル <i>N</i> (1,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)- <i>N</i> エチル -チオカルバマート |
| F | <i>S</i> -ベンジル <i>N</i> (1-メチル-2-カルボキシプロピル)- <i>N</i> エチル-チオカルバマート |
| G | ベンジルスルホン酸 |
| H | ベンジルアルコール |
| I | 安息香酸 |
| J | 馬尿酸 |
| K | <i>S</i> (ヒドロキシベンジル) <i>N</i> (1,2-ジメチルプロピル)- <i>N</i> エチル -チオカルバマート |
| L | ベンジルメチルスルホン |
| M | 2-ヒドロキシベンジルアルコール |
| N | 4-ヒドロキシ安息香酸 |
| V | <i>N</i> 1,2-ジメチルプロピル- <i>N</i> エチルアミン |
| W | 3-ヒドロキシ安息香酸 |
| EspS1 | (原体混在物) |
| EspS2 | (原体混在物) |
| EspC | (原体混在物) |
| EspU | (原体混在物) |

<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 |
| ALP | アルカリホスファターゼ |
| APTT | 活性化部分トロンボプラスチン時間 |
| BCF | 生物濃縮係数 |
| BUN | 血液尿素窒素 |
| ChE | コリンエステラーゼ |
| C _{max} | 最高濃度 |
| GGT | γ-グルタミルトランフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ、γ-GTP) |
| 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 |
| MCH | 平均赤血球血色素量 |
| MCHC | 平均赤血球血色素濃度 |
| MCV | 平均赤血球容積 |
| PEC | 環境中予測濃度 |
| PHI | 最終使用から収穫までの日数 |
| PLT | 血小板数 |
| PT | プロトロンビン時間 |
| RBC | 赤血球数 |
| T _{1/2} | 消失半減期 (α相) |
| 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 |
| TRR | 総残留放射能 |

<参照>

- 1 食品安全委員会に対し意見を求められた案件／清涼飲料水：
(URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsho-20.pdf>)
- 2 7月1日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した
事項：食品安全委員会第3回会合資料
(URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyousiryoku.pdf>)
- 3 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正につ
いて：食品安全委員会農薬専門調査会第1回会合資料6
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryoku6.pdf>)
- 4 第1回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html>)
- 5 第6回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html>)
- 6 第22回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html>)
- 7 農薬抄録エスプロカルブ（除草剤）
- 8 エスプロカルブのラットにおける体内運命試験（GLP対応）：ストーファーケミカルカ
ンパニー、1987年、未公表
- 9 エスプロカルブのイネにおける運命試験（GLP対応）：ストーファーケミカルカンパニ
ー、1987年、未公表
- 10 エスプロカルブのイネ及びヒエにおける吸収分布比較試験：アーカンソー大学、1987
年、未公表
- 11 エスプロカルブの好氣的湛水土壤中運命試験（GLP対応）：コーヴァンス社、2005年、
未公表
- 12 エスプロカルブの好氣的土壤中運命試験（GLP対応）：ストーファーケミカルカンパニ
ー、1987年、未公表
- 13 エスプロカルブの好氣的土壤中運命試験（GLP対応）：ストーファーケミカルカンパニ
ー、1987年、未公表
- 14 エスプロカルブの嫌氣的土壤中運命試験（GLP対応）：ストーファーケミカルカンパニ
ー、1987年、未公表
- 15 エスプロカルブの土壌吸着性試験：化学分析コンサルタント、1991年、未公表
- 16 エスプロカルブの加水分解試験：ストーファーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 17 エスプロカルブの滅菌緩衝液中光分解試験：ストーファーケミカルカンパニー、1987年、
未公表
- 18 エスプロカルブの滅菌自然水中光分解試験：コーヴァンス社、2005年、未公表
- 19 土壌残留試験成績：日本農薬株式会社、1987年、未公表
- 20 作物残留試験成績：ストウファー・ジャパン株式会社、1986年、未公表
- 21 作物残留試験成績：ゼネカ株式会社、1997年、未公表

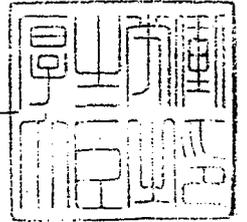
- 22 一般薬理試験：松本歯科大学、1987年、未公表
- 23 ラットを用いた急性経口毒性試験：マック研究所、1984年、未公表
- 24 ラットを用いた急性経皮毒性試験：マック研究所、1984年、未公表
- 25 ラットを用いた急性吸入毒性試験：ストーファーケミカルカンパニー、1986年、未公表
- 26 混在物 A のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応)：ストーファーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 27 混在物 C のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応)：ストーファーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 28 混在物 D のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応)：ストーファーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 29 代謝物 B のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応)：ストーファーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 30 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応)：臨床医科学研究所、1987年、未公表
- 31 マウス局所リンパ節を用いた皮膚感差性試験 (GLP 対応)：セーフファーム研究所、2005年、未公表
- 32 ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応)：ストーファーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1986年、未公表
- 33 イヌを用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応)：ストーファーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1986年、未公表
- 34 ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応)：セーフファーム研究所、2006年、未公表
- 35 イヌを用いたカプセル投与による 52 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応)：ストーファーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1987年、未公表
- 36 ラットを用いた混餌投与による 2 年間反復経口/発がん性併合試験 (GLP 対応)：ストーファーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1987年、未公表
- 37 マウスを用いた混餌投与による 78 週間発がん性試験 (GLP 対応)：ストーファーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1986年、未公表
- 38 ラットを用いた混餌投与による 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応)：ストーファーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1987年、未公表
- 39 ラットを用いた経口投与による催奇形性試験 (GLP 対応)：ストーファーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1986年、未公表
- 40 ウサギを用いた経口投与による催奇形性試験 (GLP 対応)：ストーファーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1987年、未公表
- 41 枯草菌を用いた Rec-assay (GLP 対応)：マック研究所、1985年、未公表
- 42 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応)：マック研究所、1985年、未公表
- 43 CHL 細胞を用いた染色体異常試験 (GLP 対応)：マック研究所、1985年、未公表
- 44 マウス骨髄小核試験 (GLP 対応)：セーフファーム研究所、2005年、未公表
- 45 混在物 A の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応)：ストーファーケミカルカンパニー

- 一、1987年、未公表
- 46 混在物 B の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : ストリーパーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 47 混在物 C の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : ストリーパーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 48 混在物 D の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : ストリーパーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 49 代謝物 B の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : ストリーパーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 50 コリンエステラーゼ活性影響試験 : ストリーパーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 51 安全性評価に係る追加提出資料 : アイ・シー・アイ・ジャパン株式会社、1988年、未公表
- 52 食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 207 回会合資料 1-1
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai207/dai207kai-siryou1-1.pdf>)
- 53 エスプロカルブの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 54 「インダノファン」及び「エスプロカルブ」の食品安全基本法第 24 条第 1 項に基づく食品健康影響評価について : 第 207 回食品安全委員会資料 1-2
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai207/dai207kai-siryou1-3.pdf>)
- 55 第 16 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL ; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai16/index.html)
- 56 第 32 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL ; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai32/index.html)
- 57 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
- 58 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
- 59 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

厚生労働省発食安第0303003号
平成 2 0 年 3 月 3 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

カフェンストロール

平成20年4月7日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成20年3月3日厚生労働省発食安第0303003号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくカフェンストロールに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

カフェンストロール

1. 品目名：カフェンストロール (Cafenstrole)

2. 用途：除草剤

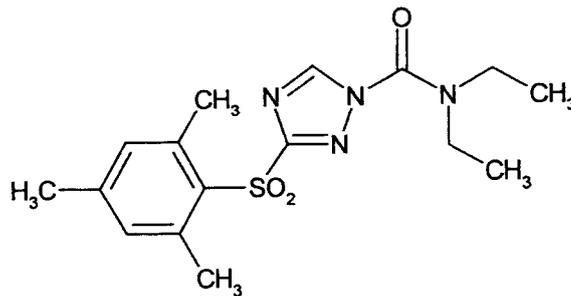
トリアゾール系除草剤である。作用機構としては、蛋白質や脂肪酸の生合成を阻害し、細胞分裂、細胞縦伸長、葉原基の生長を阻害することで作用すると考えられている。

3. 化学名

N,N-diethyl-3-mesitylsulfonyl-1*H*-1,2,4-triazole-1-carboxamide (IUPAC)

N,N-diethyl-3-[(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]-1*H*-1,2,4-triazole-1-carboxamide (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式 $C_{16}H_{22}N_4O_3S$

分子量 350.4

水溶解度 2.5 mg/L (20°C)

分配係数 $\log_{10}Pow=3.21$ (20°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用法は以下のとおり。

(1) 6.0%カフェンストロール・1.5%ベンスルフロンメチル・4.0%ベンゾビシクロン水和剤

| 作物名 | 適用雑草・病変名 | 使用時期 | 適用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 |
|----------|---|-------------------------------|------------|-----------|---------|----------------|-----------|
| 移植 水稻 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズアオイ(北海道) ウリカワ ミズガヤツリ(東北) オモダカ(東北) クログワイ(東北) シズイ(東北) ヘラオモダカ(北海道) ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類による表層はく離 | 移植後5日～ノビエ2.5葉期 但し、移植後30日まで | 砂壤土～ 埴土 | 500mL/10a | 1回 | 原液 湛水 散布 | 北海道 東北 |

カフェンストロールを含む農薬の総使用回数：1回

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

ベンゾビシクロンを含む農薬の総使用回数：2回以内

(2) 2.8%カフェンストロール・1.7%イマゾスルフロン・18.0%ダイムロン・2.8%ピリフタリド水和剤

| 作物名 | 適用雑草・病変名 | 使用時期 | 適用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 | ダイムロンを含む農薬の総使用回数 |
|----------|---|-----------------------------------|----------------|-----------|---------|----------------|--|---------------------------------------|
| 移植 水稲 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) | 移植後 5～25 日 (ノビエ3葉期まで) | 砂壤土 ～ 埴土 | 500mL/10a | 1回 | 原液 湛水 散布 | 北海道 | 3回以内 (育苗箱散布は 1回以内、本田 では2回以内) |
| | ヘラオモダカ (北海道、東北、九州) ヒルムシロ (北陸を除く) | 移植後 5～20 日 (ノビエ3葉期まで) | | | | | 全域 (北海道及び 九州を除く) の普通期及び 早期栽培地帯 | |
| | セリ アオミドロ・藻類 による表層はく離 (北海道、東北、 近畿・中国・四国) | 移植後 5～17 日 (ノビエ3葉期まで) | | | | | 九州の普通 期及び早期 栽培地帯 | |
| 直播 水稲 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ セリ | 稲 1.5 葉期～ノビエ3葉期 (但し収穫 90 日前まで) | 壤土 ～ 埴土 | | | | 北海道 東北 北陸 | 2回以内 |
| | | 稲 1.0 葉期～ノビエ3葉期 (但し収穫 90 日前まで) | | | | | 関東以西 | |

カフェンストロールを含む農薬の総使用回数：1回

イマゾスルフロンを含む農薬の総使用回数：2回以内

ピリフタリドを含む農薬の総使用回数：2回以内

(3) 50.0%カフェンストロール・3.5%ピラゾスルフロンエチル水和剤

| 作物名 | 適用雑草・病変名 | 使用時期 | 適用土壌 | 使用量 | | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 |
|--------------|--|--|-----------|---------|-----------------------|---------|--------------------------------------|------------------------|
| | | | | 薬量 | 希釈水量 | | | |
| 移植 水 稲 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ヒルムシロ（北陸を除く） ミズガヤツリ （北海道を除く） ヘラオモダカ （北海道、東北、北陸） オモダカ（九州を除く） セリ エゾノサヤヌカグサ （北海道） クログワイ （北海道、九州を除く） シズイ（東北） アオミドロ・藻類に よる表層はく離 （東北、北陸を除く） | 移植後5日～ ノビエ2.5葉期 ただし、 移植後30日まで | 壤土～ 埴土 | 60g/10a | 250～ 500mL/ 10a | 1回 | 湛水散布、 水口施用又は 無人ヘリコプター による滴下 | 全域の普通 期及び早期 栽培地帯 |

カフェンストロールを含む農薬の総使用回数：1回

ピラゾスルフロンエチルを含む農薬の総使用回数：1回

(4) 3.0%カフェンストロール・0.90%イマゾスルフロン・15.0%ダイムロン粒剤

| 作物名 | 適用雑草・病変名 | 使用時期 | 適用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 |
|----------|---|----------------------------|------------------------|---------|---------|--|--------------|
| 移植 水稻 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北、北陸) クログワイ (北海道、関東・ 東山・東海の早期 栽培地帯を除く) | 移植後 5~20 日 (ノビエ2.5葉期まで) | 砂壤土~埴土 (減水深2cm/日以下) | 1kg/10a | 1回 | 湛水散布、湛水 周縁散布又は 無人ヘリコプター による散布 | 北海道 |
| | オモダカ (近畿・中国・四国、 九州の早期栽培 地帯を除く) ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類 による表層はく離 | 移植後 5~15 日 (ノビエ2.5葉期まで) | | | | | 北海道を 除く全域 |

カフェンストロールを含む農薬の総使用回数：1回

イマゾスルフロンを含む農薬の総使用回数：2回以内

ダイムロンを含む農薬の総使用回数：3回以内（育苗箱散布は1回以内、本田では2回以内）

(5) 3.0%カフェンストロール・6.0%ダイムロン・12.0%ピラゾレート・2.0%ベンゾビシクロン粒剤

| 作物名 | 適用雑草・病変名 | 使用時期 | 使用 土壌 | 使用量 | 本剤の 使用回数 | 使用 方法 | 適用 地帯 | ダイムロンを 含む農薬の 総使用回数 |
|----------|--|------------------------------------|------------|---------|-------------|----------|---------------------------------|---------------------------------------|
| 移植 水稻 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ | 移植後5～20日 (ノビエ2.5葉期まで) | 砂壤土 ～埴土 | 1kg/10a | 1回 | 湛水 散布 | 北海道 | 3回以内 (育苗箱散布は 1回以内、本田 では2回以内) |
| | ヘラオモダカ (北海道、東北、九州) ミズガヤツリ (北海道を除く) | 移植後5～12日 (ノビエ2葉期まで) | 壤土～ 埴土 | | | | 東北 | |
| | ヒルムシロ (北海道、東北、関東・ 東山・東海、九州) アオミドロ・藻類 による表層はく離 (北海道、北陸、 関東・東山・東海) | 移植後5～15日 (ノビエ2.5葉期まで) | 砂壤土 ～埴土 | | | | 北陸、関東 以西の普通 期及び早期 栽培地帯 | |
| 直播 水稻 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ ウリカワ ヒルムシロ | 稲1葉期～ ノビエ2.5葉期 (但し、収穫90日前まで) | 壤土～ 埴土 | | | | 全域 | 2回以内 |

カフェンストロールを含む農薬の総使用回数：1回

ピラゾレートを含む農薬の総使用回数：2回以内

ベンゾビシクロンを含む農薬の総使用回数：2回以内

(6) 1.0%カフェンストロール・2.0%ダイムロン・0.25%ベンスルフロンメチル粒剤

| 作物名 | 適用雑草・病変名 | 使用時期 | 適用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 |
|----------|--|-----------------------------|-----------------------|---------|---------|------|------|
| 移植 水稻 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (東北) ヒルムシロ ヘラオモダカ セリ アオミドロ・藻類 による表層はく離 (北海道) | 移植後 10~20 日 (ノビエ2.5葉期まで) | 壤土~埴土 (減水深2cm/日以下) | 3kg/10a | 1回 | 湛水散布 | 北海道 |
| | 移植後 5~15 日 (ノビエ2.5葉期まで) | 東北 | | | | | |

カフェンストロールを含む農薬の総使用回数：1回

ダイムロンを含む農薬の総使用回数：3回以内 (育苗箱散布は1回以内、本田では2回以内)

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(7) 8.4%カフェンストロール・8.0%ベンゾビシクロン粒剤

| 作物名 | 適用雑草名 | 使用時期 | 適用土壌 | 使用量 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | 適用地帯 |
|----------|--|-------------------------------|------------|----------|---------|------------------------|------------------------|
| 移植 水稻 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヒルムシロ ヘラオモダカ (北海道・東北) | 移植後3日~ノビエ2葉期まで 但し、移植後30日まで | 砂壤土 ~埴土 | 250g/10a | 1回 | 湛水散布 および湛水 周縁部散布 | 全域の普通 期及び早期 栽培地帯 |

カフェンストロールを含む農薬の総使用回数：1回

ベンゾビシクロンを含む農薬の総使用回数：2回以内

(8) 7.5%カフェンストロール・2.25%イマゾスルフロン・5.0%ベンゾビシクロン粒剤

| 作物名 | 適用雑草・病変名 | 使用時期 | 適用 土壌 | 使用量 | 本剤の 使用回数 | 使用方法 | 適用 地帯 |
|----------|--|-----------------------------------|------------|---------------------------------------|-------------|------------------------------|--------------------------------|
| 移植 水稲 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) シズイ(東北) オモダカ (関東・東山・東海) クログワイ (東北、関東・東山・ 東海、近畿・中国・四国) ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類 による表層はく離 (東北、関東・東山 ・東海を除く) | 移植後5日～ ノビエ2.5葉期 但し、移植後30日まで | 砂壤土 ～埴土 | 小包装 (パック) 10個 (400g) /10a | 1回 | 水田に小包装 (パック)のまま 投げ入れる。 | 全域の普通 期栽培地帯 及び早期栽 培地帯 |
| 直播 水稲 | 水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ セリ | 稲1葉期～ ノビエ2.5葉期 但し、移植後90日まで | 壤土～ 埴土 | | | | 全域 (北海道、東 北を除く) |

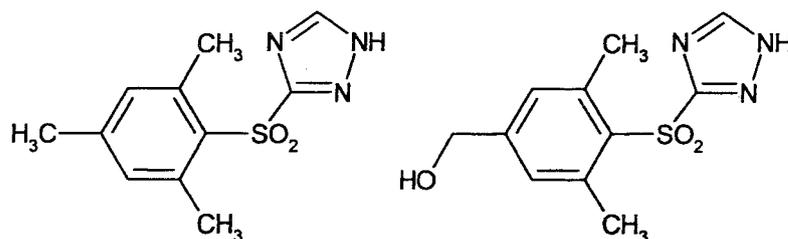
カフェンストロールを含む農薬の総使用回数：1回
 イマゾスルフロンを含む農薬の総使用回数：2回以内
 ベンゾビシクロンを含む農薬の総使用回数：2回以内

6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

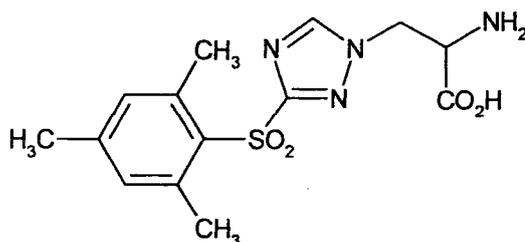
① 分析対象の化合物

- ・ カフェンストロール
- ・ 3-(2,4,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,4-トリアゾール (代謝物 CHM-03)
- ・ 3-(2,6-ジメチル-4-ヒドロキシメチルフェニルスルホニル)-1,2,4-トリアゾール (代謝物 CHM-14)
- ・ 2-アミノ-3-[3-(2,4,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-プロピオン酸 (代謝物 CHM-33)



代謝物 CHM-03

代謝物 CHM-14



代謝物 CHM-33

② 分析法の概要

- ・ カフェンストロール、代謝物 CHM-03 及び代謝物 CHM-14

試料を水で膨潤した後、アセトニトリルで抽出し、多孔性ケイソウ土カラムで精製する。カフェンストロールについては、シリカゲルミニカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD^{注)}) を用いて、代謝物 CHM-03 及び代謝物 CHM-14 については、シリカゲルミニカラム及びフロリジルミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) を用いてそれぞれ定量する。

- ・ 代謝物 CHM-33

試料を水で膨潤した後、メタノールで抽出し、イオン交換カラムで精製する。さらに、C₁₈ ミニカラム及び NH₂ ミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量する。

注) NPD : Nitrogen Phosphorus Detector (窒素リン検出器)

定量限界 カフェンストロール : 0.005~0.01 ppm

代謝物 CHM-03、代謝物 CHM-14、代謝物 CHM-33 : 0.01 ppm

代謝物については、分析値をカフェンストロールに換算した値で示している。

(2) 作物残留試験結果

代謝物について特に記載がなされていないものについては、分析が実施されておらず、カフェンストロールの分析値のみ記載した。

水稻

水稻(玄米)を用いた作物残留試験(2例)において、1%粒剤を1回散布(3kg/10a)したところ、散布後126, 78日の最大残留量^{注)}は以下のとおりであった。

カフェンストロール：<0.005、<0.005 ppm

代謝物 CHM-03：<0.01、<0.01 ppm

代謝物 CHM-14：<0.01、<0.01 ppm

代謝物 CHM-33：<0.01、<0.01 ppm

水稻(稲わら)を用いた作物残留試験(2例)において、1%粒剤を1回散布(3kg/10a)したところ、散布後126, 78日の最大残留量は<0.01、<0.01ppmであった。

水稻(玄米)を用いた作物残留試験(2例)において、50%水和剤を1回散布(60g/10a)したところ、散布後102, 116日の最大残留量は以下のとおりであった。

カフェンストロール：<0.005、<0.005 ppm

代謝物 CHM-03：<0.01、<0.01 ppm

代謝物 CHM-14：<0.01、<0.01 ppm

代謝物 CHM-33：<0.01、<0.01 ppm

水稻(稲わら)を用いた作物残留試験(2例)において、50%水和剤を1回散布(60g/10a)したところ、散布後102, 116日の最大残留量は<0.01、<0.01ppmであった。

水稻(玄米)を用いた作物残留試験(2例)において、4.2%粒剤を1回散布(500g/10a)したところ、散布後83, 114日の最大残留量は<0.005、<0.005 ppmであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

水稻(稲わら)を用いた作物残留試験(2例)において、4.2%粒剤を計1回散布(500g/10a)したところ、散布後83, 114日の最大残留量は<0.01、<0.01ppmであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

注) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大使用条件下の作物残留試験)を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

(参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

7. 魚介類への推定残留量

本農薬については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本農薬の

水産動植物被害予測濃度^{注1)}及び生物濃縮係数 (BCF : Bioconcentration Factor) から、以下のとおり魚介類中の推定残留量を算出した。

(1) 水産動植物被害予測濃度

水産動植物被害予測濃度については、本農薬が水田においてのみ使用されることから、水田 P E C tier2^{注2)} を算出したところ、0.18ppb となった。

(2) 生物濃縮係数

魚類濃縮性試験は実施されているものの、2日間の取り込み期間で実施されており、BCF の算出において本試験は不相当であること及び本農薬はオクタノール/水分配係数 ($\log_{10}Pow$) が 3.21 であることを踏まえ、 $\log_{10}Pow$ から、相関式 ($\log_{10}BCF = 0.80\log_{10}Pow - 0.52$) を用いて 112 と算出した。

(3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、水産動植物被害予測濃度 : 0.18ppb、BCF : 112 とした。
推定残留量 = $0.18ppb \times (112 \times 5) = 100.8 ppb = 0.1008 ppm$

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

(参考 : 平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書)

8. ADI の評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第2項の規定に基づき、平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号及び同法第24条第1項第1号の規定に基づき、平成19年8月6日付け厚生労働省発食安第0806006号により食品安全委員会あて意見を求めたカフェンストロールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 0.3 mg/kg 体重/day

| | |
|---------|--------|
| (動物種) | イヌ |
| (投与方法) | 強制経口 |
| (試験の種類) | 慢性毒性試験 |
| (期間) | 1年間 |

安全係数 : 100

ADI : 0.003 mg/kg 体重/day

9. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

10. 基準値案

(1) 残留の規制対象

農産物にあつてはカフェンストロール本体のみとし、魚介類にあつてはカフェンストロール及び代謝物 CHM-03 の和とする。ただし、魚介類のカフェンストロール及び代謝物 CHM-03 の和についてはカフェンストロール及び代謝物 CHM-03 をカフェンストロール含量に換算した和とする。

作物残留試験において、カフェンストロール、代謝物 CHM-03、代謝物 CHM-14 及び代謝物 CHM-33 の分析が行われているが、いずれの代謝物についても定量限界未満であったことから、農産物の規制対象としてカフェンストロール本体のみとした。

また、魚介類については推定残留量を算出する際に得られた計算 BCF はカフェンストロールのみを対象としているものの、水産 PEC は代謝物 CHM-03 の寄与を考慮して設定されていること等から、魚介類の規制対象をカフェンストロール及び代謝物 CHM-03 の和とすることとした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質として農産物についてはカフェンストロール本体のみ、水産物についてはカフェンストロール及び代謝物 CHM-03 を設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のカフェンストロールが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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おこなった。

| | TMDI / ADI (%) ^{注)} |
|------------|------------------------------|
| 国民平均 | 14.1 |
| 幼小児（1～6歳） | 22.2 |
| 妊婦 | 13.0 |
| 高齢者（65歳以上） | 13.9 |

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

カフェンストロール作物残留試験一覧表

| 農作物 | 試験圃 場数 | 試験条件 | | | | 最大残留量 (ppm) 【カフェンストロール】 |
|-------------|-----------|--------|------------|----|-----------------------|---|
| | | 剤型 | 使用量・使用方法 | 回数 | 経過日数 | |
| 水稻 (玄米) | 2 | 1%粒剤 | 3kg/10a散布 | 1回 | 126日 ----- 78日 | 圃場A:<0.005 (1回、126日) 圃場B:<0.005 (1回、78日) |
| 水稻 (稲わら) | 2 | 1%粒剤 | 3kg/10a散布 | 1回 | 126日 ----- 78日 | 圃場A:<0.01 (1回、126日) 圃場B:<0.01 (1回、78日) |
| 水稻 (玄米) | 2 | 50%水和剤 | 60g/10a散布 | 1回 | 102日 ----- 116日 | 圃場A:<0.005 (1回、102日) 圃場B:<0.005 (1回、116日) |
| 水稻 (稲わら) | 2 | 50%水和剤 | 60g/10a散布 | 1回 | 102日 ----- 116日 | 圃場A:<0.01 (1回、102日) 圃場B:<0.01 (1回、116日) |
| 水稻 (玄米) | 2 | 4.2%粒剤 | 500g/10a散布 | 1回 | 83日 ----- 114日 | 圃場A:<0.005 (1回、83日) (#) 圃場B:<0.005 (1回、114日) (#) |
| 水稻 (稲わら) | 2 | 4.2%粒剤 | 500g/10a散布 | 1回 | 83日 ----- 114日 | 圃場A:<0.01 (1回、83日) (#) 圃場B:<0.01 (1回、114日) (#) |

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

なお、食品安全委員会農業専門調査会の農業評価書「カフェンストロール」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

| 農産物名 | 基準値案 ppm | 基準値 現行 ppm | 登録 有無 | 参考基準値 | | 作物残留試験成績 ppm |
|------|-------------|------------------|----------|-----------------|------------------|--|
| | | | | 国際 基準 ppm | 外国 基準値 ppm | |
| 米 | 0.02 | 0.1 | ○ | | | <0.005, <0.005, <0.005, <0.005, <0.005(#), <0.005(#) |
| 魚介類 | 0.2 | | | | | |

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

カフェンストロール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

| 食品群 | 基準値案 (ppm) | 国民平均 TMDI | 幼小児 (1~6歳) TMDI | 妊婦 TMDI | 高齢者 (65歳以上) TMDI |
|----------|---------------|--------------|-----------------------|------------|------------------------|
| 米 | 0.02 | 3.7 | 2.0 | 2.8 | 3.8 |
| 魚介類 | 0.2 | 18.8 | 8.6 | 18.8 | 18.8 |
| 計 | | 22.5 | 10.5 | 21.6 | 22.6 |
| ADI比 (%) | | 14.1 | 22.2 | 13.0 | 13.9 |

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成 8年10月29日 初回農薬登録
平成19年 7月27日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
平成19年 8月 6日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年 8月 9日 食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年 9月21日 第15回農薬専門調査会総合評価第二部会
平成19年12月19日 第33回農薬専門調査会幹事会
平成20年 1月17日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成20年 2月21日 食品安全委員会（報告）
平成20年 2月21日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成20年 3月 3日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年 3月 4日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|---------|-----------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

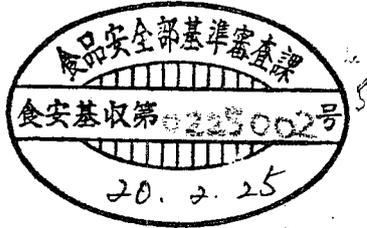
(○：部会長)

答申（案）

カフェンストロール

| 食品名 | 残留基準値 ppm |
|-----|--------------|
| 米 | 0.02 |
| 魚介類 | 0.2 |

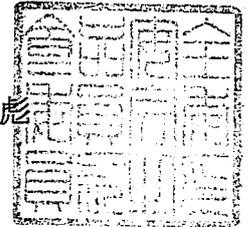
今回基準値を設定するカフェンストロールの魚介類の基準については、カフェンストロール及び代謝物CHM-03をカフェンストロール含量に換算した和とする。



府食第 189 号
平成 20 年 2 月 21 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号及び平成 19 年 8 月 6 日付け厚生労働省発食安第 0806006 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたカフェンストロールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

カフェンストロールの一日摂取許容量を 0.003 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

カフェンストロール

2008年2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..... | 4 |
| ○ 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..... | 7 |
| (1) 血中濃度推移(ラット)..... | 7 |
| (2) 排泄(ラット)..... | 7 |
| (3) 体内分布(ラット)..... | 8 |
| (4) 代謝物同定・定量(ラット)..... | 9 |
| (5) 胎児移行性(ラット)..... | 9 |
| (6) 血中濃度推移(イヌ)..... | 9 |
| (7) 排泄(イヌ)..... | 9 |
| (8) 代謝物同定・定量(イヌ)..... | 10 |
| 2. 植物体内運命試験..... | 10 |
| (1) 水稻①..... | 10 |
| (2) 水稻②..... | 11 |
| 3. 土壌中運命試験..... | 11 |
| (1) 好氣的湛水土壌中運命試験..... | 11 |
| (2) 好氣的土壌中運命試験(畑条件試験)..... | 12 |
| (3) 土壌分解補完試験(滅菌条件、嫌氣的条件、好氣的振とう条件)..... | 12 |
| (4) 土壌吸着試験..... | 13 |
| 4. 水中運命試験..... | 13 |
| (1) 加水分解試験..... | 13 |
| (2) 水中光分解試験(自然水、蒸留水)..... | 14 |
| 5. 土壌残留試験..... | 15 |
| (1) 水田(湛水)条件..... | 15 |
| (2) 畑地条件..... | 15 |

| | | |
|-----|---|----|
| 6. | 作物等残留試験..... | 15 |
| | (1) 作物残留試験..... | 15 |
| | (2) 魚介類における最大推定残留値..... | 15 |
| 7. | 一般薬理試験..... | 16 |
| 8. | 急性毒性試験..... | 17 |
| | (1) 急性毒性試験..... | 17 |
| | (2) 急性遅発性神経毒性試験..... | 18 |
| 9. | 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... | 18 |
| 10. | 亜急性毒性試験..... | 19 |
| | (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)..... | 19 |
| | (2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)..... | 19 |
| | (3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)..... | 20 |
| | (4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)..... | 21 |
| 11. | 慢性毒性試験及び発がん性試験..... | 21 |
| | (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)..... | 21 |
| | (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)..... | 21 |
| | (3) 18ヶ月間発がん性試験(マウス)..... | 22 |
| 12. | 生殖発生毒性試験..... | 23 |
| | (1) 2世代繁殖試験(ラット)..... | 23 |
| | (2) 発生毒性試験(ラット)..... | 24 |
| | (3) 発生毒性試験(ウサギ)..... | 24 |
| 13. | 遺伝毒性試験..... | 24 |
| 14. | その他の毒性試験..... | 25 |
| | (1) 28日間亜急性毒性試験 -ChE 活性検討-(ラット)..... | 25 |
| | (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)..... | 26 |
| | (3) 28日間亜急性毒性試験 -ChE 活性阻害作用の回復性検討-(イヌ)..... | 26 |
| Ⅲ. | 食品健康影響評価..... | 28 |
| | ・ 別紙 1:代謝物/分解物等略称..... | 32 |
| | ・ 別紙 2:検査値等略称..... | 33 |
| | ・ 別紙 3:作物残留試験成績..... | 34 |
| | ・ 参照..... | 35 |

<審議の経緯>

清涼飲料水関連

- 1996年 10月 29日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701015号）（参照1）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）（参照2）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照3）
（カフェンストロールを含む要請対象93農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会（参照4）
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会（参照5）
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会（参照6）

魚介類の残留基準設定関連

- 2007年 7月 27日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
- 2007年 8月 6日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0806006号）、関係書類の接受（参照7~67）
- 2007年 8月 9日 第202回食品安全委員会（要請事項説明）（参照68）
- 2007年 9月 21日 第15回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照69）
- 2007年 12月 19日 第33回農薬専門調査会幹事会（参照74）
- 2008年 1月 9日 追加資料受理（参照75）
- 2008年 1月 17日 第222回食品安全委員会（報告）
- 2008年 1月 17日より2008年2月15日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 2月 19日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 2月 21日 第227回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

| (2006年6月30日まで) | (2006年12月20日まで) | (2006年12月21日から) |
|----------------|-----------------|-----------------|
| 寺田雅昭（委員長） | 寺田雅昭（委員長） | 見上 彪（委員長） |
| 寺尾允男（委員長代理） | 見上 彪（委員長代理） | 小泉直子（委員長代理*） |
| 小泉直子 | 小泉直子 | 長尾 拓 |
| 坂本元子 | 長尾 拓 | 野村一正 |
| 中村靖彦 | 野村一正 | 畑江敬子 |
| 本間清一 | 畑江敬子 | 廣瀬雅雄** |
| 見上 彪 | 本間清一 | 本間清一 |

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

| | | |
|-------------|-------|------|
| 鈴木勝士 (座長) | 小澤正吾 | 出川雅邦 |
| 廣瀬雅雄 (座長代理) | 高木篤也 | 長尾哲二 |
| 石井康雄 | 武田明治 | 林 真 |
| 江馬 眞 | 津田修治* | 平塚 明 |
| 太田敏博 | 津田洋幸 | 吉田 緑 |

*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

| | | |
|-------------|------|------|
| 鈴木勝士 (座長) | 三枝順三 | 根岸友恵 |
| 廣瀬雅雄 (座長代理) | 佐々木有 | 林 真 |
| 赤池昭紀 | 高木篤也 | 平塚 明 |
| 石井康雄 | 玉井郁巳 | 藤本成明 |
| 泉 啓介 | 田村廣人 | 細川正清 |
| 上路雅子 | 津田修治 | 松本清司 |
| 臼井健二 | 津田洋幸 | 柳井徳磨 |
| 江馬 眞 | 出川雅邦 | 山崎浩史 |
| 大澤貫寿 | 長尾哲二 | 山手丈至 |
| 太田敏博 | 中澤憲一 | 與語靖洋 |
| 大谷 浩 | 納屋聖人 | 吉田 緑 |
| 小澤正吾 | 成瀬一郎 | 若栗 忍 |
| 小林裕子 | 布柴達男 | |

(2007年4月1日から)

| | | |
|-------------|-----------|------|
| 鈴木勝士 (座長) | 佐々木有 | 根岸友恵 |
| 林 真 (座長代理*) | 代田眞理子**** | 平塚 明 |
| 赤池昭紀 | 高木篤也 | 藤本成明 |
| 石井康雄 | 玉井郁巳 | 細川正清 |
| 泉 啓介 | 田村廣人 | 松本清司 |
| 上路雅子 | 津田修治 | 柳井徳磨 |
| 臼井健二 | 津田洋幸 | 山崎浩史 |
| 江馬 眞 | 出川雅邦 | 山手丈至 |
| 大澤貫寿 | 長尾哲二 | 與語靖洋 |
| 太田敏博 | 中澤憲一 | 吉田 緑 |
| 大谷 浩 | 納屋聖人 | 若栗 忍 |
| 小澤正吾 | 成瀬一郎*** | |
| 小林裕子 | 西川秋佳** | |
| 三枝順三 | 布柴達男 | |

*: 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

要 約

トリアゾール環を有する除草剤である「カフェンストロール」(CAS No. 125306-83-4)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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット及びイヌ)、植物体内運命(イネ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

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。発がん性、催奇形性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最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の0.3 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0.003 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

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：カフェンストロール

英名：cafenstrole (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：N,N-ジエチル-3-メシチルスルホニル-1H-1,2,4-トリアゾール
-1-カルボキサミド

英名：N,N-diethyl-3-mesitylsulfonyl-1H-1,2,4-triazole-1-carboxamide

CAS (No. 125306-83-4)

和名：N,N-ジエチル-3-[(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホニル]-1H-1,2,4-
トリアゾール-1-カルボキサミド

英名：N,N-diethyl-3-[(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]-1H-1,2,4-
triazole-1-carboxamide

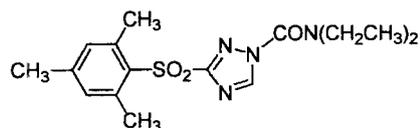
4. 分子式

C₁₆H₂₂N₄O₃S

5. 分子量

350.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

カフェンストロールは、1988年に中外製薬株式会社により開発されたトリアゾール環を有する除草剤であり、その作用機構は根部ならびに基部から速やかに吸収された薬剤が超長鎖脂肪酸生合成を阻害するものと考えられる。カフェンストロールは、我が国では1996年10月29日に水稻及び日本芝を対象に初めて登録された。海外では、韓国で移植水稻を対象として2006年3月に登録されている。なお、本剤の日本における開発・販売の権利はエス・ディー・エスバイオテック株式会社に譲渡されている。

魚介類への残留基準値設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 (II-1~4) は、カフェンストロールのトリアゾール環の 3 位炭素を ^{14}C で標識したもの ([tri3- ^{14}C]カフェンストロール)、トリアゾール環の 5 位炭素を ^{14}C で標識したもの ([tri5- ^{14}C]カフェンストロール)、ベンゼン環の炭素を ^{14}C で標識したもの ([ben- ^{14}C]カフェンストロール) 及びベンゼン環の水素を重水素で置換したもの (d_2 -カフェンストロール) を用いて実施された。また、土壤中運命試験[3.(3)]は、分解物 B のベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの ([ben- ^{14}C]分解物 B) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はカフェンストロールに換算した。代謝物/分解物等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

(1) 血中濃度推移 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 3~6 匹) に [tri5- ^{14}C]カフェンストロールを低用量 (1 mg/kg 体重) または高用量 (50 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。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

低用量群では投与 0.38~0.67 時間後、高用量群では投与 2.5~3.5 時間後に最高濃度 (C_{max}) 達した後、二相性の減衰を示した。(参照 8)

表 1 血漿中放射能濃度推移

| 投与量 | 低用量 | | 高用量 | | |
|--------------------------------------|--------------|-------------|------|------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | |
| T_{max} (時間) | 0.38 | 0.67 | 2.50 | 3.50 | |
| C_{max} ($\mu\text{g/g}$) | 3.13 | 4.08 | 92.7 | 132 | |
| $T_{1/2}$ (時間) | $(\alpha$ 相) | 0.17 | 0.34 | 1.51 | 2.18 |
| | | $(\beta$ 相) | 3.36 | 6.93 | 5.12 |

(2) 排泄 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [tri5- ^{14}C]カフェンストロールを低用量または高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

低用量群では、投与後 24 時間で総投与放射能 (TAR) の 90.1~95.6% が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、雄で 72.3% TAR、雌で 62.2% TAR が排泄された。尿に次いで胆汁中に、雄で 19.8% TAR、雌で 27.1% TAR が排泄された。糞中への排泄は雄で 3.2% TAR、雌で 0.8% TAR であった。排泄経路に雌雄の差は認められなかった。

高用量群でも低用量群と同様な傾向が見られ、投与後 24 時間で

84.9~93.9%TAR が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、雄で 57.5%TAR、雌で 52.1%TAR（ケージ洗液含む）が排泄された。低用量群と同様に、尿に次いで胆汁中に、雄で 26.0%TAR、雌で 19.8%TAR が排泄された。糞中への排泄は低用量群よりも高く、雄で 10.5%TAR、雌で 13.0%TAR であった。排泄経路に雌雄の差は認められなかった。（参照 9）

（3）体内分布（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[tri5-¹⁴C]カフェンストールを低用量または高用量で単回経口投与、SD ラット（一群雄 4 匹）に高用量で 21 日間反復経口投与し、臓器・組織内の放射能濃度が測定された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

T_{max} 付近では、消化管を除くと血液等に比較的多く分布し、その後経時的に減少した。投与後 24 時間までの尿中及び糞中排泄率は 86.8%TAR 以上で、体外への排泄は速やかであり、組織への残留性は少ないものと考えられた。

反復投与では、各回投与後 24 時間の各組織中放射能濃度はほぼ一定の値を示した。各投与後 24 時間までの尿中、糞中排泄量は各投与量のほぼ 100%TAR に達しており組織への蓄積性は低いものと考えられた。（参照 11）

表 2 主要組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

| 投与条件 | | T _{max} 付近* | 投与 24 時間後 |
|-----------|---|---|---|
| 低用量 | 雄 | 消化管(7.17)、血漿(1.84)、副腎(1.60)、腎臓(1.47)、血液(1.04)、膀胱(0.78)、肝臓(0.73)、心臓(0.64) | 消化管(0.38)、副腎(0.10)、血漿(0.06)、腎臓(0.04)、血液(1.04)、肝臓(0.03)、坐骨神経(0.03)、膀胱(0.02)、心臓(0.02) |
| | 雌 | 消化管(4.02)、血漿(2.42)、副腎(1.79)、血液(1.30)、肝臓(0.94)、腎臓(0.89)、心臓(0.75)、膀胱(0.72) | 消化管(0.56)、血漿(0.40)、副腎(0.40)、血液(0.22)、肝臓(0.15)、腎臓(0.15)、心臓(0.13)、坐骨神経(0.13)、膀胱(0.11) |
| 高用量 | 雄 | 消化管(126)、血漿(64.4)、膀胱(51.0)、血液(37.4)、腎臓(28.4)、肺(15.4)、心臓(20.5)、肝臓(18.7) | 消化管(10.8)、副腎(1.92)、血漿(1.43)、腎臓(0.95)、肝臓(0.87)、血液(0.86)、膀胱(0.74)、心臓(0.61) |
| | 雌 | 消化管(143)、血漿(88.2)、血液(49.1)、肝臓(28.7)、腎臓(25.6)、心臓(23.1)、膀胱(21.4) | 消化管(36.8)、血漿(20.2)、血液(13.1)、肝臓(7.38)、坐骨神経(6.20)、腎臓(6.17)、心臓(5.98)、副腎(5.96) |
| 21 日間反復投与 | 雄 | 消化管(154)、血漿(44.5)、腎臓(24.9)、血液(24.8)、膀胱(21.1)、肝臓(16.1)、心臓(15.7)、副腎(12.9)、肺(12.9) | 消化管(16.0)、副腎(2.06)、血漿(1.72)、腎臓(1.71)、坐骨神経(1.27)、肝臓(1.17)、血液(1.02)、心臓(0.80)、肺(0.70)、膀胱(0.68) |

※ 雄：低用量群は投与 0.5 時間後、高用量群は投与 4 時間後

雌：低及び高用量群とも投与 4 時間後

反復投与では投与 4 時間後

(4) 代謝物同定・定量 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 3~6 匹) に [tri5-¹⁴C] カフェンストロール (一部 d₂-カフェンストロールを混合) を低用量または高用量で単回経口投与して血漿中、尿中、胆汁中、糞中における代謝物同定・定量試験が実施された。

雌雄ラットの血漿中からは B が認められた。尿中からは D (23.9~47.6%TAR) 及び F (7.8~24.7%TAR) が認められた。胆汁中には C (7.9~17.1%TAR) 及び E (7.1~8.0%TAR) が認められた。

糞中からは B (1.4~2.1%TAR)、D (2.9~6.1%TAR) 及び F (0.6~1.4%TAR) が排泄された。親化合物の糞中排泄は 0.3~6.2%TAR であった。

カフェンストロールのラット体内における主要代謝経路は、脱ジエチルカルバモイル化による B の生成とそれに続くグルクロン酸抱合体 C の生成、ベンゼン環のメチル基等の酸化による D 及び F の生成、さらに D のグルクロン酸抱合 (E) と考えられた。いずれの媒体からも親化合物は検出されなかった。(参照 12、13)

(5) 胎児移行性 (ラット)

妊娠 12 及び 19 日目の SD ラット (一群雌 4 匹) に [tri5-¹⁴C] カフェンストロールを高用量で単回経口投与し、母体及び胎児における組織内放射能分布が検討された。

組織中放射能濃度は母体血漿で最も高い値が認められた。母体血漿中の放射能は投与 4 時間後に最高値を示し、妊娠 12 及び 19 日目ラットでそれぞれ 102 及び 77.7 µg/mL、胎児中の放射能は、妊娠 12 及び 19 日目ラットでそれぞれ 3.83 及び 12.6 µg/mL であった。母体血漿中放射能濃度に対する胎児中放射能濃度の比は、いずれの測定時点においても、妊娠 12 日目のラットで 0.04 以下、妊娠 19 日目のラットで 0.18 以下と低く、胎児への放射能の移行は低いものと考えられた。

妊娠 12 日目及び 19 日目のラットのいずれにおいても、母体組織中及び胎児中放射能濃度推移は、血漿中の場合と同様な推移で減少した。(参照 10)

(6) 血中放射能濃度推移 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雄 1~4 匹) に [tri5-¹⁴C] カフェンストロールを高用量で単回経口投与し、血中放射能濃度推移が検討された。

投与 1.5 時間後に C_{max} (31.7 µg/g) に達した後、一相性の減衰を示した。T_{1/2} は 13.4 時間であった。(参照 8)

(7) 排泄 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雄 1~4 匹) に [tri5-¹⁴C] カフェンストロールを高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間に 92.3% TAR が排泄された。主要排泄経路はラットとは異なり糞中で、58.2% TAR が排泄された。(参照 12)

(8) 代謝物同定・定量 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雄 1~4 匹) に [tri5-¹⁴C] カフェンストロール (一部 d₂-カフェンストロールを混合) を低用量または高用量で単回経口投与して血漿中、尿中、胆汁中、糞中における代謝物同定・定量試験が実施された。

イヌの血漿中からは B が認められた。尿中からは C (11.3% TAR)、D (2.1% TAR) 及び F (9.9% TAR)、糞中からは親化合物 (34.7% TAR)、B (9.3% TAR)、C (3.2% TAR) 及び F (2.1% TAR) が認められた。

カフェンストロールのイヌ体内における主要代謝経路は、脱ジエチルカルバモイル化による B の生成とそれに続くグルクロン酸抱合体 C の生成、ベンゼン環のメチル基等の酸化による D 及び F の生成であると考えられた。(参照 12)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻①

育苗箱で 3 葉期まで管理育成した水稻 (品種: 日本晴) の苗をポットに移植し、移植 14 日後に [ben-¹⁴C] カフェンストロールを 300 g ai/ha 滴下処理し、水稻における植物体内運命試験が実施された。

水稻における放射能の分布は表 3 に示されている。植物体中の放射能量は処理 16 日後の 2.7% TAR から 46 日後の 17.9% TAR へ増加し、処理 112 日後の収穫期には 13.3% TAR に減少した。収穫期の植物各部位の残留放射能の分布は、玄米で 0.013 mg/kg (総残留放射能 (TRR) の 0.3%)、籾殻及び枝梗で 0.042 mg/kg (0.32% TRR)、葉で 0.67 mg/kg (16.9% TRR)、茎で 0.14 mg/kg (16.7% TRR)、根で 0.61 mg/kg (65.8% TRR) であった。玄米中の残留放射能の 75% がデンプン画分に存在した。収穫期の植物全体の残留放射能の約 2/3 が不溶性の画分に存在した。

親化合物はほとんど根に分布し、移植 1 ヶ月後で 0.04 mg/kg、収穫期は 0.008 mg/kg であった。代謝物としては B、F、G 及び N 等が検出されたが、いずれも 0.05 mg/kg 以下であった。玄米中には親化合物は認められず、B 及び E が検出されたが、いずれも 0.0003 mg/kg 以下であった。

カフェンストロールの水稻中における主要代謝経路は、ジエチルカルバモイル基が脱離して B が生成、さらに B がアミノ酸抱合をされて G が生成、あるいはメチル化により N が生成する一方、B のベンゼン環 4 位のメチル基が水酸化されて D、さらに酸化されて F が生成する経路であった。(参照 14)

表3 水稻における放射能の分布 (%TAR)

| 部位 | 移植後経過日数 (薬剤処理後日数) | | | |
|------|-------------------|---------------|---------------|----------------|
| | 1ヶ月 (16日後) | 2ヶ月 (46日後) | 出穂期 (70日後) | 収穫期 (112日後) |
| 穂 | — | — | 0.0 | 0.0 |
| 葉 | 0.4 | 2.8 | 2.6 | 2.0 |
| 茎 | 1.0 | 2.4 | 2.7 | 2.0 |
| 根 | 1.2 | 12.7 | 9.7 | 9.2 |
| 植物全体 | 2.7 | 17.9 | 15.0 | 13.3 |

(2) 水稻②

3葉期まで管理育成した水稻を根洗いし、[tri5-¹⁴C]カフェンストロールまたは[ben-¹⁴C]カフェンストロールの0.1 ppm水溶液に6日間浸漬した後、春日井水耕液中で14日間栽培し、水稻における植物体内運命試験が実施された。

水稻中の残留放射能濃度は、親化合物が0.062~0.064 mg/kg、硫酸リグニン画分が0.054~0.064 mg/kg、デンプン画分が0.044~0.055 mg/kgであった。同定された代謝物としてBが0.003~0.008 mg/kg、Bのアミノ酸抱合体Gが0.024~0.031 mg/kg 検出された。その他8種類の代謝物(Dとその抱合体3種、F、H、I、J)が0.002~0.018 mg/kg 検出された。このことから、カフェンストロールの水稻中における主要代謝経路は、脱ジエチルカルバモイル化によるBの生成、グルコース抱合又はベンゼン環4位のメチル基の酸化によるI、K(Dのグルコース抱合体)またはD、Fとなる経路が推定された。また、Bはアミノ酸抱合を受けてGとなり、さらにGのアラニン側鎖が酸化的脱アミノ化を受けてピルビン酸となり、これが還元されてHに、脱炭酸及び酸化によってJになると推定された。L及びMは、G及びHのベンゼン環4位のメチル基の酸化によって生成する経路の他に、Dがアミノ酸抱合され、さらに還元や酸化を受ける経路も推定された。これらの代謝物は、最終的にリグニンやデンプン等の生体内高分子化合物として生体内に同化されると推察された。(参照15)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[tri5-¹⁴C]カフェンストロールまたは[ben-¹⁴C]カフェンストロールを、湛水状態の壤土(栃木)または埴壤土(静岡)に乾土あたり0.3 mg/kgとなるように水面に添加して均一に混合した後、30℃の条件下で5~120日間インキュベートし、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

カフェンストロールの好氣的湛水土壌における推定半減期は、壤土で25

日、埴壤土では 14 日であり、両土壤での主要分解物は B であった。B は埴壤土では 60 日後及び 92 日後で最大値 0.114 mg/kg 及び 0.122 mg/kg を示した後、減少した。また、N は 60 日後から生成し、120 日後で 0.011~0.014 mg/kg であった。さらに F は、120 日後に 0.006~0.007 mg/kg が生成した。

カフェンストロールの主要分解経路は、脱ジエチルカルバモイル化による B の生成、それに続くトリアゾール環 1 位のメチル化による N の生成またはベンゼン環 4 位のメチル基の酸化による F の生成であり、B、F 及び N は土壤に吸着し土壤結合性残留物となった後、土壤微生物によりさらに分解されて最終的には CO₂ 等になると考えられた。(参照 16)

(2) 好氣的土壤中運命試験 (畑条件試験)

[tri5-¹⁴C]カフェンストロールを火山灰・砂壤土 (栃木) に乾土あたり 2 mg/kg となるように添加し、30℃の条件下で 7~154 日間インキュベートし、畑条件下における好氣的土壤中運命試験が実施された。

カフェンストロールの好氣的畑地土壤における推定半減期は 22 日であった。主要分解物は B であり、30 日後に最大値 18.7%TAR (0.363 mg/kg) を示した後、減少した。F は 30 日後に最大値 0.4%TAR (0.008 mg/kg) が生成した以外はいずれの時点でも 0.4%TAR 以下であった。土壤結合性残留物画分は経時的に増加し、154 日後に 66.2%TAR となった。土壤結合性残留物画分の腐植分析を行ったところ、フミン、フルボ酸、腐植酸の順に放射能が分布した。また、フルボ酸画分中から B 及び F が検出された。

畑条件下でのカフェンストロールの主要分解経路は湛水条件とほぼ同じで、脱ジエチルカルバモイル化による B の生成、それに続くベンゼン環 4 位のメチル基の酸化による F の生成であり、B、F は土壤に吸着して土壤結合性残留物となり、土壤微生物によりさらに分解され最終的には CO₂ 等になると推定された。(参照 17)

(3) 土壤分解補完試験 (滅菌条件、嫌氣的条件、好氣的振とう条件)

[tri5-¹⁴C]カフェンストロールを湛水状態にした滅菌埴壤土 (静岡) に乾土あたり 0.8 mg/kg となるように添加し、25℃で 1 年間暗所下インキュベートし、滅菌条件における土壤分解補完試験が実施された。カフェンストロールは 1 年後でも 80%TAR 存在し、B は 1 年後に 2.6%TAR 生成したが、F 及び N は検出されなかった。

[tri5-¹⁴C]カフェンストロールを湛水状態の埴壤土 (静岡) に乾土あたり 0.38 mg/kg となるように添加し、CO₂ を充填したデシケーター内で 210 日間暗所下インキュベートし、嫌氣的条件における土壤分解補完試験が実施された。カフェンストロールの推定半減期は 40 日であった。主要分解物の B は、90 日後で最大値 0.131 mg/kg を示した後、減少する傾向を示した。E

は 90 日後から生成が見られ、210 日後に 0.011 mg/kg 検出された。F は 150 日後に 0.004 mg/kg 生成した。

また、[tri5-¹⁴C]カフェンストロールまたは[ben-¹⁴C]カフェンストロールを湛水状態の埴壤土（静岡）に乾土あたり 0.38 または 0.33 mg/kg となるように添加し、30℃の好氣的条件下で 7 日間暗所で振とうさせながらインキュベートし、好氣的振とう条件における土壤分解補完試験が実施された。好氣的振とう条件でのカフェンストロールの推定半減期は、好氣的湛水条件での土壤分解試験とほぼ同じ 12~13 日であった。分解物は B、F 及び N であった。好氣的振とう条件での推定分解経路は、好氣的湛水条件での土壤分解経路と同様な経路であると考えられた。

[ben-¹⁴C]分解物 B を湛水状態の埴壤土（静岡）に 0.33 mg/kg となるように添加し、30℃の暗所で 120 日間インキュベートし、カフェンストロールの分解経路を確認する試験が実施された。120 日後の土壤非抽出画分から、55%TAR の放射能が検出された。分解物 N は試験開始 30 日後から、分解物 F は試験開始 92 日後から検出され、120 日後には F が 5%TAR 及び 7.5%TAR 検出され、分解物 B は 31%TAR が検出された。分解物 B は N を経て F を形成すると考えられた。

湛水状態の栃木及び静岡の土壤に [tri5-¹⁴C]カフェンストロールまたは [ben-¹⁴C]カフェンストロールをそれぞれ 0.38 mg/kg または 0.33 mg/kg となるように添加後、25℃の暗所で 1 年間インキュベートし、カフェンストロールが土壤中で CO₂ にまで分解することを確認する試験が実施された。1 年間の累積 CO₂ 発生量は、栃木土壤では 1.0%TAR~2.9%TAR、静岡土壤では 4.3%TAR であった。（参照 16）

（4）土壤吸着試験

5 種類の国内土壤（シルト質埴土：宮城、軽埴土：新潟、埴壤土：静岡、壤土：岡山及び砂壤土：青森）を用いて、土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 10~236、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 350~7,690 であった。（参照 18、73）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

非標識カフェンストロールを用い、pH 3、7 及び 9 の各緩衝液（Clark-Lubs 緩衝液）に 1 mg/L となるように添加し、暗所、20℃で加水分解試験が実施された。

pH 7、20℃ではほとんど分解が見られなかったため、30℃及び 40℃の実験値から推定半減期を外挿した結果、679 日であった。pH 9 では推定半減期は 70.8 時間であった。pH 3、50℃で予備試験を実施した結果、添加 5 日後

に93%が残存し、酸性条件下では安定であった。

また、[ben-¹⁴C]カフェンストロールまたは[tri3-¹⁴C]カフェンストロールを用い、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) に 1.25 mg/L となるように添加し、暗所、25℃で加水分解試験が実施された。

推定半減期は、pH 7 では 124 日、pH 9 では 2.84 日であった。いずれの緩衝液においても、主要分解物 B が同定され、その量は、30 日間インキュベーション後の pH 7 緩衝液中に平均 13.4% TAR、pH 9 緩衝液では 7 日間インキュベーション後には 81.5% TAR であった。B は試験期間中にそれ以上の分解は見られなかった。(参照 19、20)

(2) 水中光分解試験 (自然水、蒸留水)

非標識カフェンストロールを自然水 (河川水: 岩手県 北上川、東京都 荒川、岐阜県 長良川) 及び滅菌蒸留水に 0.1 mg/L となるように添加し、蛍光ケミカルランプ (光強度: 試験開始時 6.5~6.9 W/m²、試験終了時 3.7~4.1 W/m²、波長: 300~400 nm) を用いた水中光分解試験が実施された。

推定半減期は自然水では 10.7~19.1 日、滅菌蒸留水では 17.1 日 (東京、春の太陽光換算で各々 7.3~13.0 日、11.6 日) であった。分解物として B が検出された。

[ben-¹⁴C]カフェンストロールまたは[tri3-¹⁴C]カフェンストロールを自然水 (河川水: 英国、pH 8.2) 及び滅菌蒸留水にそれぞれ 1.25 mg/L となるように添加し、約 25℃で 36 時間キセノン光照射 (波長範囲 300~400 nm、平均光強度は自然水で 56.0 W/m²、蒸留水で 55.3 W/m²) する水中光分解試験が実施された。

推定半減期は自然水で 24.5 時間、滅菌蒸留水で 18.2 時間 (東京、春の太陽光換算で各々 7.36 日、5.17 日) であった。

[ben-¹⁴C]カフェンストロールは光照射により揮発性成分 (主として CO₂) が、蒸留水及び自然水中で 36 時間後に 6.5% TAR 及び 1.4% TAR 生成した。36 時間後、親化合物は 24~25% TAR が残存し、B を含む多数の分解物が同定された。いずれも、10% TAR を超える分解物は見られなかった。

[tri3-¹⁴C]カフェンストロールは、36 時間後の蒸留水中で 20% TAR、自然水中で 60% TAR が残存した。[ben-¹⁴C]カフェンストロールを用いて実施された試験と比べて分解物数が少数であった。主たる分解物は極性成分及び PT5 (極性化合物) であり、極性成分は自然水中で最大 41.4% TAR に達し、その後減衰した。PT5 は蒸留水中及び自然水中で、66.3% TAR 及び 20.4% TAR 同定された。その他 B 及びヒドロキシル化された B を含むトリメチルフェニルスルホニルトリアゾール構造を有する少量分解物が多数検出された。(参照 21、22)

5. 土壤残留試験

(1) 水田（湛水）条件

火山灰・壤土（栃木）及び沖積・壤土（岡山）を用いて、カフェンストロール、分解物 B 及び N を分析対象化合物とした土壤残留試験（容器内及び圃場）が実施された。推定半減期は表 4 に示されている。（参照 23）

表 4 土壤残留試験成績（推定半減期）

| 試験 | 濃度* | 土壤 | カフェンストロール | カフェンストロール+分解物 (B、N) |
|-------|-------------|--------|-----------|---------------------|
| 容器内試験 | 0.3 mg/kg | 火山灰・壤土 | 13.9 日 | 86.0 日 |
| | | 沖積・壤土 | 8.9 日 | 82.4 日 |
| 圃場試験 | 300 g ai/ha | 火山灰・壤土 | 7 日以内 | 115 日 |
| | | 沖積・壤土 | 7 日以内 | 3.2 日 |

※圃場試験で粒剤、容器内試験で純品を使用

(2) 畑地条件

カフェンストロール及び分解物 B を分析対象化合物とし、火山灰・砂壤土（栃木）及び洪積・砂壤土（福岡）を用いた土壤残留試験（圃場）と火山灰・壤土（福島）、火山灰・軽埴土（静岡）及び洪積・砂壤土（福岡）を用いた土壤残留試験（容器内）が実施された。推定半減期は表 5 に示されている。（参照 24）

表 5 土壤残留試験成績（推定半減期）

| 試験 | 濃度* | 土壤 | カフェンストロール | カフェンストロール+B |
|-------|---------------|---------|-----------|-------------|
| 圃場試験 | 2,000 g ai/ha | 火山灰・砂壤土 | 11 日 | 9.4 日 |
| | | 洪積・砂壤土 | 4 日 | 3.7 日 |
| 容器内試験 | 2.0 mg/kg | 火山灰・壤土 | 11 日 | 24.3 日 |
| | | 火山灰・軽埴土 | 15 日 | 48.2 日 |
| | | 洪積・砂壤土 | 18 日 | 140 日 |

※圃場試験で水和剤、容器内試験で純品を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻を用いて、カフェンストロール、代謝物 B、D 及び G を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されており、全て定量限界未満であった。（参照 25~27）

(2) 魚介類における最大推定残留値

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

(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"> 尿比重上昇 CPK 活性低下 肝細胞好酸化 | <ul style="list-style-type: none"> 振戦 肺気管支起始部褐色/暗赤色 肝細胞好酸化 |
| 90 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> 後肢の運動失調 体重増加抑制 食餌効率低下 尿潜血反応陽性 肺気管支起始部褐色/暗赤色 肺炎症性細胞浸潤 肺胞マクロファージ増加 神経線維の変性（延髄、胸・腰髄、腰髄背根、坐骨神経、腓骨神経） | <ul style="list-style-type: none"> 後肢の運動失調 食餌効率低下 赤血球 ChE 活性低下 神経線維の変性（延髄、胸・腰髄、腰髄背根、坐骨神経、腓骨神経） |
| 30 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> Hb、Ht 及び RBC 減少 α_2-Glob 分画の増加 胆管上皮細胞脂肪滴増加 | <ul style="list-style-type: none"> Hb、Ht 及び RBC 減少 胆管上皮細胞脂肪滴増加 肺炎症性細胞浸潤 肺胞マクロファージ増加 |
| 10 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> 赤血球 ChE 活性低下 | 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"> ・ 摂餌量減少 ・ T.Chol 減少 ・ PL 減少 ・ 肝絶対及び比重量減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率低下 |
| 400 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 赤血球 ChE 活性低下 ・ 副腎、脾絶対及び比重量減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 赤血球 ChE 活性低下 |
| 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）

1.2. 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 ₁ 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 F₁ 雄で肛門生殖突起間距離短縮等、1,000 ppm 以上投与群 F₁ 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、F₂ 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、F₁ 雄：3.20 mg/kg 体重/日、F₁ 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、F₁ 雄：65.8 mg/kg 体重/日、F₁ 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 ₁ | | 親：F ₁ 、児：F ₂ | |
|-----|-----------|---|--|---|--|
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 親動物 | 5,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・妊娠期間短縮 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肛門生殖突起間距離短縮 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・尿道下裂 ・妊娠期間短縮 ・出産児数減少 |

| | | | | | |
|-------------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--|
| | 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・膣口間距離短縮 ・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 阻害剤フィゾスチグミンの 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 IC₅₀ 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、フィゾスチグミンの 100 分の 1 以下であった。(参照 65)

表 24 ChE 活性に対する IC₅₀ 値

| | カフェンストロール | プロポキスル | フィゾスチグミン |
|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 脳 | 2.52×10^{-5} | 1.54×10^{-6} | 7.29×10^{-8} |
| 赤血球 | 2.73×10^{-5} | 1.37×10^{-6} | 2.69×10^{-7} |
| 血漿 | 1.40×10^{-7} | 2.00×10^{-5} | 9.22×10^{-7} |

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 LD₅₀ はラットの雌雄で 2,000 mg/kg 体重超、吸入 LC₅₀ 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 LD₅₀ 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 LD₅₀ 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 LD₅₀ 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 LD₅₀ 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。

表 26 各試験における無毒性量及び最小毒性量

| 動物種 | 試験 | 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 | 雄：11.4 雌：— | 雄：45.8 雌：3.2 | 雄：体重増加抑制及び摂餌量 減少等 雌：体重増加抑制 |
| | 90 日間亜急性神経 毒性試験 | 雄：6.76 雌：7.74 | 雄：54.7 雌：61.9 | 雌雄：食餌効率低下 (神経毒性は認められない) |
| | 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験 | 雄：0.44 雌：0.53 | 雄：14.3 雌：17.7 | 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない) |
| | 2 世代繁殖試験 | 親動物及び児動物 P 雄：2.25 P 雌：2.61 F ₁ 雄：3.20 F ₁ 雌：3.48 繁殖能 P 雄：46.8 P 雌：53.4 F ₁ 雄：65.8 F ₁ 雌：73.2 | 親動物及び児動物 P 雄：46.8 P 雌：53.4 F ₁ 雄：65.8 F ₁ 雌：73.2 繁殖能 P 雄：253 P 雌：289 F ₁ 雄：355 F ₁ 雌：389 | 親動物 雄雌：空腸絨毛上皮空胞化 等 児動物 雌雄：体重増加抑制等 |
| | 発生毒性試験 | 母動物：40 胎児：1,000 | 母動物：200 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) |
| マウス | 90 日間亜急性 毒性試験 | 雄：27.6 雌：3.2 | 雄：285 雌：32.9 | 雄：赤血球 ChE 活性低下 雌：Ht、RBC 減少等 |
| | 18 ヶ月間 発がん性試験 | 雄：11.1 雌：10.0 | 雄：108 雌：107 | 雌雄：赤血球 ChE 活性低下 (発がん性は認められない) |
| ウサギ | 発生毒性試験 | 母動物：100 胎児：500 | 母動物：500 胎児：— | 母動物：流産、死亡等 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 | 雄：— 雌：10 | 雄：10 雌：30 | 雄：赤血球 ChE 活性低下 雌：胆管上皮細胞脂肪滴増加 等 |
| | 1 年間慢性 毒性試験 | 雄：10 雌：0.3 | 雄：30 雌：10 | 雄：肝小葉間胆管上皮脂肪滴 増加 雌：Hb、Ht、RBC 減少 |

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示した。

—：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験及びイヌを用いた90日間亜急性毒性試験において、無毒性量が設定出来なかったが、より長期でかつより低用量の濃度を設定した毒性試験において無毒性量が得られていることから、ラット及びイヌについての無毒性量は得られていると考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の0.3 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0.003 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

| | |
|--------------|------------------|
| ADI | 0.003 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性試験 |
| (動物種) | イヌ |
| (期間) | 1年間 |
| (投与方法) | カプセル経口 |
| (無毒性量) | 0.3 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

| 記号 | 略称 | 化学名 |
|----|--------------|---|
| B | CHM-03 | 3-(2,4,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,4-トリアゾール |
| C | CHM-03 N-G | 3-(2,4,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,4-トリアゾール-1-イル-β-D-グルコピラノシドウロン酸 |
| D | CHM-14 | 3-(2,6-ジメチル-4-ヒドロキシメチルフェニルスルホニル)-1,2,4-トリアゾール |
| E | CHM-14 O-G | 3,5-ジメチル-4-(1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)-ベンジル-β-D-グルコピラノシドウロン酸 |
| F | CHM-16 | 3-(4-カルボキシ-2,6-ジメチルフェニルスルホニル)-1,2,4-トリアゾール |
| G | CHM-33 | 2-アミノ-3-[3-(2,4,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-プロピオン酸 |
| H | CHM-37 | 2-ヒドロキシ-3-[3-(2,4,6-トリメチルフェニルスルホ)-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-プロピオン酸 |
| I | CHM-30 | 1-β-D-グルコピラノシル-3-(2,4,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,4-トリアゾール |
| J | CHM-32 | 3-(2,4,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,4-トリアゾール-1-イル-酢酸 |
| K | CHM-14 O-GLU | 3,5-ジメチル-4-(1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)-ベンジル-β-D-グルコピラノシド |
| L | CHM-14 ALA | 2-アミノ-3-[3-(2,6-ジメチル-4-ヒドロキシメチルフェニルスルホニル)-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-プロピオン酸 |
| M | CHM-14 LAC | 2-ヒドロキシ-3-[3-(2,6-ジメチル-4-ヒドロキシメチルフェニルスルホニル)-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-プロピオン酸 |
| N | CHM-11 | 1-メチル-3-(2,4,6-トリメチルフェニルスルホニル)-1,2,4-トリアゾール |
| | 1 | (原体混在物) |
| | 2 | (原体混在物) |
| | 3 | (原体混在物) |

<別紙 2 : 検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|------------------|----------------------|
| A/G 比 | アルブミン/グロブリン比 |
| ai | 有効成分量 |
| BCF | 生物濃縮係数 |
| ChE | コリンエステラーゼ |
| C _{max} | 最高濃度 |
| CMC | カルボキシメチルセルロース |
| CPK | クレアチンホスホキナーゼ |
| FFA | 遊離脂肪酸 |
| Glob | グロブリン |
| GPT | グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ |
| Hb | ヘモグロビン (血色素量) |
| Ht | ヘマトリット値 |
| IC ₅₀ | (酵素) 活性の 50% 抑制濃度 |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| PEC | 環境中予測濃度 |
| PHI | 最終使用から収穫までの日数 |
| PL | リン脂質 |
| RBC | 赤血球数 |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| TAR | 総投与 (処理) 放射能 |
| T.Chol | 総コレステロール |
| T _{max} | 最高濃度到達時間 |
| TP | 総蛋白質 |
| TRR | 総残留放射能 |

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

| 作物名 実施年 | 試験 圃場数 | 使用量 (g ai/ha) 処理方法 | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値 (mg/kg) | | | |
|----------------------|-----------|--------------------------|-----------|------------|-------------|--------|-----------|--------|
| | | | | | 公的分析機関 | | 社内分析機関 | |
| | | | | | カフェンストロール | | カフェンストロール | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| 水稻* (玄米) 1993年 | 1 | 300 ^G 散布 | 1 | 126 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | 1 | | 1 | 78 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| 水稻 (稲わら) 1993年 | 1 | | 1 | 126 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | 1 | | 1 | 78 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 水稻* (玄米) 1993年 | 1 | 300 ^F 散布 | 1 | 102 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | 1 | | 1 | 116 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| 水稻 (稲わら) 1993年 | 1 | | 1 | 102 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | 1 | | 1 | 116 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 水稻 (玄米) 1995年 | 1 | 210 ^J 投げ入れ | 1 | 83 | | | <0.005 | <0.005 |
| | 1 | | 1 | 114 | | | <0.005 | <0.005 |
| 水稻 (稲わら) 1995年 | 1 | | 1 | 83 | | | <0.01 | <0.01 |
| | 1 | | 1 | 114 | | | <0.01 | <0.01 |

- ・ G : CH-907 粒剤 ダイムロン 5.0% + イマゾスルフロン 0.3% + カフェンストロール 1.0%
- ・ F : フロアブル剤 カフェンストロール 50% + ピラゾスルフロンエチル 3.5%
- ・ J : ジャンボ剤 ダイムロン 9.0% + カフェンストロール 4.2% + ペンスルフロンメチル 1.5%
- ・ 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値に < を付して記載した。
- ・ 玄米 (*) で代謝物 B、D 及び G が測定されたが、いずれも定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。

<参照>

- 1 食品安全委員会に対し意見を求められた案件／清涼飲料水：
(URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-20.pdf>)
- 2 7月1日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項：第3回食品安全委員会資料
(URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyousiryoku.pdf>)
- 3 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第1回食品安全委員会農薬専門調査会資料6
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryoku6.pdf>)
- 4 第1回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html>)
- 5 第6回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html>)
- 6 第22回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html>)
- 7 農薬抄録カフェンストロール（除草剤）：株式会社エス・ディー・エス バイオテック、2007年、未公表
- 8 CH-900の生体内動態に関する検討（第1報）ラットおよびイヌにおける吸収・排泄：中外製薬（株）、1994年、未公表
- 9 CH-900の生体内動態に関する検討（第4報）ラットにおける尿・胆汁・糞中排泄：中外製薬（株）、1995年、未公表
- 10 CH-900の生体内動態に関する検討（第2報）ラットにおける分布ならびに胎児移行：中外製薬（株）、1994年、未公表
- 11 CH-900の生体内動態に関する検討（第5報）ラットにおける組織内分布：中外製薬（株）、1995年、未公表
- 12 CH-900の生体内動態に関する検討（第3報）ラットおよびイヌにおける代謝：中外製薬（株）、1994年、未公表
- 13 CH-900の生体内動態に関する検討（第6報）ラットにおける尿中および糞中代謝物：中外製薬（株）、1995年、未公表
- 14 CH-900の水稻における吸収・移行および分布試験：（株）三菱化成安全科学研究所、1994年、未公表
- 15 CH-900の水稻における代謝試験：中外製薬（株）、1994年、未公表
- 16 CH-900の土壌における運命試験（湛水試験）：中外製薬（株）、1995年、未公表
- 17 CH-900の土壌における運命試験（芝生用）：（株）三菱化学安全科学研究所、1994年、未公表
- 18 CH-900の土壌吸着試験：中外製薬（株）、1995年、未公表
- 19 CH-900の加水分解試験：中外製薬（株）、1995年、未公表
- 20 カフェンストロール 実験室条件下における加水分解：Huntingdon Life Sciences Ltd.（英）、2005年、未公表

- 21 CH-900 の水中光分解性試験：中外製薬（株）、1995年、未公表
- 22 カフェンストロール 水中光分解：Huntingdon Life Sciences Ltd.（英）、2006年、未公表
- 23 カフェンストロールの土壌残留試験成績：中外製薬（株）、1994年、未公表
- 24 カフェンストロールの土壌残留試験成績：（株）三菱化成安全科学研究所、1994年、未公表
- 25 カフェンストロールの作物壌残留試験成績：（財）残留農薬研究所、1994年、未公表
- 26 カフェンストロールの作物壌残留試験成績：中外製薬（株）、1994年、未公表
- 27 カフェンストロールの作物壌残留試験成績：永光化成（株）、1996年、未公表
- 28 CH-900 の生体の機能に及ぼす影響に関する試験：（財）残留農薬研究所、1994年、未公表
- 29 CH-900 のラットを用いた経口投与による急性毒性試験（GLP 対応）：（株）三菱化成安全科学研究所、1991年、未公表
- 30 CH-900 のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1993年、未公表
- 31 CH-900 のラットを用いた経皮投与による急性毒性試験（GLP 対応）：（株）三菱化成安全科学研究所、1993年、未公表
- 32 CH-900 のラットを用いた全身吸入暴露による急性毒性試験（GLP 対応）：（株）三菱化成安全科学研究所、1993年、未公表
- 33 CH-900 のニワトリにおける急性遅発性神経毒性試験（GLP 対応）：Pharmaco-LSR Ltd.（英）、1993年、未公表
- 34 CH-900 不純物 A のラットを用いた経口投与による急性毒性試験（GLP 対応）：（株）三菱化成安全科学研究所、1993年、未公表
- 35 CH-900 不純物 B のラットを用いた経口投与による急性毒性試験（GLP 対応）：（株）三菱化成安全科学研究所、1994年、未公表
- 36 CH-900 不純物 C のラットを用いた経口投与による急性毒性試験（GLP 対応）：（株）三菱化成安全科学研究所、1994年、未公表
- 37 CHM-03 のラットを用いた経口投与による急性毒性試験（GLP 対応）：（株）三菱化成安全科学研究所、1993年、未公表
- 38 CHM-11 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1994年、未公表
- 39 CHM-33 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1994年、未公表
- 40 CH-900 のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験（GLP 対応）：（株）三菱化成安全科学研究所、1993年、未公表
- 41 CH-900 のウサギを用いた眼一次刺激性試験（GLP 対応）：（株）三菱化成安全科学研究所、1993年、未公表
- 42 CH-900 のモルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：（株）三菱化成安全科学研究所、1993年、未公表

- 43 カフェンストロールのモルモットにおける皮膚感作性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1997 年、未公表
- 44 CH-900 のラットを用いた混餌法による 13 週間亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化成安全科学研究所、1992 年、未公表
- 45 CH-900 のマウスにおける 13 週間亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1993 年、未公表
- 46 CH-900 のイヌにおける 13 週間亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 中外製薬(株)、1994 年、未公表
- 47 カフェンストロールのラットにおける 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : (株) 化合物安全性研究所、2004 年、未公表
- 48 CH-900 のイヌにおける 12 ヶ月間慢性経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 中外製薬(株)、1994 年、未公表
- 49 CH-900 のラットを用いた混餌法による慢性毒性・発癌性併用試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化成安全科学研究所、1994 年、未公表
- 50 CH-900 のマウスにおける 18 ヶ月間経口発癌性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1994 年、未公表
- 51 CH-900 のラットを用いた繁殖試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化成安全科学研究所、1994 年、未公表
- 52 CH-900 のラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化成安全科学研究所、1992 年、未公表
- 53 CH-900 のウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化成安全科学研究所、1992 年、未公表
- 54 CH-900 の Rec-assay (GLP 対応) : 中外製薬(株)、1994 年、未公表
- 55 CH-900 の微生物復帰変異試験 (GLP 対応) : 中外製薬(株)、1990 年、未公表
- 56 CH-900 の染色体異常試験 (GLP 対応) : 中外製薬(株)、1992 年、未公表
- 57 カフェンストロール マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Safepharm Laboratories Limited (英)、2003 年、未公表
- 58 CH-900 不純物 A の細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化成安全科学研究所、1993 年、未公表
- 59 CH-900 不純物 B の細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化成安全科学研究所、1994 年、未公表
- 60 CH-900 不純物 C の細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化成安全科学研究所、1994 年、未公表
- 61 CHM-03 の細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化成安全科学研究所、1993 年、未公表
- 62 CHM-11 の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1994 年、未公表
- 63 CHM-33 の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1994 年、未公表

- 64 CH-900 のラットを用いたコリンエステラーゼ活性検討試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化成安全科学研究所、1992 年、未公表
- 65 カフェンストロールのマウスにおける脳、赤血球ならびに血漿のコリンエステラーゼ活性抑制作用の比較 : (財) 残留農薬研究所、1996 年、未公表
- 66 CH-900 の反復投与による毒性の回復性についての検討 (GLP 対応) : 中外製薬 (株)、1994 年、未公表
- 67 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-cafenstrole_190806.pdf)
- 68 第 202 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai202/index.html>)
- 69 第 15 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai15/index.html)
- 70 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
- 71 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
- 72 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
- 73 カフェンストロールの土壌吸着試験 : 保土ヶ谷コントラクトラボ (株)、2007 年、未公表
- 74 第 33 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai33/index.html)
- 75 食品健康影響評価に係る追加資料の提出 (食安基発第 0109002 号)